202412763

(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 202412763 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112128392 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/337 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/29 美國 63/393,714

(71)申請人：美商賽迪拉治療股份有限公司 (美國) CEDILLA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：柯曼 路易斯 克萊爾 KIRMAN, LOUISE CLARE (GB)；施瓦茨 卡爾 艾瑞克 SCHWARTZ, CARL ERIC (US)；布萊斯戴爾 托馬斯 P BLAISDELL, THOMAS P. (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：0 共 596 頁

(54)名稱

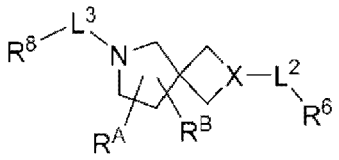
CDK2 抑制劑及使用彼等之方法

(57)摘要

本發明提供用於抑制 CDK2 以及治療 CDK2 相關疾病及病症之化合物、其組合物及使用彼等之方法。

The present disclosure provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of CDK2, and the treatment of CDK2 related diseases and disorders.

特徵化學式：



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

CDK2抑制劑及使用彼等之方法

【英文發明名稱】

CDK2 INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME

【中文】

本發明提供用於抑制CDK2以及治療CDK2相關疾病及病症之化合物、其組合物及使用彼等之方法。

【英文】

The present disclosure provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of CDK2, and the treatment of CDK2 related diseases and disorders.

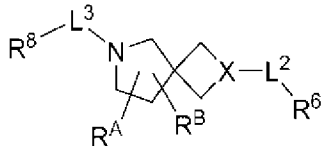
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

CDK2抑制劑及使用彼等之方法

【英文發明名稱】

CDK2 INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於週期蛋白依賴型激酶2 (CDK2)抑制化合物及其抑制CDK2之活性的用途。本發明亦提供包含本文所揭示之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等化合物及組合物治療與CDK2活性相關之各種病症的方法。

【先前技術】

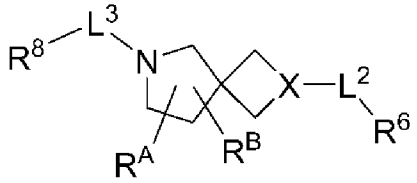
【0002】 已顯示細胞週期調節異常，包括不受控之細胞生長、減弱之細胞分化及異常細胞凋亡係由週期蛋白依賴型激酶(CDK)之過度活性引起。CDK為在與特定週期蛋白搭配物組合時變得有活性的重要絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。存在各種CDK亞型，其在細胞週期期間各自具有不同作用，且在各階段期間具有不同活性水準。已發現CDK1、CDK2、CDK4及CDK6為尤其重要之亞型，此等亞型中之一或多者之過度活性會引起細胞週期之調節異常及各種癌症之出現。細胞週期之S期負責DNA複製且為可能發生異常DNA複製之時期。CDK2/週期蛋白E複合物為細胞週期自G1期過渡至S期所需，且CDK2/週期蛋白A複合物為細胞週期自S期過渡至G2期所需。因此，CDK2/週期蛋白E及/或CDK2/週期蛋白A複合物之選擇性抑制可預防異常DNA複製且可用以治療某些癌症。

【0003】 因此，需要研發能夠抑制CDK2/週期蛋白複合物之活性的

化合物及其醫藥組合物，以用於預防及治療CDK2相關疾病或病症。

【發明內容】

【0004】 本發明係至少部分基於鑑別結合及抑制週期蛋白依賴型激酶2 (CDK2)及/或CDK2/週期蛋白複合物之化合物及使用其治療與CDK2活性相關之疾病的方法。本文揭示一種根據式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



I

其中各變數如本文所定義及描述。

【0005】 本發明之化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與CDK2活性相關的各種疾病、病症或病況。此類疾病、病症或病狀包括本文所描述之彼等疾病、病症或病狀。

【實施方式】

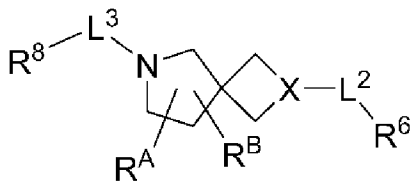
相關申請案之交叉引用

【0006】 本申請案主張2022年7月29日申請之美國臨時申請案第63/393,714號之優先權益，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

1.本發明化合物之一般描述：

【0007】 本發明提供能夠抑制週期蛋白依賴型激酶2 (CDK2)及/或CDK2/週期蛋白複合物的化合物。

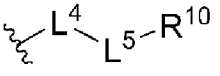
【0008】 在某些實施例中，本發明提供CDK2活性之抑制劑。在一些實施例中，CDK2之抑制劑包括式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為N或CR^B；

R^A為  ；

各R^B獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或鹵素；

L^2為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-C(S)-、$-C(R)_2-$、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-；

R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^7之例項取代；

R^7之各例項獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、

$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

L^3為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3之0至4個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-C(R)_2-$、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-NRC(O)NR-或$-Cy^2-$；

L^4為視情況經取代之伸苯基、視情況經取代之二價5-6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或視情況經取代之二價8-10員雙環伸雜芳基環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；

L^5為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^5之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、$-C(R)_2-$、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-C(S)-、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、$-Cy^2-$或-NRC(O)NR-；

R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

R^9之各例項獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之飽和或不飽和C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

R^{10}為氫或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

各Cy^1獨立地為視情況經取代及選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；

各-Cy^2-獨立地為視情況經取代及選自以下之二價環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環伸碳環基、伸苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環伸雜環基環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；及

各R獨立地為氫、鹵素或視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經

取代之苯基、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和碳環、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環(具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、視情況經取代之5-6員雜芳環(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、相同氮原子或碳原子上之兩個R基團與該氮原子或碳原子一起形成視情況經取代之3-7員飽和、部分不飽和或雜芳環(具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或該相同氮原子上之兩個R基團與該氮原子一起形成視情況經取代之5員至12員飽和或部分不飽和雙環，其為視情況橋連雙環或螺環(除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0009】 CDK2之過度表現與細胞週期之異常調節相關。週期蛋白E/CDK2複合物在G1/S過渡、組蛋白生物合成及中心體複製之調節中發揮重要作用。週期蛋白D/Cdk4/6及週期蛋白E/Cdk2對視網膜母細胞瘤(Rb)之進行性磷酸化釋放G1轉錄因子E2F，且促進進入S期。S期早期的週期蛋白A/CDK2活化促進內源性受質磷酸化，從而准許DNA複製及E2F之不活化，從而使S期完成。(Asghar等人, Nat. Rev. Drug. Discov. 2015; 14(2)：130-146)。

【0010】 用於CDK2之調節性週期蛋白—週期蛋白E常常過度表現於癌症中。週期蛋白E擴增或過度表現一直與乳癌之不良結果相關。(Keyomarsi等人, Cyclin E and survival in patients with breast cancer. N Engl J Med. (2002) 347:1566-75)。週期蛋白E2 (CCNE2)過度表現與乳癌細胞之內分泌抗性相關，且已報導CDK2抑制使耐他莫昔芬(tamoxifen)細胞及CCNE2過度表現細胞的他莫昔芬或CDK4抑制劑敏感性恢復。(Caldon等人, Mol. Cancer Ther. (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu等人, Cancer Res. (2016) 76: 2301-2313)。亦報導週期蛋白E擴增導致HER2+乳

癌之曲妥珠單抗(trastuzumab)耐藥性。(Scaltriti等人, Proc Natl Acad Sci. (2011) 108: 3761-6)。亦報導週期蛋白E過度表現在一定程度上引起基底細胞型及三陰性乳癌(TNBC)以及發炎性乳癌。(Elsawaf & Sinn, Breast Care (2011) 6:273-278; Alexander等人, Oncotarget (2017) 8: 14897-14911.)

【0011】週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現亦與卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌及其他癌症之不良結果相關。(Nakayama等人, Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, Cancer (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam等人, Clin Cancer Res (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung等人, Clin. Cancer Res. (2017) 23:1862-1874; Ayhan等人, Modern Pathology (2017) 30: 297-303; Ooi等人, Hum Pathol. (2017) 61: 58-67; Noske等人, Oncotarget (2017) 8: 14794-14805)。

【0012】此項技術中仍需要CDK抑制劑，尤其選擇性CDK2抑制劑，其可用於治療癌症或其他增生性疾病或病況。詳言之，CDK2抑制劑可用於治療CCNE1或CCNE2擴增之腫瘤。

2.化合物及定義：

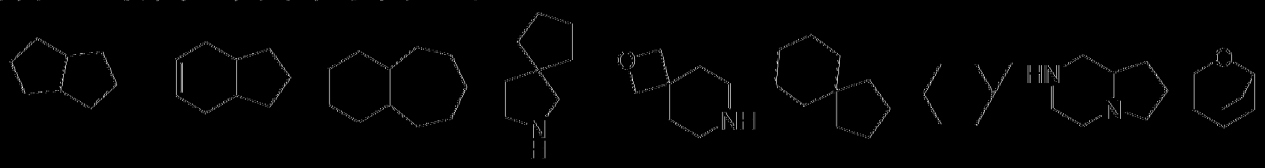
【0013】本發明之化合物包括在本文中通常所描述且藉由本文所揭示之類別、子類及物種進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第101版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books,

Sausalito: 2005及「March's Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure」, 第8版, 編輯：Smith, M.B., John Wiley & Sons, New York: 2019中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

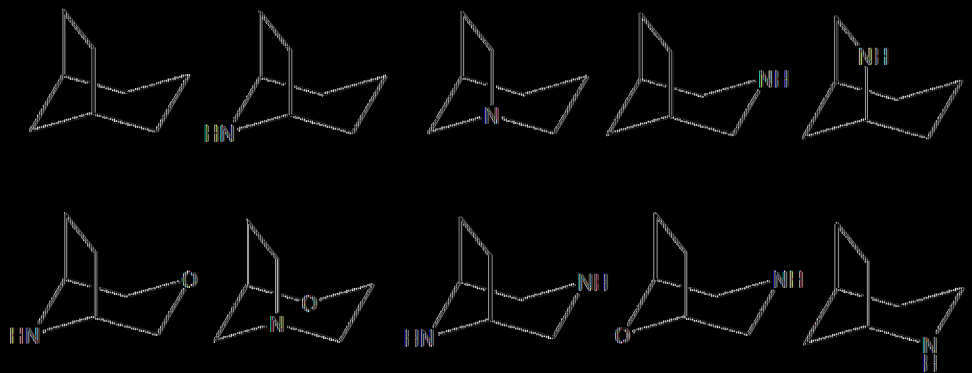
【0014】 如本文所用，術語「脂肪族」或「脂肪族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元的直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族的單環烴或雙環烴(在本文中亦稱作「碳環」、「環脂族基」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另有說明，否則脂族基含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其與分子剩餘部分具有單一連接點。適合脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

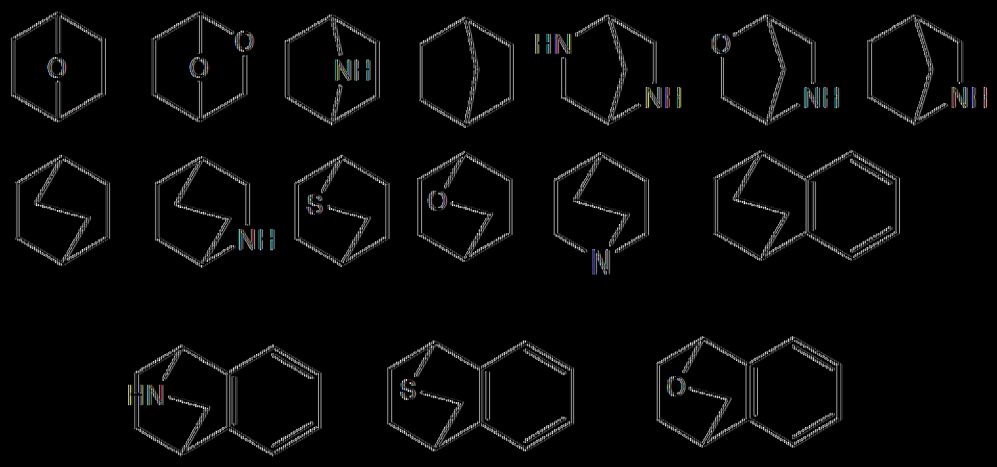
【0015】 如本文所用，術語「雙環」或「雙環系統」係指在環系統的兩個環之間具有一或多個共用原子的飽和或具有一或多個不飽和單元之任何雙環系統，亦即，碳環或雜環基團。因此，該術語包括任何容許環稠合，諸如鄰位稠環或螺環。如本文所用，術語「雜雙環」為需要一或多個雜原子存在於雙環之一個或兩個環中的「雙環」亞群。此類雜原子可存在於環接合點處且視情況經取代，且可選自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包

括氧化形式，諸如碸及磺酸酯)、磷(包括氧化形式，諸如膦酸酯及磷酸酯)、硼等。在一典實施例中，雙環其團具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。如本文所用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵的任何雙環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和。如IUPAC所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之末分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為與三個或更多個骨架原子(除氫以外)鍵合之環系統之任何骨架原子。在一典實施例中，橋連雙環其團具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。此類橋聯雙環其團已在此項技術中熟知且包括在下文中闡述之其團，其中各其團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子之其餘部分。橋接雙環其團及螺環其團在「雙環」其團之範疇內。除非另外規定，否則橋連雙環其團視情況經一或多個如關於脂族其闡述之取代其取代。另外或替代地，橋連雙環其團之任何可取代氮視情況經取代。例示性雙環包括：



[0016] 例示性橋連雙環包括：





[0017] 術語「低碳數烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。

[0018] 術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

[0019] 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者，包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任一鹼基態氮之四級銨化形式；或雜環中之氧、硫、氮、磷或矽原子。

[0020] 如本文所用，術語「不飽和」意指部分具有一或多個不飽和單元。

[0021] 如本文所用，術語「二價C_{1-8}(或C_{1-6})飽和或不飽和直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

[0022] 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係聚亞甲基，亦即$-(CH_2)_n-$，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈係其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之取代基。

[0023] 術語「伸烯基」係指二價烯基其團。經取代之伸烯基鏈為

含有至少一個雙鍵且一或多個氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之取代基。

【0024】 術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

【0025】 單獨使用或如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大部分的一部分使用之術語「芳基」係指具有總共4至14個環成員之單環或雙環系統，其中系統中之至少一個環為芳族環且其中系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，其包括(但不限於)苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似者，其可含有一或多個取代基。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環融合至一或多個非芳族環中之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0026】 單獨或作為較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環狀陣列中共用之π電子；且除碳原子以外具有一至五個雜原子的基團。在「雜芳基」之情形下的術語「雜原子」尤其包括但不限於氮、氧或硫且包括氮或硫之任何氧化形式及鹽基態氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、吲哚吩基、嘌呤基、唑啶基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或點在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、

異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、呔啡基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹啡基、咔唑基、吖啶基、啡啡基、啡噻啡基、啡噁啡基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁啡-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環的。雜芳基環可包括一或多個側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代基。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0027】如本文所用，術語「雜環(heterocycle/heterocyclic ring)」及「雜環基(heterocyclyl/heterocyclic radical)」可互換使用，且係指穩定的5員至7員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個、較佳1至4個如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0至3個選自氧、硫及氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中。

【0028】雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至所提供化合物，從而產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌啡基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呯基、噁氮呯基、噻氮呯基、味啉基及哌啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或

多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、吭烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環、橋連雙環或螺環的。雜環可包括一或多個側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代基。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基基團，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0029】 如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。如本文所定義，術語「部分不飽和」意欲包涵具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括芳基或雜芳基部分。

【0030】 如本文所描述，本發明之化合物可含有「經取代」部分。一般而言，術語「經取代」意謂指定部分中之一或多個氫經適合取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之一或多個可取代位置處具有適合之取代基，且當任何給定結構中之一個以上位置經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基的組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的彼等組合。如本文所用之術語「穩定」係指在經歷容許產生、偵測其，且在某些實施例中，回收、純化其且將其用於本文所揭示之目的中之一或多者的條件時不實質上改變之化合物。

【0031】 「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-6}R°$；$-(CH_2)_{0-6}OR°$；$-O(CH_2)_{0-6}R°$、$-O-(CH_2)_{0-6}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-6}CH(OR°)_2$；$-(CH_2)_{0-6}SR°$；$-(CH_2)_{0-6}Ph$，其Ph可經R°取代；$-(CH_2)_{0-46}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其Ph可經R°取代；-CH=CHPh，其Ph可經R°取代；$-(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其吡啶基可經R°取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-6}N(R°)_2$；$-(CH_2)_{0-6}N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)C(S)R°$；-

$(CH_2)_{0-6}N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)C(S)NR°_2$；$-(CH_2)_{0-6}N(R°)C(O)OR°$；$-N(R°)N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)N(R°)C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-6}C(O)R°$；$-C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-6}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-6}C(O)SR°$；$-(CH_2)_{0-6}C(O)OSiR°_3$；$-(CH_2)_{0-6}OC(O)R°$；$-OC(O)(CH_2)_{0-6}SR°$、$-(CH_2)_{0-6}SC(O)R°$；$-(CH_2)_{0-6}C(O)NR°_2$；$-C(S)NR°_2$；$-C(S)SR°$；$-SC(S)SR°$、$-(CH_2)_{0-6}OC(O)NR°_2$；$-C(O)N(OR°)R°$；$-C(O)C(O)R°$；$-C(O)CH_2C(O)R°$；$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-6}SSR°$；$-(CH_2)_{0-6}S(O)_2R°$；$-(CH_2)_{0-6}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-6}OS(O)_2R°$；$-S(O)_2NR°_2$；$-(CH_2)_{0-6}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；$-N(R°)S(O)_2R°$；$-N(OR°)R°$；$-C(NH)NR°_2$；$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-P(O)(OR°)_2$；$-OP(O)(R°)OR°$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$SiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$，其中各R°可如下文所定義經取代且獨立地為氫、飽和或不飽和C_{1-6}脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-至6-員雜芳環)、3員至6員飽和、部分不飽和或芳基環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、8員至12員飽和、部分不飽和或芳基雙環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，或不管以上定義如何，R°之兩次獨立出現，與其一或多個插入原子一起形成3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單或雙環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其可如下文所定義經取代。

【0032】 R°(或由兩個獨立出現之R°與其插入原子連在一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$；-O(鹵基$R^•$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SR^•$、-

$(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、$-NO_2$、$-SiR^\bullet_3$、$-OSiR^\bullet_3$、$-C(O)SR^\bullet$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)OR^\bullet$或$-SSR^\bullet$，其中各$R^\bullet$未經取代、經一或多個甲基、$-CO_2H$、側氧基或羥基取代，或其中「鹵基」之前經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或5至6員飽和、部分不飽和或芳基環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，且該「鹵基$R^\bullet$」可進一步經羥基、胺基或C_{1-4}烷氧基取代。R°之飽和碳原子上的適合二價取代基包括=O及=S。

【0033】「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中各單獨出現之R^*選自氫、可如下文所定義之經取代之C_{1-6}脂肪族及未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。結合於「視情況經取代」之基團之鄰近可取代碳的適合二價取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中R^*在每次出現時選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂肪族基團，或未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0034】R^*之脂肪族基團上的適合之取代基包括鹵素、$-R^\bullet$、$-$(鹵基$R^\bullet$)、$-OH$、$-OR^\bullet$、$-O$(鹵基$R^\bullet$)、$-CN$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$或$-NO_2$，其中各$R^\bullet$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或5員至6員飽和、部分不飽和環或芳環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0035】「視情況經取代」之基團的可取代氮上的適合之取代基包括-$R^{\dagger}$、-$NR^{\dagger}_2$、-C(O)$R^{\dagger}$、-C(O)$OR^{\dagger}$、-C(O)C(O)$R^{\dagger}$、-$C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、-$S(O)_2R^{\dagger}$、-$S(O)_2NR^{\dagger}_2$、-$C(S)NR^{\dagger}_2$、-$C(NH)NR^{\dagger}_2$或-$N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各$R^{\dagger}$獨立地為氫、可以如下文所定義經取代之$C_{1-6}$脂肪族基、未經取代之-OPh或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環(具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子)，或與以上定義無關，兩個獨立出現之$R^{\dagger}$與其一或多個插入原子共同形成3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環(具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子)。

【0036】$R^{\dagger}$之脂族基上之適合之取代基獨立地為鹵素、-$R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2，其中各$R^{\bullet}$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或5員至6員飽和、部分不飽和環或芳環(具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0037】如本文所用，術語「所提供化合物」或「本發明之化合物」係指本文所闡述之任何屬、亞屬及/或種。

【0038】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為吾人所熟知。舉例而言，S. M.Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細地描述醫藥學上可接受的鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼的鹽。醫藥學上

可接受之無毒酸加成鹽之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)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、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、乙烷磺酸鹽、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-乙烷磺酸鹽、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、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、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、戊酸鹽及其類似鹽。

【0039】 來源於適合的鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似者。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用抗衡離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根形成的無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0040】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如鏡像異構、非鏡像異構及幾何異構(或構形異構))形式；舉例而言，對各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構、非鏡像

異構及幾何異構(或構形異構)混合物係在本發明之範疇內。除非另外陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。此外，除非另外說明，否則本文所述之結構亦意欲包括僅在一或多個同位素富集原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由^{13}C-或^{14}C富集之碳置換的具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具、用作生物分析中之探針或用作根據本發明之治療劑。

【0041】 如本文所用，術語「抑制劑」定義為以可量測親和力結合於及/或抑制CDK2的化合物。在某些實施例中，當在適當分析中進行量測時，抑制劑具有小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之IC_{50}及/或結合常數。

【0042】 如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳地哺乳動物且最佳地人類。

【0043】 術語「醫藥學上可接受的載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配的化合物的藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

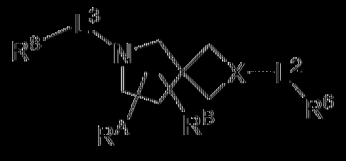
【0044】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明之化合物之任何

無機鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與至接受者後即能夠直接或間接提供本發明之化合物或其抑制活性或降解活性代謝物或殘餘物。

[0045] 如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂亦為CDK2蛋白或其突變體之抑制劑的其代謝物或殘餘物。

3.描述例示性實施例：

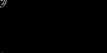
[0046] 在某些實施例中，本發明提供CDK2活性之抑制劑。在一些實施例中，CDK2之抑制劑包括式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為N或CR^B；

R^A為  ；

各R^B獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或鹵素；

L^2為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-C(S)-、$-C(R)_2-$、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-；

R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙

環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^7之例項取代；

R^7之各例項獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-N(R)C(NR)NR_2、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

L^3為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3之0至4個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-NRC(O)NR-或-Cy^2-；

L^4為視情況經取代之伸苯基、視情況經取代之二價5-6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或視情況經取代之二價8-10員雙環伸雜芳基環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；

L^5為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^5之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-$C(R)_2$-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-Cy^2-或-NRC(O)NR-；

R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至

12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

R^9之各例項獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之飽和或不飽和C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

R^{10}為氫或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

各Cy^1獨立地為視情況經取代及選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環雜芳族環(具有1至4

個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)；

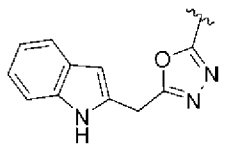
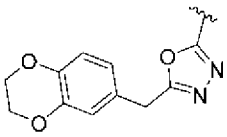
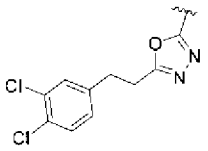
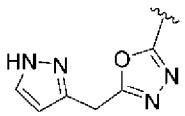
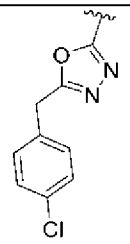
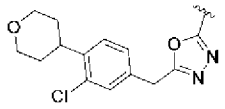
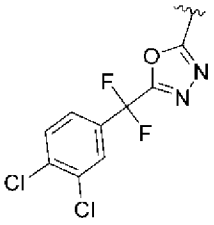
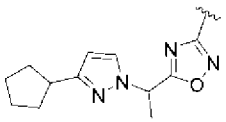
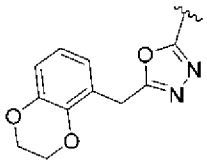
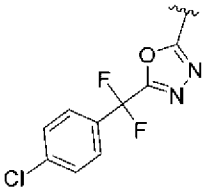
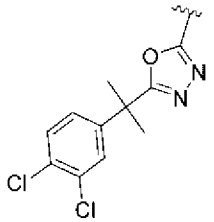
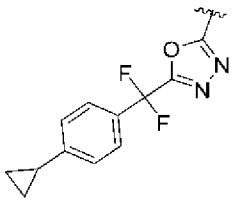
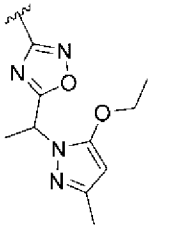
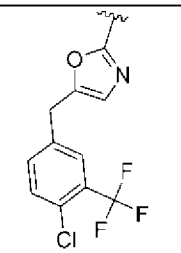
各Cy^2獨立地為視情況經取代及選自以下之二價環其：3員至8員飽和或部分不飽和單環伸碳環其、伸苯其、3員至8員飽和或部分不飽和單環伸雜環其環(具有1至2個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環伸雜芳其環(具有1至4個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)；及

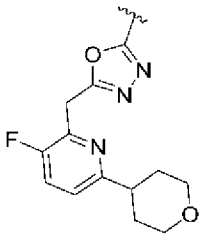
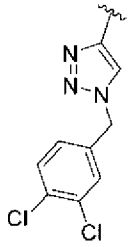
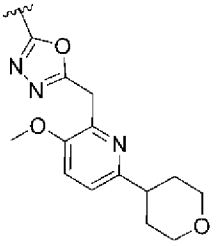
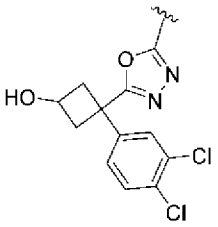
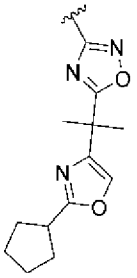
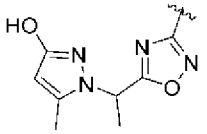
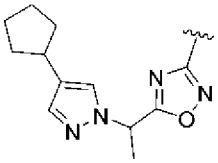
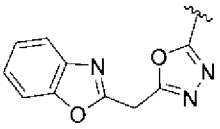
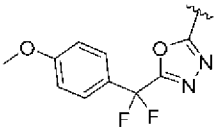
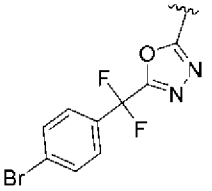
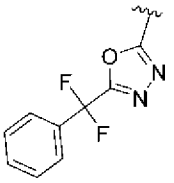
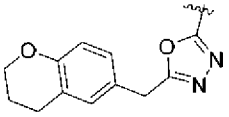
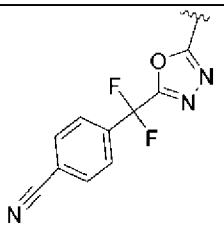
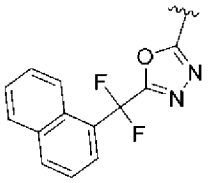
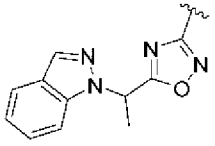
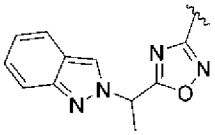
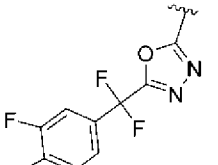
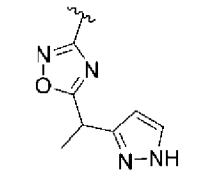
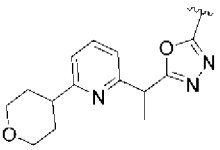
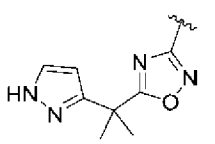
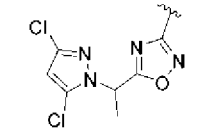
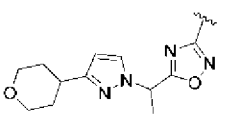
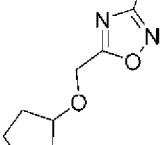
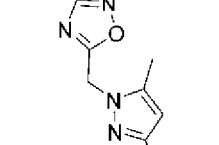
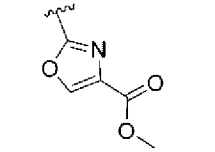
各R獨立地為氫、鹵素或視情況經取代之C_{1-6}脂肪族其團、視情況經取代之苯其、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和碳環、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環(具有1-2個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)、視情況經取代之5-6員雜芳環(具有1-4個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)、相同氫原子或碳原子上之兩個R其團與該氫原子或碳原子一起形成視情況經取代之3-7員飽和、部分不飽和或雜芳環(具有0-3個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)或該相同氫原子上之兩個R其團與該氫原子一起形成視情況經取代之5員至12員飽和或部分不飽和雙環，其為視情況橋連雙環或螺環(除該氫以外，具有0至3個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子)。

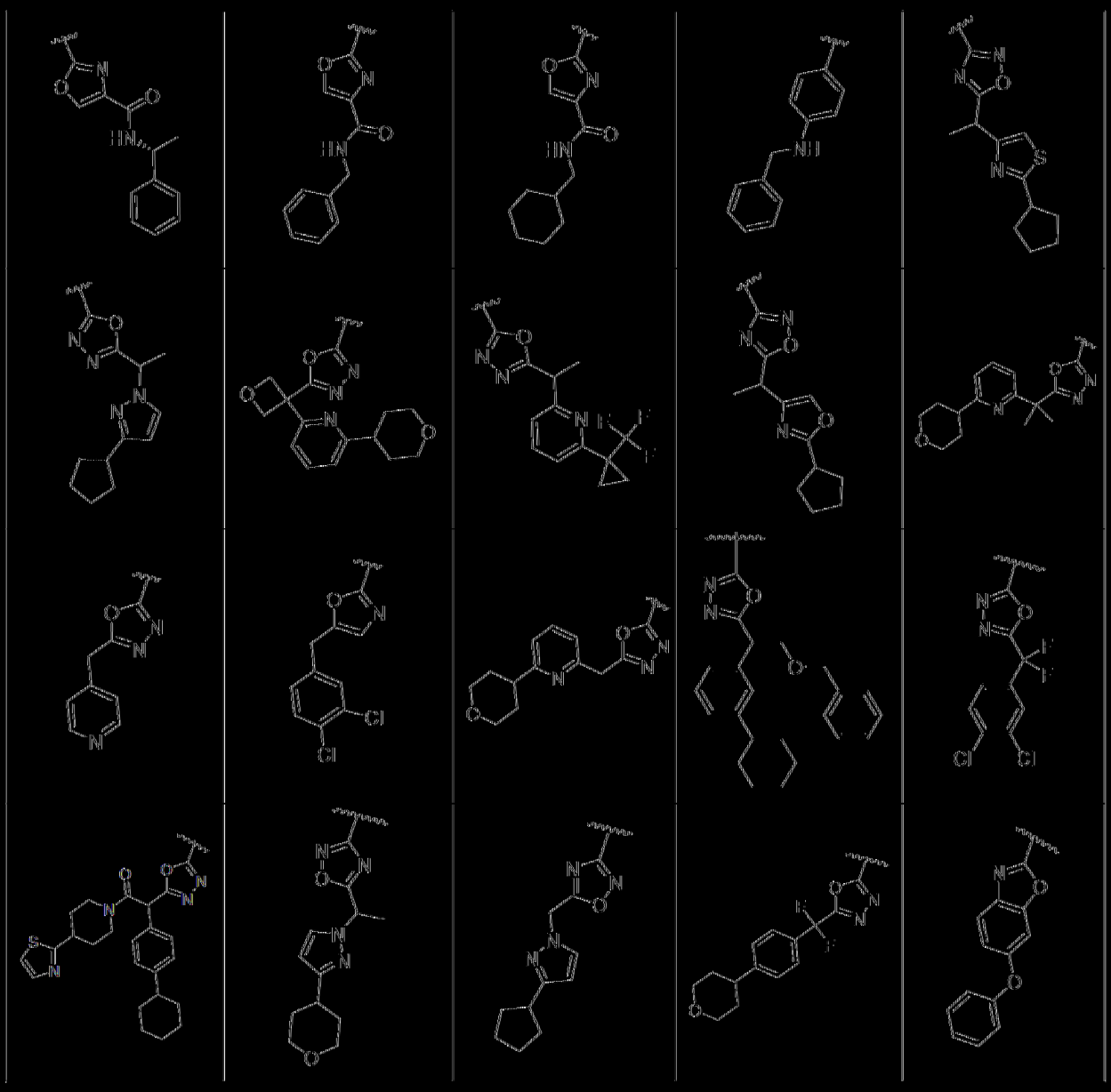
[0047] 如上文一般所定義，X為N或CR^B。在一些實施例中，X為N。在一些實施例中，X為CR^B。在一些實施例中，X為CH。

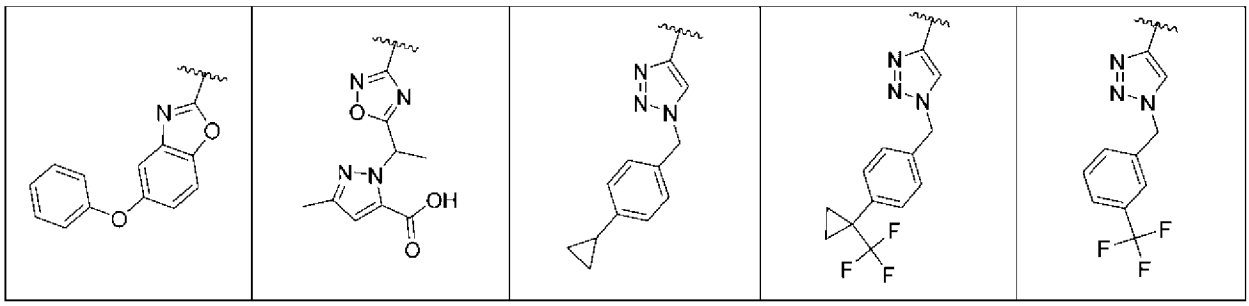
[0048] 如上文大體上定義，R^為 。在一些實施例中，R^係選自下表1。在一些實施例中，R^係選自下表8之化合物中所描繪之化合物。

表1：例示性R^A取代基





【0049】 如上文一般所定義，R^B為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或鹵素。在一些實施例中，R^B係氫。在一些實施例中，R^B為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或鹵素。在一些實施例中，R^B為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團。在一些實施例中，R^B為視情況經取代之甲基。在一些實施例中，R^B為甲基。在一些實施例中，R^B為鹵素。在一些實施例中，R^B為F。在一些實施例中，R^B係選自下**表8**之化合物中所描繪之化合物。

【0050】 在一些實施例中，R^A及R^B經偕位連接至該相同碳。

【0051】 如上文一般所定義，L^4為視情況經取代之伸苯基、視情況經取代之二價5-6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或視情況經取代之二價8-10員雙環伸雜芳基環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

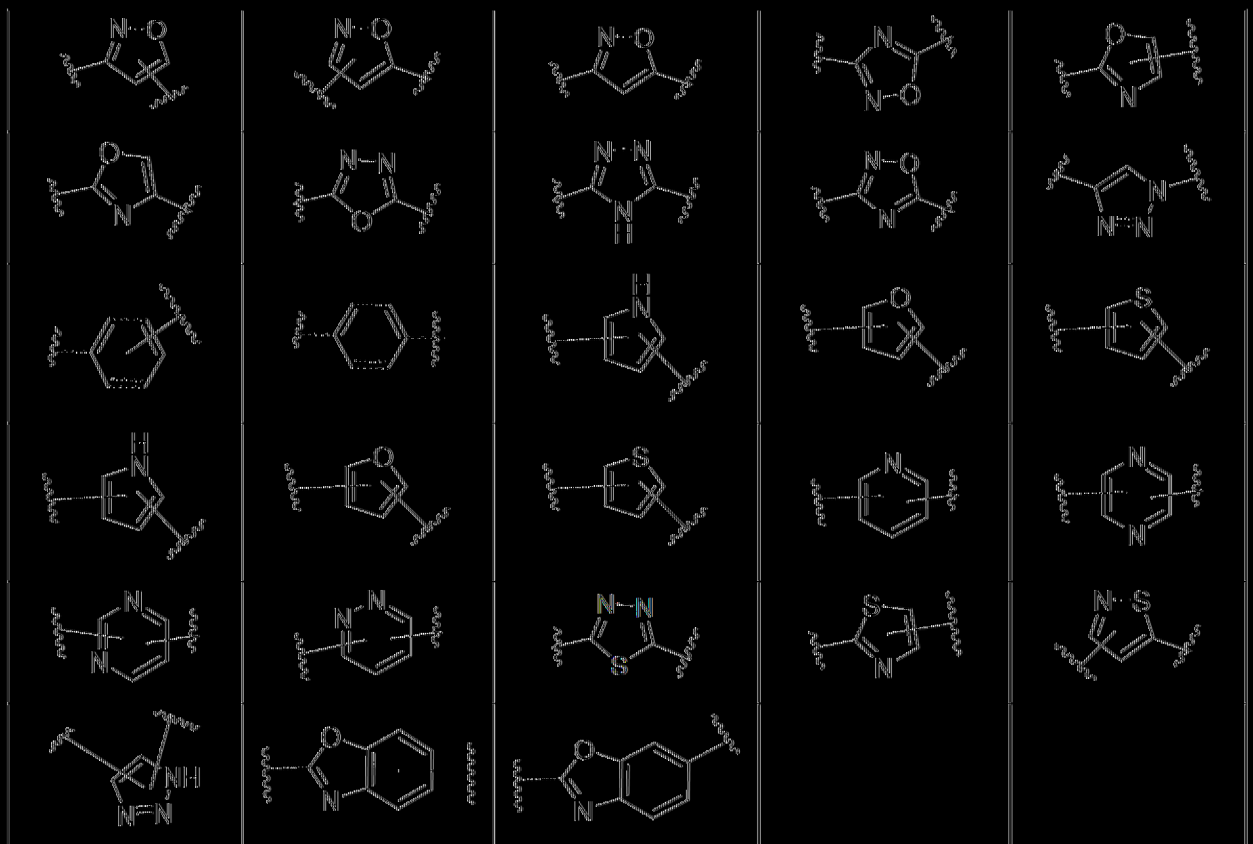
【0052】 在一些實施例中，L^4為視情況經取代之伸苯基。在一些實施例中，L^4為視情況經取代之二價5員至6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在某些實施例中，L^4為視情況經取代之5員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在某些實施例中，L^4為視情況經取代之6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，L^4為視情況經取代之二價8員至10員雙環伸雜芳基環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0053】 在一些實施例中，L^4為伸異噁唑基、伸噁二唑基、1,2,4-

㗁唑基、㗁唑啉基、1,3,4-㗁㗁唑基、4H-1,2,4-㗁唑基、1,2,3-㗁唑基、㗁苯基、㗁吡咯基、㗁呋喃基、㗁噻吩基、㗁吡啶基、㗁吡啡基、㗁嘧啶基、嗪啡基、㗁塞唑基、1,3,4-㗁塞唑基、㗁噻唑基、㗁異噻唑基或苯并[d]㗁唑基。

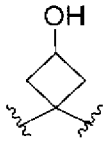
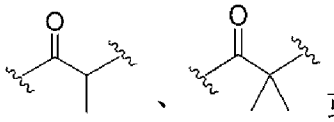
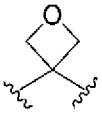
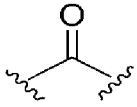
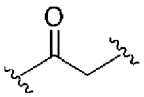
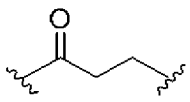
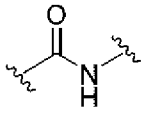
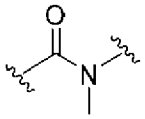
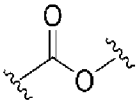
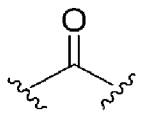
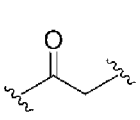
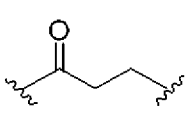
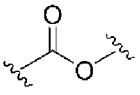
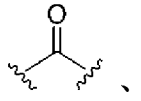
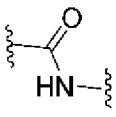
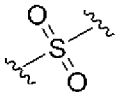
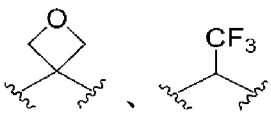
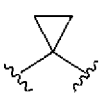
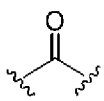
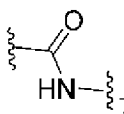
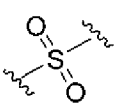
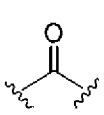
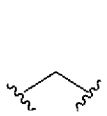
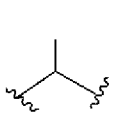
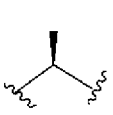
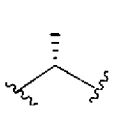
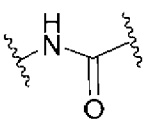
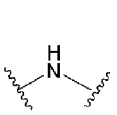
[0054] 在一典實施例中，L^4為下表2之取代基，其中左側之"~"表示$-L^4-L^5-R^{10}$中之"~"(亦即，R^與式I之2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷部分之連接點)且右側之"~"表示L^4在L^5上之連接點。在一典實施例中，L^4係選自下表8之化合物中描繪之後等基團。在一典實施例中，L^4係選自表2中所描繪之後等。

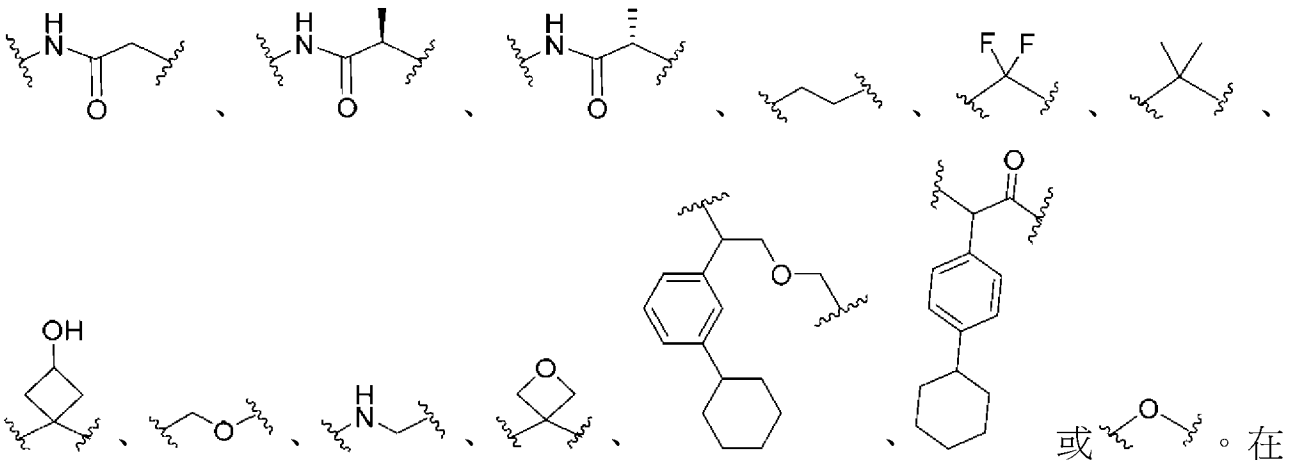
表2：例示性L^4取代基



[0055] 如上文一般所定義，L^5為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^5之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-C(R)$_2$-、-OC(O)-、-C(O)O-、-

C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-Cy^2-或-NRC(O)NR-。在一些實施例中，L^5為共價鍵。在一些實施例中，L^5為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^5之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-$C(R)_2$-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-。

【0056】在一些實施例中，L^5選自由以下組成之群：-CH_2-、-$C(CH_3)H$-、-NH--C(O)-、-NH-、-CH_2CH_2-、-CF_2-、-$C(CH_3)_2$-、-CH_2O-、-OCH_2-、-C(O)O-CH_2-、-C(O)NH-及  。在一些實施例中，L^5為 、  或  。在一些實施例中，L^5為  。  、  、  、  或  。在一些實施例中，L^5為  、  、  或  。在一些實施例中，L^5為  、 、  、  、  或  。在一些實施例中，L^5為  、 、  或  。在一些實施例中，L^5為  、  、  、  、  、  、  、



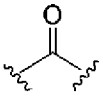
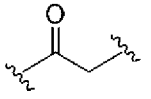
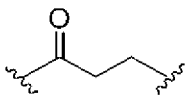
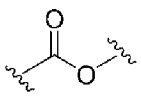
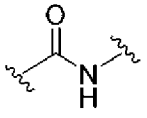
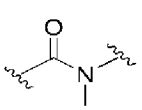
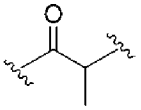
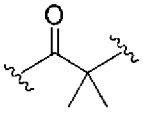
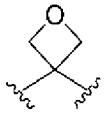
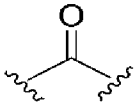
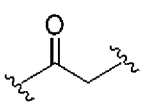
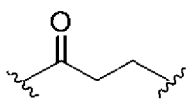
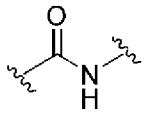
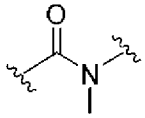
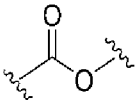
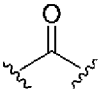
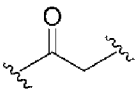
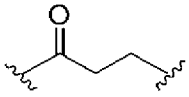
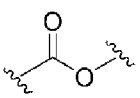
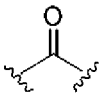
或。在一些實施例中，L^5為以下**表8**之化合物中所描繪之取代基。

【0057】 在一些實施例中，L^5左側之〰表示與L^4之連接點，且L^5右側之〰表示與R^{10}之連接點。

【0058】 如上文一般所定義，L^2為共價鍵、飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-C(S)-、$-C(R)_2-$、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-。

【0059】 在一些實施例中，L^2為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_1烴鏈，其中L^2之0-1個亞甲基單元獨立地經以下取代：-O-、-NR-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或-C(S)-。

【0060】 在一些實施例中，L^2為共價鍵。在一些實施例中，L^2為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈之視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2之0至2個亞甲基單元獨立地經-C(O)O-、-C(O)-或-C(O)NR-置換。在一些實施例中，L^2為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^2之1至2個亞甲基單元獨立地經-C(O)O-、-C(O)-或-C(O)NR-置換。在一些實施例中，L^2為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^2之1個亞甲基單元經-C(O)O-、-C(O)-或-C(O)NR-置換。在一

些實施例中，L^2為飽和的視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈。在一些實施例中，L^2為在單一亞甲基單元上經兩個取代基取代之飽和二價C_{1-4}烴鏈，該等兩個取代基與間插碳原子一起形成3員至7員碳環或雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，L^2為  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，L^2為  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，L^2為  、  、  或  。在一些實施例中，L^2為  或-CH_2-。在一些實施例中，L^2係選自下**表8**之化合物中描繪之彼等基團。

【0061】 如上文大體上所定義，R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中環基視情況經一或多個R^7之例項取代。

【0062】 在一些實施例中，R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團。在一些實施例中，R^6為視情況經取代之甲基、乙基、異丙基或三級丁基。

【0063】 在一些實施例中，R^6為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8

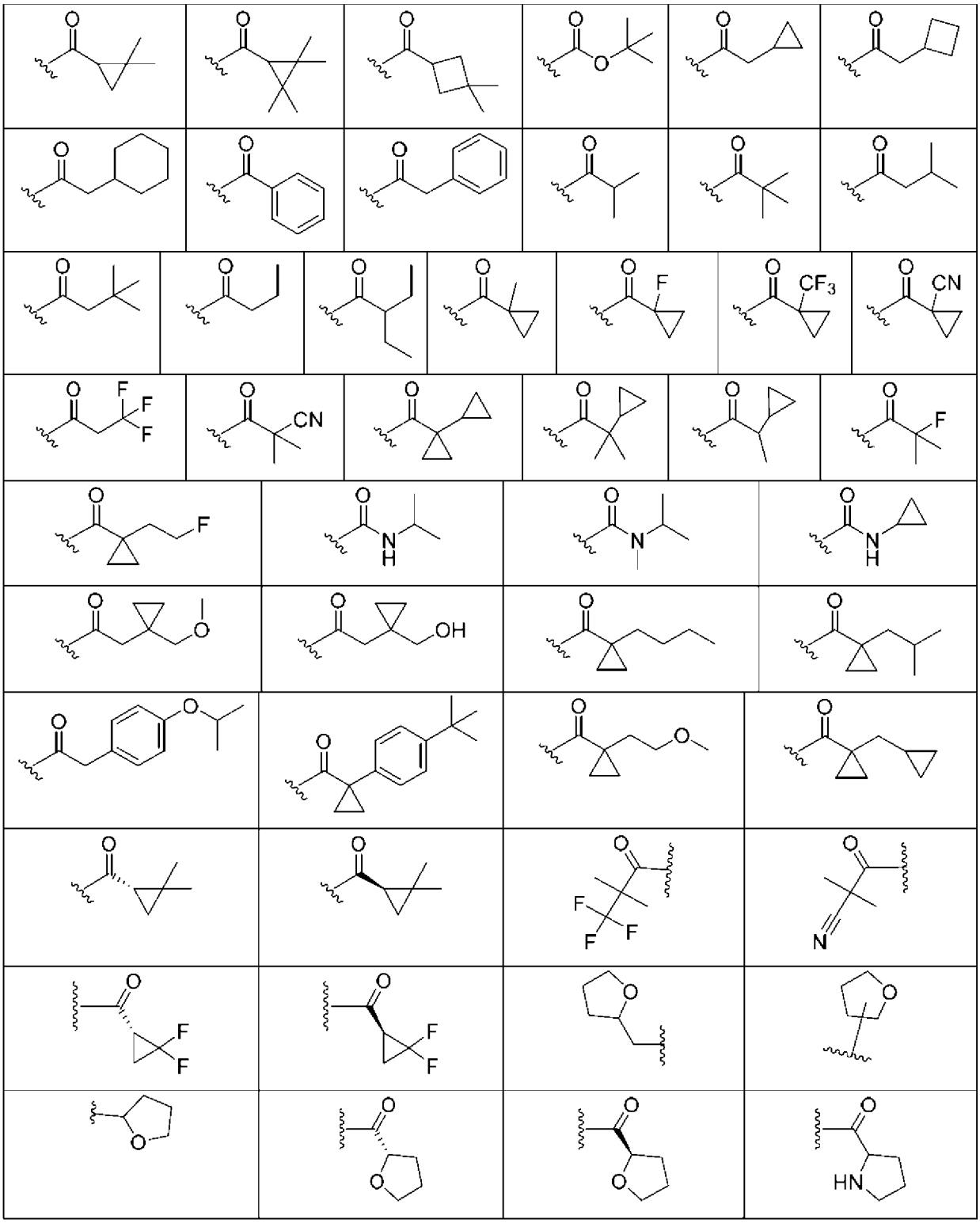
員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中環基視情況經一或多個R^7之例項取代。在一些實施例中，R^6為視情況經一或多個R^7之例項取代之3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，R^6為視情況經一或多個R^7之例項取代之苯基。在一些實施例中，R^6為選自環丙基、環丁基、環己基及苯基之環基，其中環基視情況經一或多個R^7之例項取代。在一些實施例中，R^6為視情況經一或多個R^7之例項取代之環丙基。在一些實施例中，R^6係選自下**表8**之化合物中描繪之彼等基團。

【0064】 如上文一般所定義，R^7之各例項獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1。在一些實施例中，R^7之各例項獨立地為鹵素、-OR、-CN、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1。在一些實施例中，R^7之各例項獨立地為-F、甲基、乙基、異丙基、異丁基、-CN、視情況經取代之苯基、視情況經取代之苯甲基、-CF_3、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2CH_2F、環丙基或-CH_2-(環丙基)。在一些實施例中，R^7之各例項獨立地為C_{1-6}脂肪族基團。

【0065】 在一些實施例中，R^6為經R^7之1個例項取代之環基。在一些實施例中，R^6為經R^7之2個例項取代之環基。在一些實施例中，R^6為經R^7之3個例項取代之環基。在一些實施例中，R^6為經R^7之4個例項取代之環基。在一些實施例中，R^6為經R^7之5個例項取代之環基。

【0066】 在一些實施例中，$-L^2-R^6$為**表3或表4**之取代基。在一些實施例中，$-L^2-R^6$或R^6為**表4**之取代基。在一些實施例中，$-L^2-R^6$係選自下**表8**之化合物中描繪之彼等基團。

表3：例示性-L^2-R^6取代基



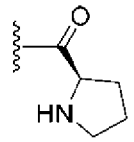
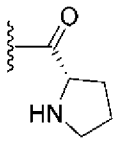
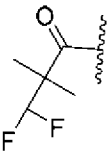
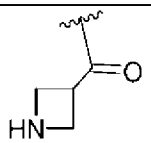
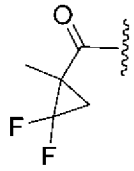
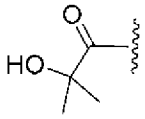
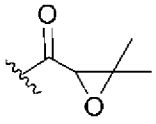
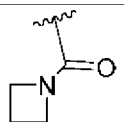
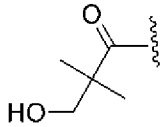
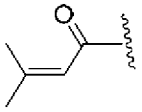
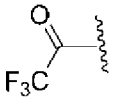
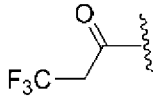
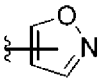
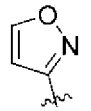
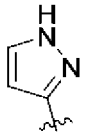
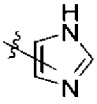
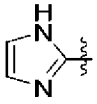
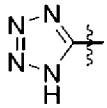
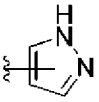
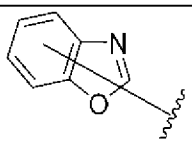
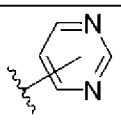
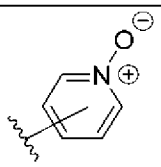
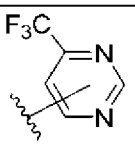
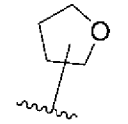
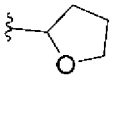
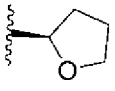
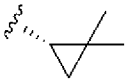
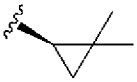
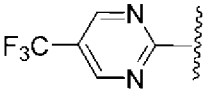
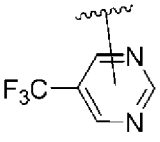
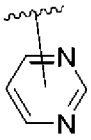
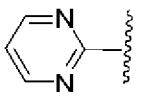
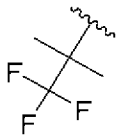
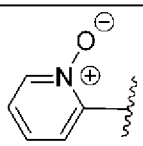
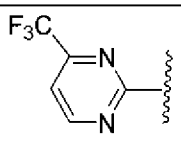
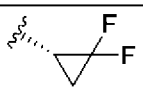
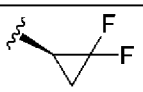
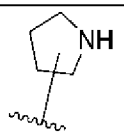
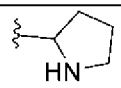
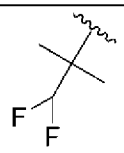
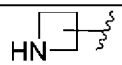
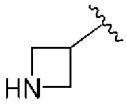
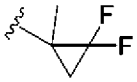
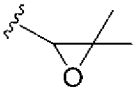
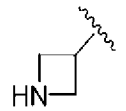
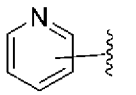
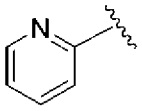
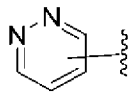
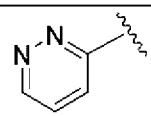
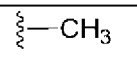
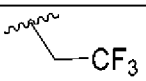
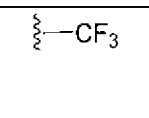
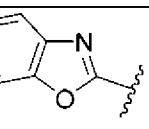
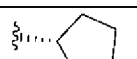
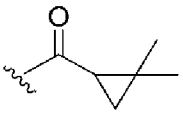
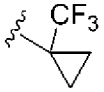
			
			
			
			

表4：例示性-L^2-R^6或R^6取代基

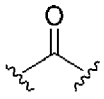
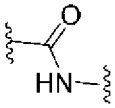
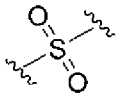
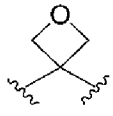
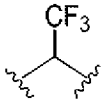
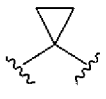
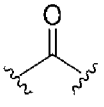
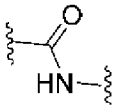
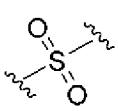
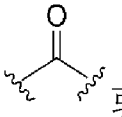
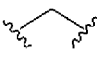
			
			
			
			
			
			

【0067】 在一些實施例中，-L^2-R^6為  。在一些實施例中，L^2為-C(O)-且R^6為經-CF_3取代之環丙基。在一些此等實施例中，R^6為  。

【0068】 如上文一般所定義，L^3為共價鍵、飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3之0-4個亞甲基單元獨立地經以下取代：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-NRC(O)NR-或-Cy^2-。

【0069】 在一些實施例中，L^3為共價鍵。在一些實施例中，L^3為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3之0-

4個亞甲基單元獨立地經以下置換：$-S(O)_2-$、$-C(O)NR-$、$-Cy^2-$或$-C(O)-$。在一些實施例中，L^3為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^3之1-2個亞甲基單元獨立地經$-S(O)_2-$、$-C(O)NR-$、$-Cy^2-$或$-C(O)-$取代。在一些實施例中，L^3為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^3之1個亞甲基單元經$-S(O)_2-$、$-C(O)NR-$或$-C(O)-$置換。在一些實施例中，L^3為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈之視情況經取代之二價C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^3之0至2個亞甲基單元獨立地經$-C(O)O-$或$-C(O)-$置換。在一些實施例中，L^3為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^3之1至2個亞甲基單元獨立地經$-C(O)O-$或$-C(O)-$置換。在一些實施例中，L^3為C_{1-4}伸烷基鏈，其中L^3之1個亞甲基單元經$-C(O)O-$或$-C(O)-$置換。在一些實施例中，L^3為飽和的視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈。在一些實施例中，L^3為在單一亞甲基單元上經兩個取代基取代之飽和二價C_{1-4}烴鏈，該兩個取代基與間插碳原子一起形成3員至7員碳環或雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，L^3為  、 、  、  、  、  或  。在一些實施例中，L^3為  、 、  或  。在一些實施例中，L^3為  或  。在一些實施例中，L^3係選自下**表8**之化合物中描繪之彼等基團。

【0070】 如上文大體上所定義，R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳

族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

【0071】 在一些實施例中，R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中環基視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中環基視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為選自以下之環基：吡唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯啶基、四氫哌喃基、吡啶基、咪唑基、吲哚基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、哌啶基及吲唑基，其中環基視情況經一或多個R^9之例項取代。在一些實施例中，R^8為視情況經一或多個R^9之例項取代之吡唑

基或噻唑基。在一些實施例中，R^8為吡唑基或噻唑基。在一些實施例中，R^8為視情況經一或多個R^9之例項取代之苯基。在一些實施例中，R^8為視情況經一或多個R^9之例項取代之苯基，其中R^9之一個例項為C_{1-6}-Cy^1。在一些實施例中，R^8係選自下**表8**之化合物中所描繪之彼等基團。在一些實施例中，R^8選自以下**表6**。

【0072】 在一些實施例中，R^8為經R^9之1個例項取代之環基。在一些實施例中，R^8為經R^9之2個例項取代之環基。在一些實施例中，R^8為經R^9之3個例項取代之環基。在一些實施例中，R^8為經R^9之4個例項取代之環基。在一些實施例中，R^8為經R^9之5個例項取代之環基。

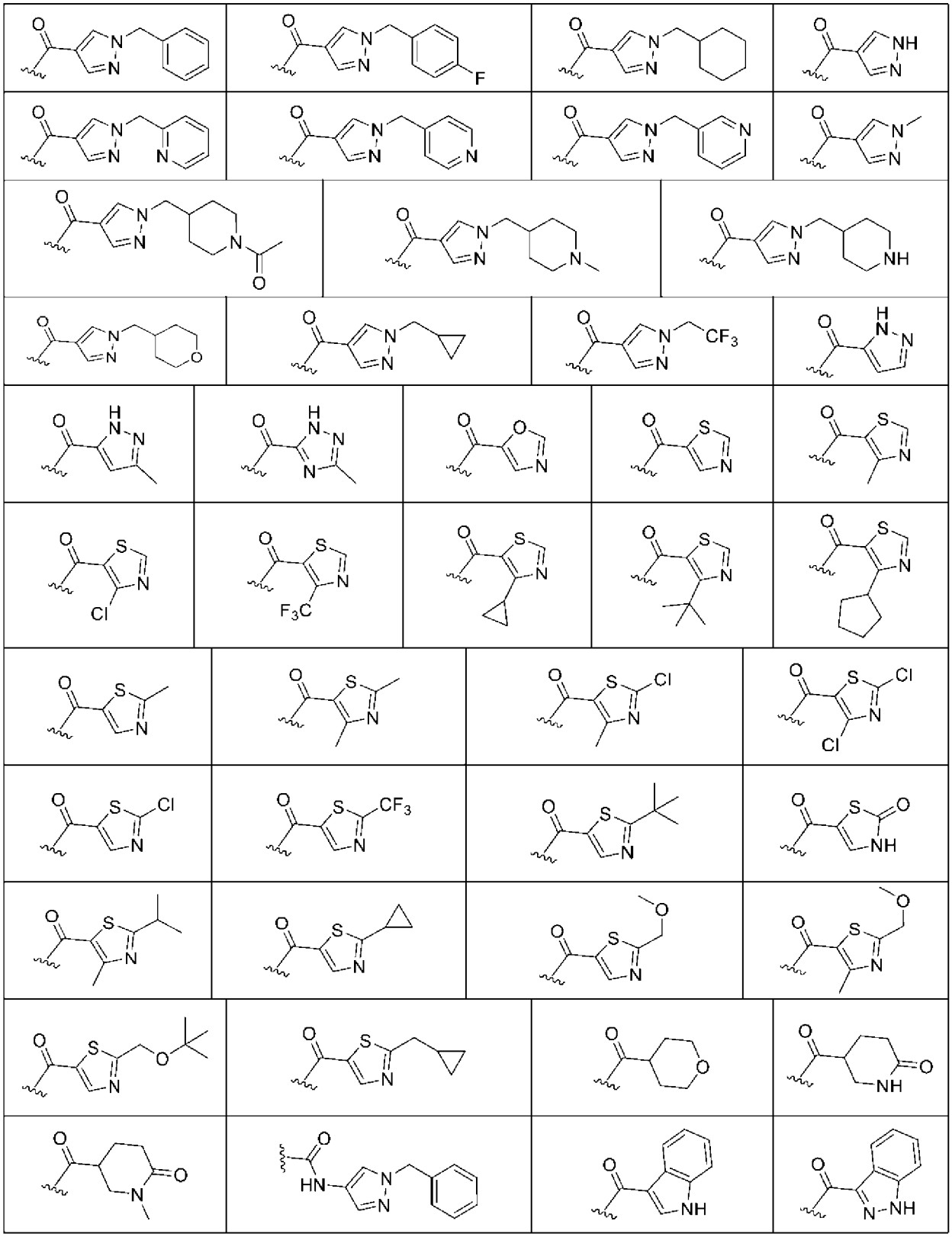
【0073】 如上文一般所定義，R^9之各例項獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1。

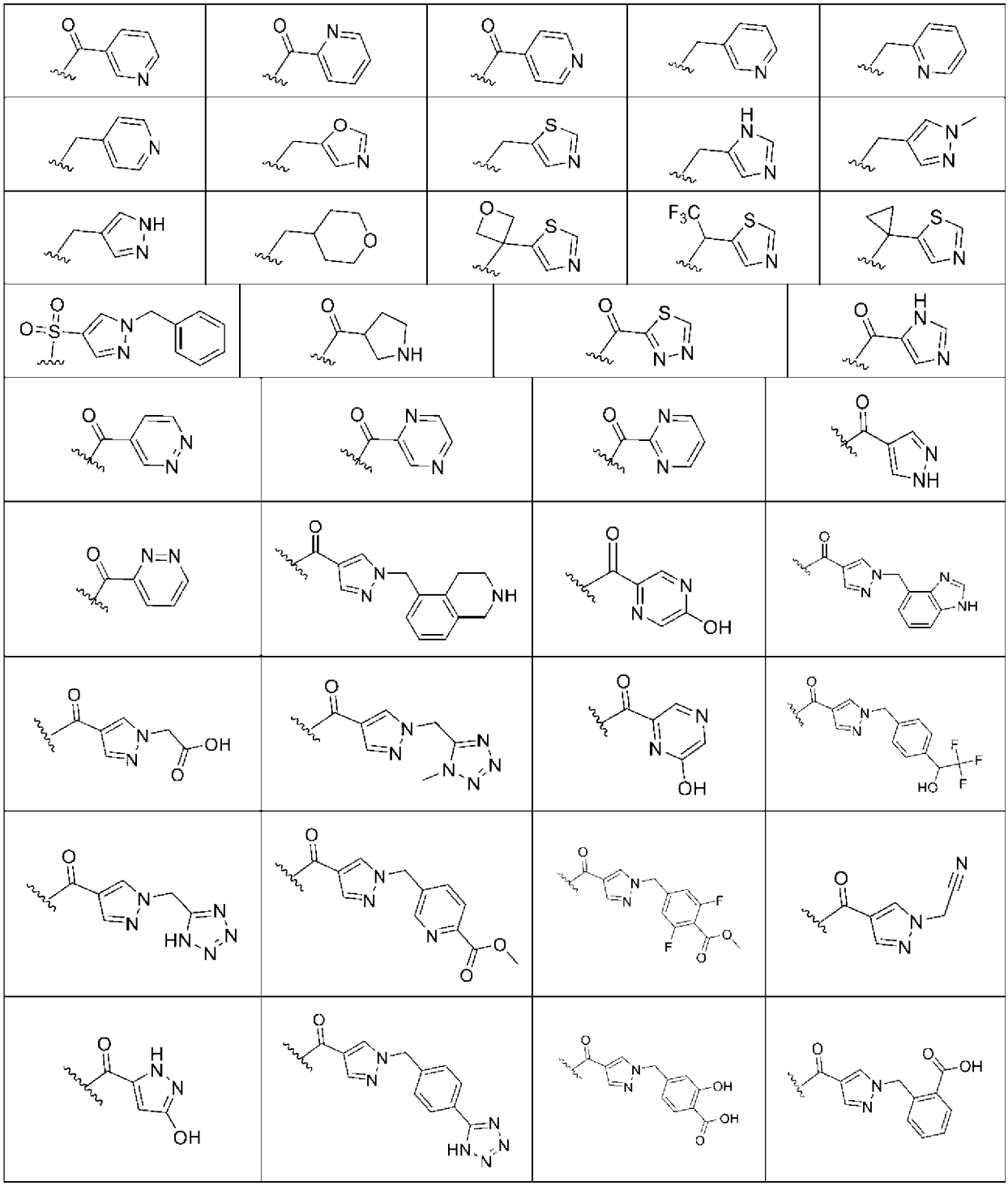
【0074】 在一些實施例中，R^9之各例項獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1。在一些實施例中，R^9之各例項獨立地為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團，其中該Cy^1為視情況經取代之選自苯基、環己基、吡啶基、哌啶基、環丙基或四氫哌喃基之基團。在一些實施例中，R^9為苯甲基。在一些實施例中，R^9之各例項獨立地為鹵素或視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團。在一些實施例中，R^9係選自下**表8**之化合物中所描繪之彼等基團。

【0075】 在一些實施例中，-L^3-R^8為**表5**之取代基。在一些實施例

中，-L^3-R^8或R^8為**表6**之取代基。

表5：例示性-L^3-R^8取代基





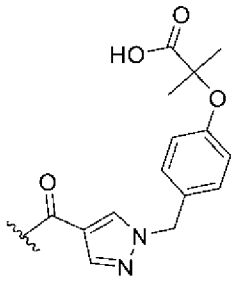
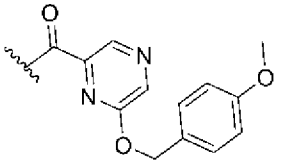
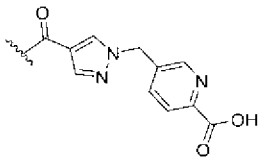
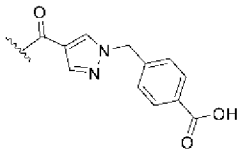
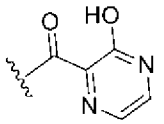
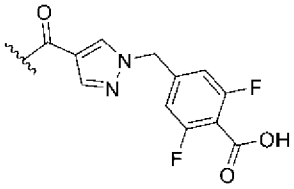
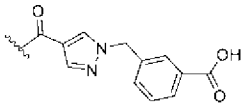
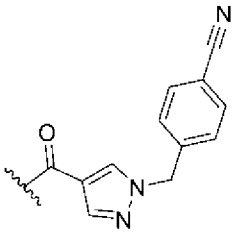
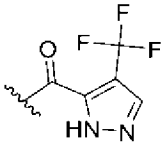
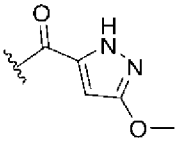
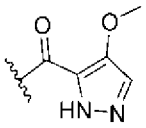
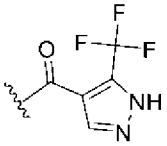
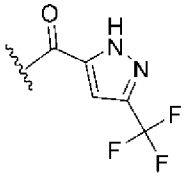
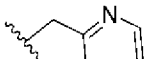
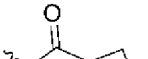
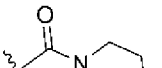
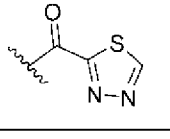
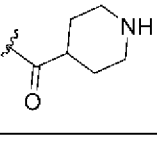
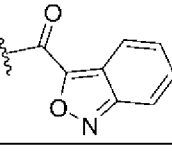
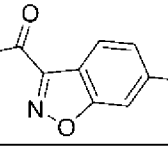
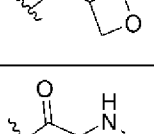
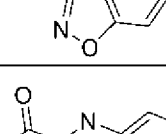
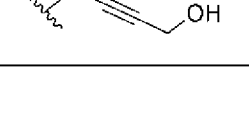
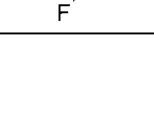
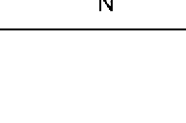
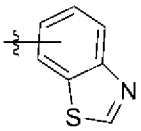
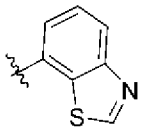
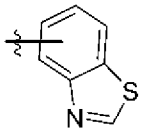
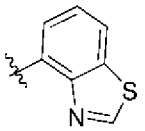
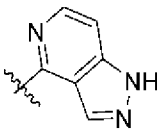
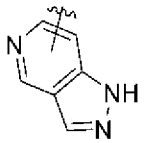
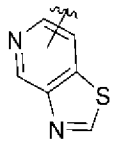
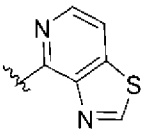
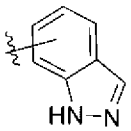
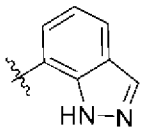
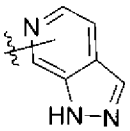
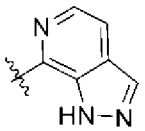
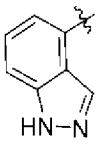
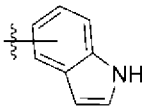
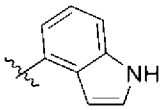
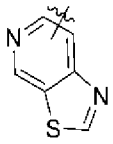
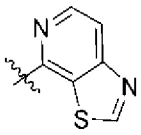
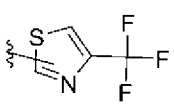
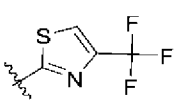
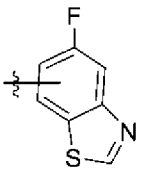
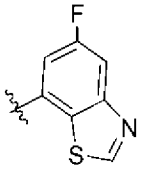
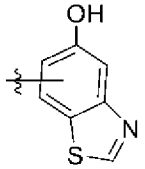
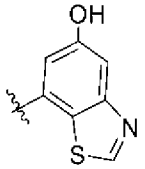
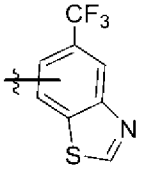
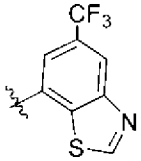
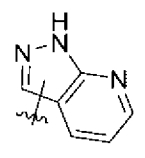
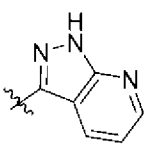
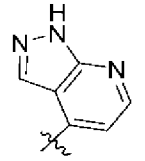
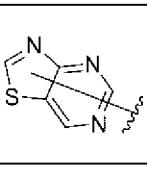
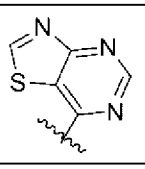
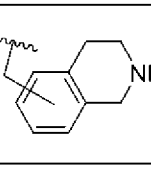
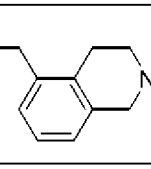
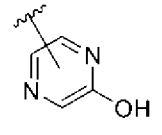
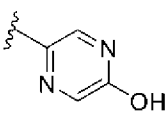
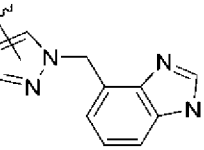
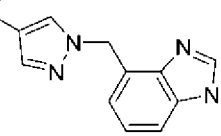
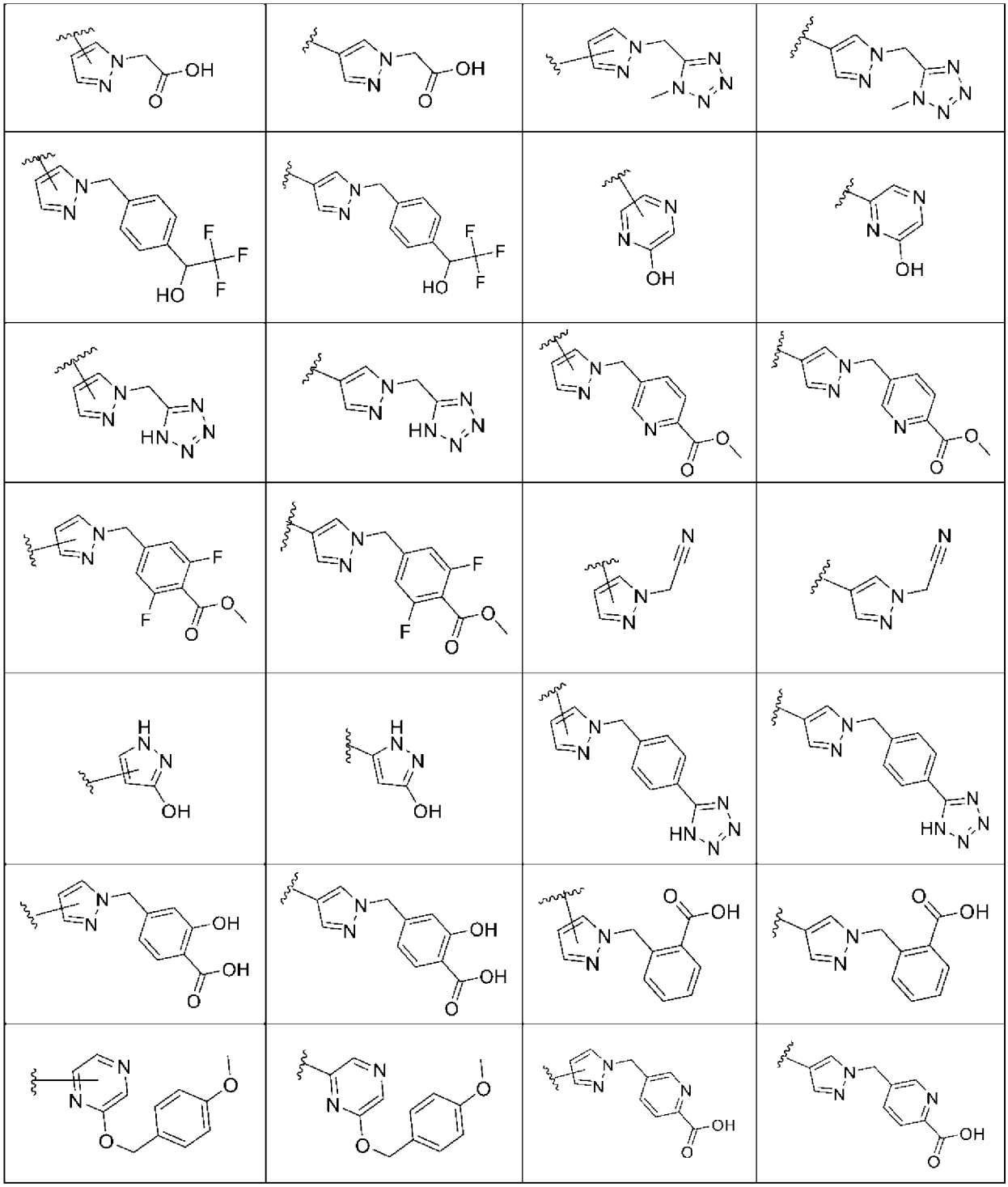
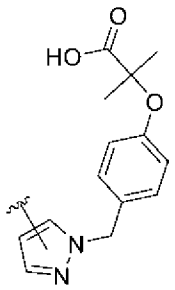
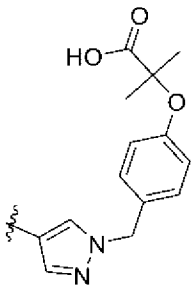
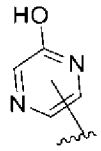
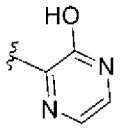
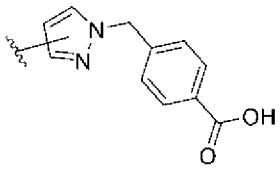
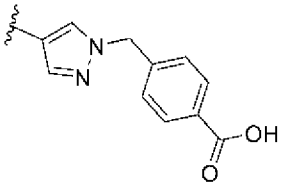
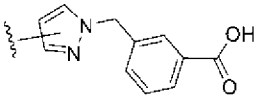
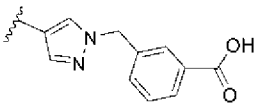
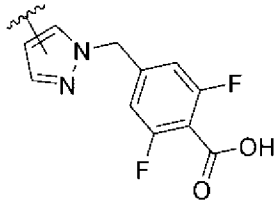
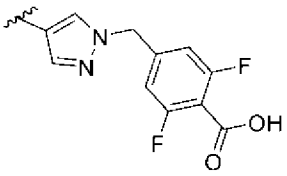
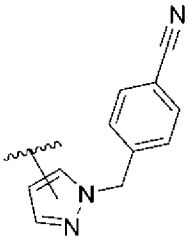
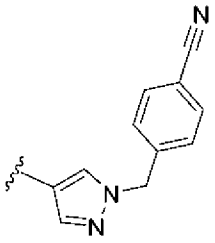
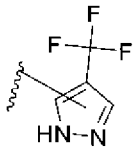
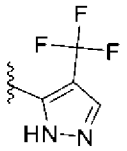
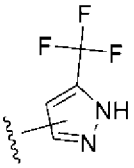
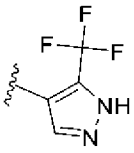
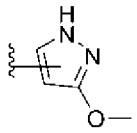
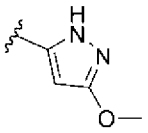
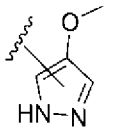
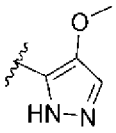
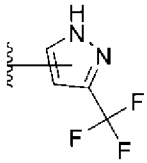
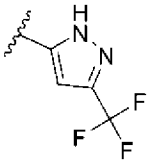
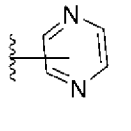
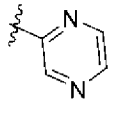
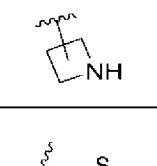
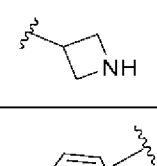
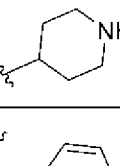
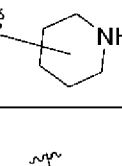
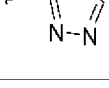
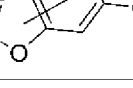
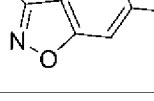
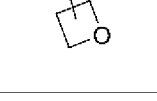
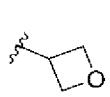
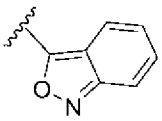
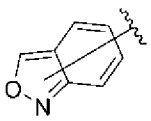
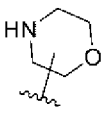
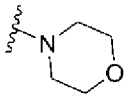
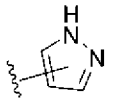
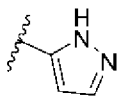
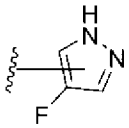
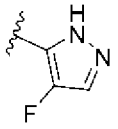
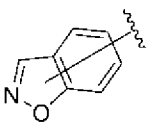
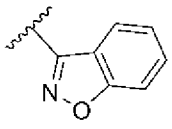
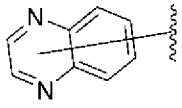
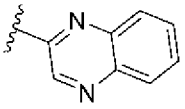
			
			
			
			
			
			
			

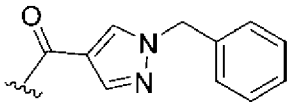
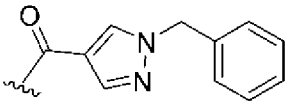
表6：例示性-L^3-R^8或R^8取代基



【0076】 在一些實施例中，-L^3-R^8為  。在一些實施例中，-L^3-R^8為  ，其中R^8經一或多個R^9取代，其中一個R^9為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團。在一些此等實施例中，R^9為視情況經取代之C_{1-2}脂肪族-Cy^1基團，其中Cy^1為苯基。

【0077】 如上文一般所定義，R^{10}為氫或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

【0078】 在一些實施例中，R^{10}為氫。在一些實施例中，R^{10}為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部

分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

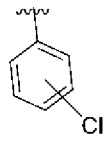
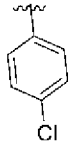
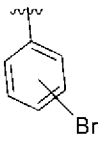
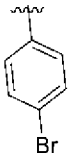
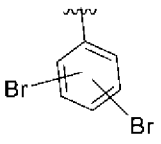
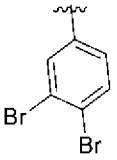
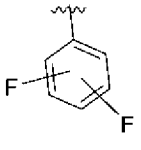
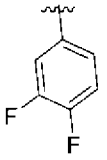
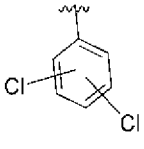
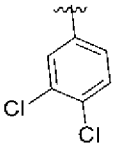
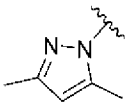
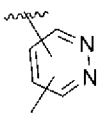
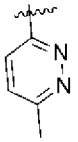
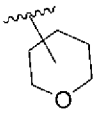
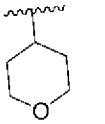
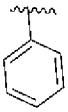
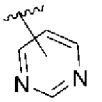
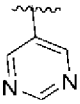
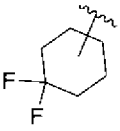
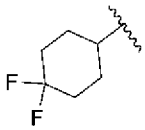
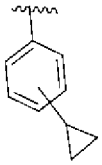
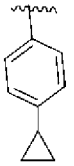
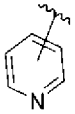
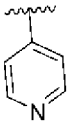
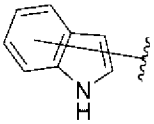
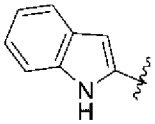
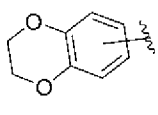
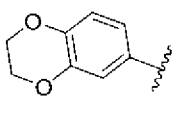
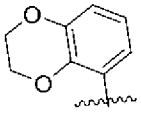
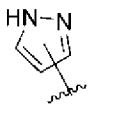
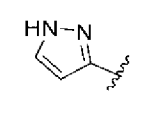
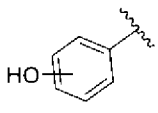
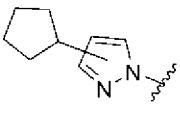
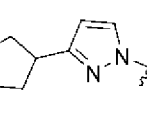
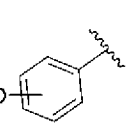
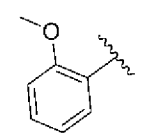
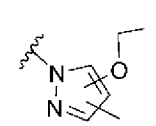
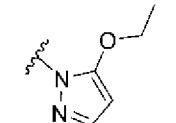
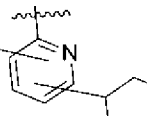
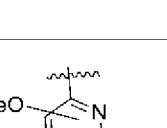
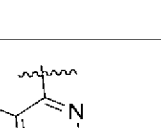
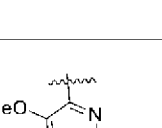
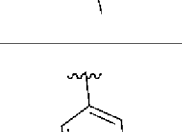
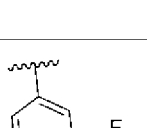
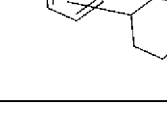
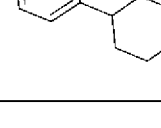
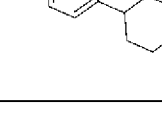
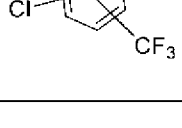
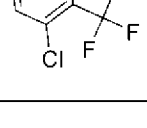
【0079】 在一些實施例中，R^{10}為3-8員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，R^{10}為7-12員飽和或部分不飽和雙環碳環。在一些實施例中，R^{10}為苯基。在一些實施例中，R^{10}為8-10員雙環芳族碳環。在一些實施例中，R^{10}為視情況經取代之3-8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，R^{10}為視情況經取代之7-12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，R^{10}為5-6員單環雜芳環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，R^{10}為8-10員雙環雜芳環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

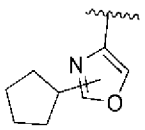
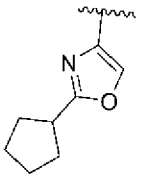
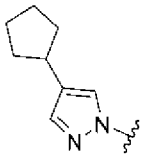
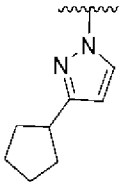
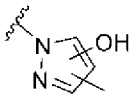
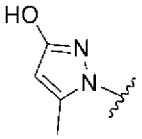
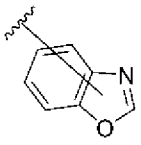
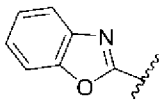
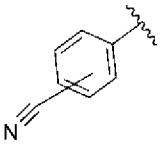
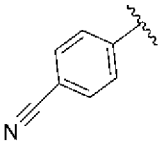
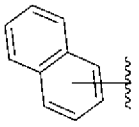
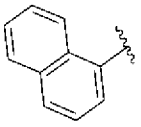
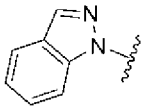
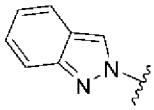
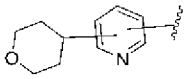
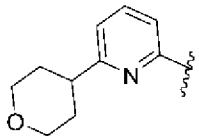
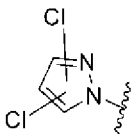
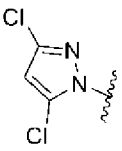
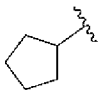
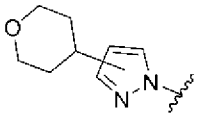
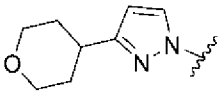
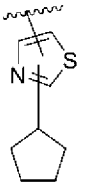
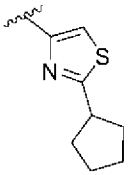
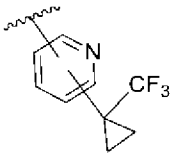
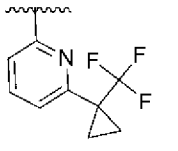
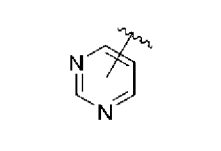
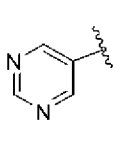
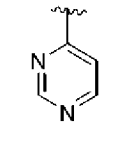
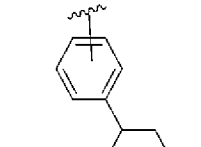
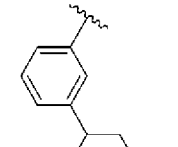
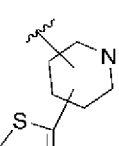
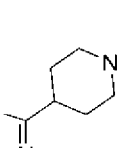
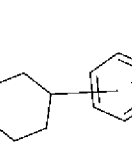
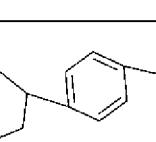
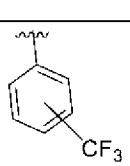
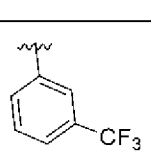
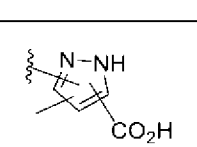
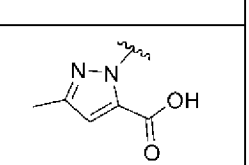
【0080】 在一些實施例中，R^{10}為經R^9之1個例項取代之環基。在一些實施例中，R^{10}為經R^9之2個例項取代之環基。在一些實施例中，R^{10}為經R^9之3個例項取代之環基。在一些實施例中，R^{10}為經R^9之4個例項取代之環基。在一些實施例中，R^{10}為經R^9之5個例項取代之環基。

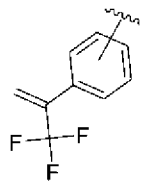
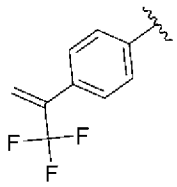
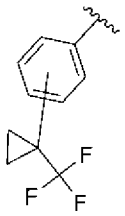
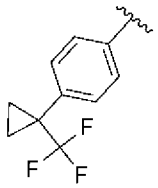
【0081】 在一些實施例中，R^{10}係選自下**表8**之化合物中所描繪之彼等基團。

【0082】 在一些實施例中，R^{10}為**表7**之取代基。

表7：例示性R^{10}取代基

【0083】 如上文一般所定義，各Cy^1獨立地為視情況經取代及選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，各Cy^1獨立地為3-8員飽和或部分不飽和單環碳環或苯基。在一些實施例中，各Cy^1獨立地為選自3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環之視情況經取代之環基。在一些實施例中，Cy^1為苯基。在一些實施例中，各Cy^1獨立地為3-8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或5-6員單環雜芳環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，各Cy^1獨立地為3-8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，各Cy^1獨立地為視情況經取代之5-6員單環雜芳環(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0084】 在一些實施例中，Cy^1係選自以下**表8**中所描繪之化合物。

【0085】 如上文一般所定義，各-Cy^2-獨立地為視情況經取代及選自以下之二價環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環伸碳環基、伸苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環伸雜環基環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

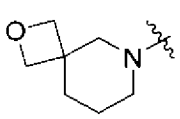
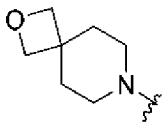
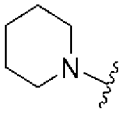
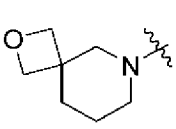
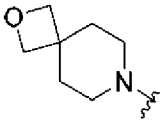
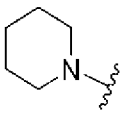
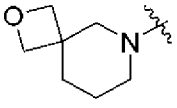
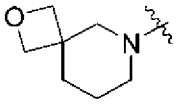
【0086】 在一些實施例中，各-Cy^2-獨立地為3-8員飽和或部分不飽

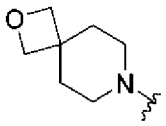
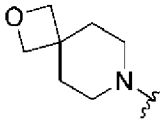
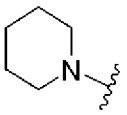
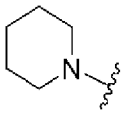
和單環伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy^2-獨立地為伸苯基。在一些實施例中，各-Cy^2-為3-8員飽和或部分不飽和單環伸雜環基環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，各-Cy^2-獨立地為5-6員單環伸雜芳基環形(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0087】 如上文一般所定義，各R獨立地為氫、鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之苯基、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和碳環、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、視情況經取代之5-6員雜芳基環(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，該相同氮原子或碳原子上之兩個R基團與該氮原子或碳原子一起形成視情況經取代之3-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環(具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或該相同氮原子上之兩個R基團與該氮原子一起形成為視情況經橋接雙環或螺環之視情況經取代之5-12員飽和或部分不飽和雙環(除該氮之外亦具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【0088】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，各R獨立地為鹵素或視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之苯基、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和碳環、視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環(具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或視情況經取代之5-6員雜芳環(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，R為鹵素。在一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團。在一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之3員至7員飽和或部分不飽和雜

環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，各R獨立地為視情況經取代之5-6員雜芳環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

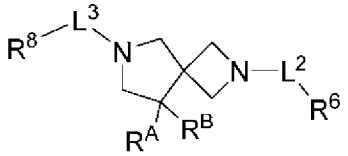
【0089】 在一些實施例中，相同氮原子或碳原子上之兩個R基團與該氮原子或碳原子一起形成視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環(具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成視情況經取代之5-12員飽和或部分不飽和雙環，其為視情況橋接雙環或螺環(除氮之外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，相同氮原子或碳原子上之兩個R基團與該氮原子或碳原子一起形成視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環(除氮之外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成視情況經取代之5-12員飽和或部分不飽和雙環，其為視情況橋接雙環或螺環(除氮之外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成選自由以下組成之群的視情況經取代之部分：  、  及  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成  、  或  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成視情況經取代之  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R

基團與氮原子一起形成視情況經取代之  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成視情況經取代之  。在一些實施例中，相同氮原子上之兩個R基團與氮原子一起形成  。

【0090】 在一些實施例中，各R獨立地選自下**表8**之化合物中所描繪之彼等。

【0091】 在一些實施例中，L^2及L^3中之一者或兩者為共價鍵。在某些實施例中，L^2為共價鍵且L^3為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3中之0-2個亞甲基單元獨立地經以下取代：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-。在某些實施例中，L^3為共價鍵且L^2為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2中之0-2個亞甲基單元獨立地經以下取代：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-。在某些實施例中，L^2及L^3各自均為共價鍵。在一些實施例中，L^2及L^3係選自下**表8**之化合物中所描繪之彼等基團。

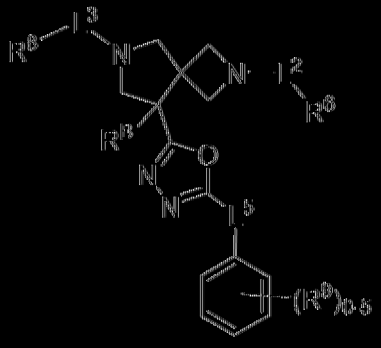
【0092】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**II**化合物：



III

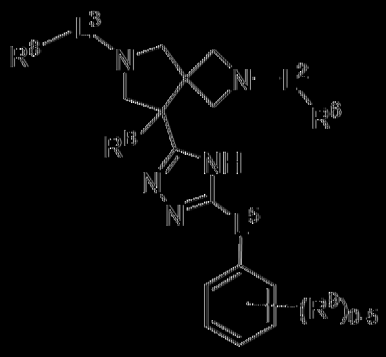
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、R^B、L^2、R^6、L^3及R^8以及其組成基團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，R^A為來自表1之取代基。在一典實施例中，$-L^2-R^6$為來自表3或表4之取代基。在一典實施例中，$-L^3-R^8$為來自表5或表6之取代基。在一典實施例中，R^A為來自表1之取代基且$-L^2-R^6$為來自表3或表4之取代基。在一典實施例中，R^A為來自表1之取代基且$-L^3-R^8$為來自表5或表6之取代基。在一典實施例中，$-L^2-R^6$為來自表3或表4之取代基且$-L^3-R^8$為來自表5或表6之取代基。

[0093] 在一典實施例中，式I化合物為式IIIa、IIIb、IIIa'、IIIb'、IIIa''或IIIb''化合物：

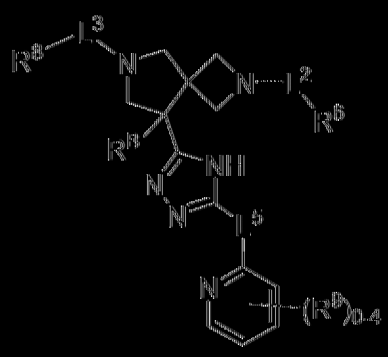


IIIa

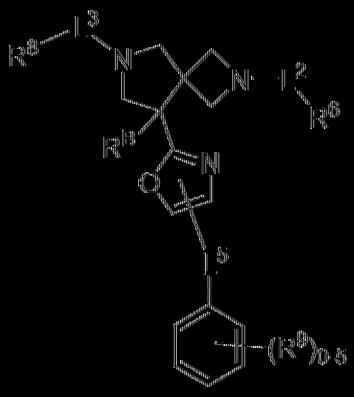
IIIb



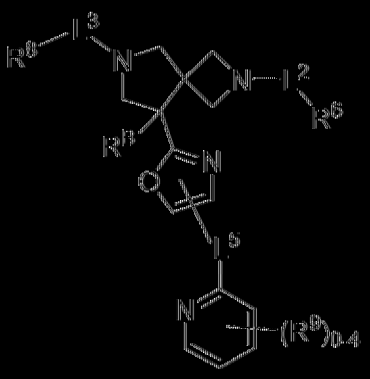
100a'



100b'



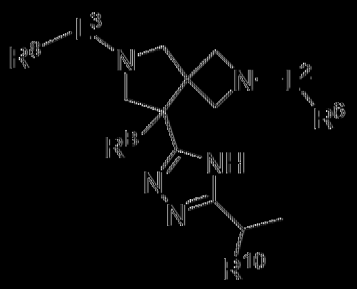
100a''



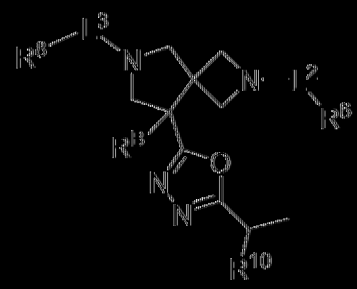
100b''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^B、L^2、R^6、R^9、L^3、L^5、R^8、R^9及其構成基團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，L^2為甲基。在一典實施例中，L^3為甲基。在一典實施例中，L^2及L^3均為甲基。在一典實施例中，L^2-R^6為來自表3或表4之取代基。在一典實施例中，L^3-R^8為來自表5或表6之取代基。

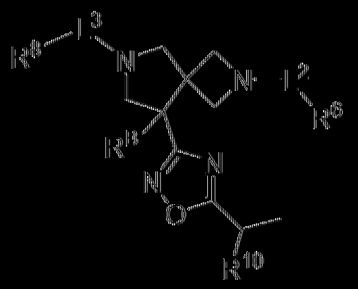
[0094] 在一典實施例中，式I化合物為式100c、100d、100e、100f、100g、100h、100i、100j、100k、100l、100m、100n、100o、100p、100q、100r、100s、100t、100u、100v、100w、100x、100y或100z化合物：



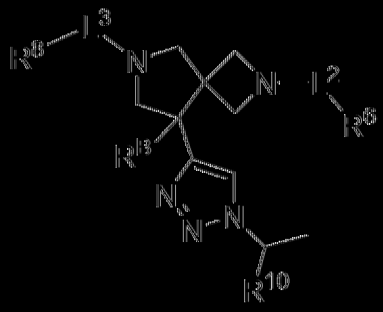
100c



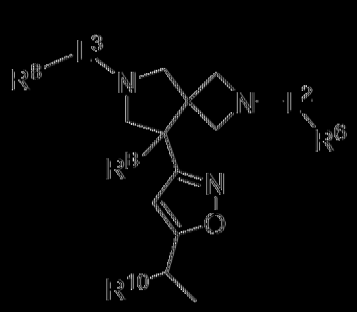
100d



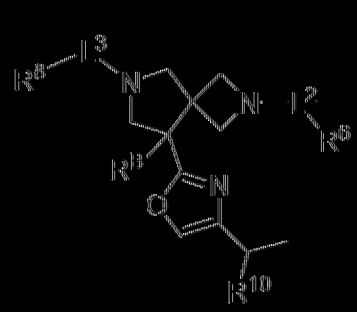
100e



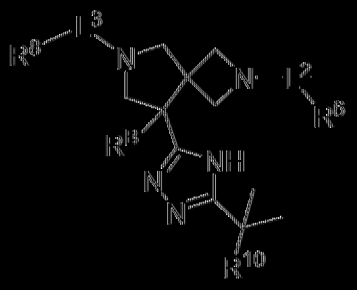
100f



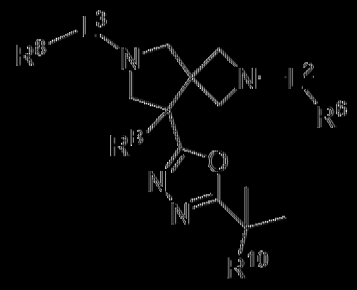
100g



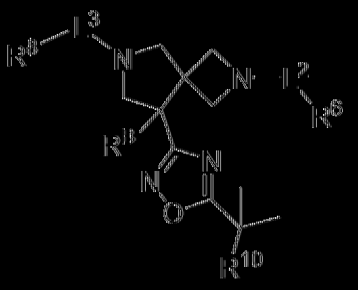
100h



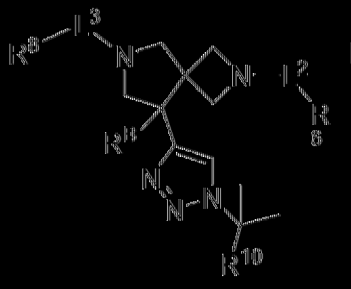
100i



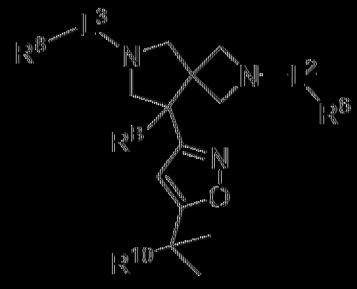
100j



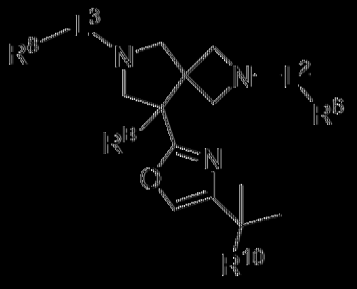
100k



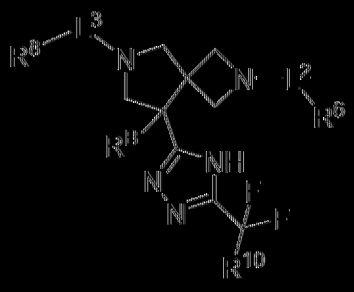
100l



100m

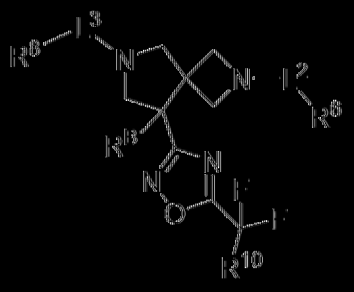


100n



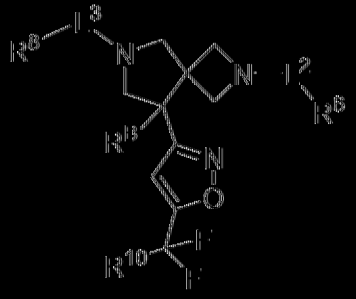
100o

100p

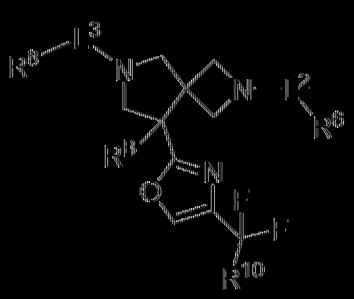


100q

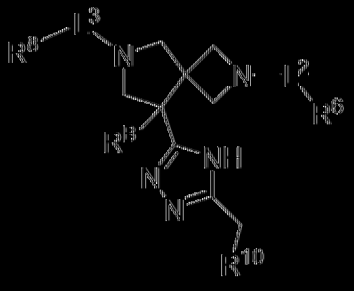
100r



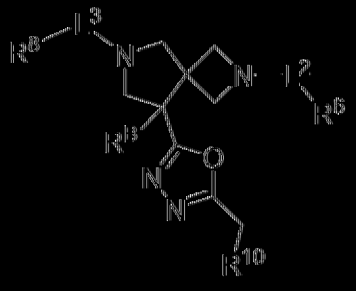
100s



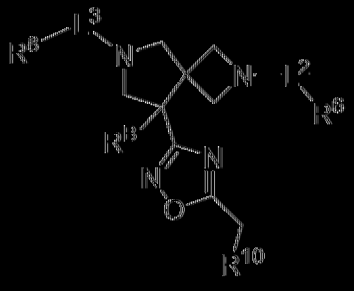
100t



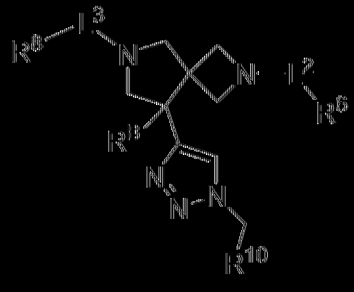
100u



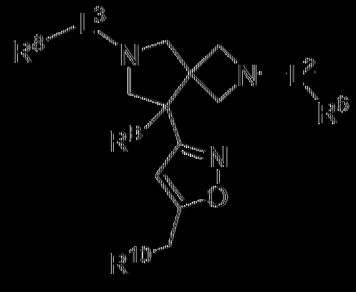
100v



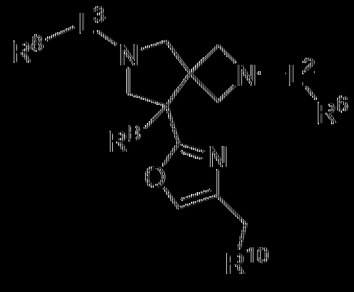
100w



100x



100y

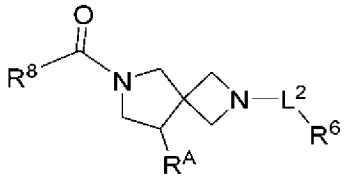


100z

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2、R^6、L^3、R^8、R^B、R^{10}及其構成其團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，L^2為單鍵。在一典實施例中，L^3為單鍵。在一典實施例中，L^2及L^3均為單鍵。在一典實施例中，L^2-R^6為來自表3或表4之取代基。在一典實施例中，L^3-R^8為來自

表5或表6之取代基。

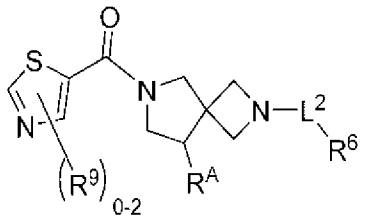
【0095】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**IVa**化合物：



IVa

【0096】 或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、L^2、R^6及R^8以及其組成基團各自如本文所定義及描述。在一些實施例中，R^A為來自**表1**之取代基。在一些實施例中，$-L^2-R^6$為來自**表3或表4**之取代基。

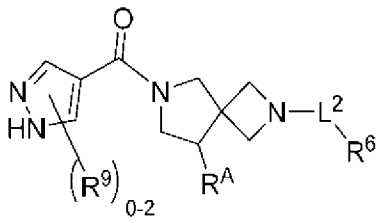
【0097】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**IVb**化合物：



IVb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、L^2、R^6及R^9以及其組成基團各自如本文所定義及描述。在一些實施例中，噻唑基未經R^9取代。在一些實施例中，R^A為來自**表1**之取代基。在一些實施例中，$-L^2-R^6$為來自**表3或表4**之取代基。

【0098】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**IVc**化合物：

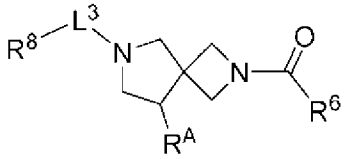


IVc

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、L^2、R^6及R^9以及其組成基團各

自如本文所定義及描述。在一些實施例中，吡唑基未經R^9取代。在一些實施例中，吡唑基經一個R^9之例項取代，該例項為苯甲基。在一些實施例中，R^A為來自**表1**之取代基。在一些實施例中，$-L^2-R^6$為來自**表3或表4**之取代基。

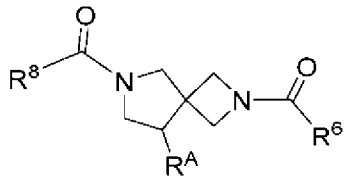
【0099】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**Va**化合物：



Va

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、R^6、L^3及R^8以及其組成基團各自如本文所定義及描述。在一些實施例中，R^6為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，R^A為來自**表1**之取代基。在一些實施例中，$-L^3-R^8$為來自**表5或表6**之取代基。

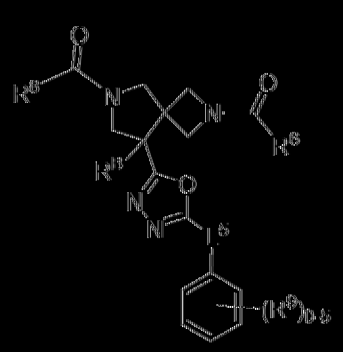
【0100】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**Vb**化合物：



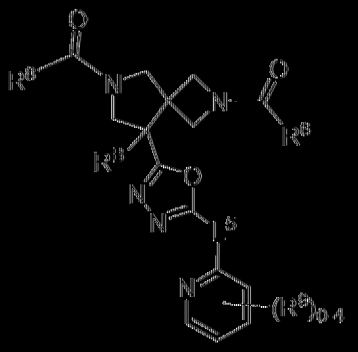
Vb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A、R^6及R^8以及其組成基團各自如本文所定義及描述。在一些實施例中，R^6為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，R^A為來自**表1**之取代基。

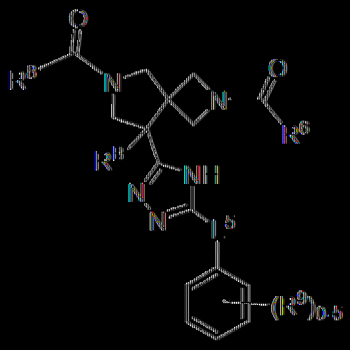
【0101】 在一些實施例中，式**I**化合物為式**VIa**、**VIb**、**VIc**、**VId**、**VIe**、**VIf**、**VIg**、**VIh**、**VIi**、**VIj**、**VIk**、**VIl**、**VIm**、**VIn**、**VIo**、**VIp**、**VIq**、**VIr**、**VIs**、**VIt**、**VIu**、**VIv**、**VIw**、**VIx**、**VIy**、**VIz**、**VIaa**、**VIbb**、**VIcc**或**VIdd**化合物：



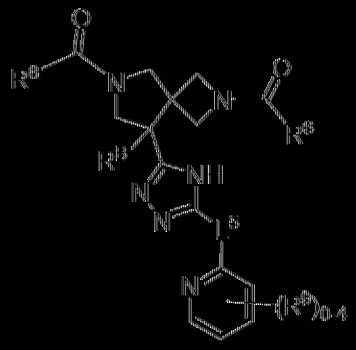
VIIa



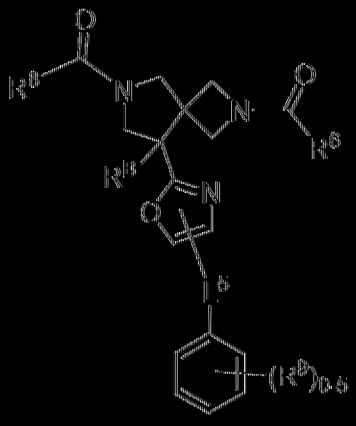
VIIb



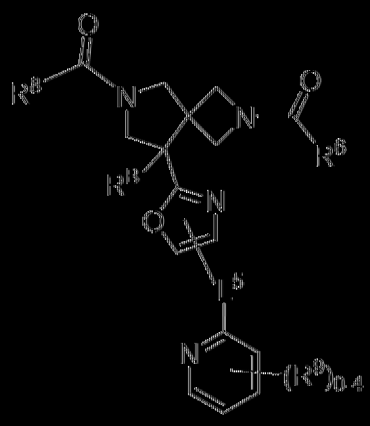
VIIc



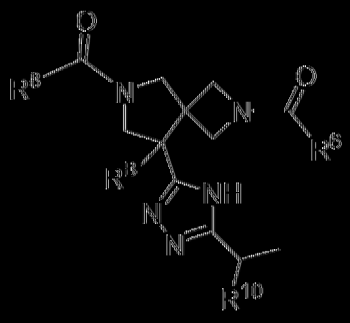
VIId



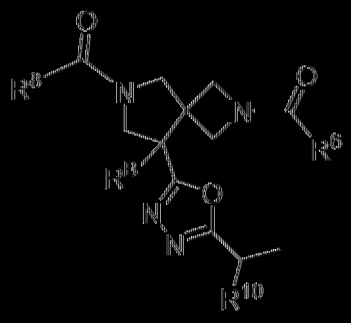
VIIe



VIIf

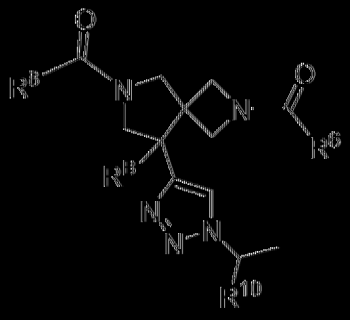


VIg

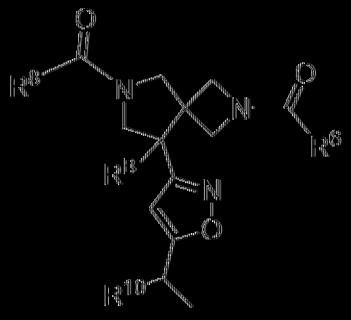


VIh

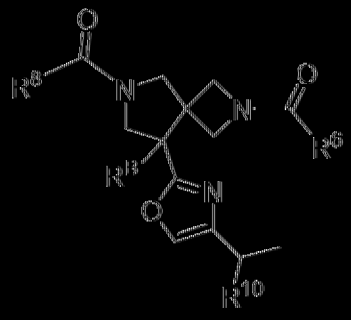
VIi



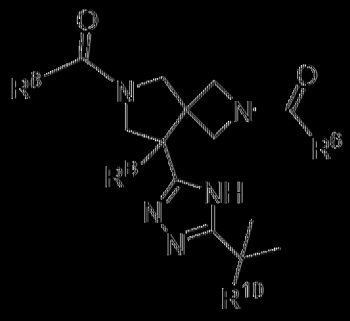
VIj



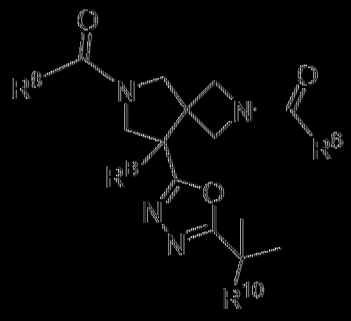
VIk



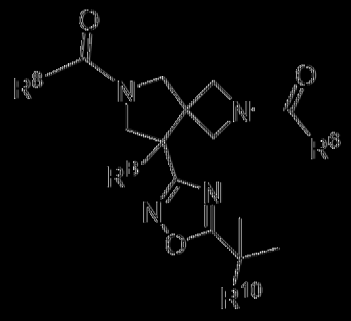
VIl



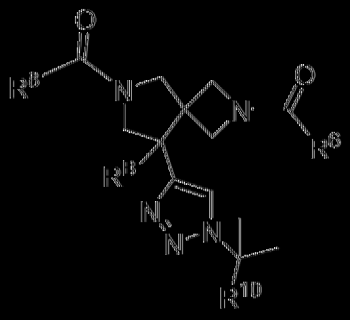
VIm



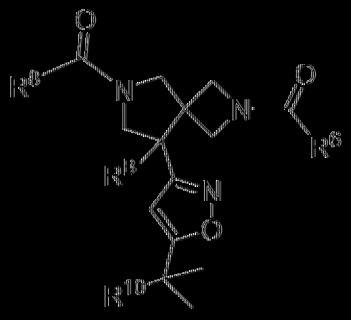
VIn



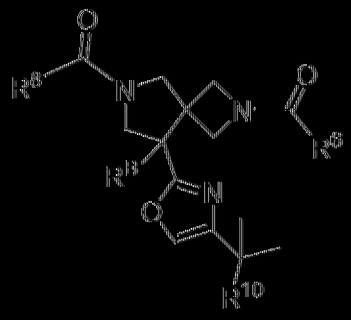
VIo



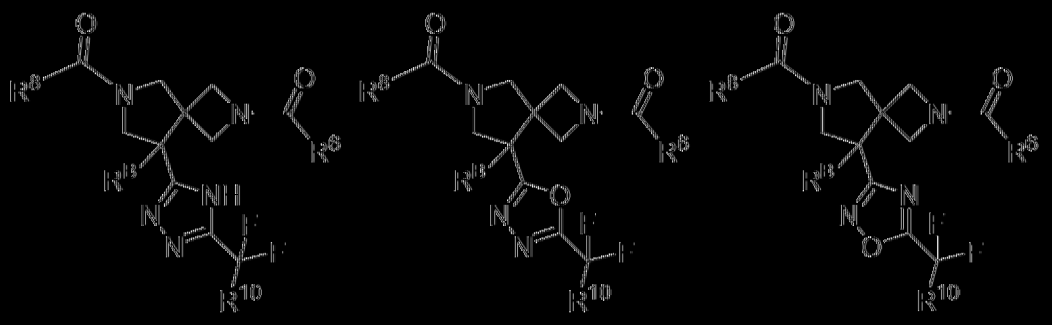
VIp



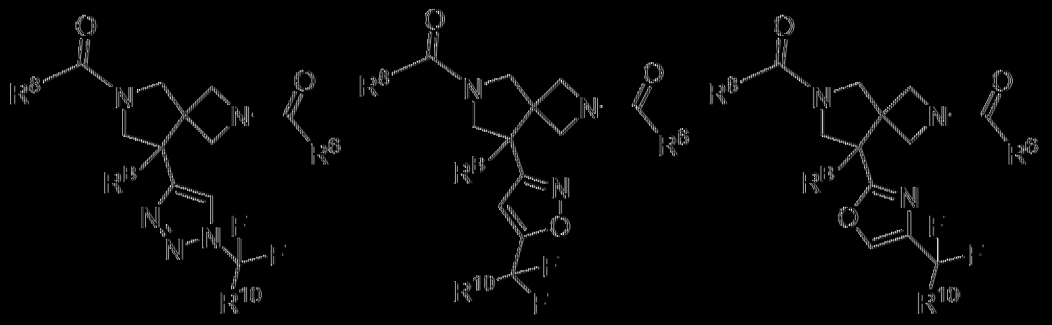
VIq



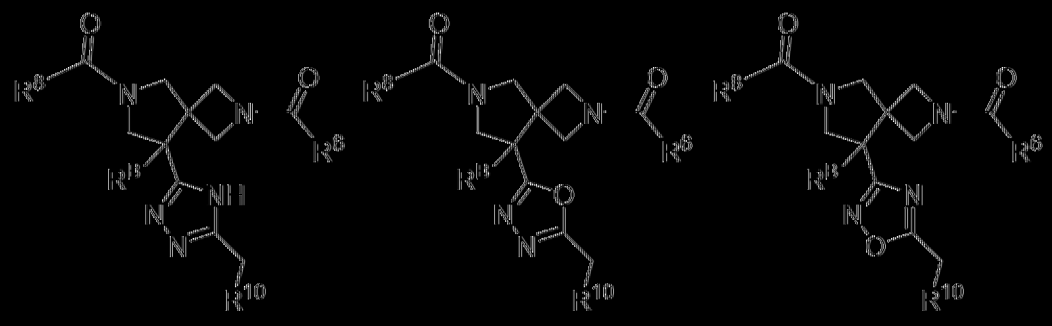
VIr



VIIs VIIt VIIu



VIIv VIIw VIIx



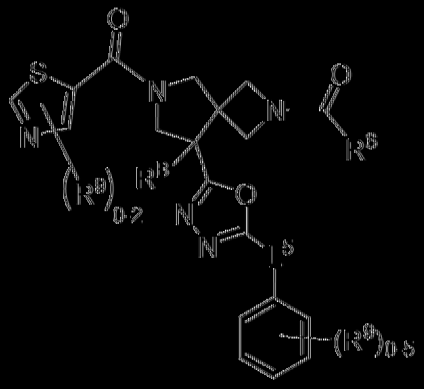
VIIy VIIz VIIaa

VIIbb VIIcc VIIdd

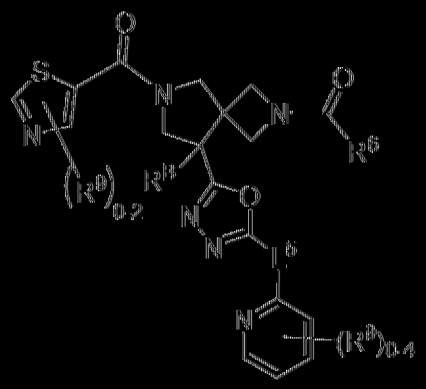
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5、R^B、R^6、R^8、R^9及R^{10}及其構成其團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，R^6為視情況經取代之環

內共。

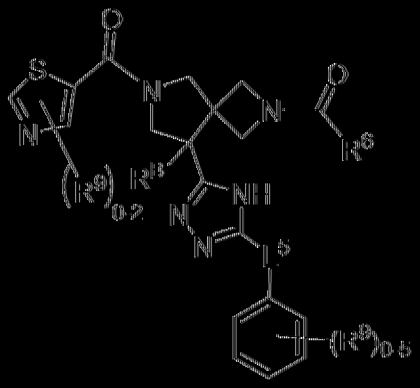
[0102] 在一典實施例中，式I化合物為式VIIa、VIIb、VIIc、VIId、VIIe、VIIf、VIIg、VIIh、VIIi、VIIj、VIIk、VIIl、VIIm、VIIn、VIIo、VIIp、VIIq、VIIr、VIIs、VIIt、VIIu、VIIv、VIIw、VIIx、VIIy、VIIz、VIIaa、VIIbb、VIIcc或VIIdd化合物：



VIIa

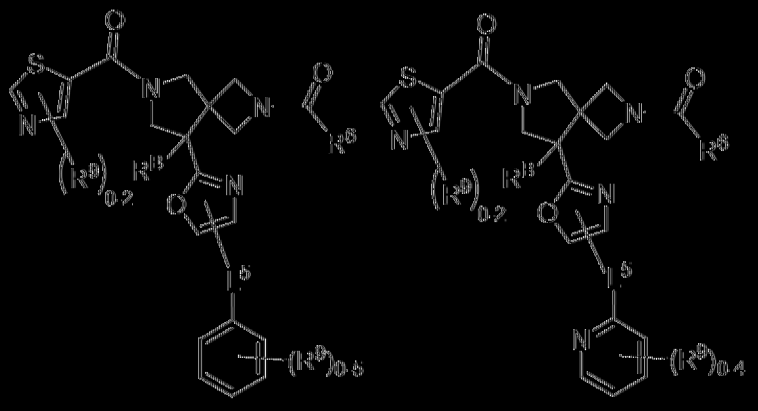


VIIb

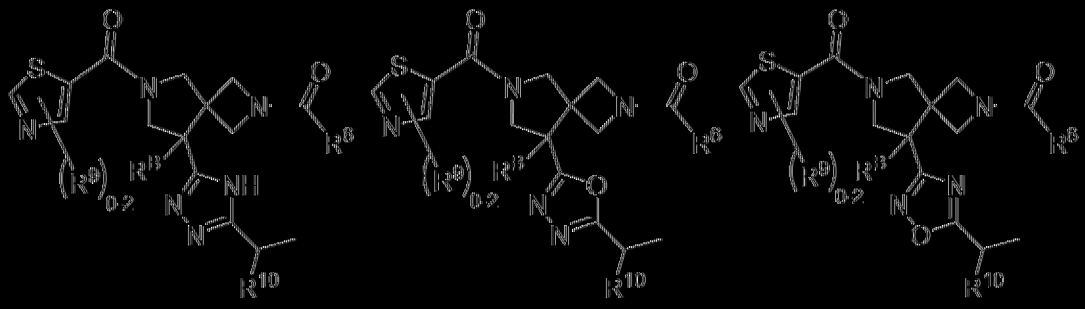


VIIc

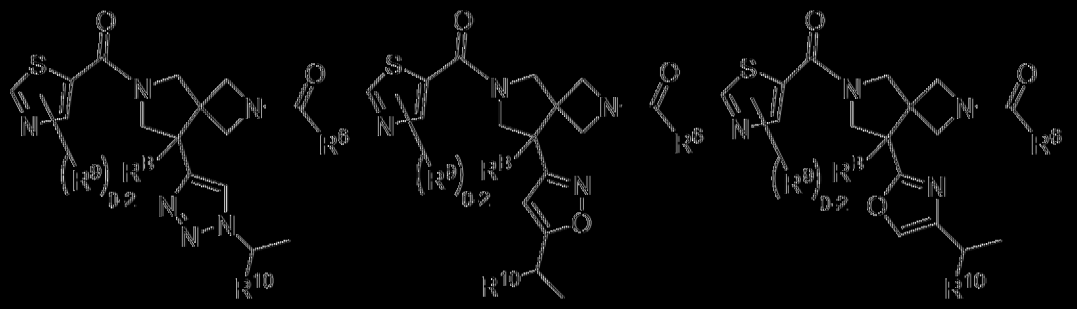
VIId



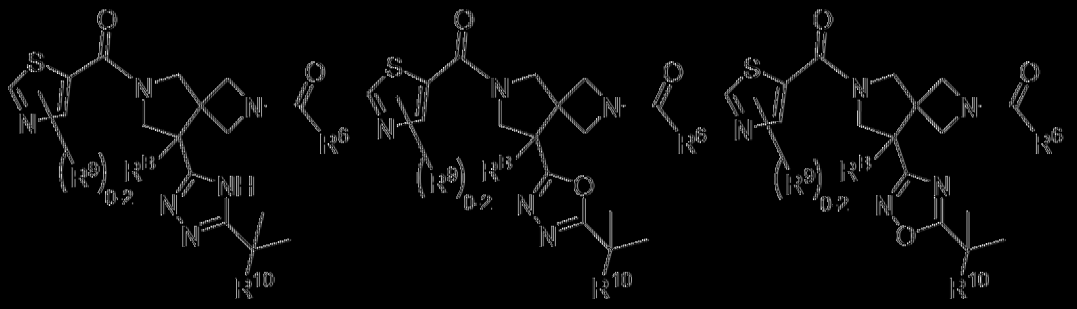
VIIIe VIIIf



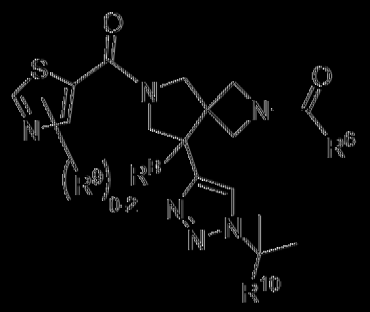
VIIIg VIIIh VIIIi



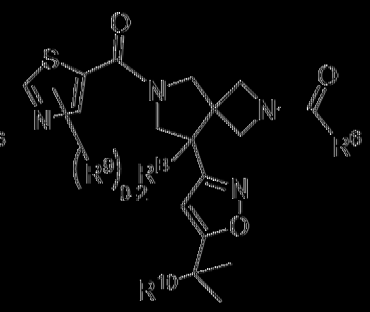
VIIIj VIIIk VIIIl



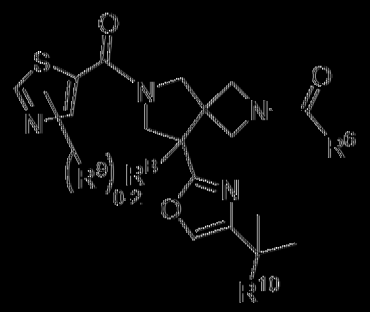
VIIIm VIIIn VIIIo



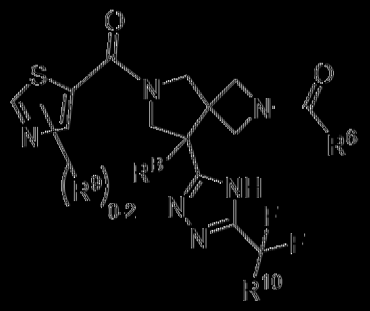
VIIp



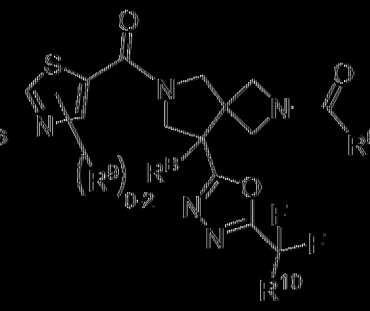
VIIq



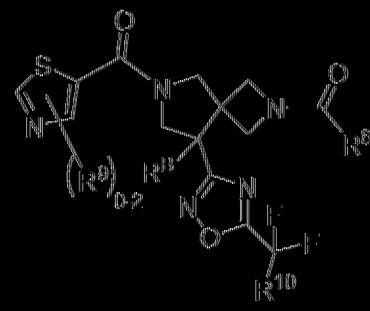
VIIr



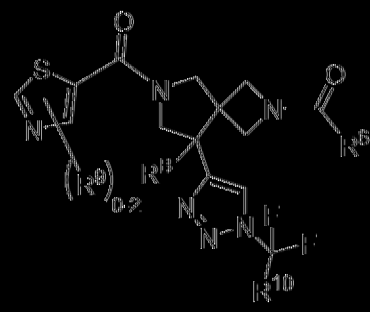
VIIs



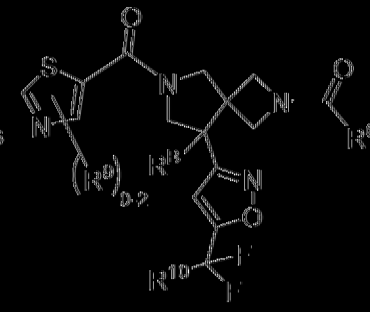
VIIt



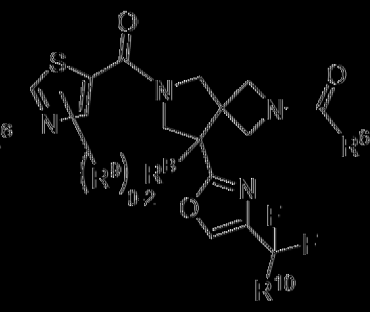
VIIu



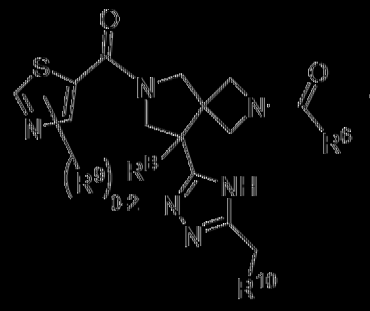
VIIv



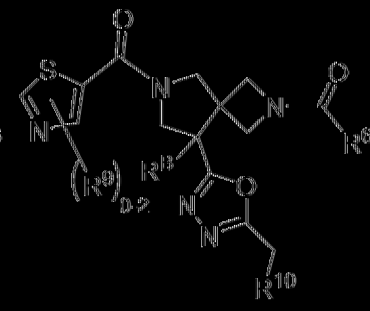
VIIw



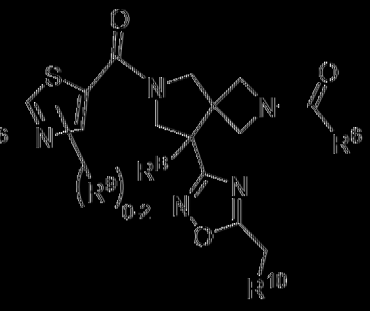
VIIx



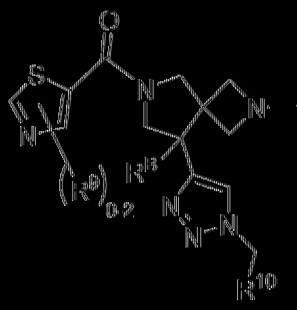
VIIy



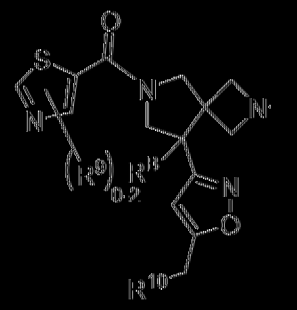
VIIz



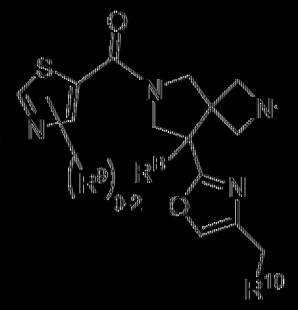
VIIaa



VIIbb



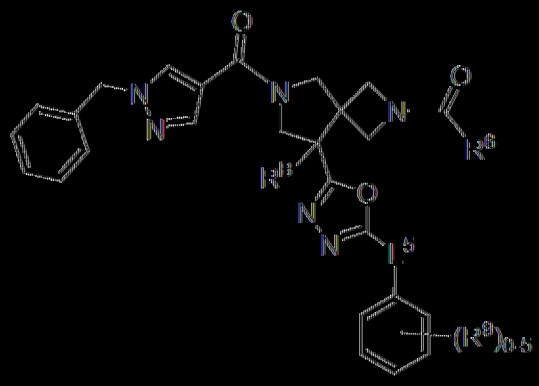
VIIcc



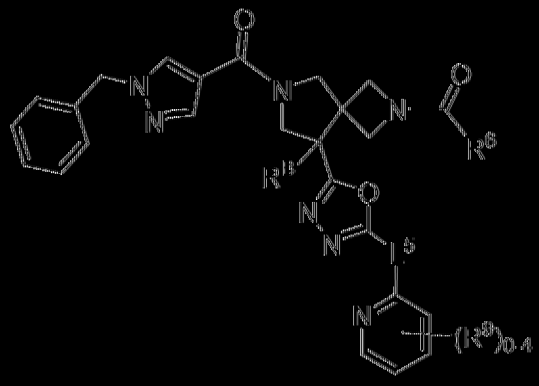
VIIdd

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5、R^B、R^6，獨立地各R^9及R^{10}及其構成基團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，R^6為視情況經取代之環內基。在一典實施例中，嘧啶基未經R^9取代。

[0103] 在一典實施例中，式I化合物為式VIIIa、VIIIb、VIIIc、VIIId、VIIIe、VIIIf、VIIIg、VIIIh、VIIIi、VIIIj、VIIIk、VIIIl、VIIIm、VIIIn、VIIIo、VIIIp、VIIIq、VIIIr、VIIIs、VIIIt、VIIIu、VIIIv、VIIIw、VIIIx、VIIIy、VIIIz、VIIIaa、VIIIbb、VIIIcc或VIIIdd化合物：

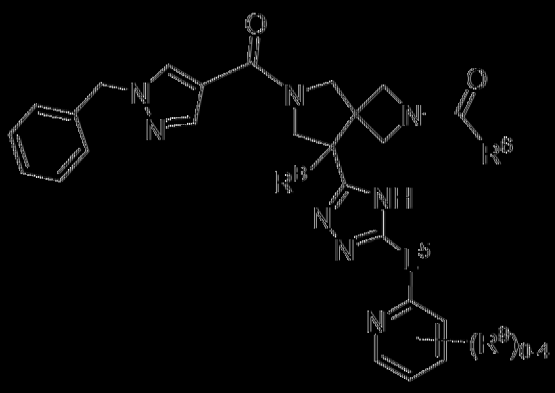


VIIIa

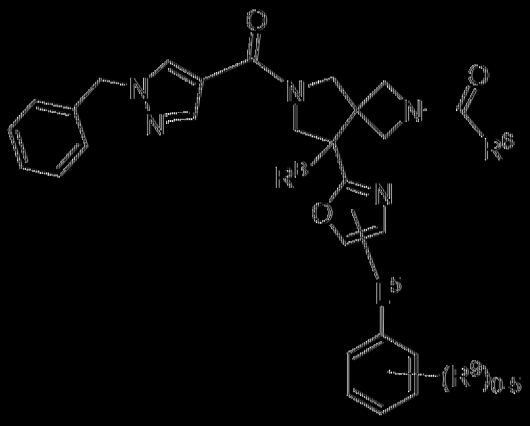


VIIIb

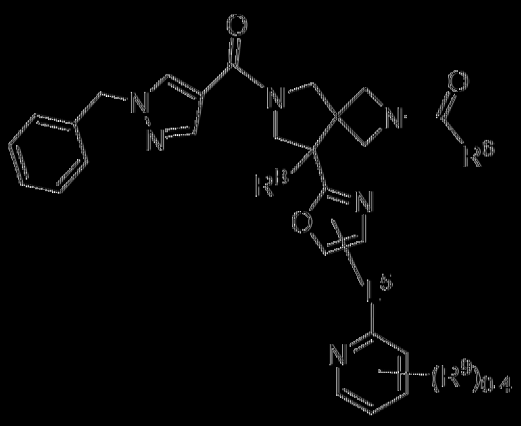
VIIIc



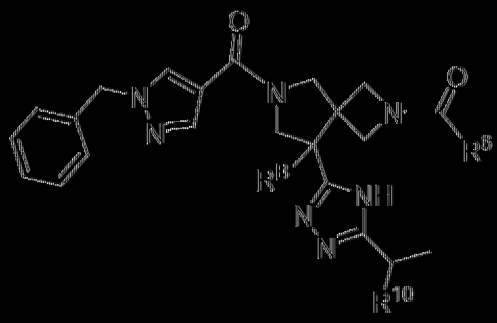
VIIId



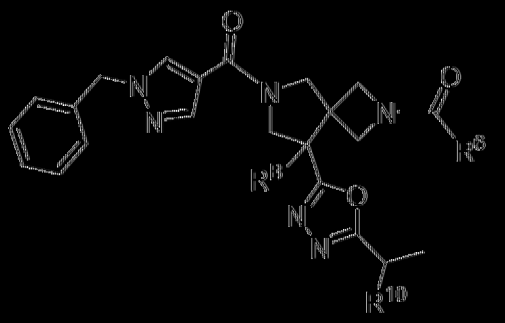
VIIIe



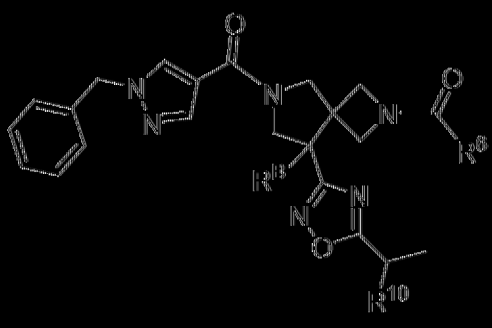
VIIIf



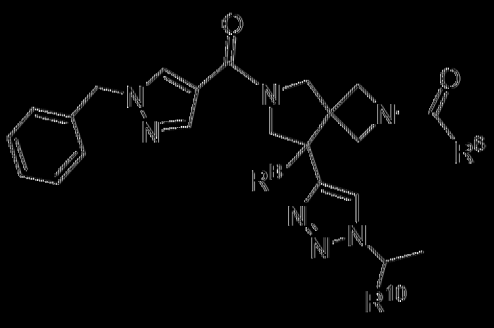
VIIIg



VIIIh

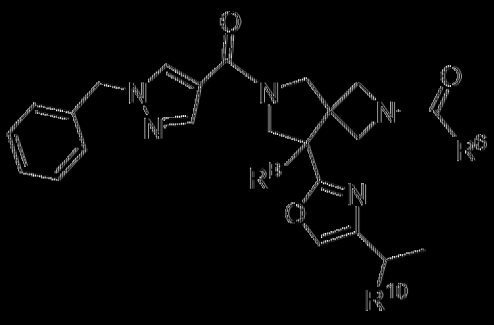


VI00i

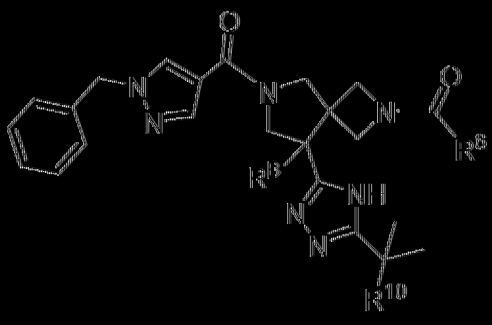


VI00j

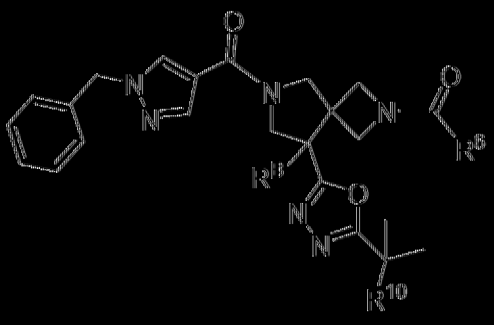
VI00k



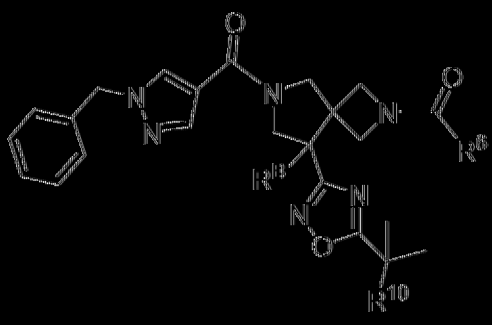
VI00l



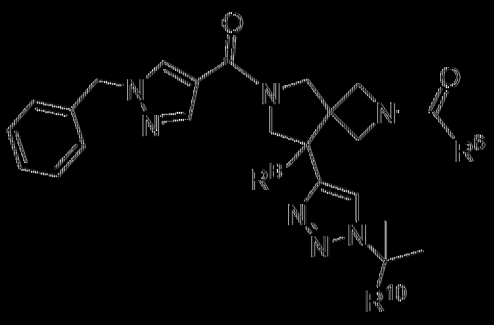
VI00m



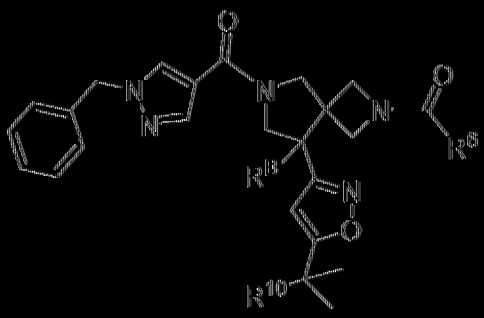
VI00n



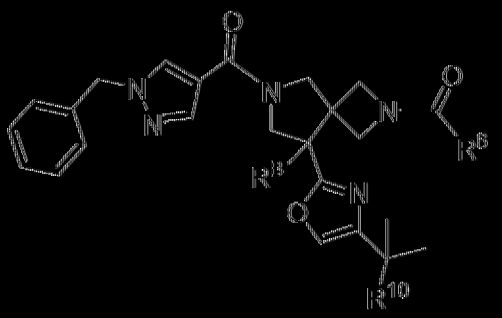
VI00o



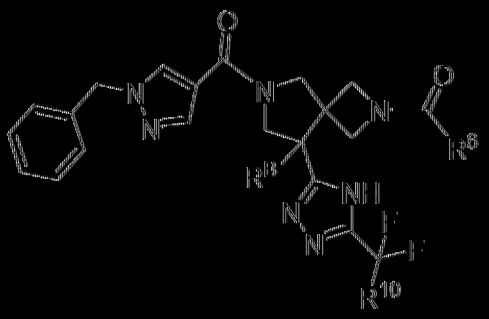
VI00p



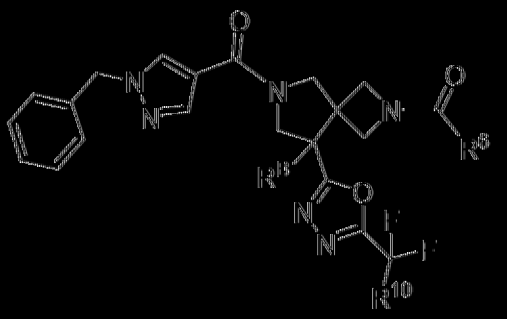
VIIIq



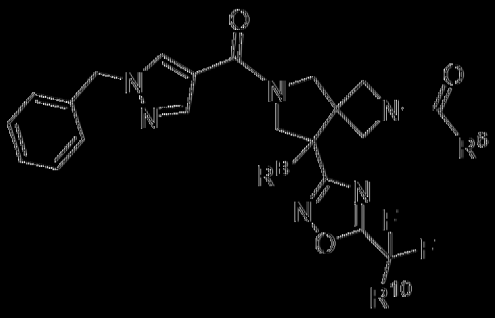
VIIIr



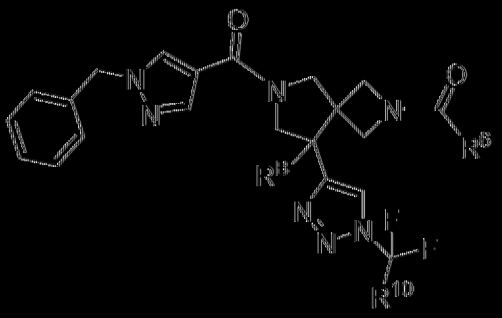
VIIIs



VIIIt

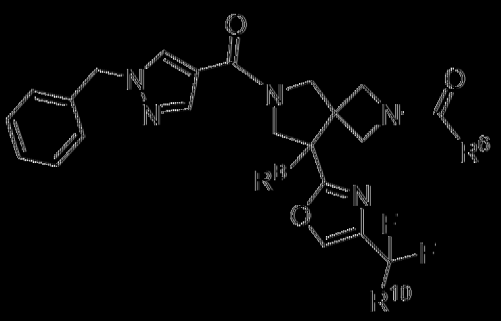


VIIIu



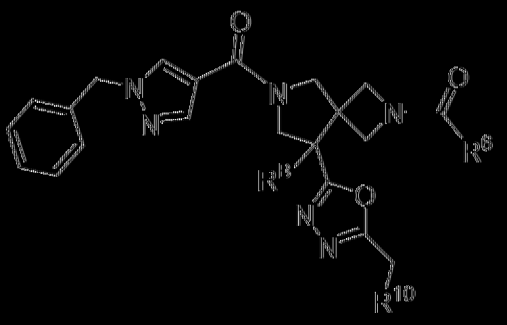
VIIIv

VIIIw



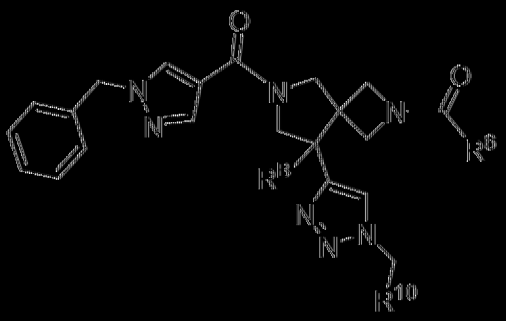
VIIIx

VIIIy

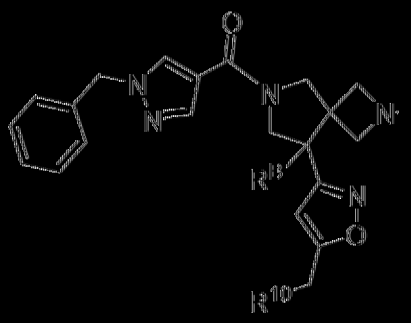


VIIIz

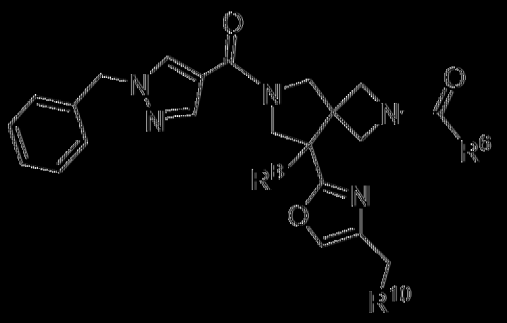
VIIIaa



VIIIbb



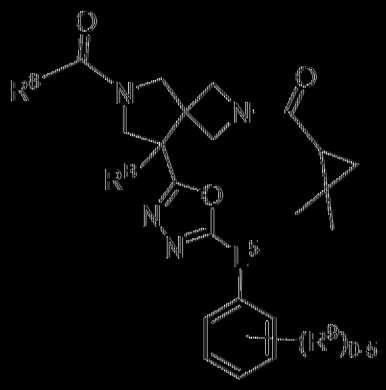
VIIIcc



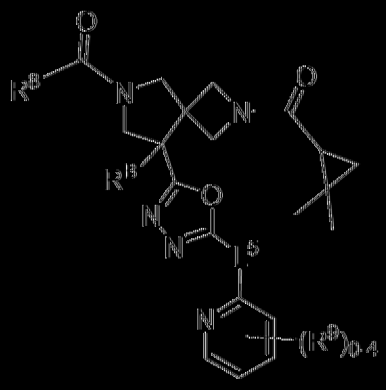
VIIIdd

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5、R^B、R^6、R^{10}及其構成基團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，R^6為視情況經取代之環內基。

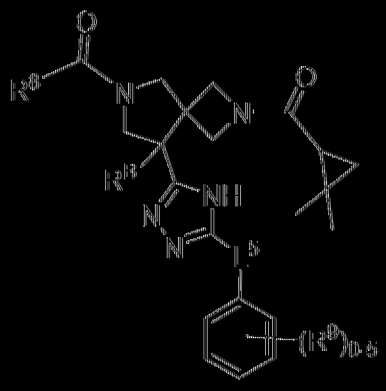
[0104] 在一典實施例中，式I化合物為式IXa、IXb、IXc、IXd、IXe、IXf、IXg、IXh、IXi、IXj、IXk、IXl、IXm、IXn、IXo、IXp、IXq、IXr、IXs、IXt、IXu、IXv、IXw、IXx、IXy、IXz、IXaa、IXbb、IXcc或IXdd化合物：



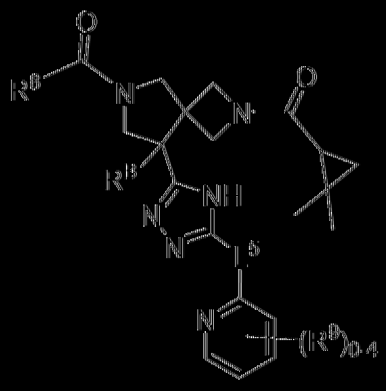
IXa



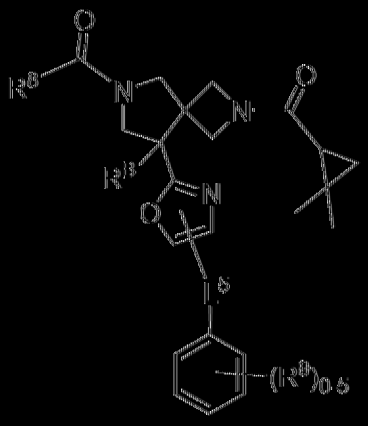
IXb



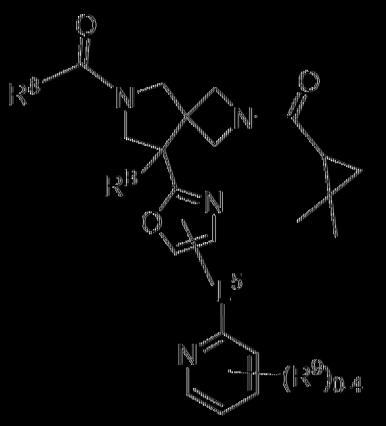
IXc



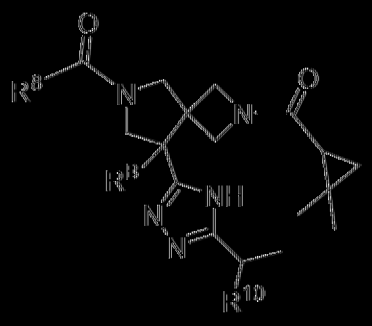
IXd



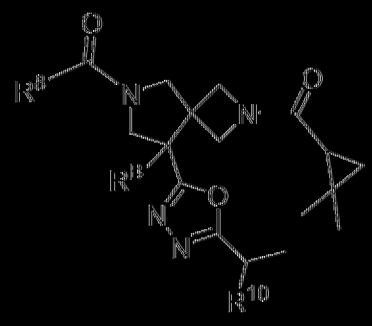
IXe



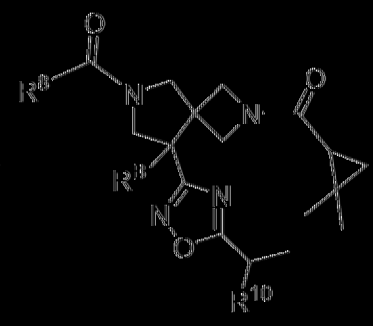
IXf



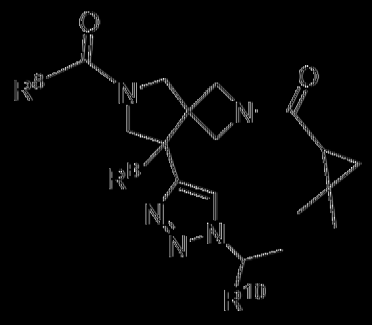
IXg



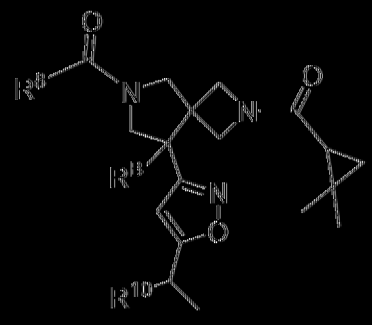
IXh



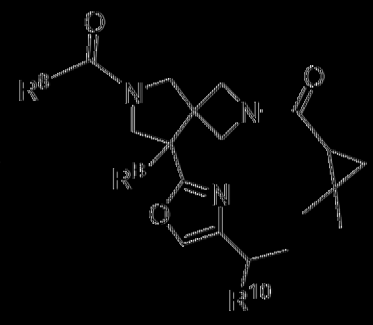
IXi



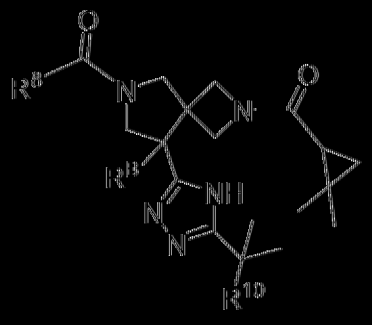
IXj



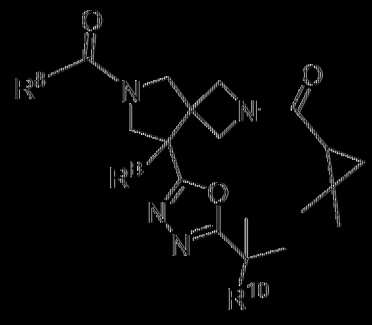
IXk



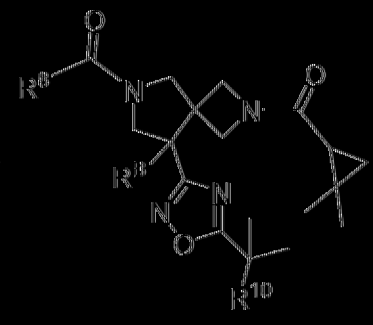
IXl



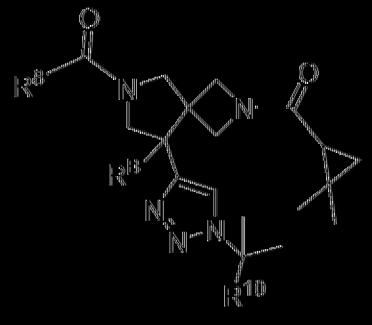
IXm



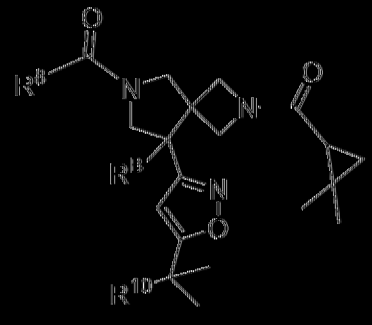
IXn



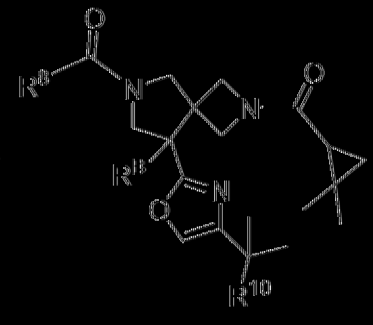
IXo



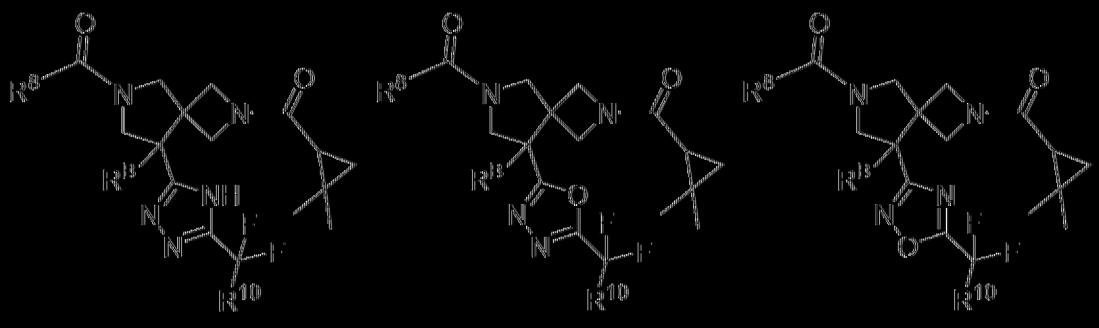
IXp



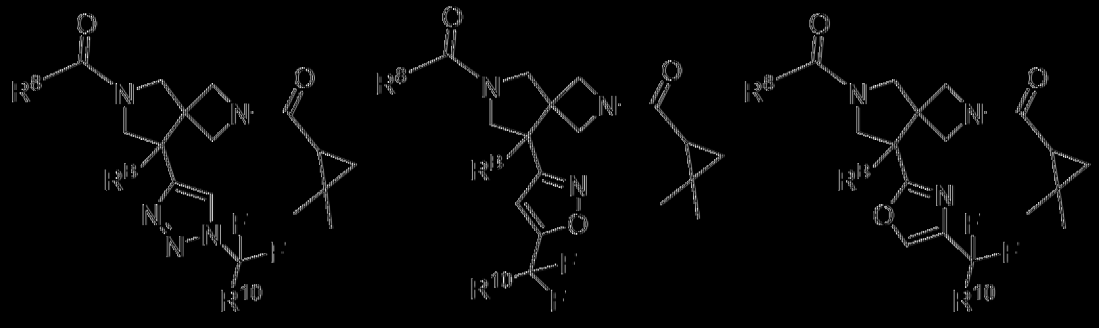
IXq



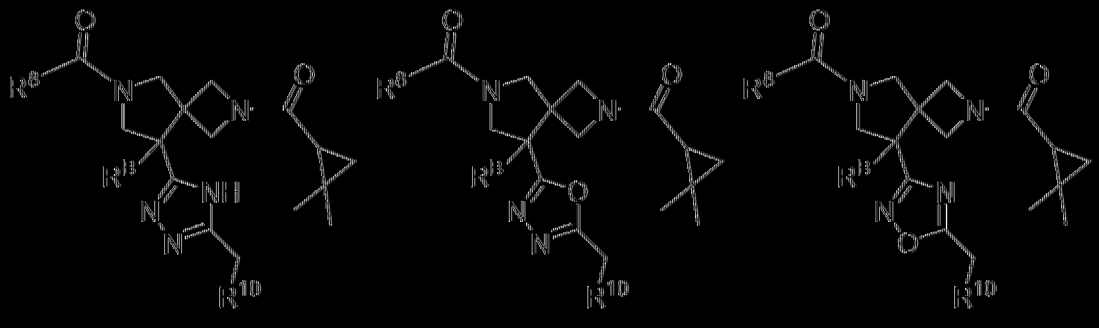
IXr



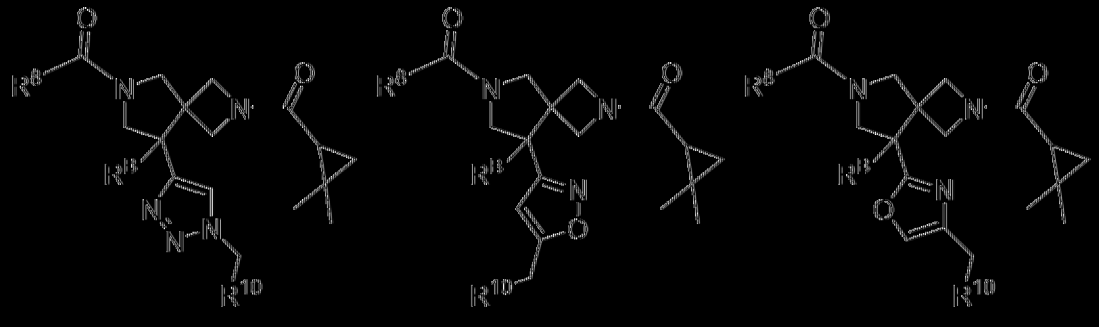
IXs IXt IXu



IXv IXw IXx



IXy IXz IXaa

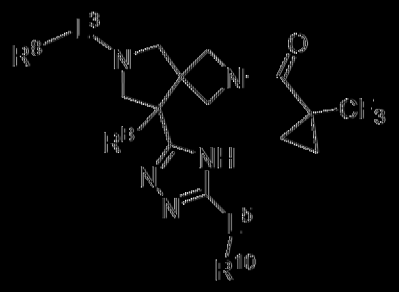


IXbb IXcc IXdd

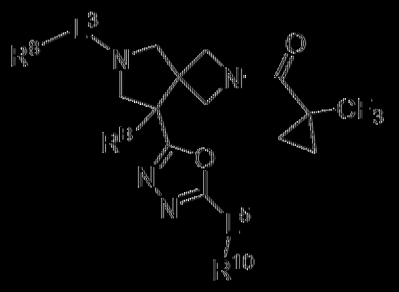
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5、R^B、R^8及R^{10}及其構成基團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，R^8為視情況經取代之5-6員雜芳

其。

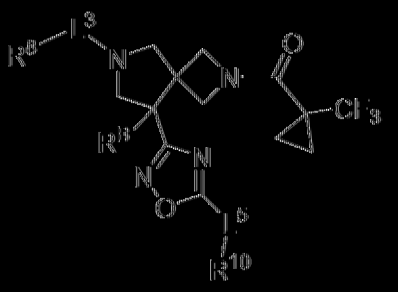
[0105] 在一典實施例中，式I化合物為式Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、Xh、Xi、Xj、Xk或Xl化合物：



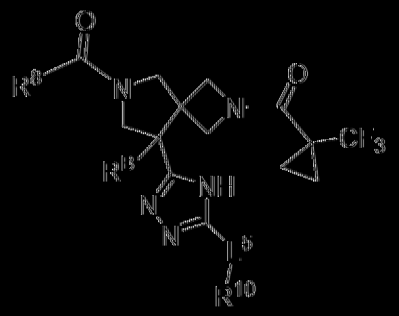
Xa



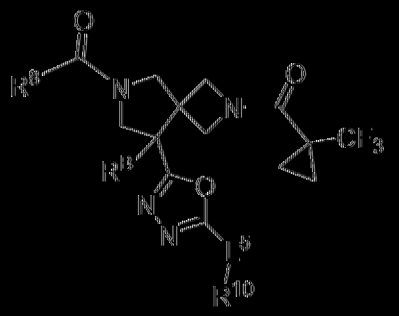
Xb



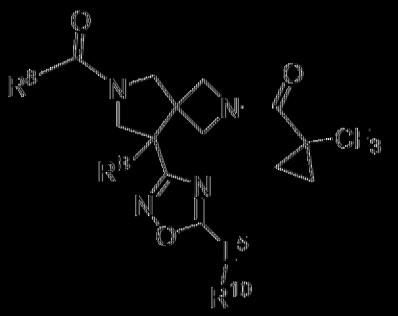
Xc



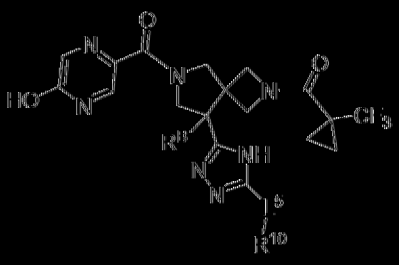
Xd



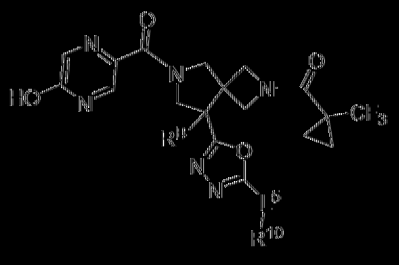
Xe



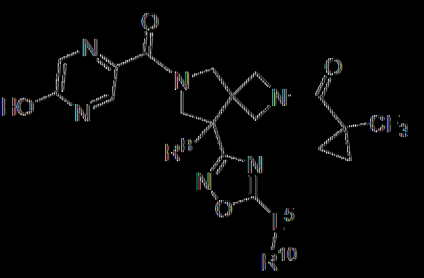
Xf



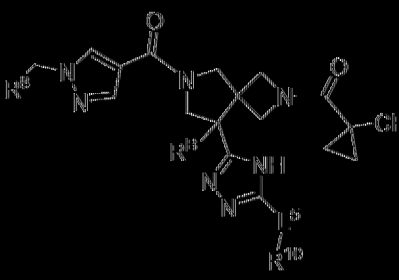
Xg



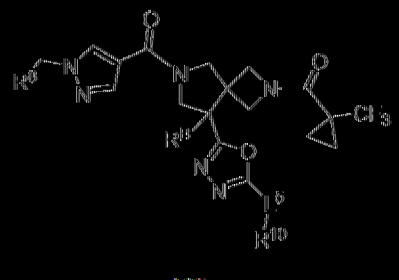
Xh



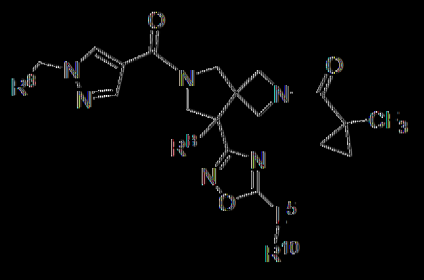
Xi



Xj

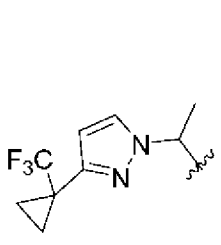
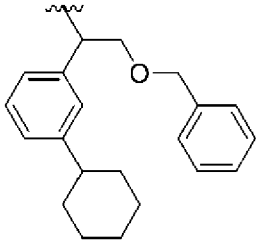
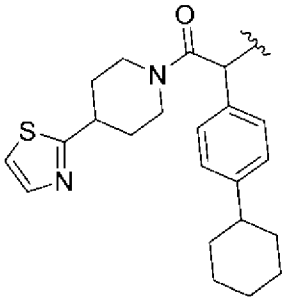


Xk



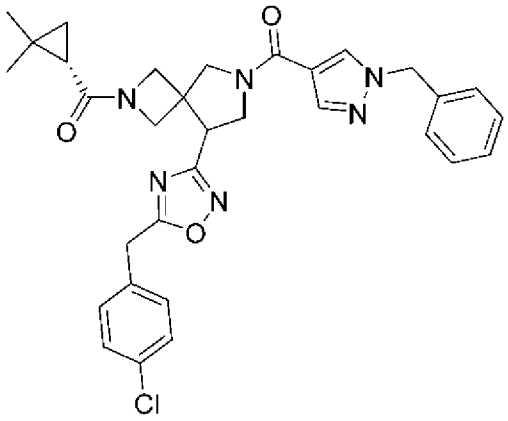
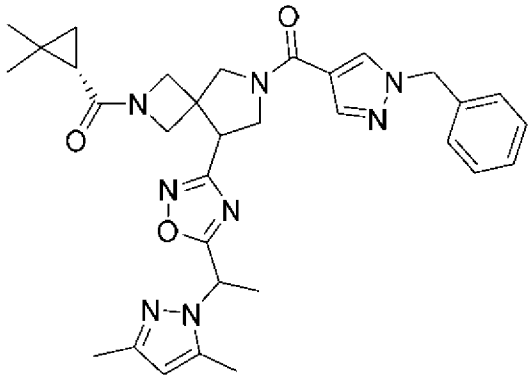
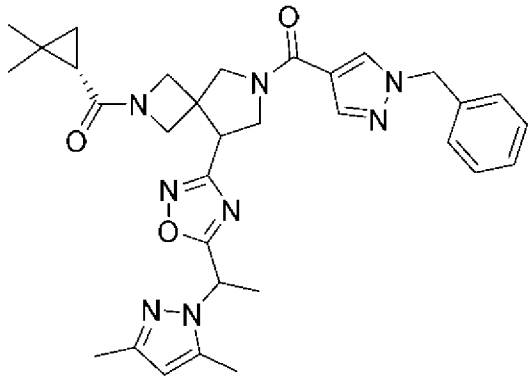
Xl

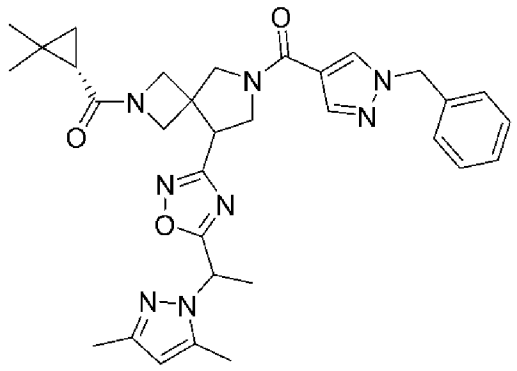
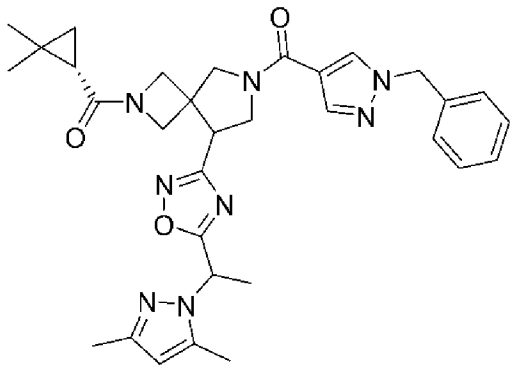
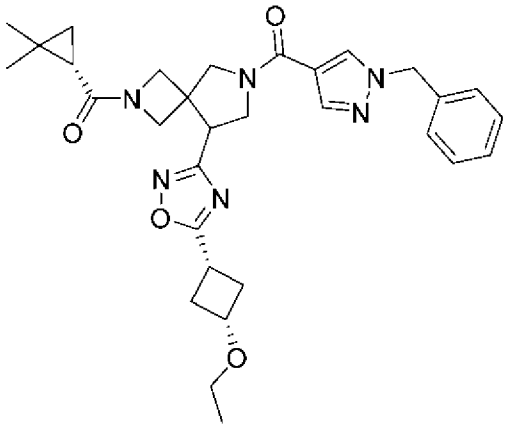
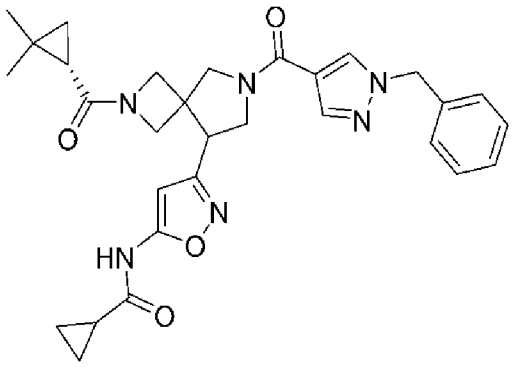
[0106] 或其醫藥學上可接受之鹽，其中若存在時L^3、L^5、R^B、R^8及R^{10}及其構成其團各自如本文所定義及描述。在一典實施例中，式I化合物

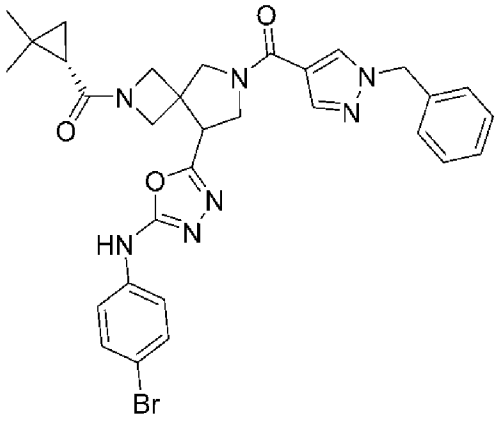
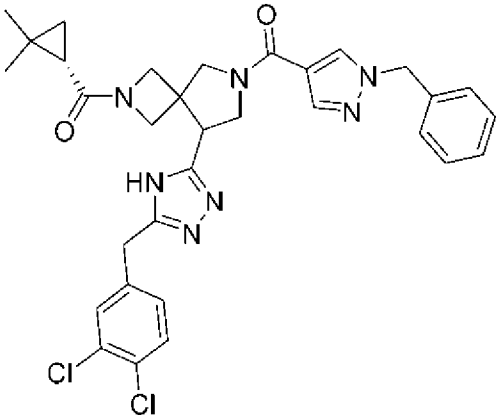
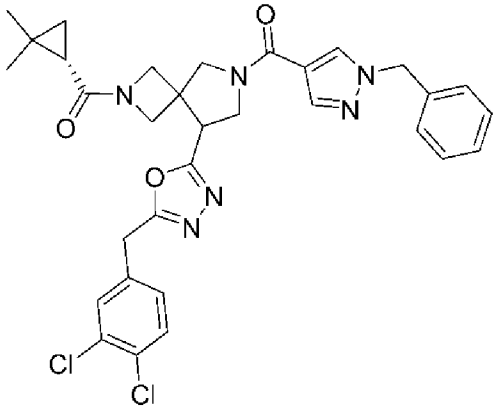
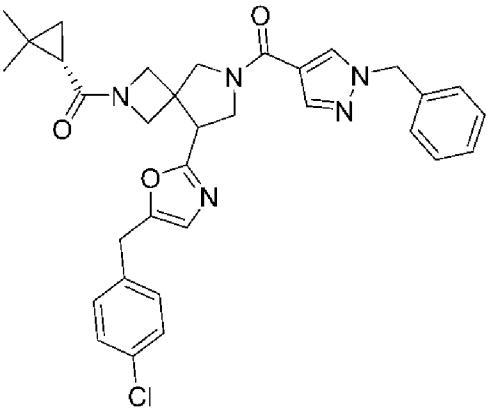
為式**Xa**、**Xb**、**Xc**、**Xd**、**Xe**、**Xf**、**Xg**、**Xh**、**Xi**、**Xj**、**Xk**或**Xl**化合物，其中-L^5-R^{10}係選自：  、  及  。

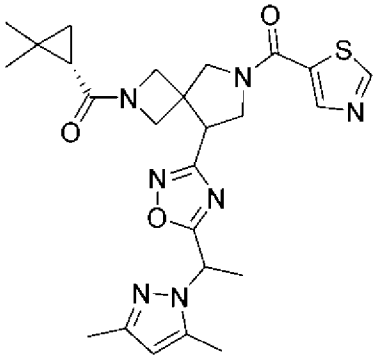
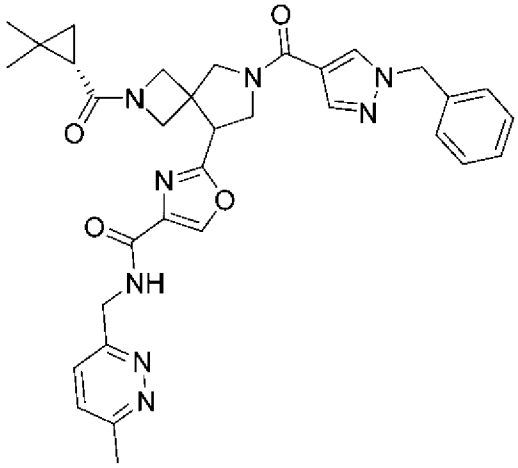
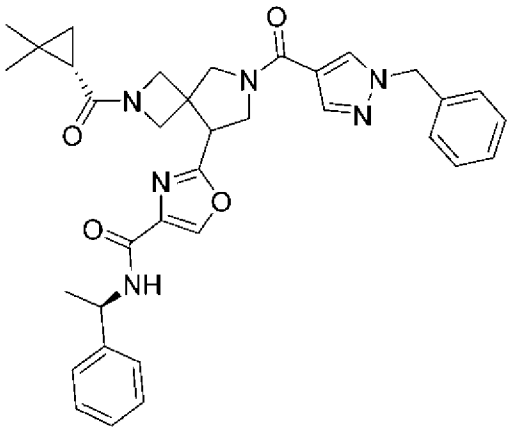
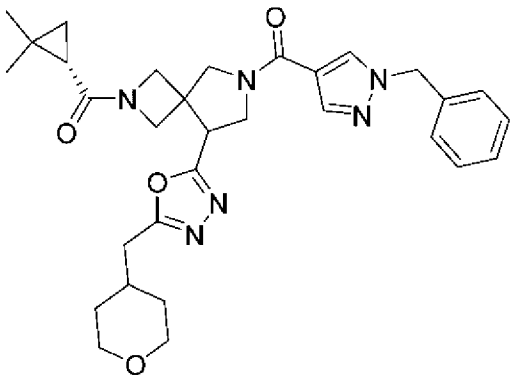
【0107】 例示性本發明化合物闡述於以下**表8**中。

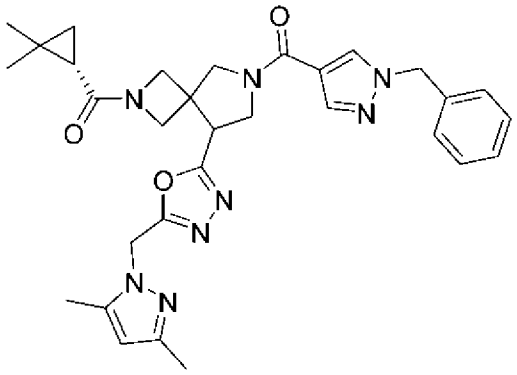
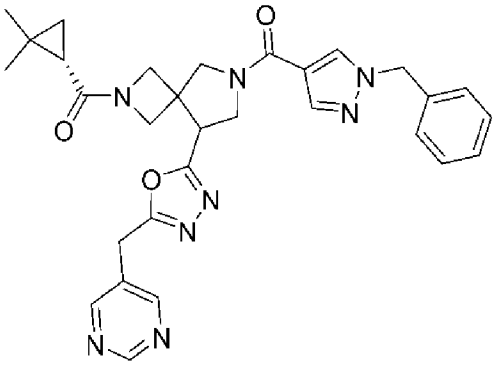
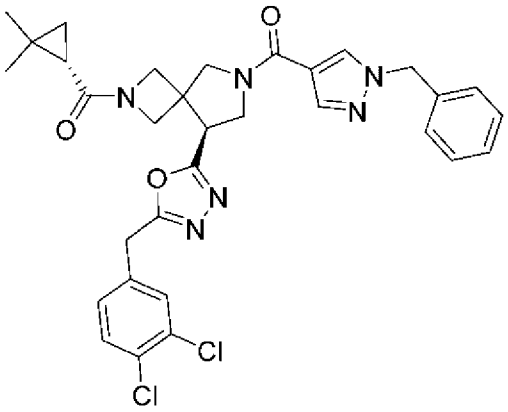
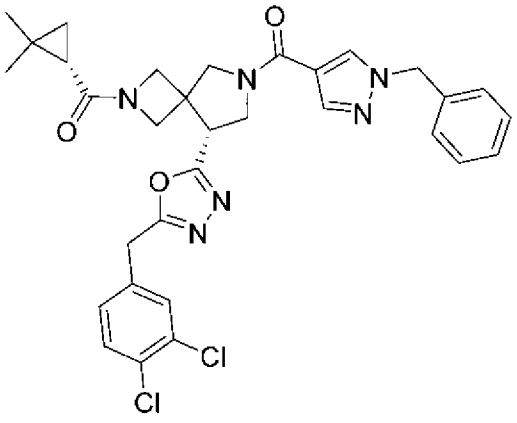
表8：例示性化合物

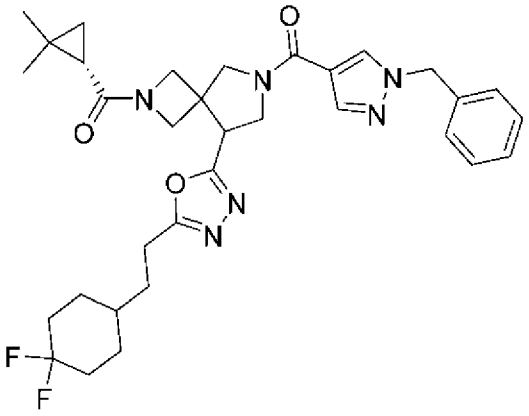
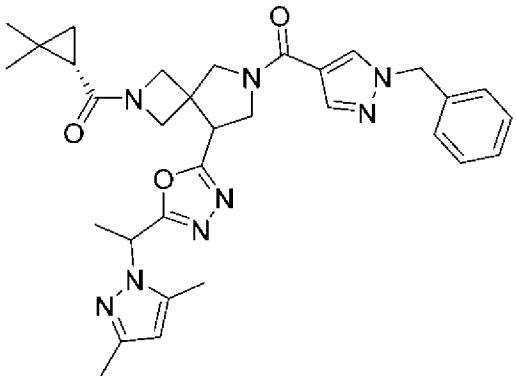
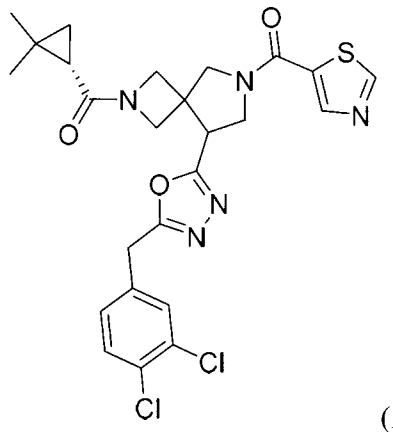
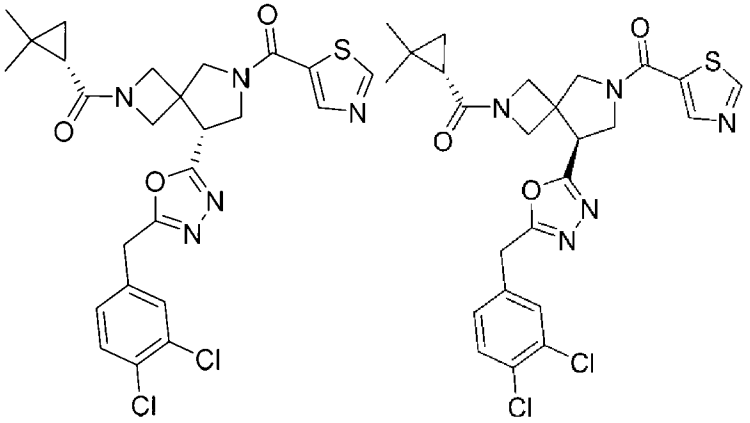
化合物編號	結構
I-1	
I-2	 (A)  (B)

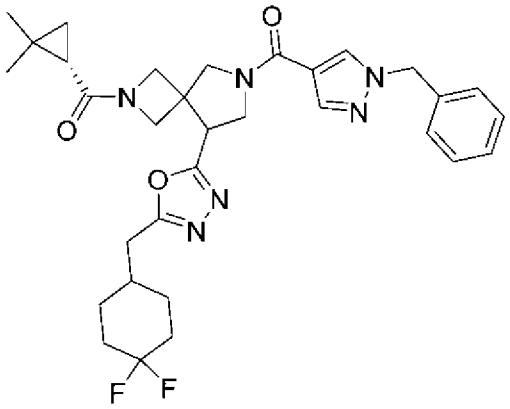
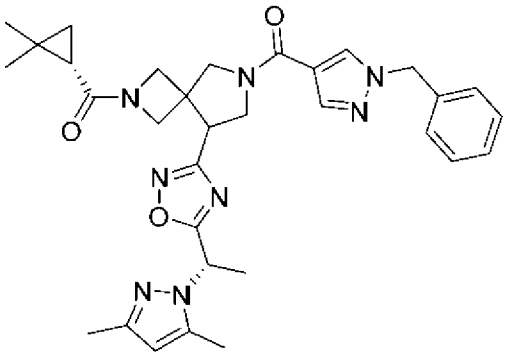
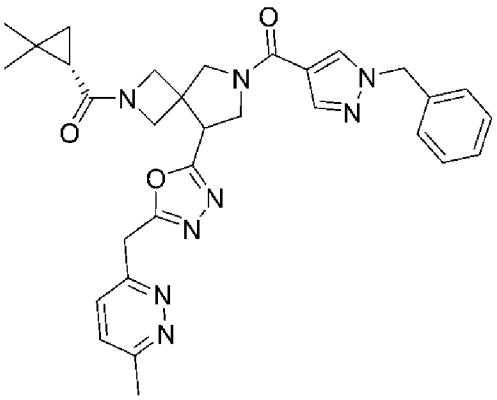
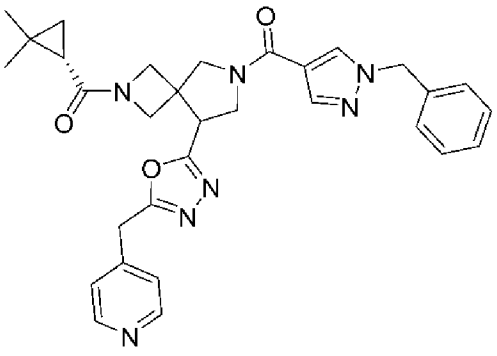
化合物編號	結構
	 (C)  (D)
I-3	
I-7	

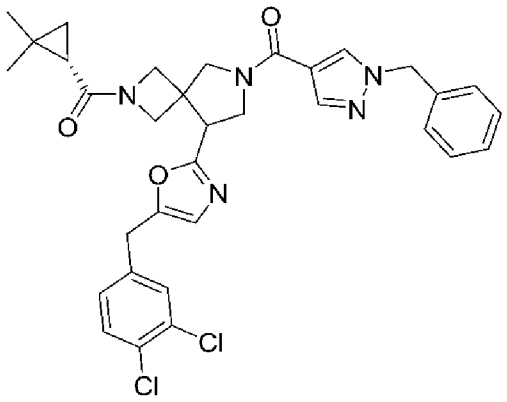
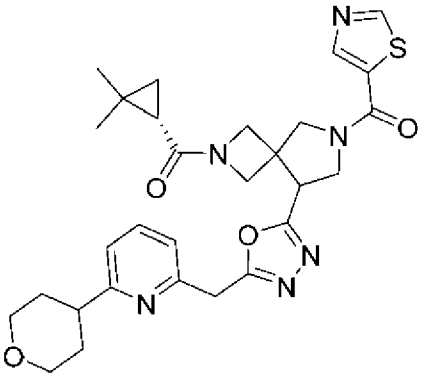
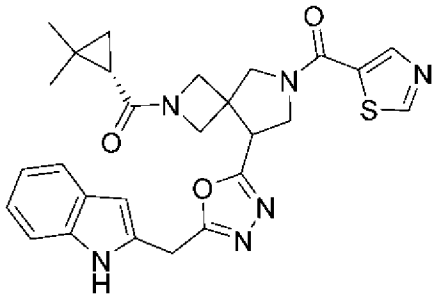
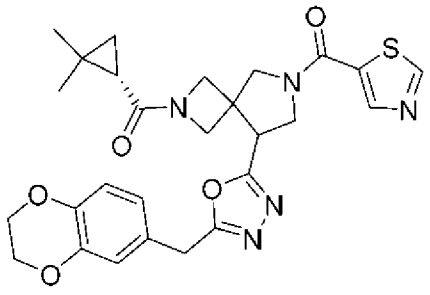
化合物編號	結構
I-5	
I-6	
I-4	
I-8	

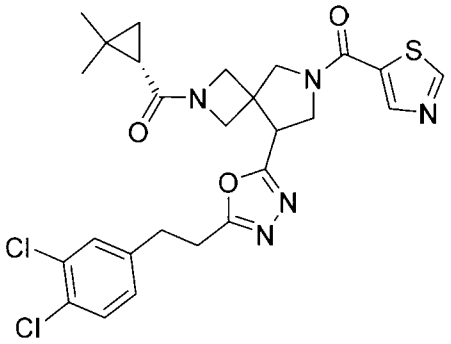
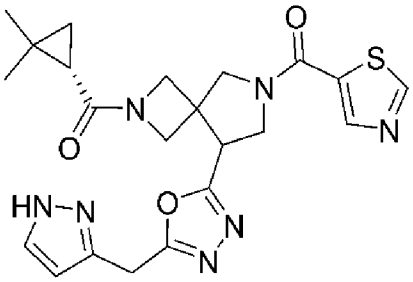
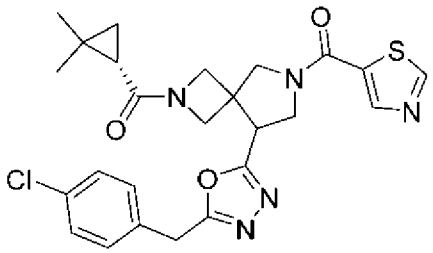
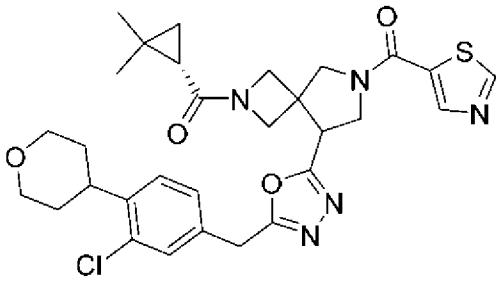
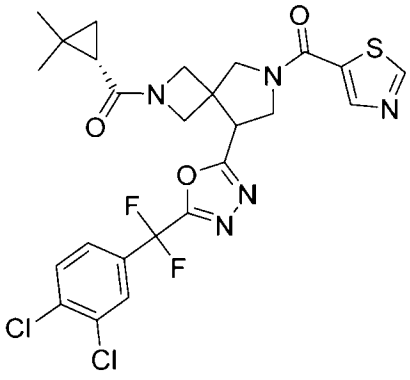
化合物編號	結構
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

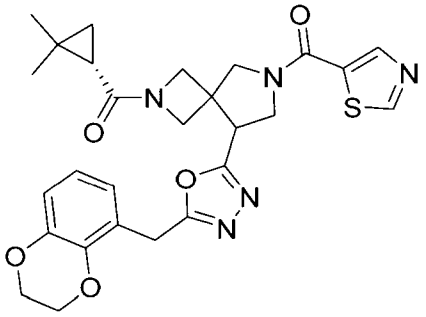
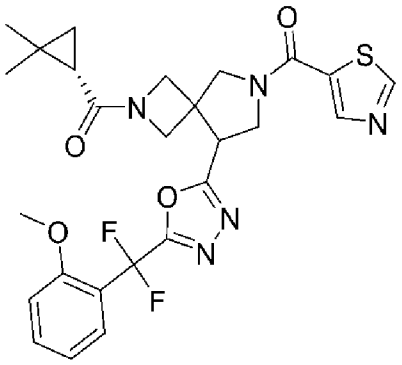
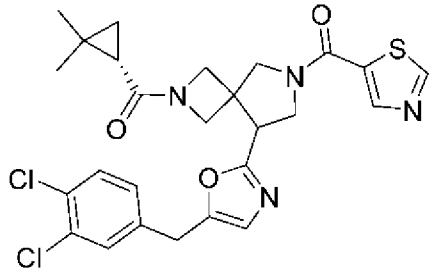
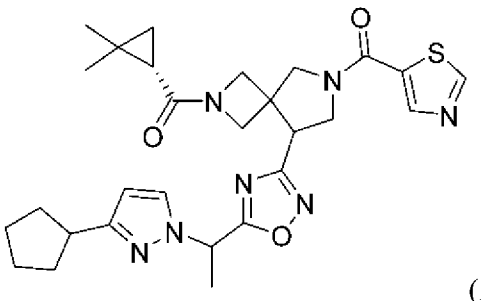
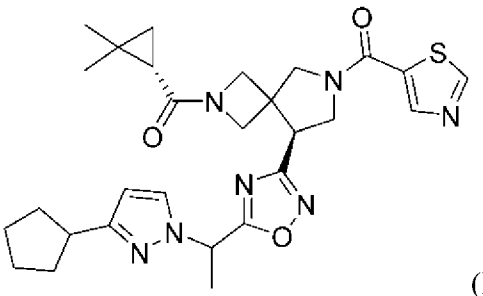
化合物編號	結構
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

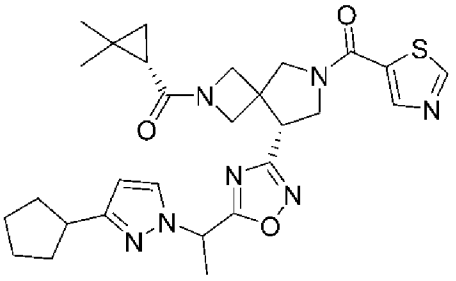
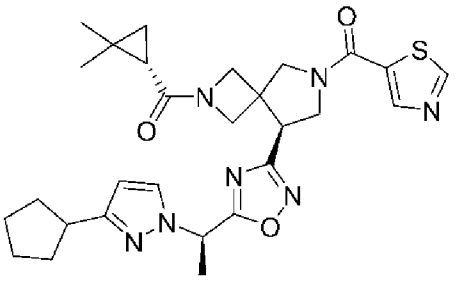
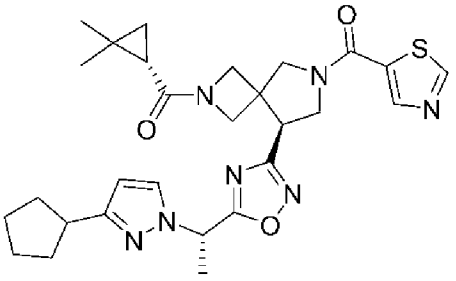
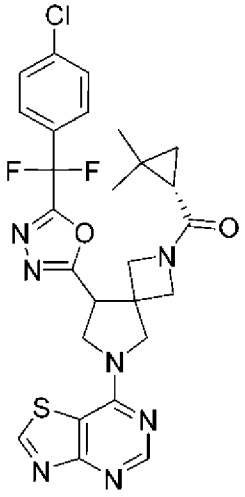
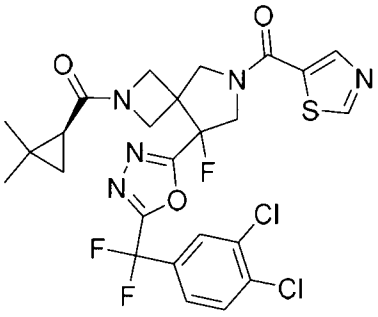
化合物編號	結構
I-17	
I-18	
I-19	 (A)外消旋  (B/C)分離鏡像異構體

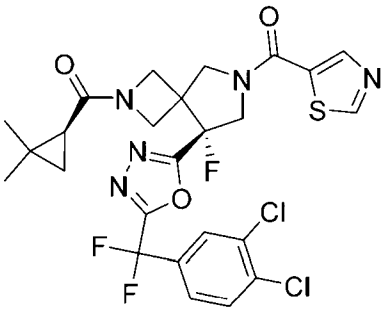
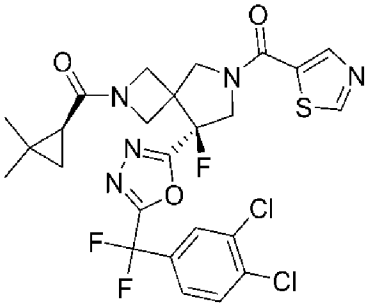
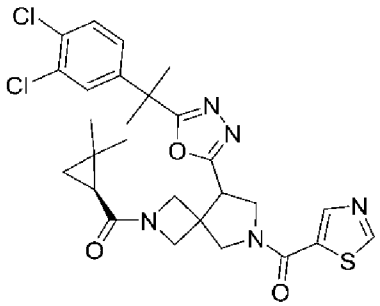
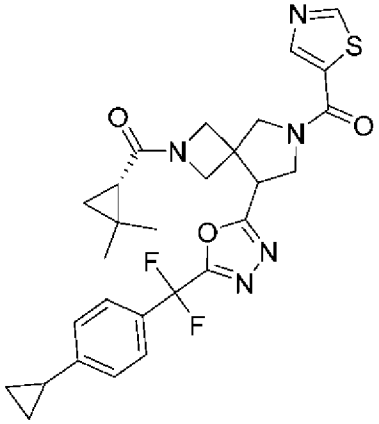
化合物編號	結構
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

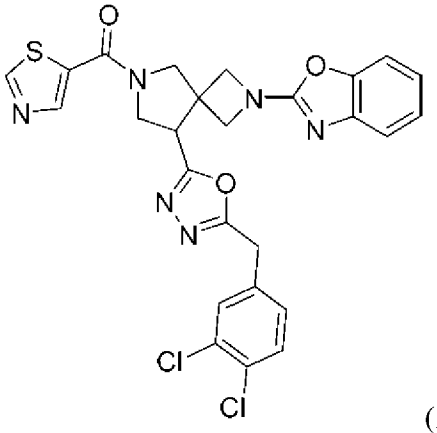
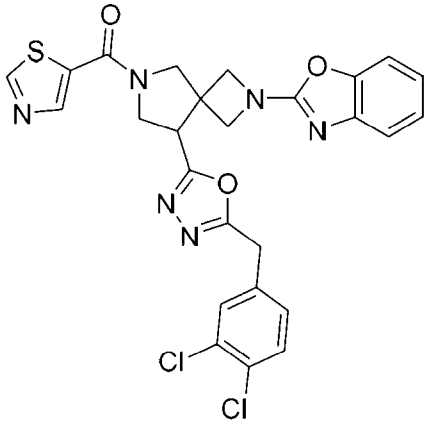
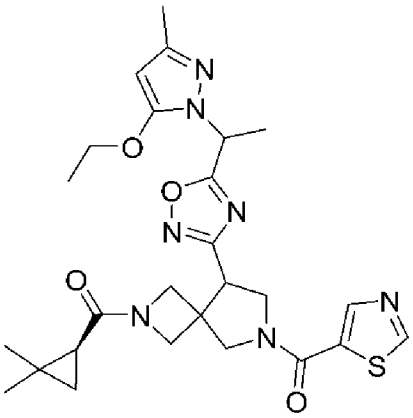
化合物編號	結構
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

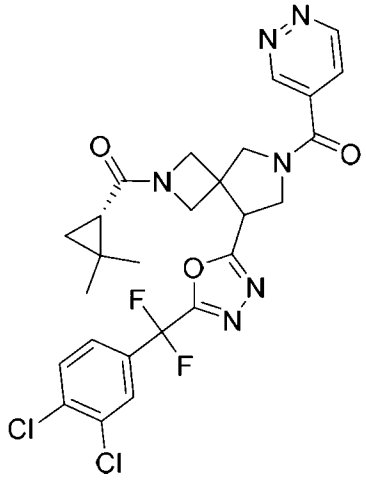
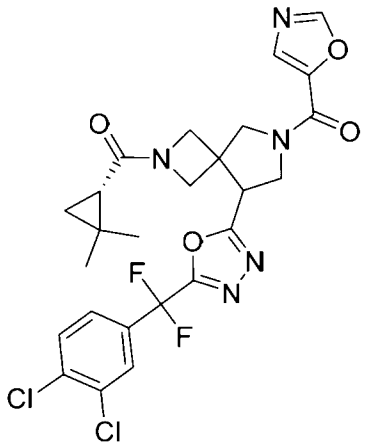
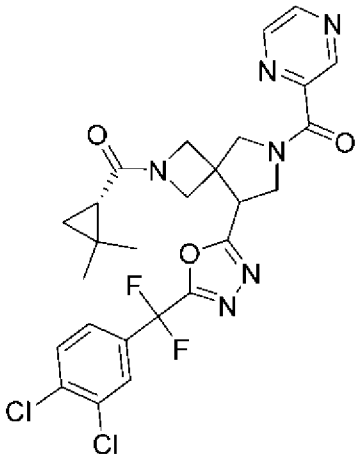
化合物編號	結構
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

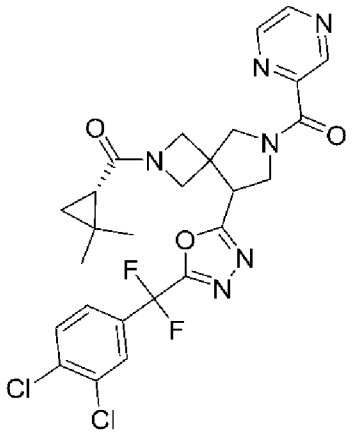
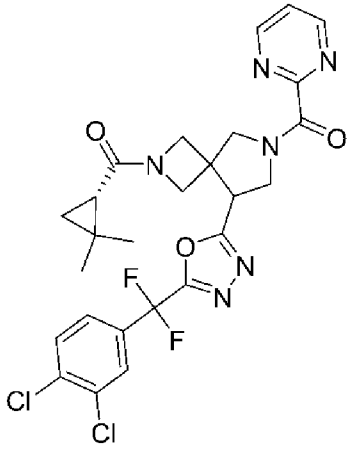
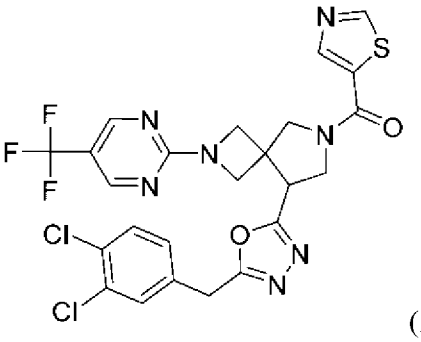
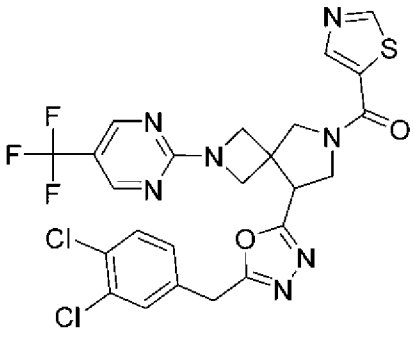
化合物編號	結構
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	 (A)  (B或C)

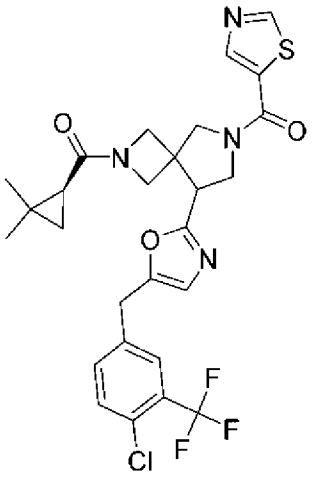
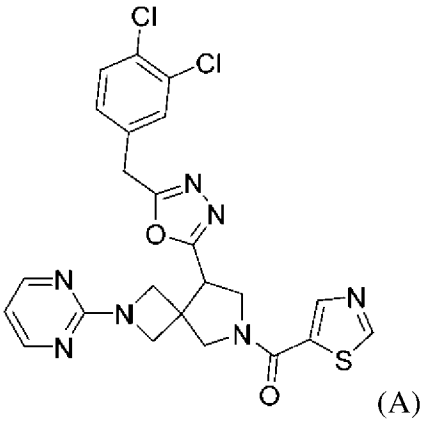
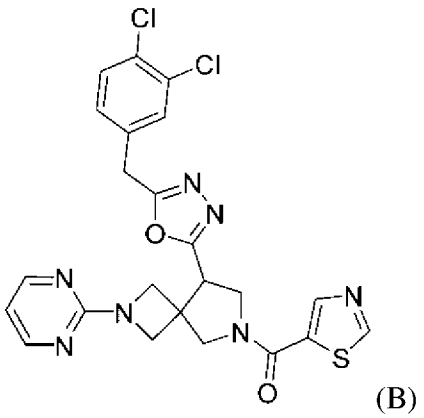
化合物編號	結構
	 (B或C)  (D或E)  (D或E)
I-37	
I-38	 (A)

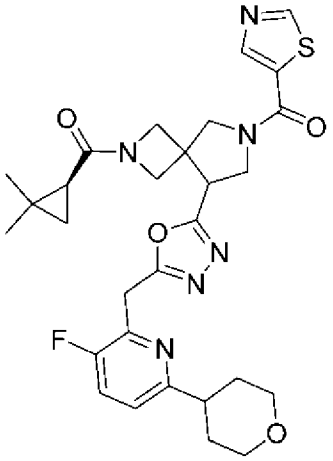
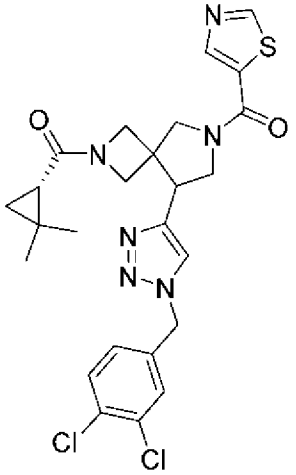
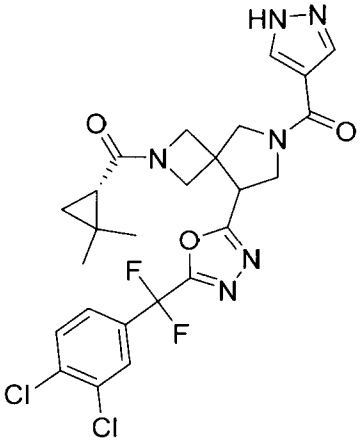
化合物編號	結構
	 (B或C)  (B或C)
I-39	
I-40	

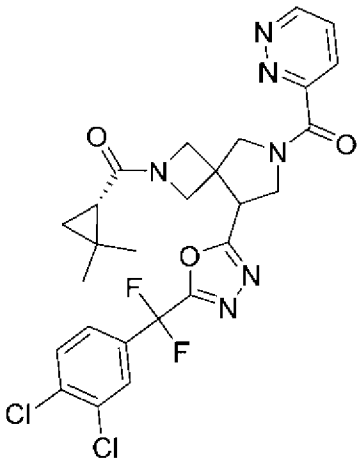
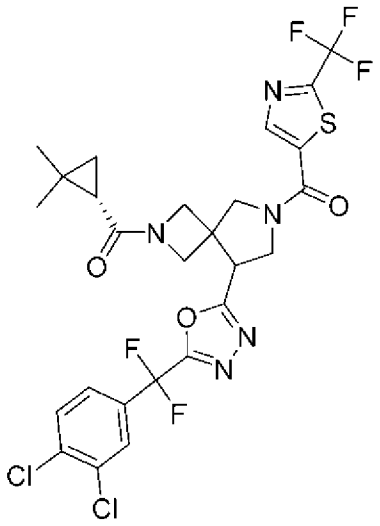
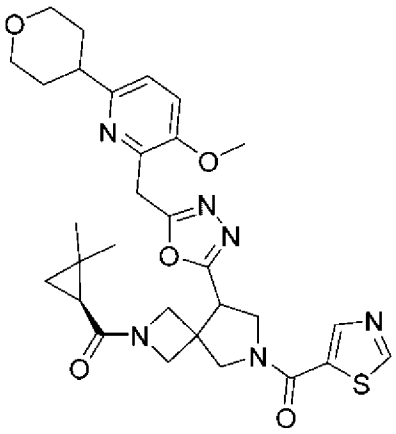
化合物編號	結構
I-41	 (A)  (B)
I-42	

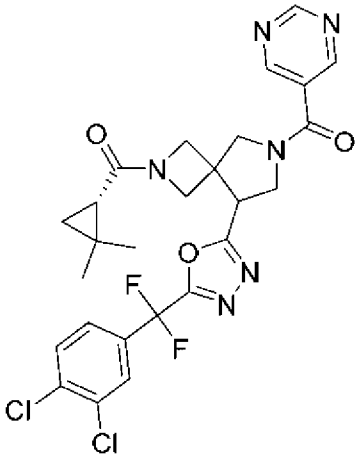
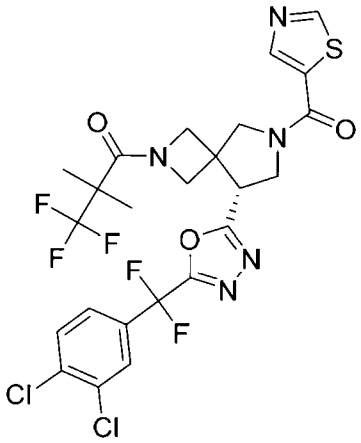
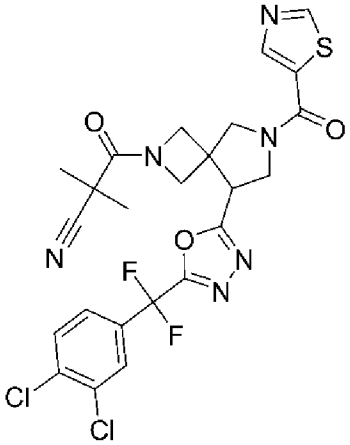
化合物編號	結構
I-43	
I-44	
I-45	 (A)

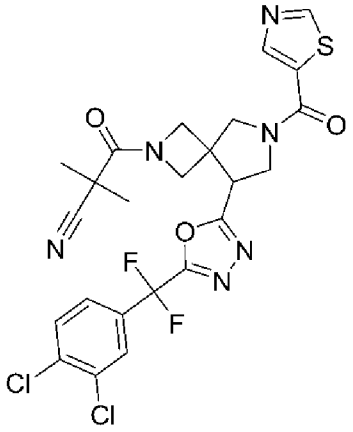
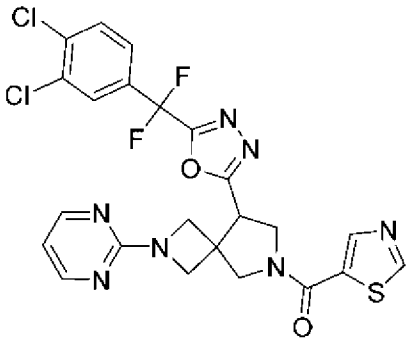
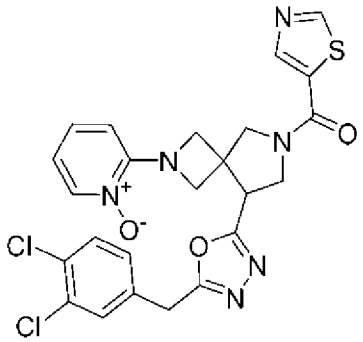
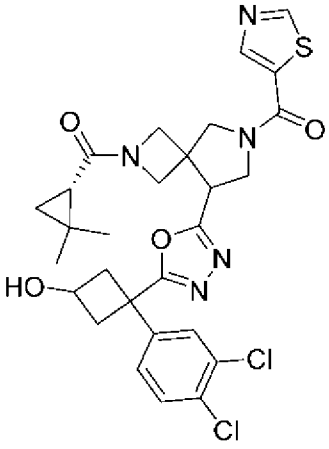
化合物編號	結構
	 (B)
I-46	
I-47	 (A)  (B)

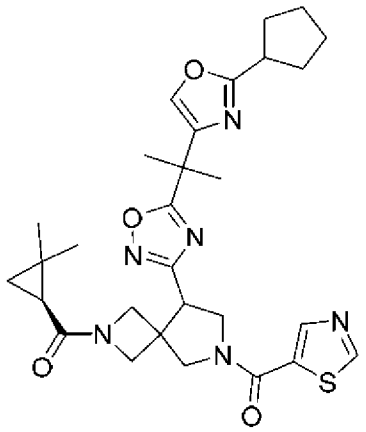
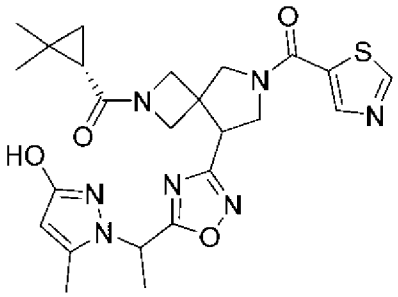
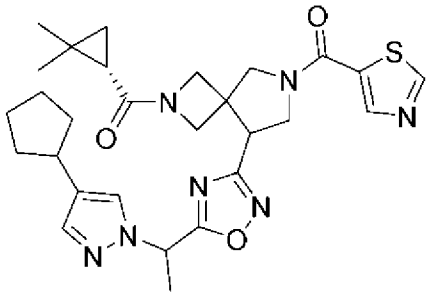
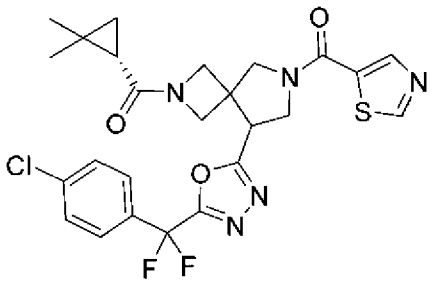
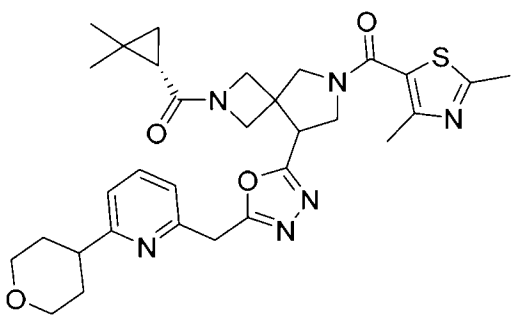
化合物編號	結構
I-48	
I-49	 (A)  (B)

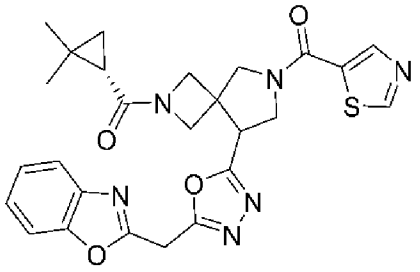
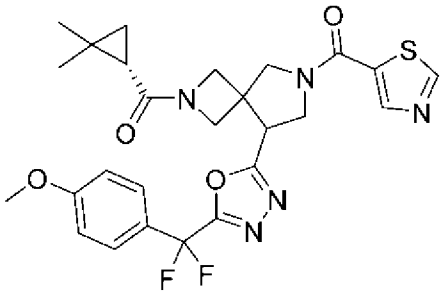
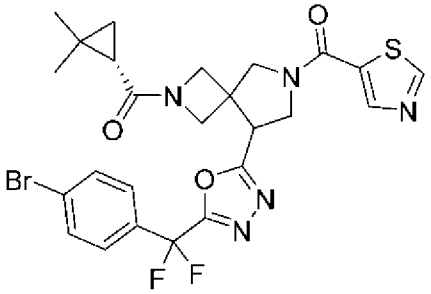
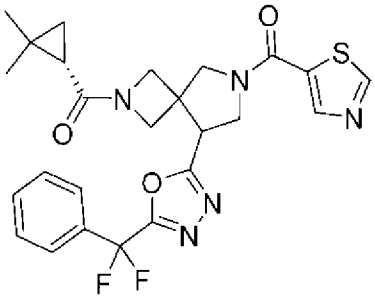
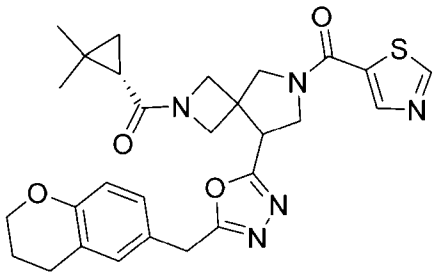
化合物編號	結構
I-50	
I-51	
I-52	

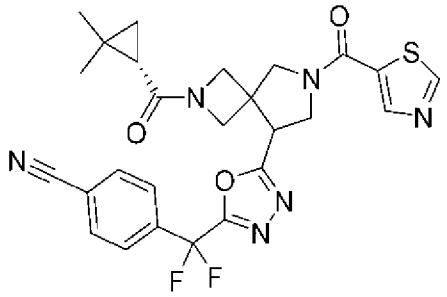
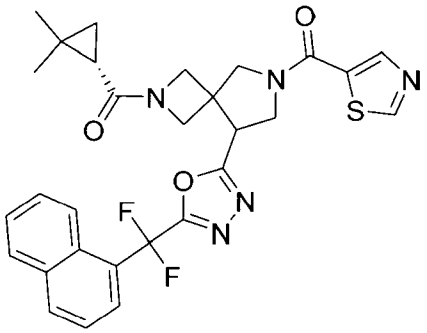
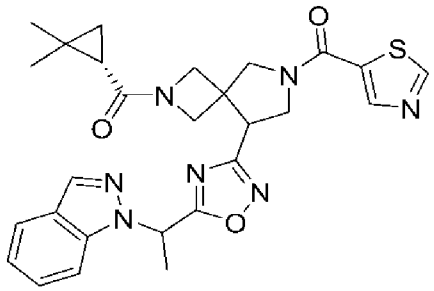
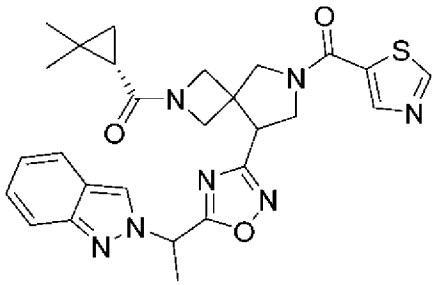
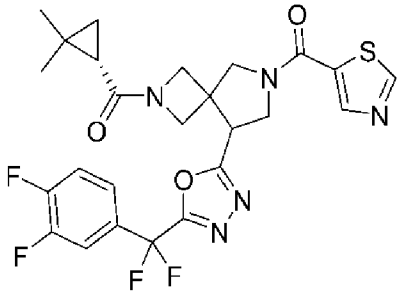
化合物編號	結構
I-53	
I-54	
I-55	

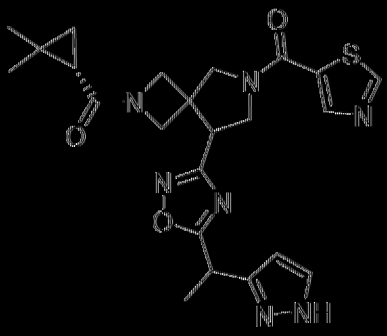
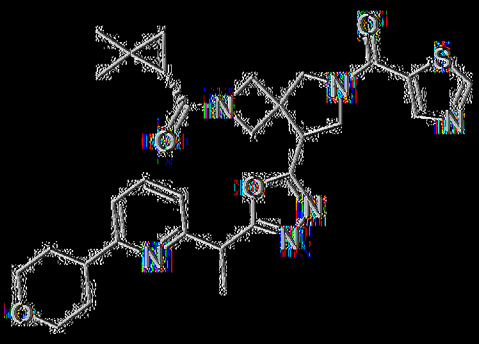
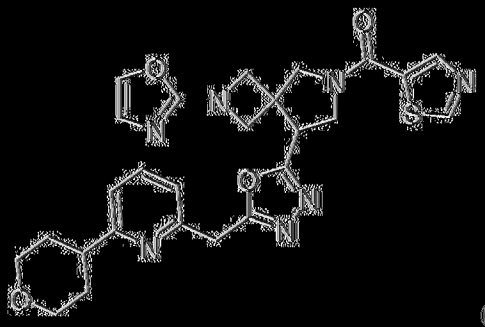
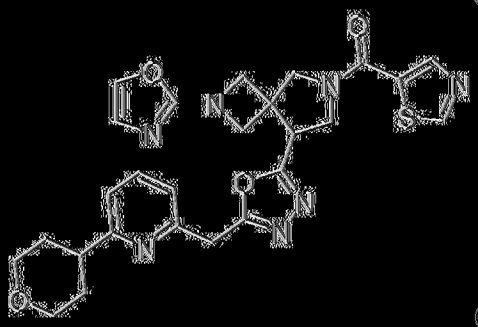
化合物編號	結構
I-56	
I-57	
I-58	 (A)

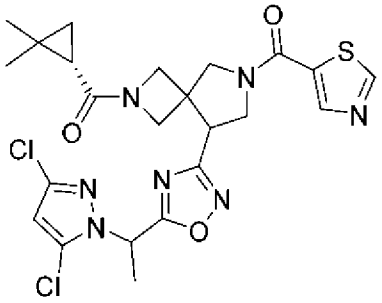
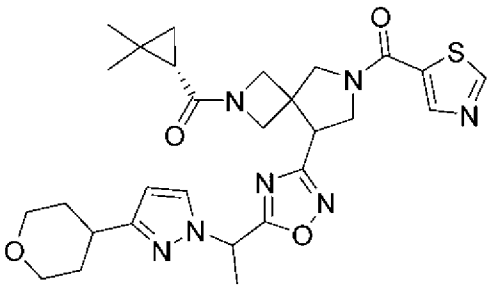
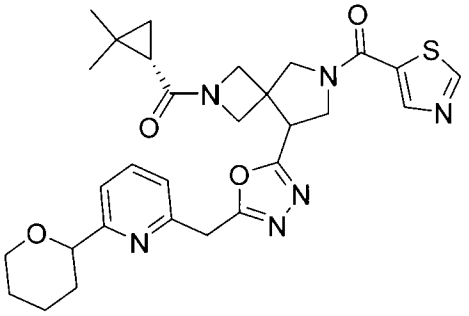
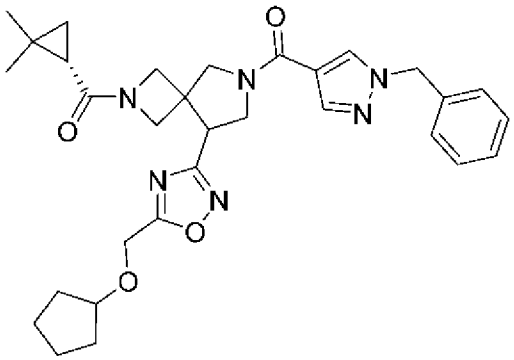
化合物編號	結構
	 (B)
I-59	
I-60	
I-61	

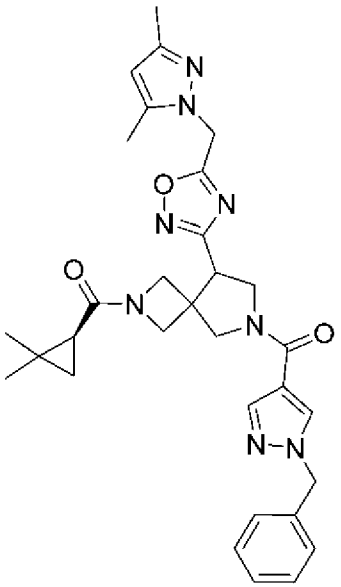
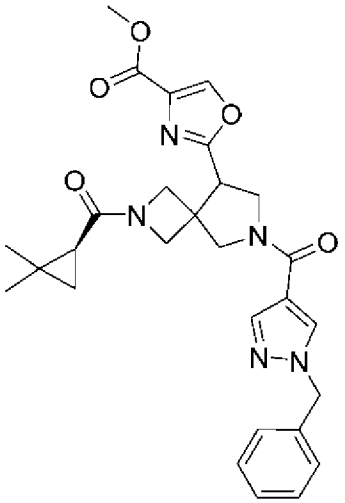
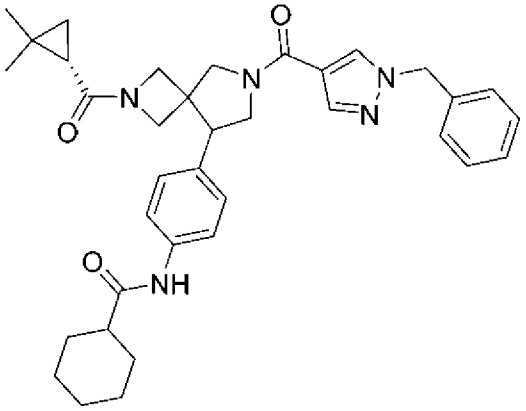
化合物編號	結構
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

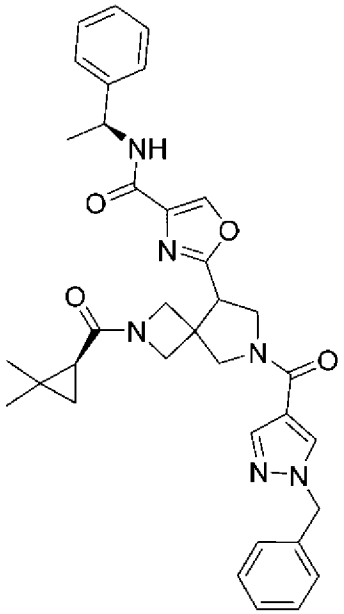
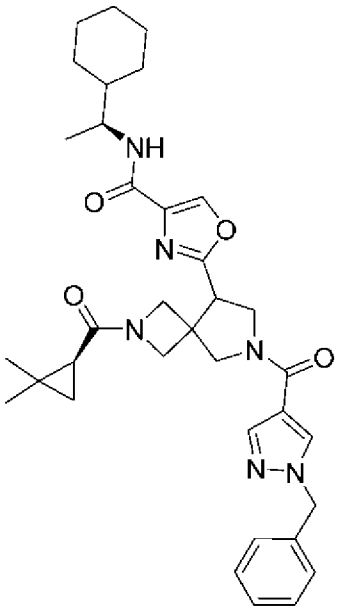
化合物編號	結構
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	

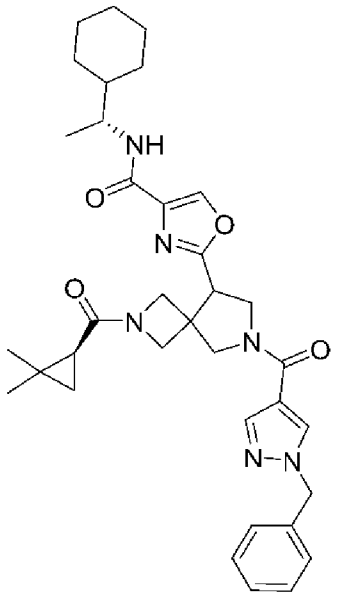
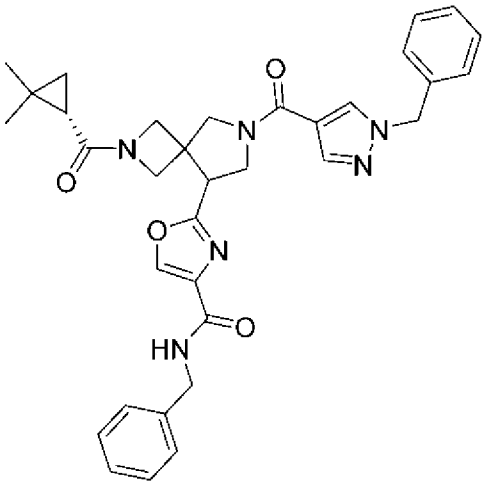
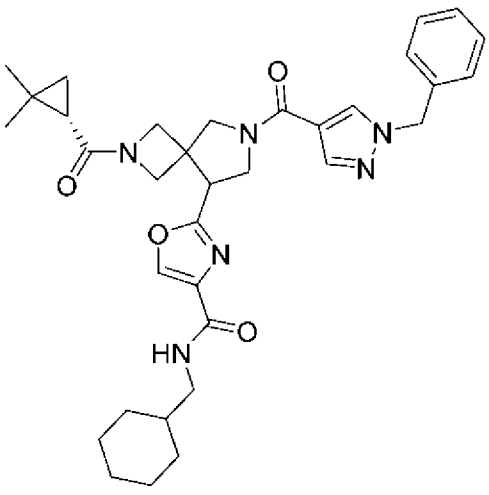
化合物編號	結構
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	

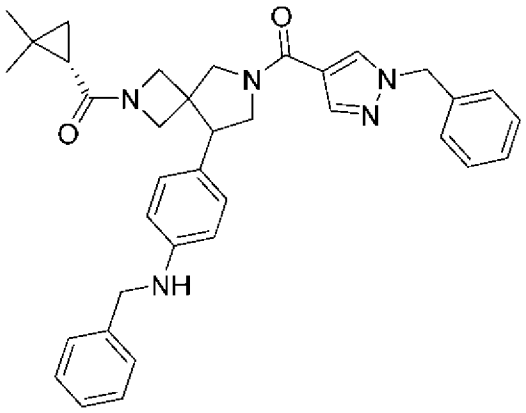
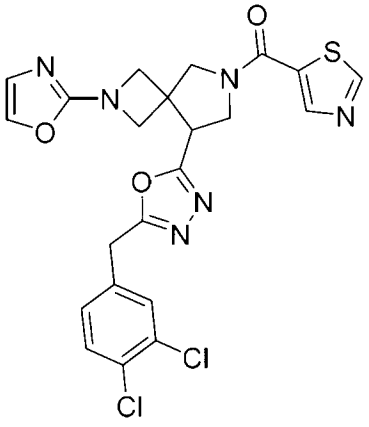
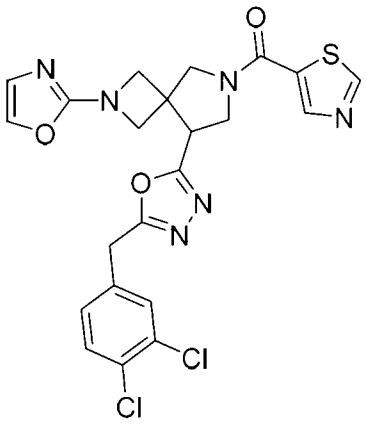
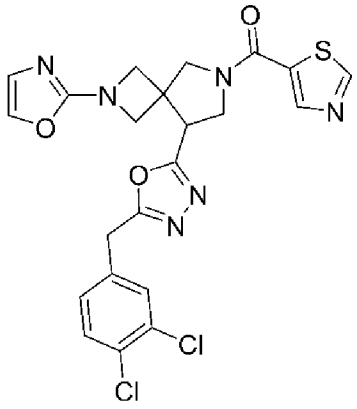
化合物編號	結構
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	 (A)  (B)

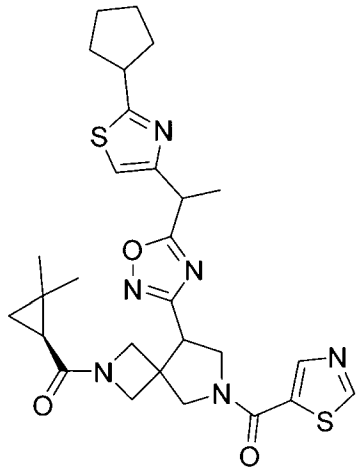
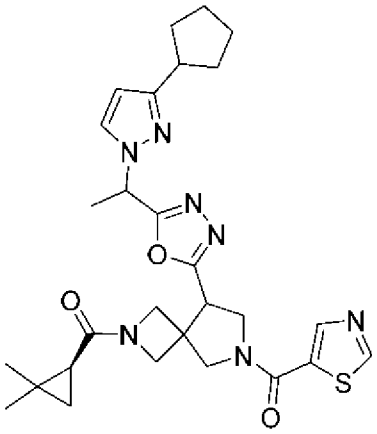
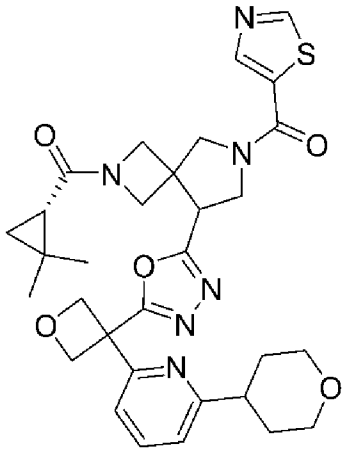
化合物編號	結構
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

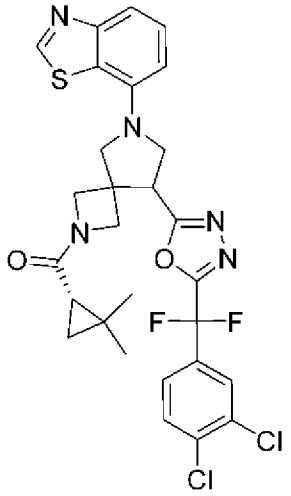
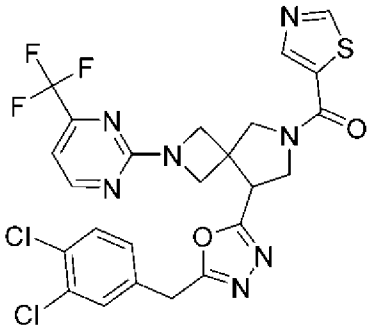
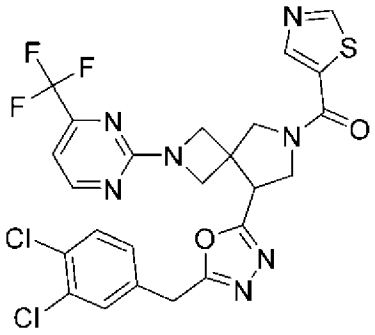
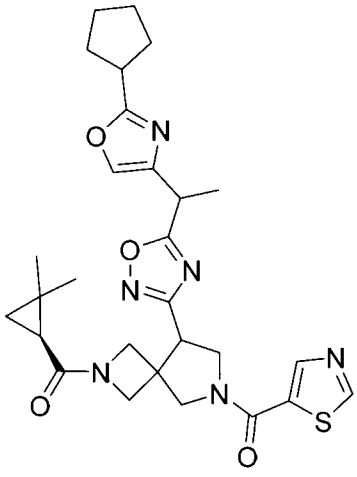
化合物編號	結構
I-85	
I-86	
I-87	

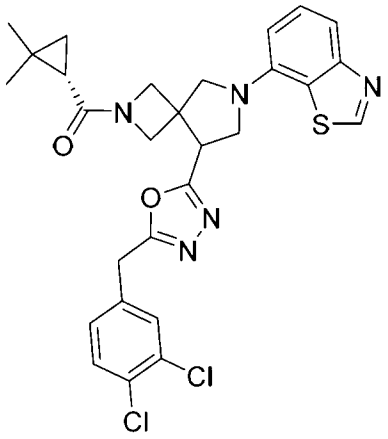
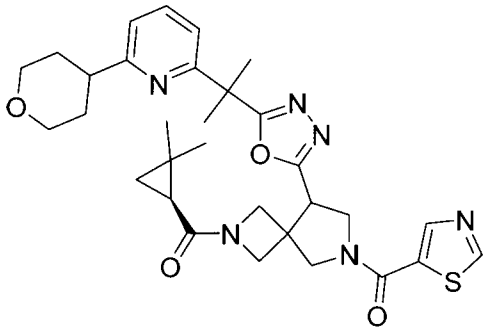
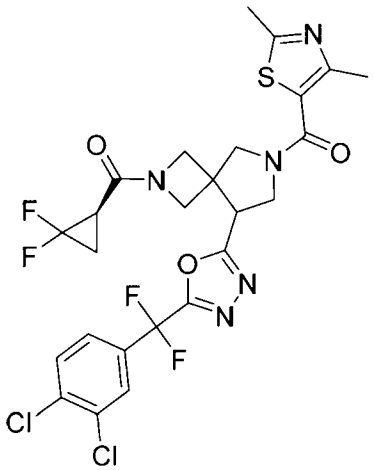
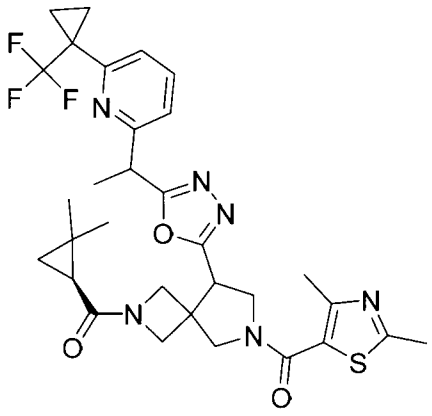
化合物編號	結構
I-88	
I-89	

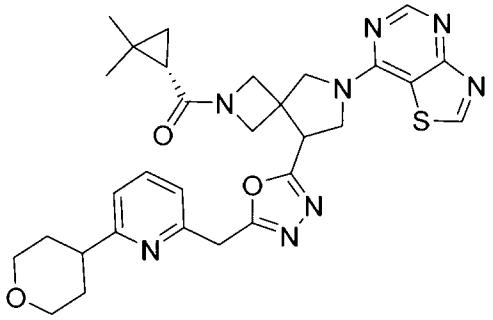
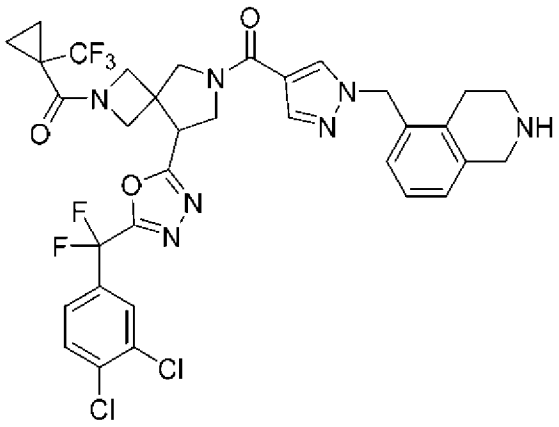
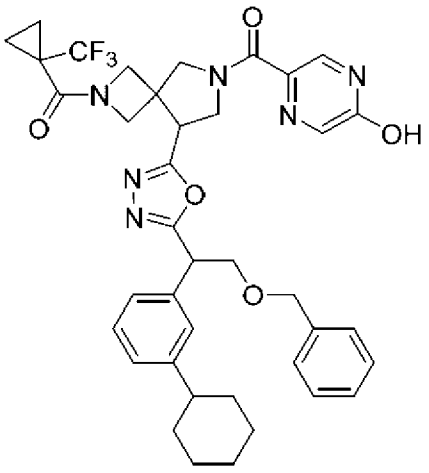
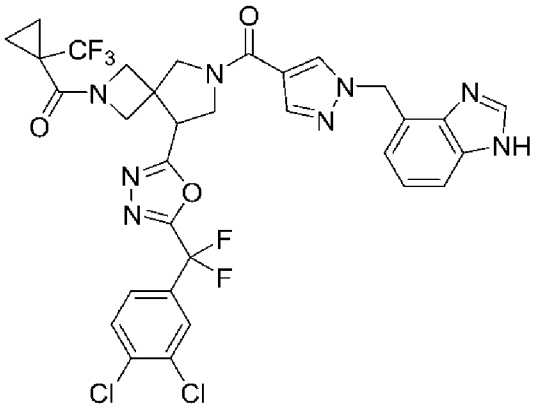
化合物編號	結構
I-90	
I-91	
I-92	

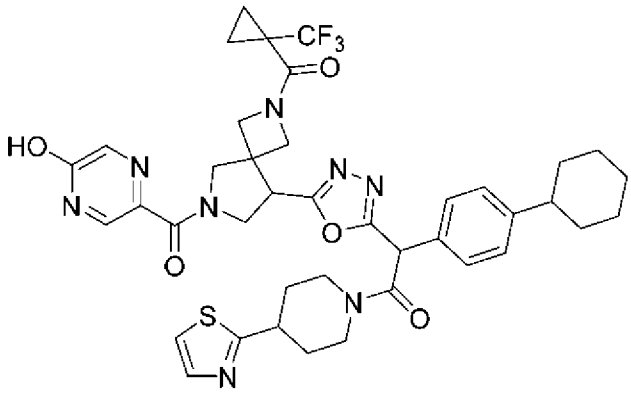
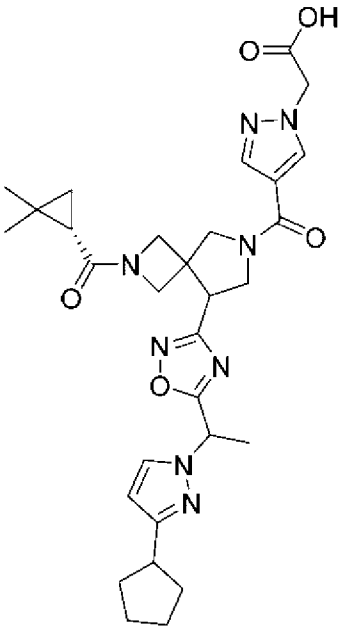
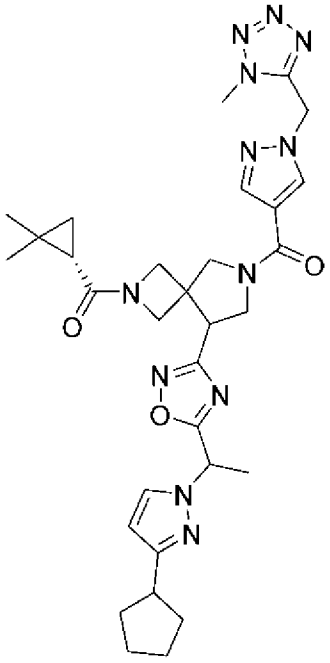
化合物編號	結構
I-93	
I-94	 (A)外消旋  (B)單一鏡像異構體  (C)單一鏡像異構體

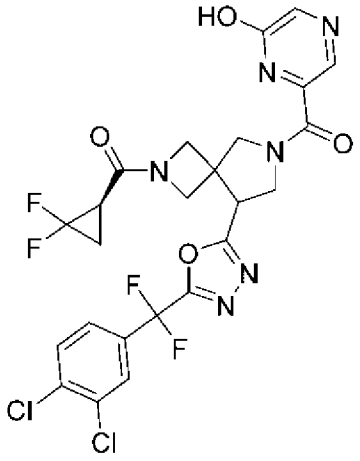
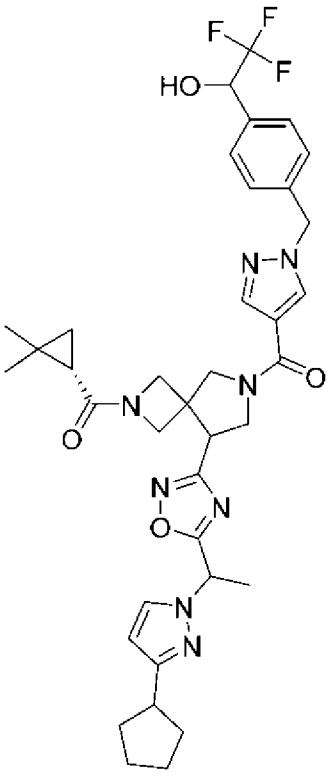
化合物編號	結構
I-95	
I-96	
I-97	

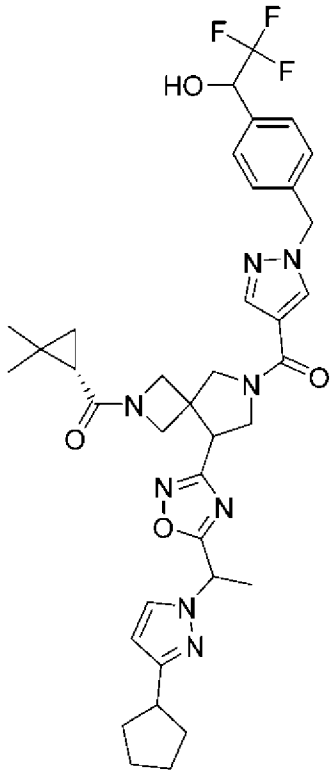
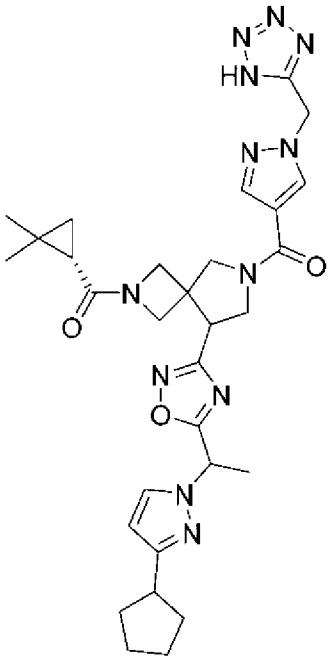
化合物編號	結構
I-98	
I-99	 (A)  (B)
I-100	

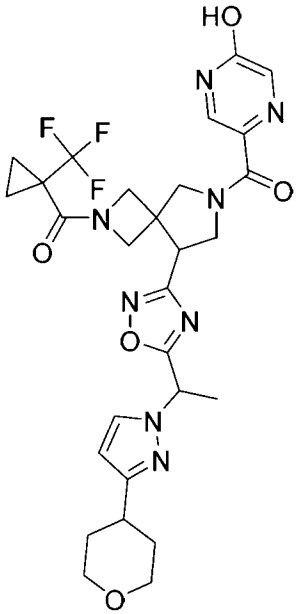
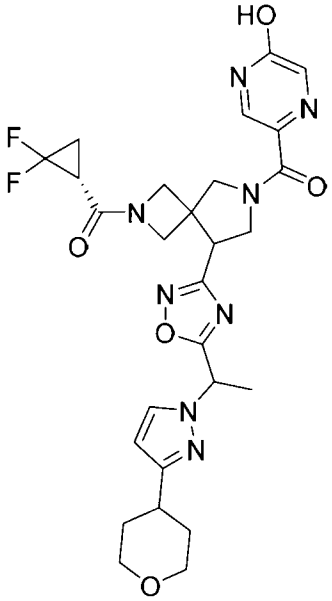
化合物編號	結構
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	

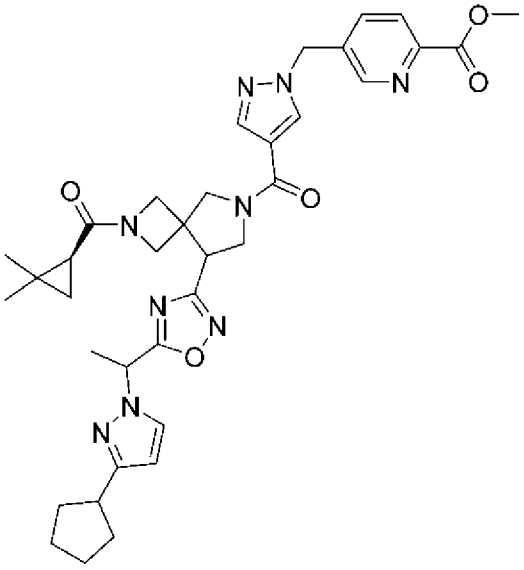
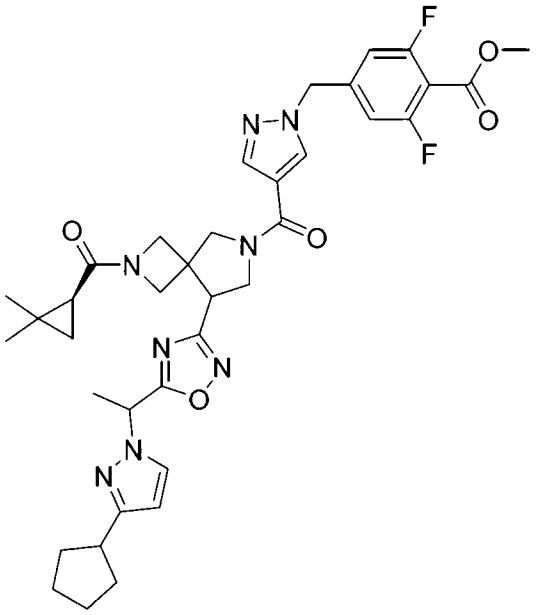
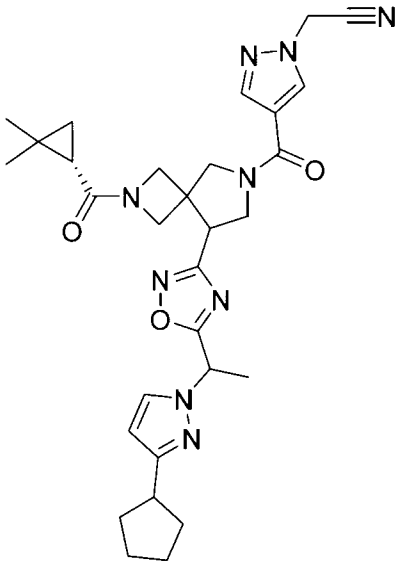
化合物編號	結構
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

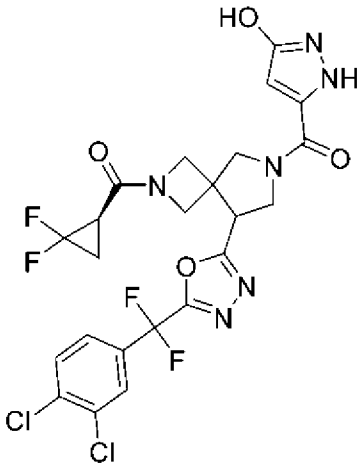
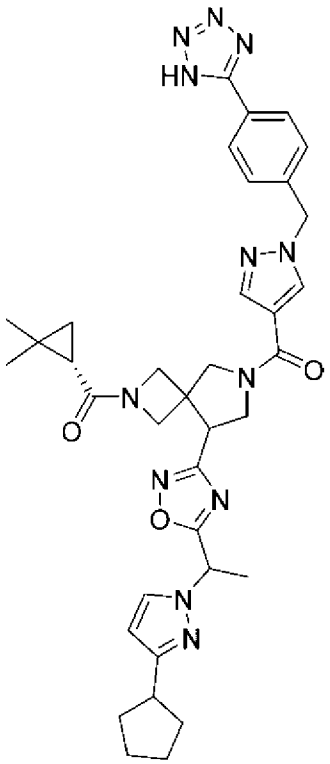
化合物編號	結構
I-109	
I-110	
I-111	

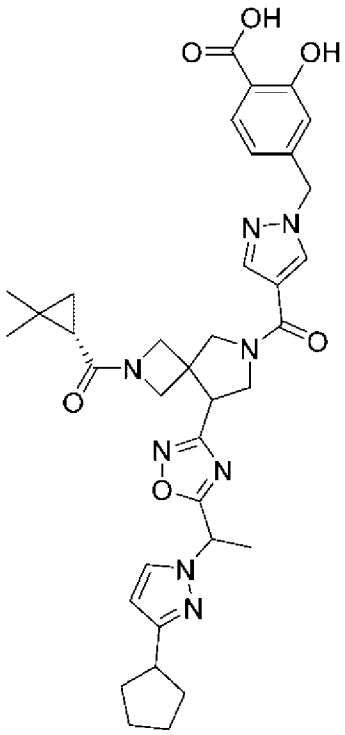
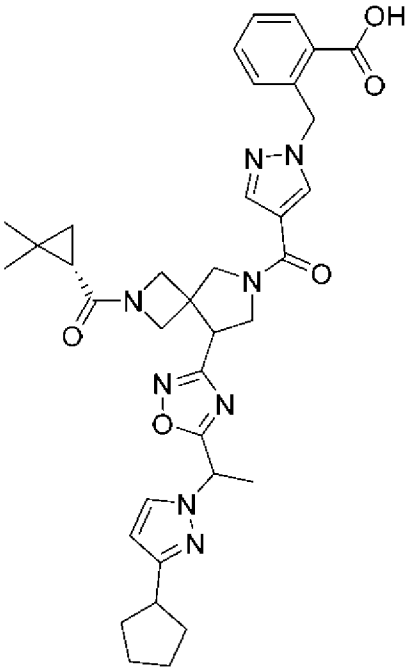
化合物編號	結構
I-112	
I-113	 (A)

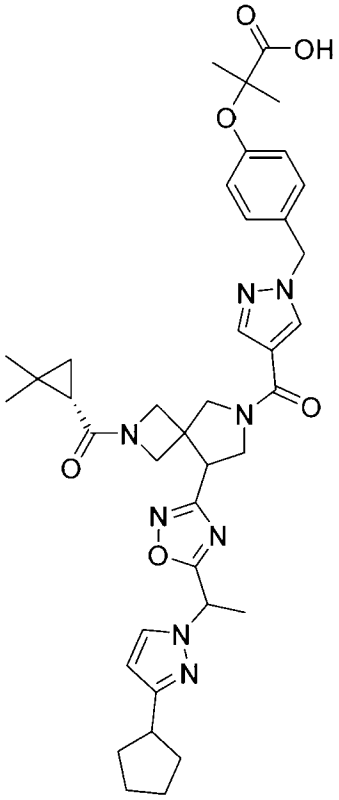
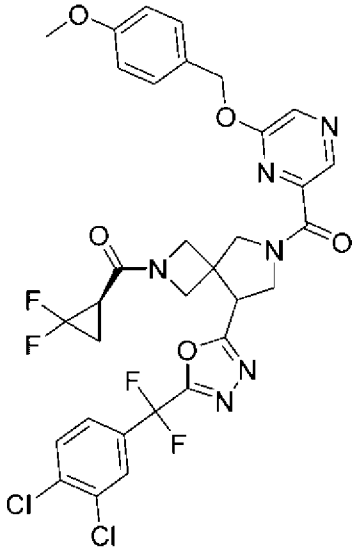
化合物編號	結構
	 (B)
I-114	

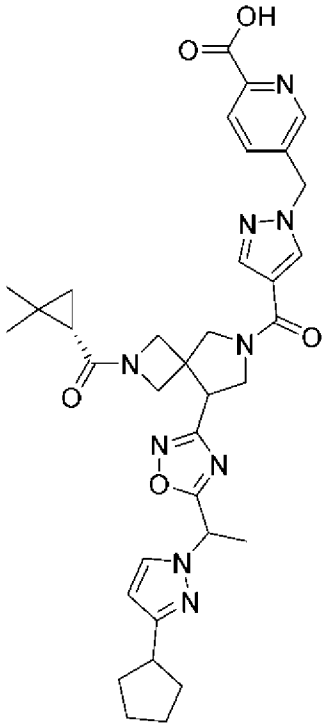
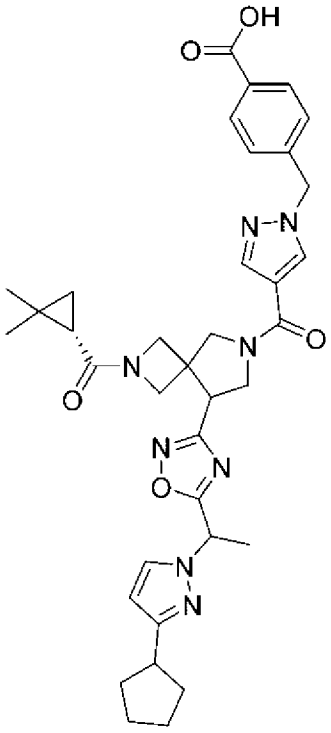
化合物編號	結構
I-115	
I-116	

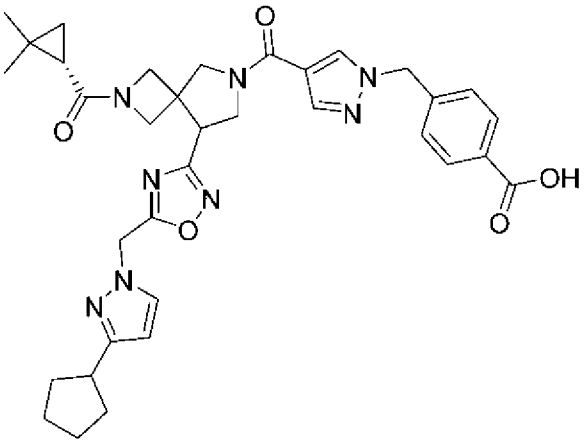
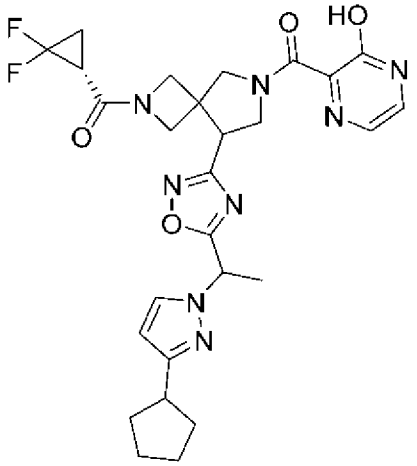
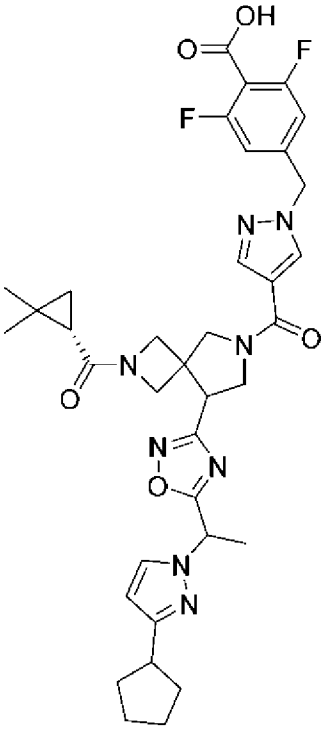
化合物編號	結構
I-117	
I-118	
I-119	

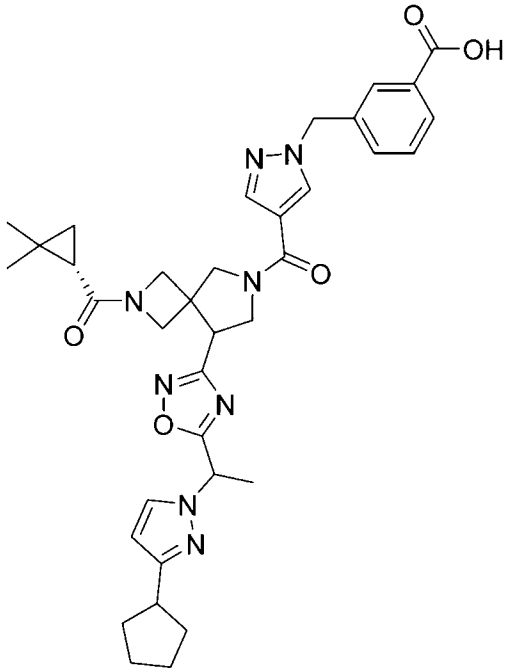
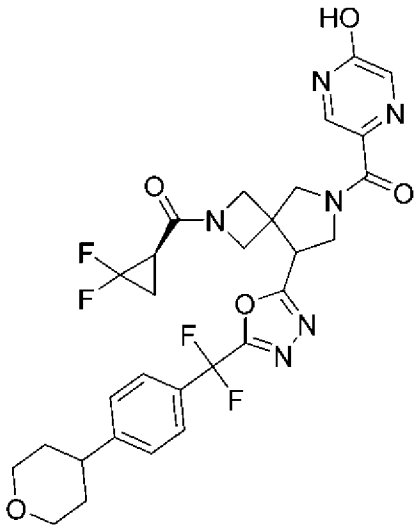
化合物編號	結構
I-120	
I-121	

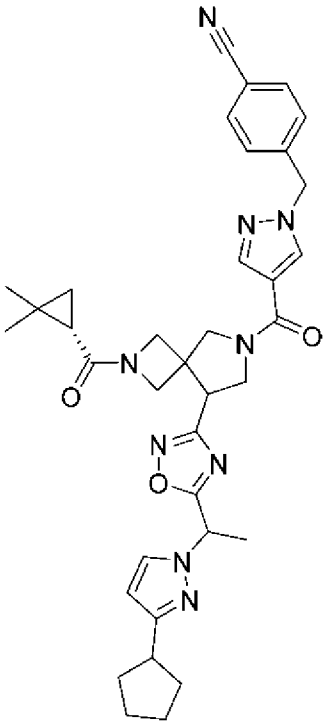
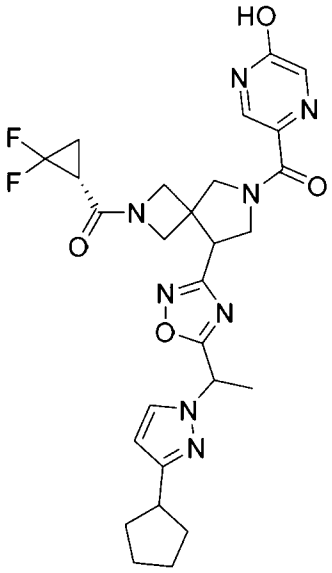
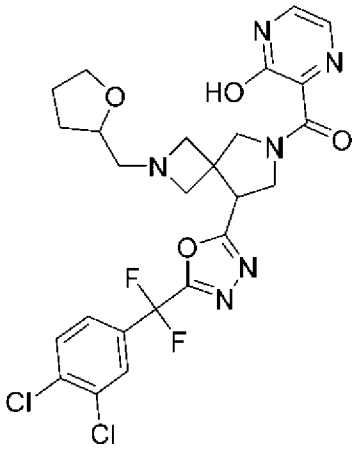
化合物編號	結構
I-122	
I-123	

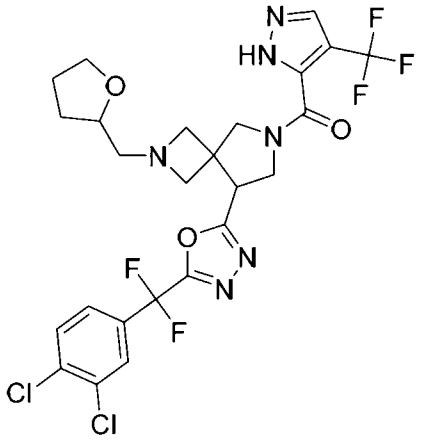
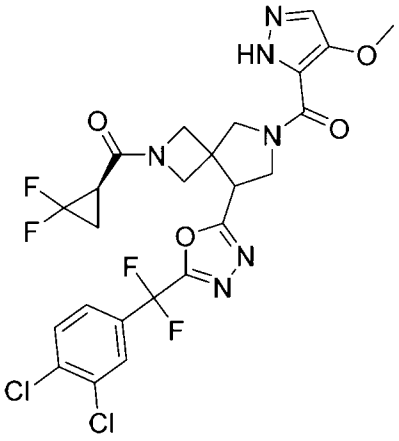
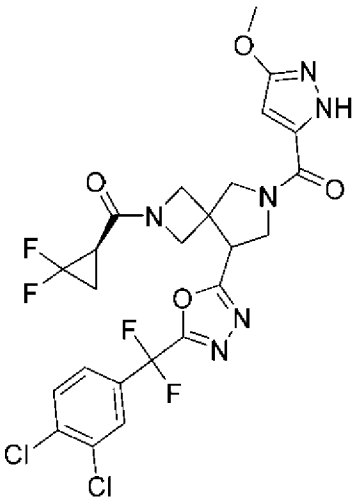
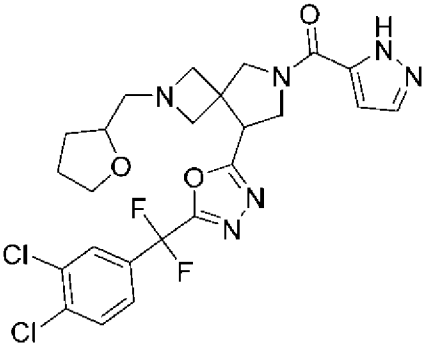
化合物編號	結構
I-124	
I-125	

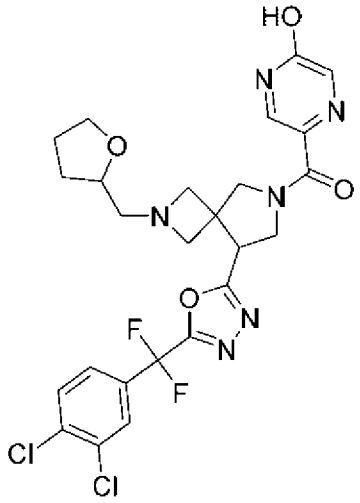
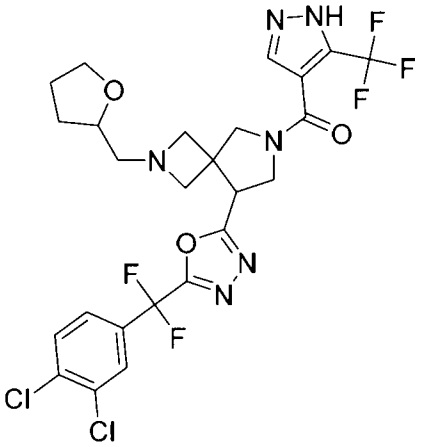
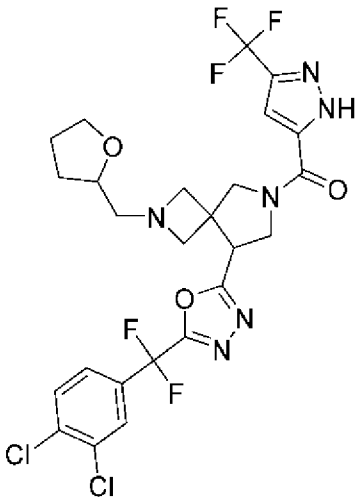
化合物編號	結構
I-126	
I-127	

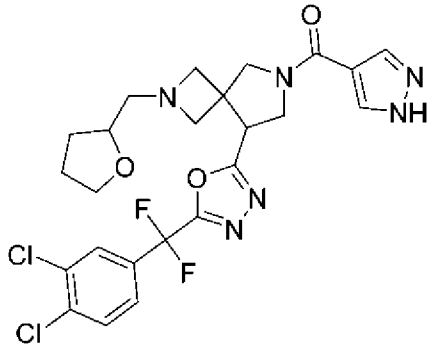
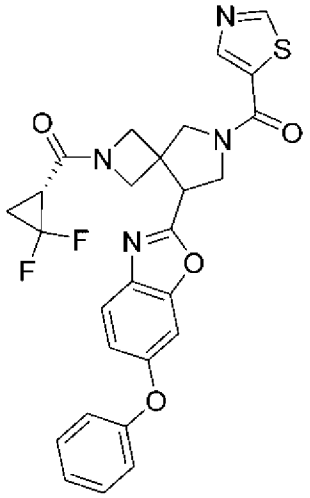
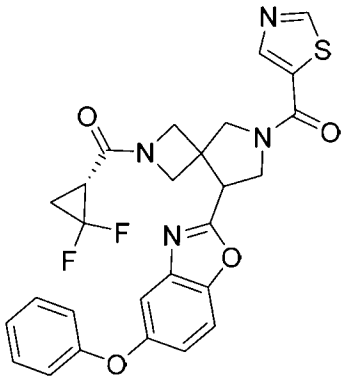
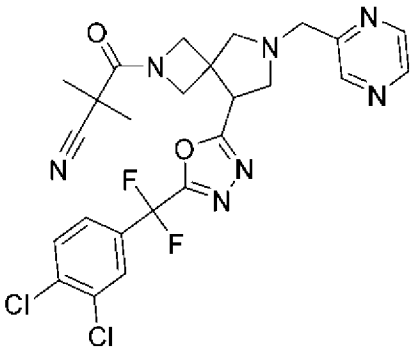
化合物編號	結構
I-128	
I-129	
I-130	

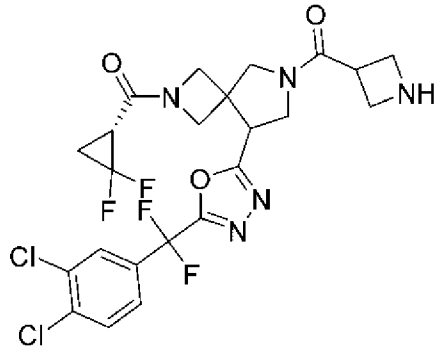
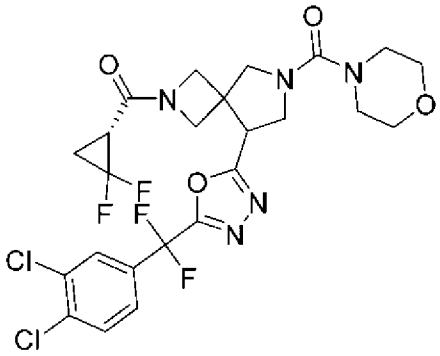
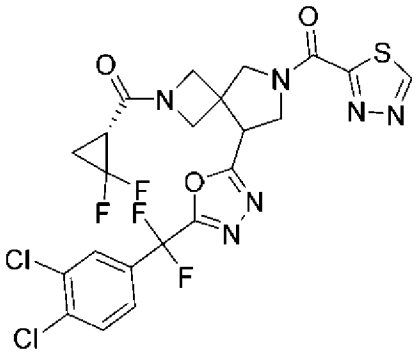
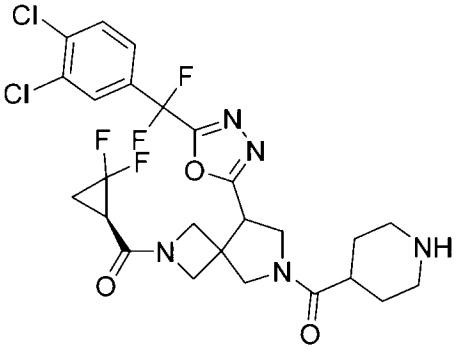
化合物編號	結構
I-131	
I-132	

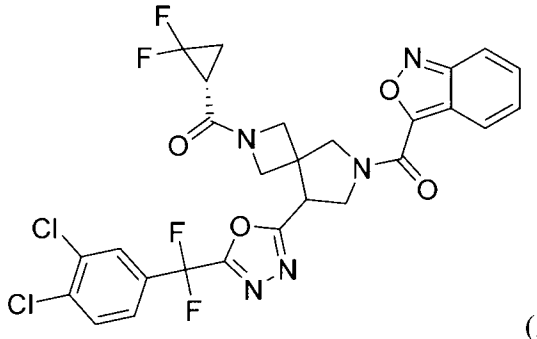
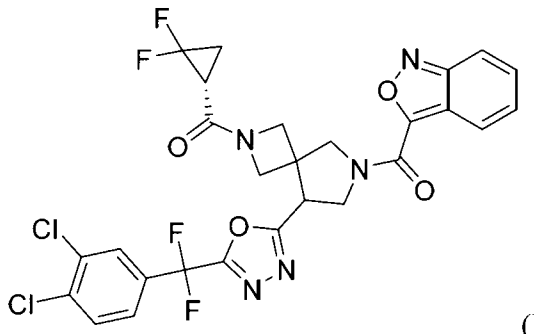
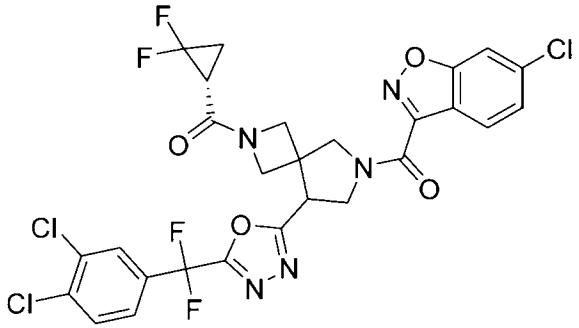
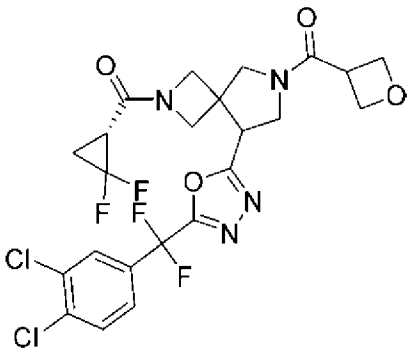
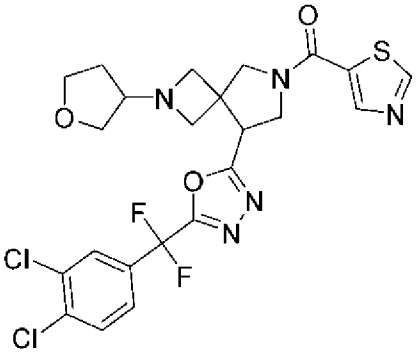
化合物編號	結構
I-133	
I-134	
I-135	

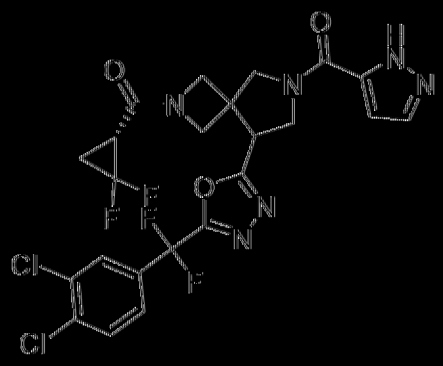
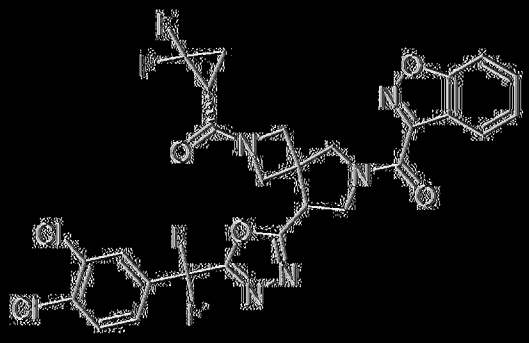
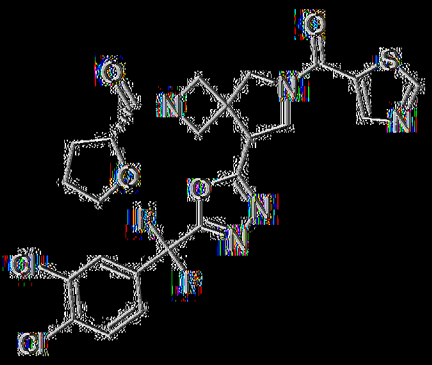
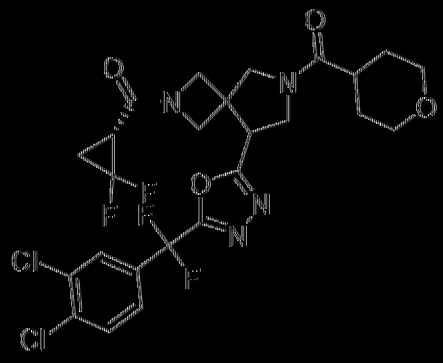
化合物編號	結構
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

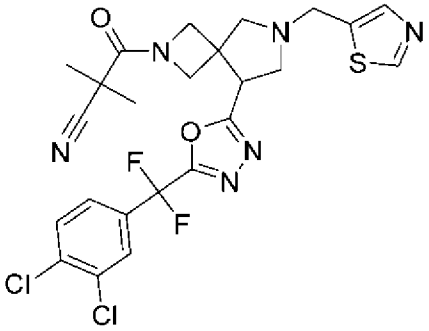
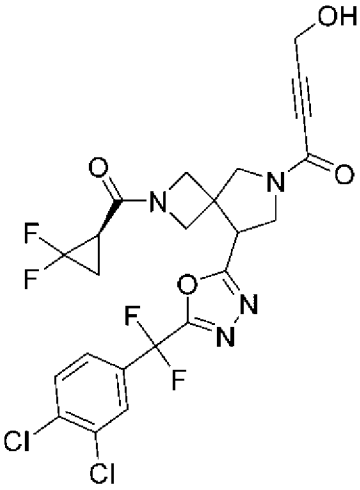
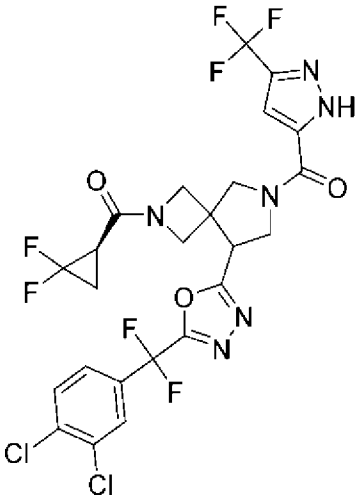
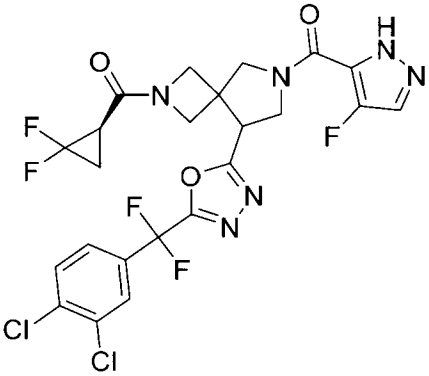
化合物編號	結構
I-140	
I-141	
I-142	

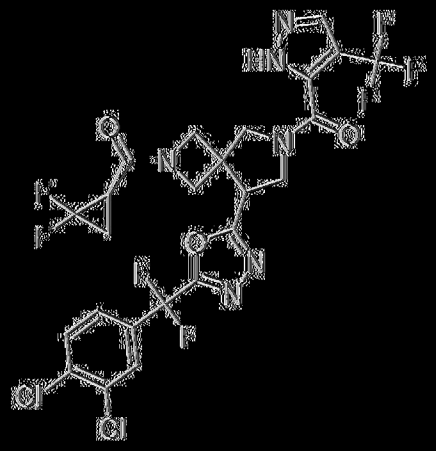
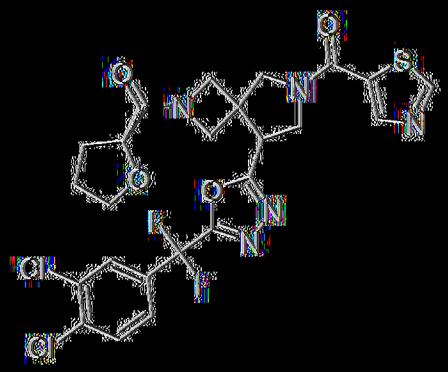
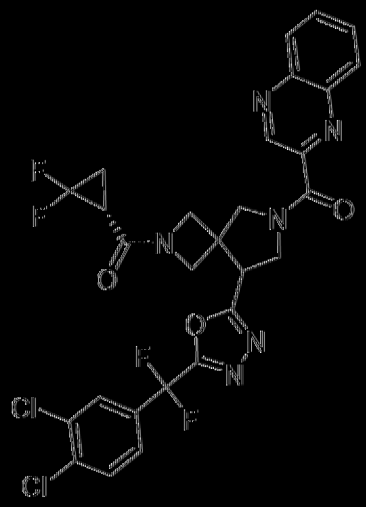
化合物編號	結構
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

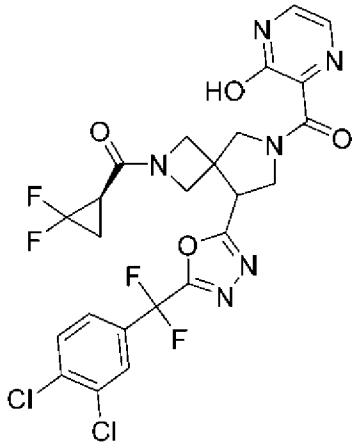
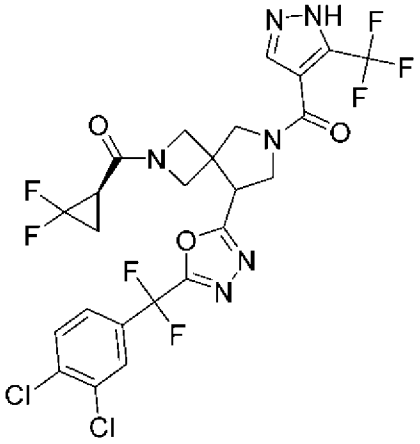
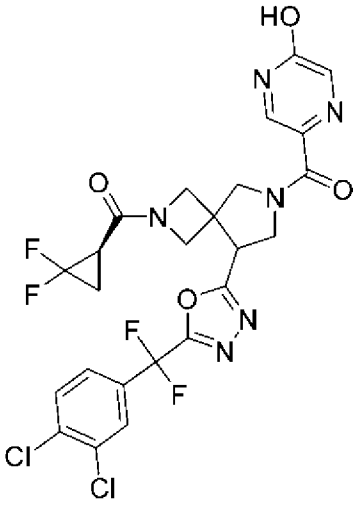
化合物編號	結構
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	

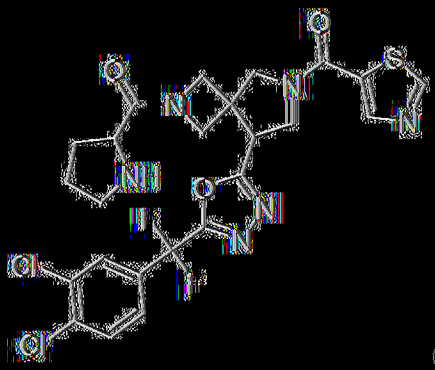
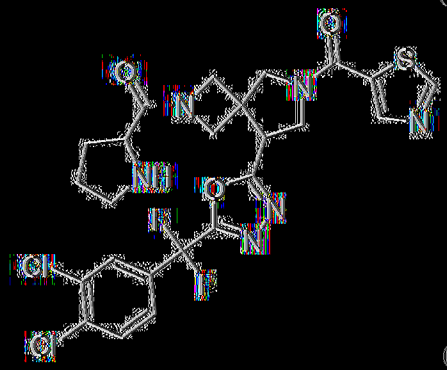
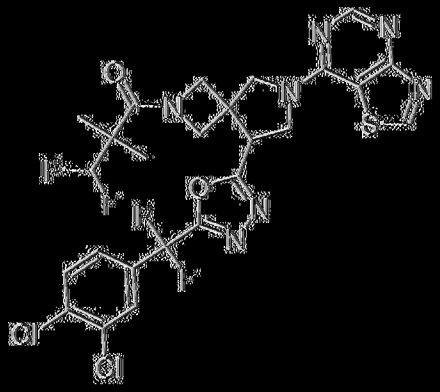
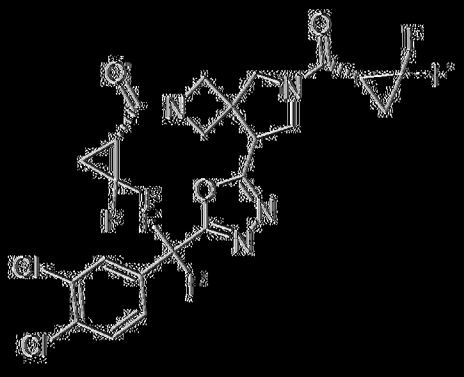
化合物編號	結構
I-151	 (A)  (B)
I-152	
I-153	
I-154	

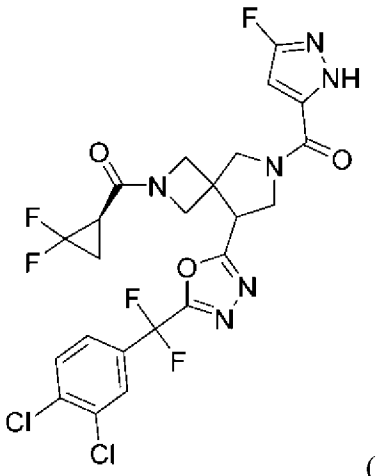
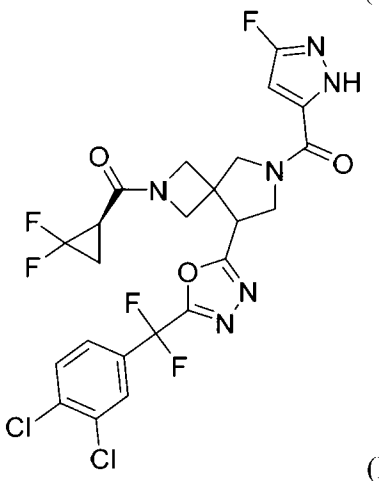
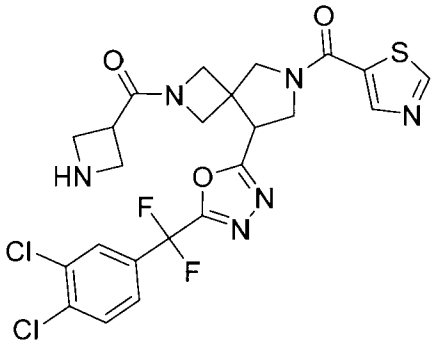
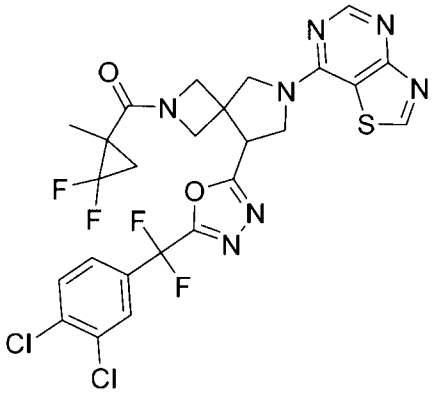
化合物編號	結構
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

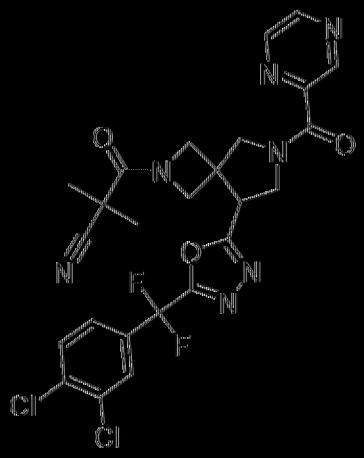
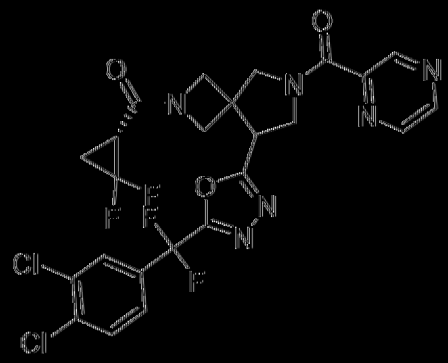
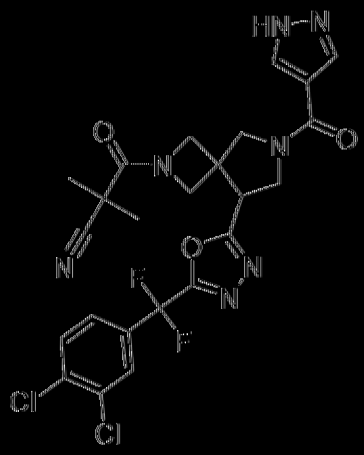
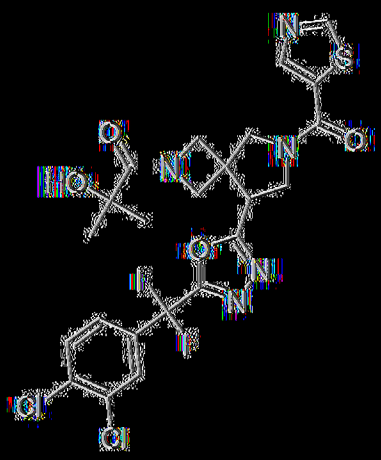
化合物編號	結構
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

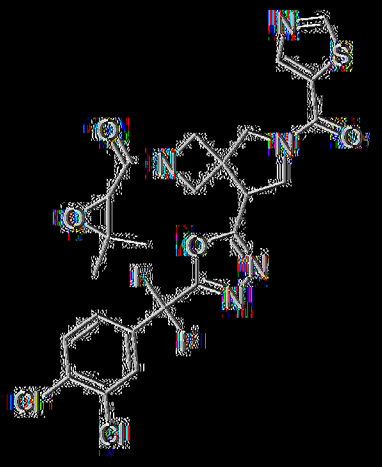
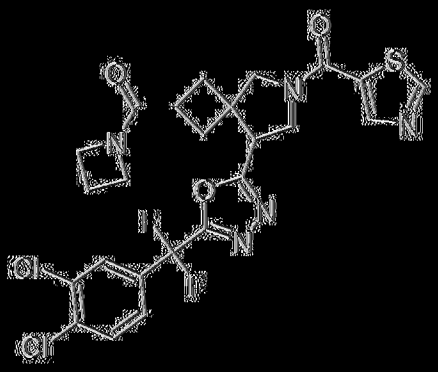
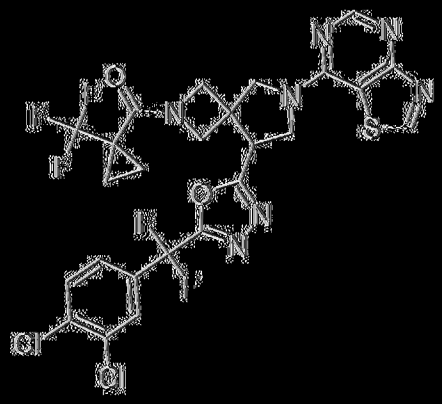
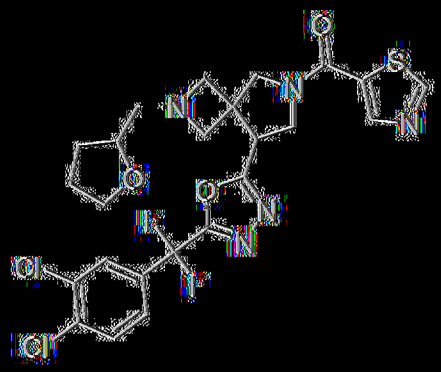
化合物編號	結構
I-163	
I-164	
I-165	

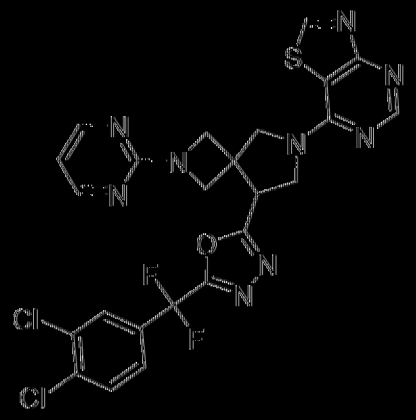
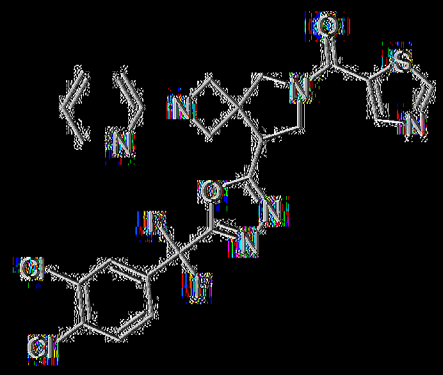
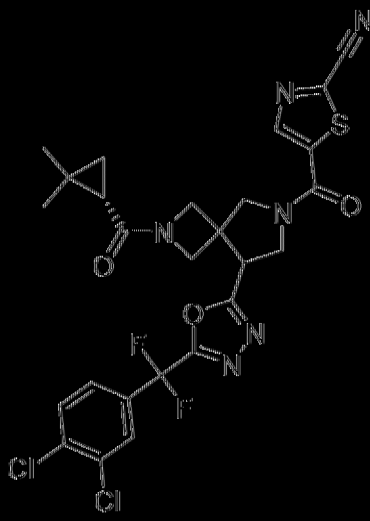
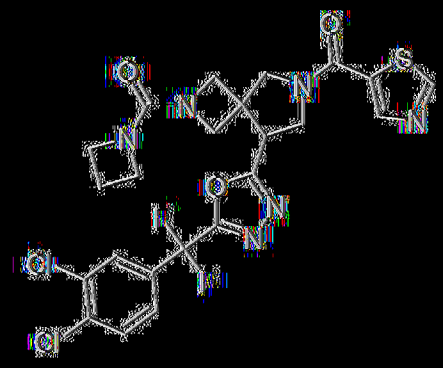
化合物編號	結構
I-166	
I-167	
I-168	

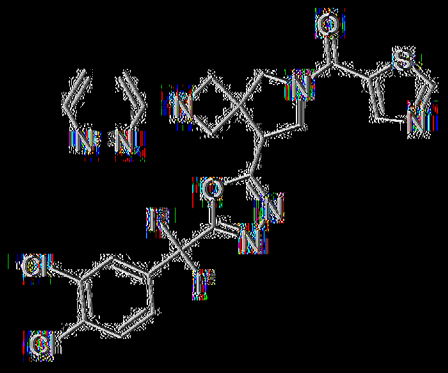
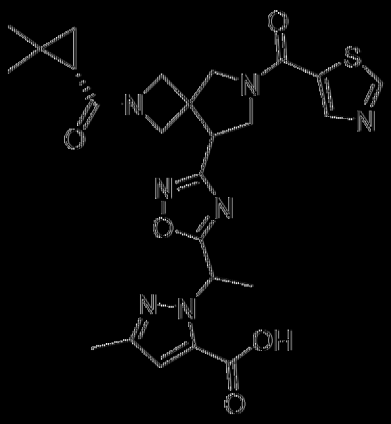
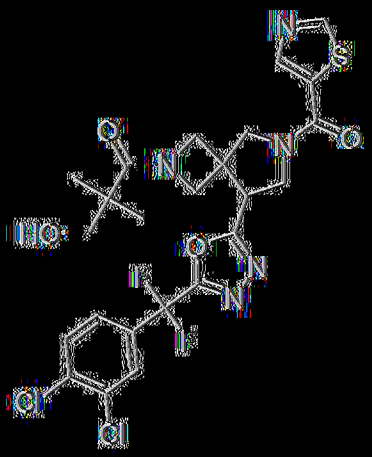
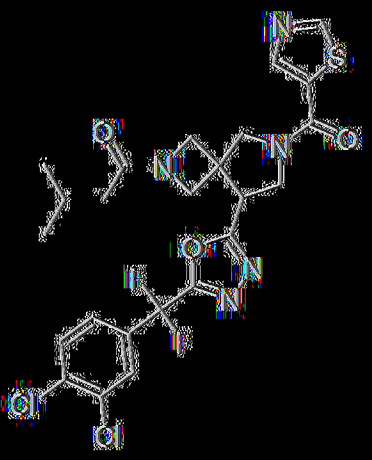
化合物編號	結構
I-169	 (A)  (B)
I-170	
I-171	

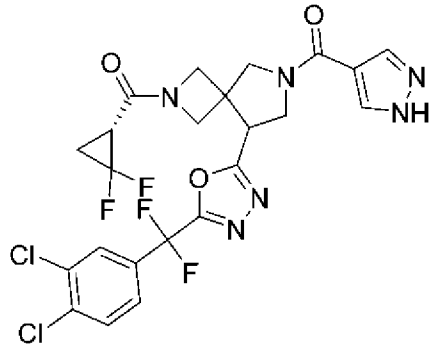
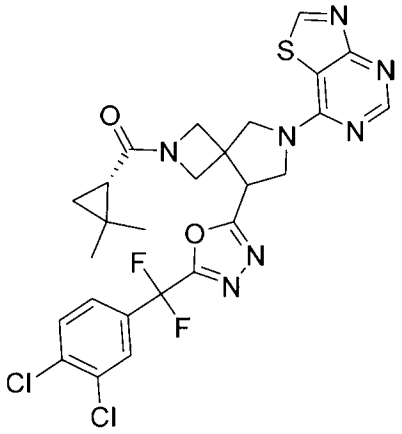
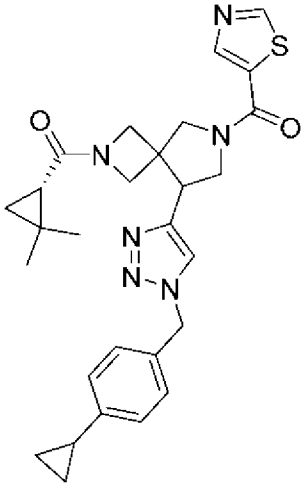
化合物編號	結構
I-172	 (A)  (B)
I-173	
I-174	

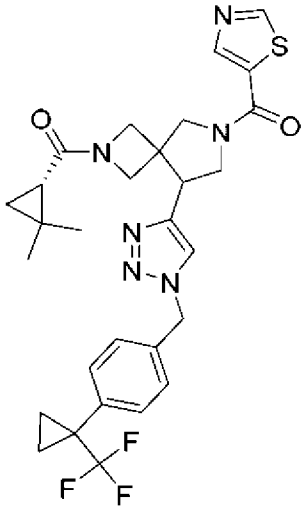
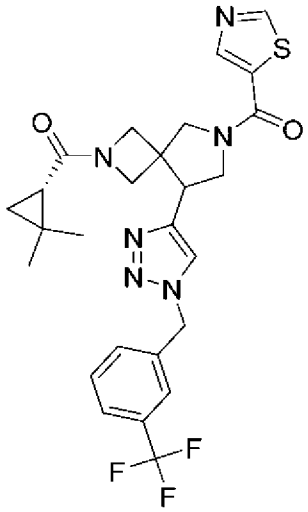
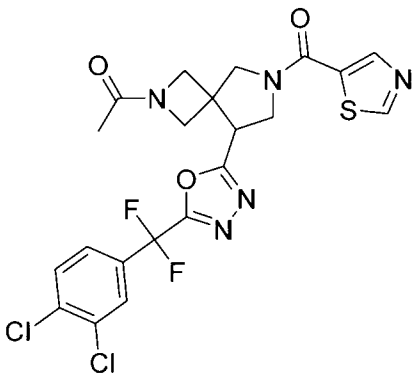
化合物編號	結構
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

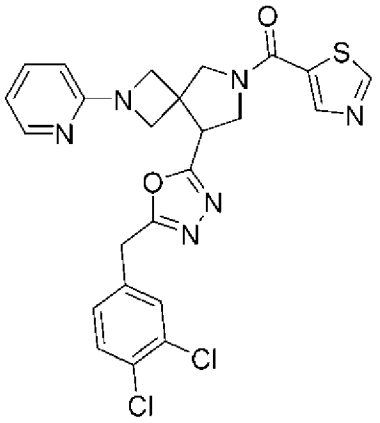
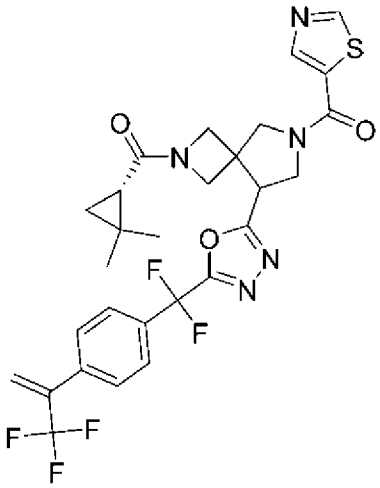
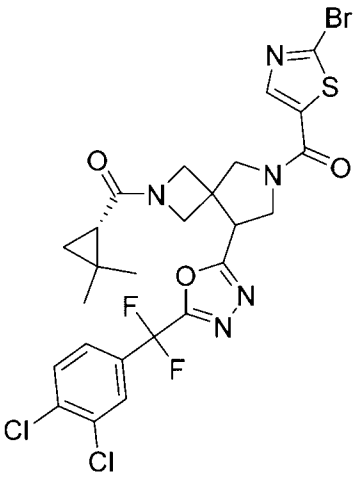
化合物編號	結構
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	

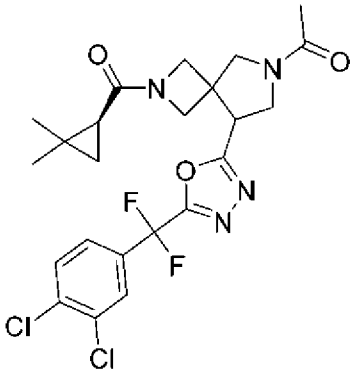
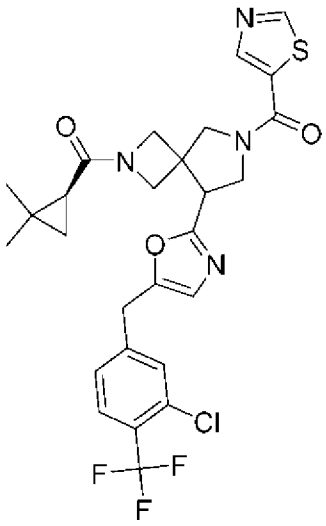
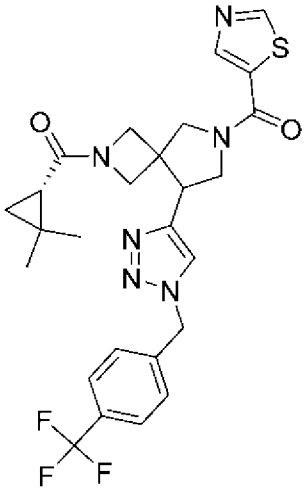
化合物編號	結構
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	

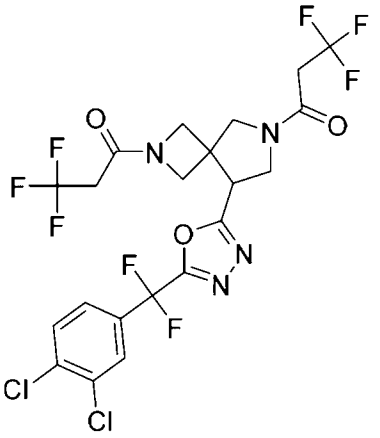
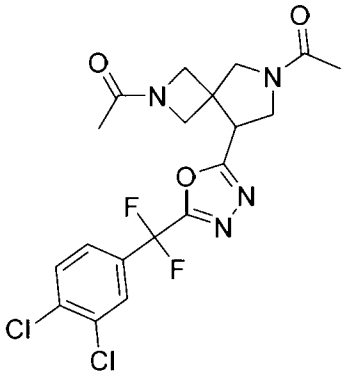
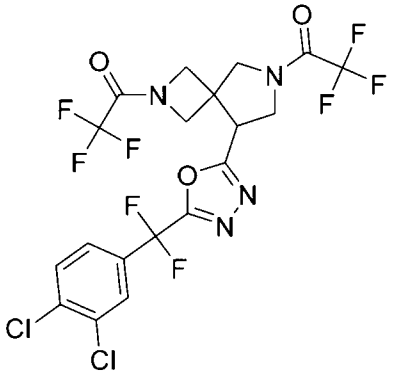
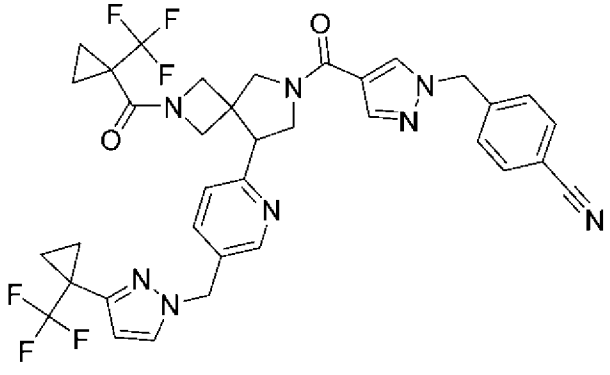
化合物編號	結構
I-187	
I-188	
I-189	
I-190	

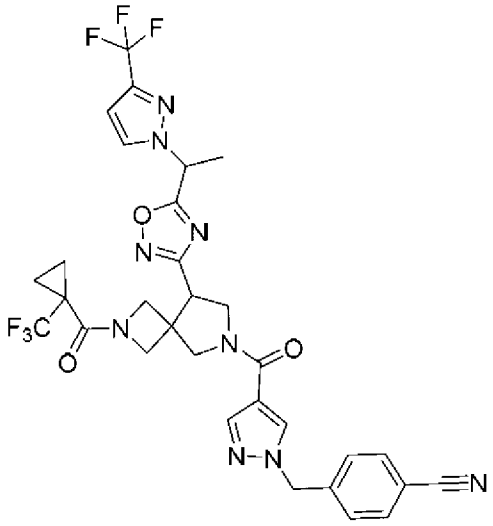
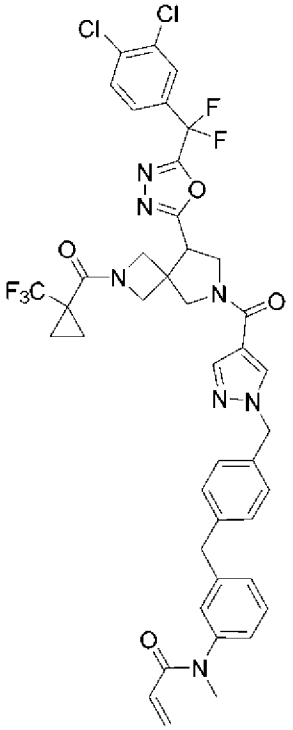
化合物編號	結構
I-191	
I-192	
I-193	

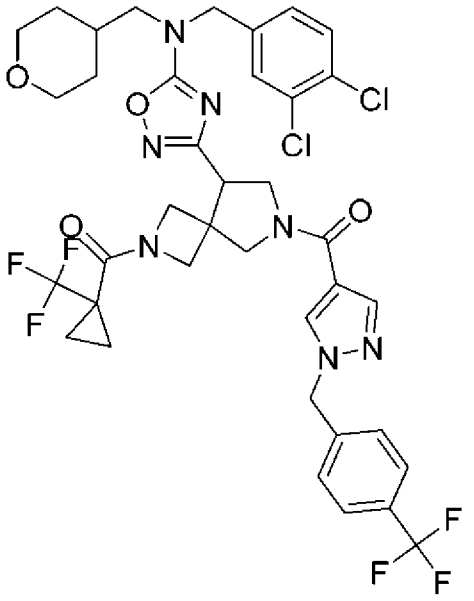
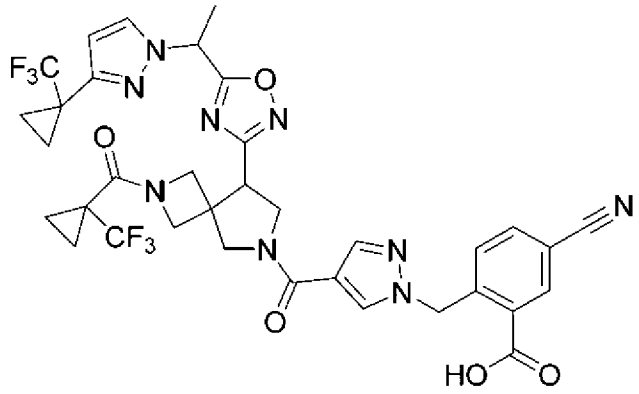
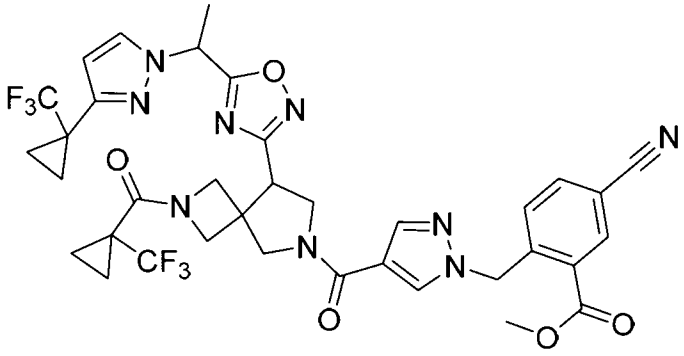
化合物編號	結構
I-194	
I-195	
I-196	

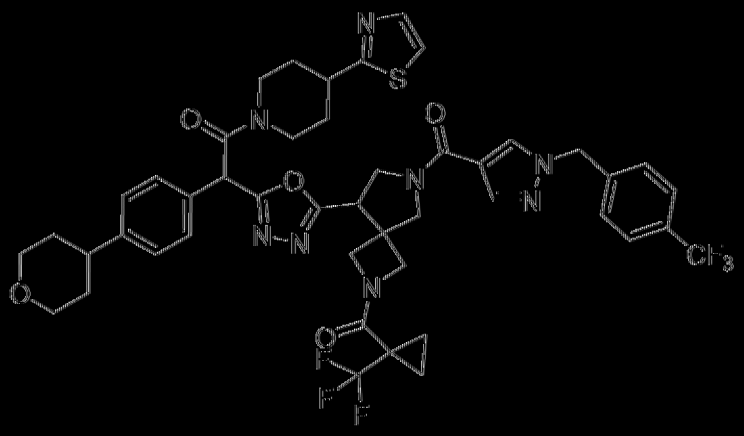
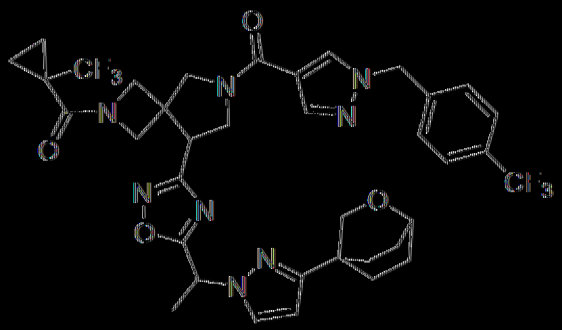
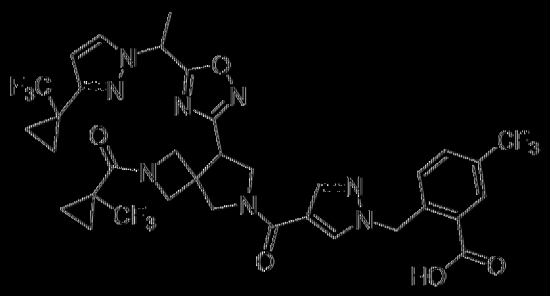
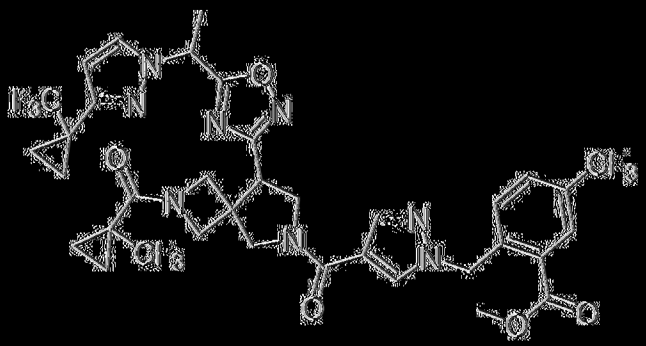
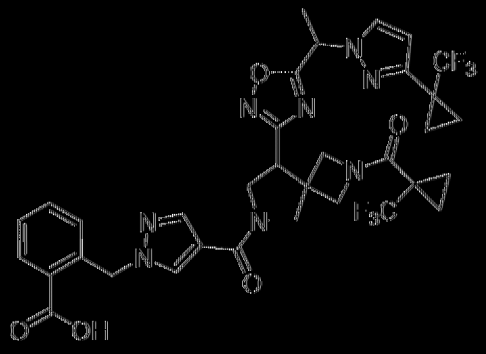
化合物編號	結構
I-197	
I-198	
I-199	

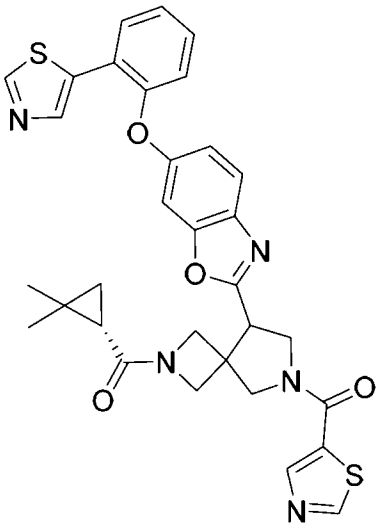
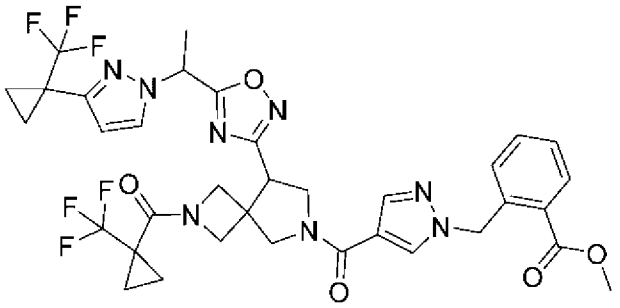
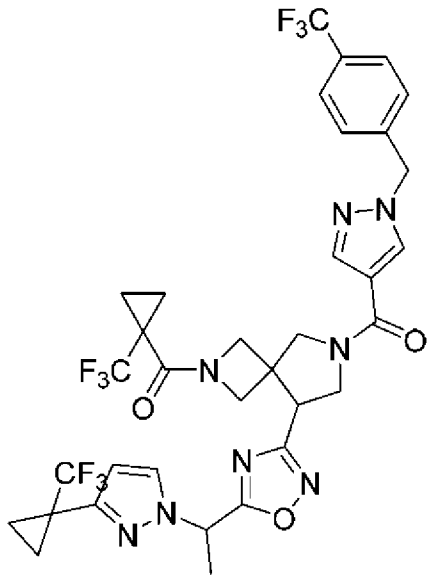
化合物編號	結構
I-200	
I-201	
I-202	

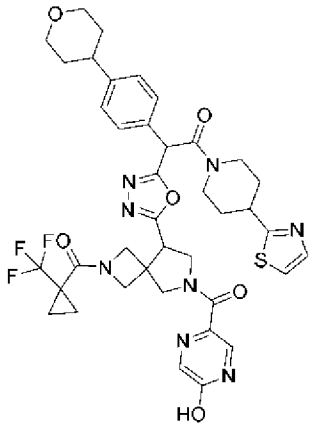
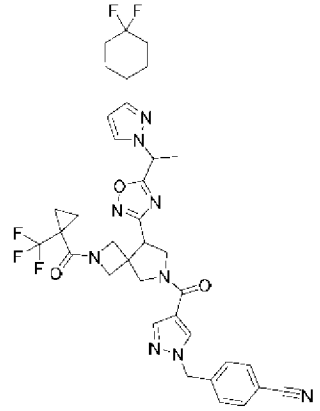
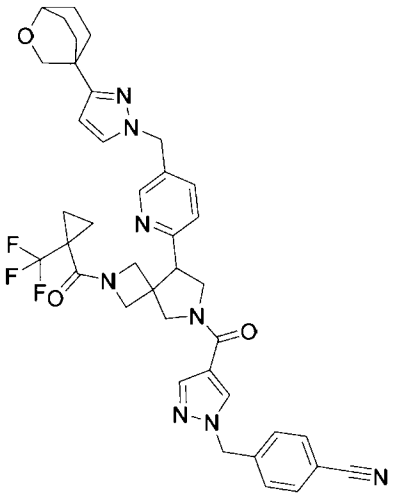
化合物編號	結構
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	

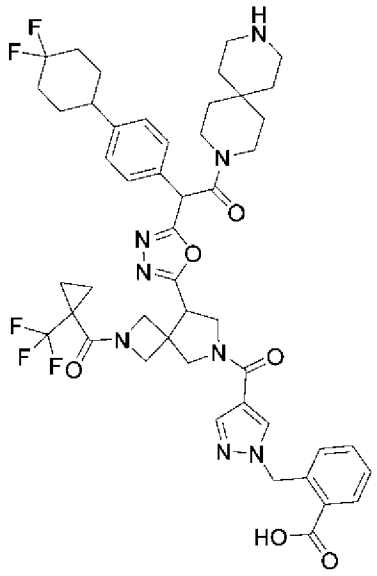
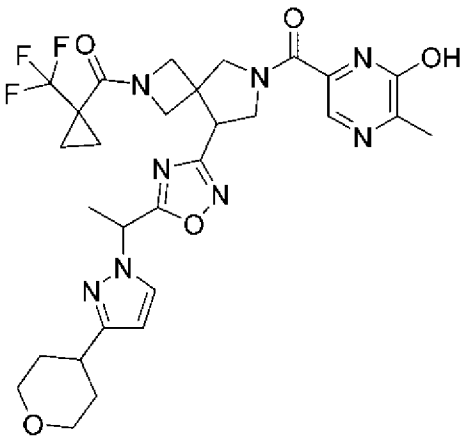
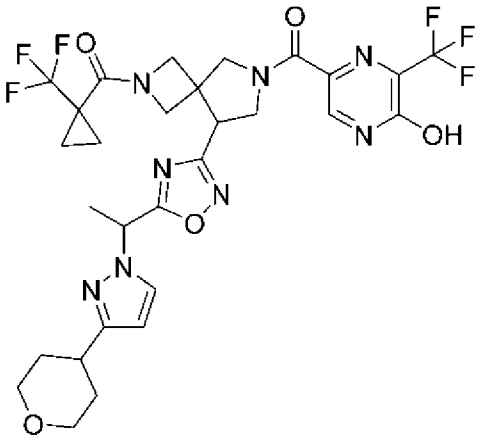
化合物編號	結構
I-207	
I-208	

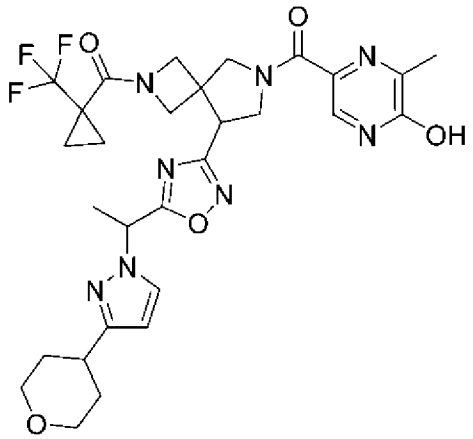
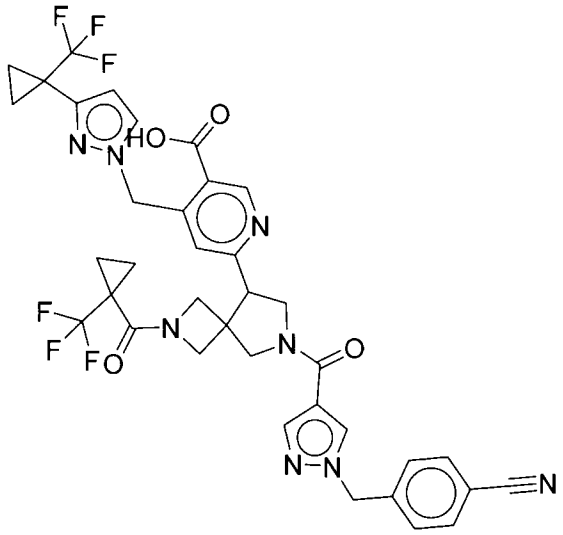
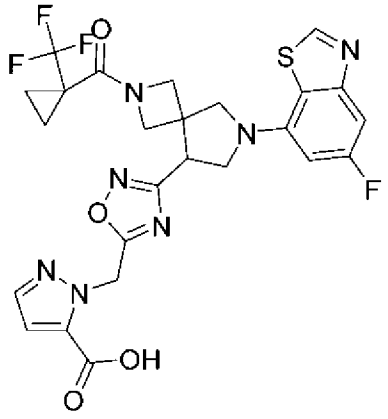
化合物編號	結構
I-213	
I-214	
I-215	

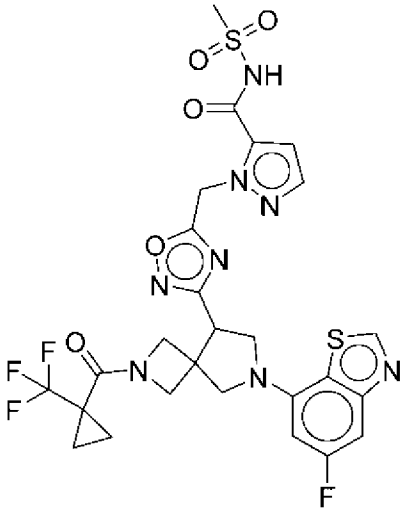
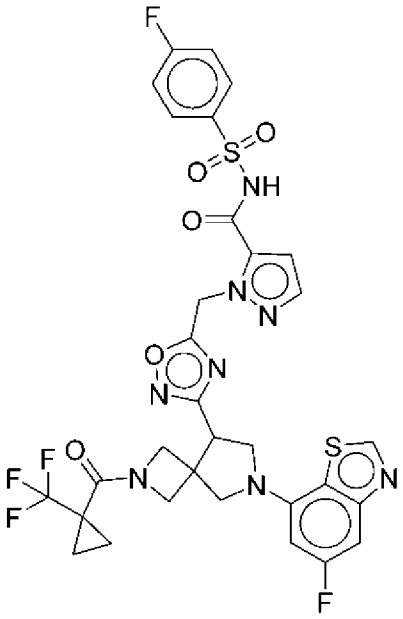
化合物編號	結構
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

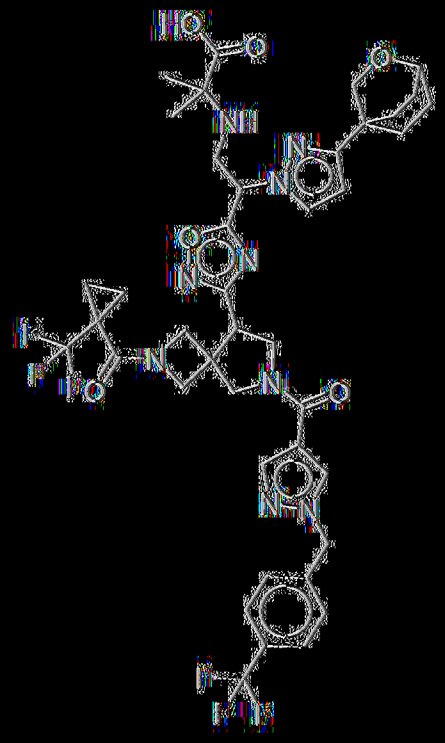
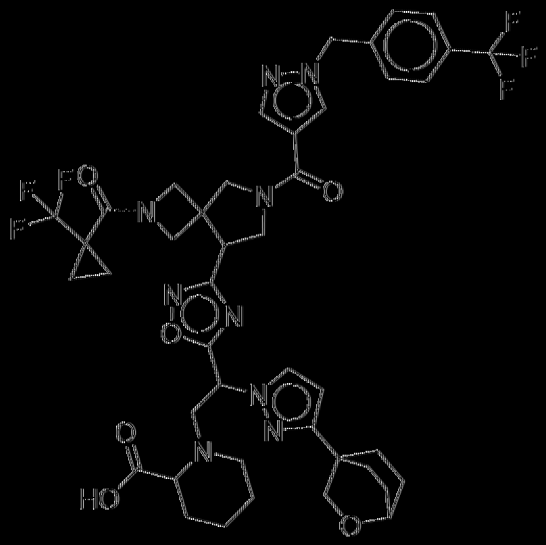
化合物編號	結構
I-221	
I-222	
I-223	

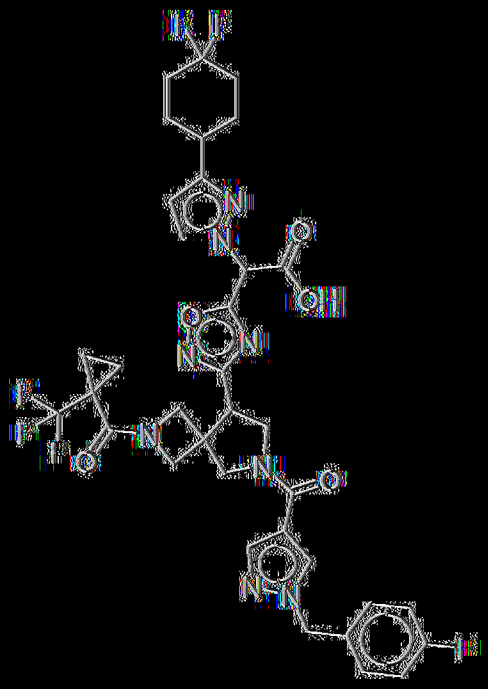
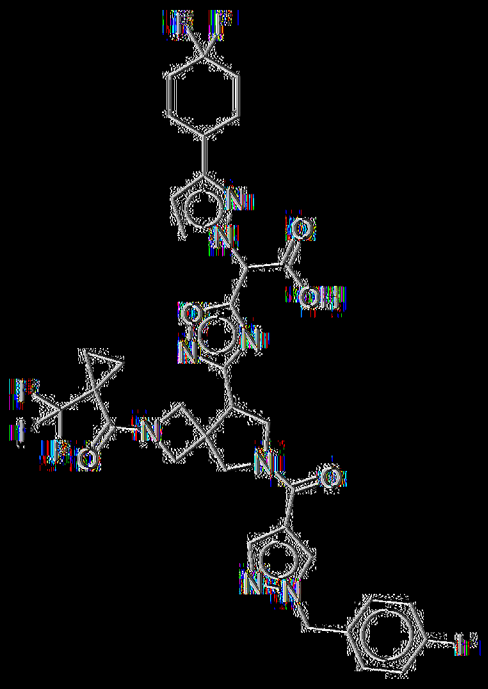
化合物編號	結構
I-209	
I-210	
I-211	

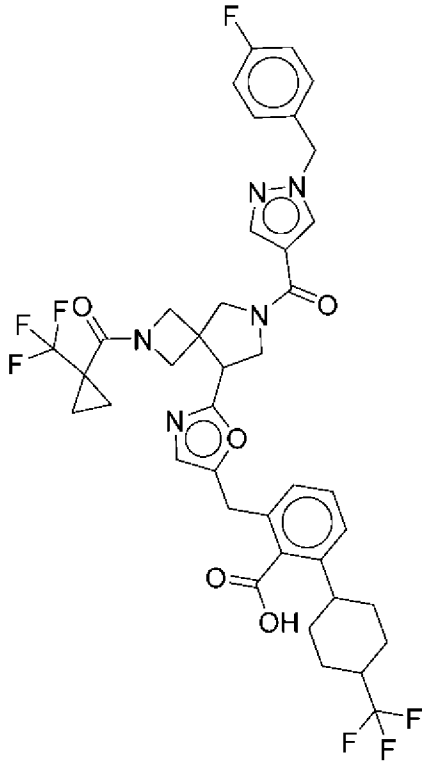
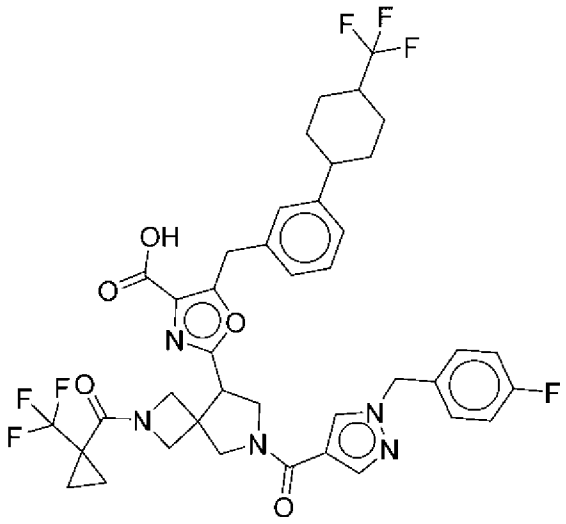
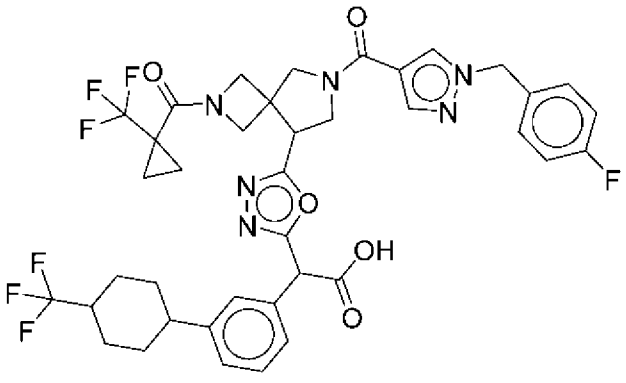
化合物編號	結構
I-212	
I-224	
I-225	

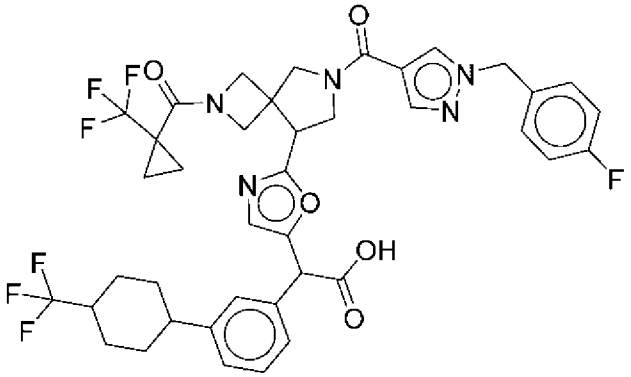
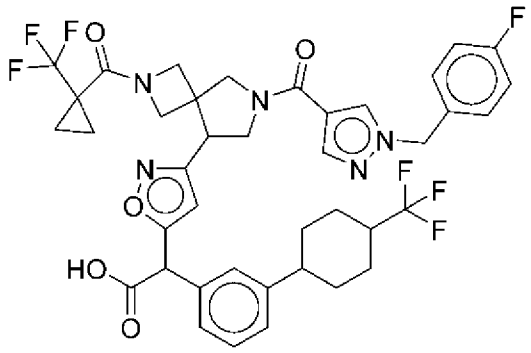
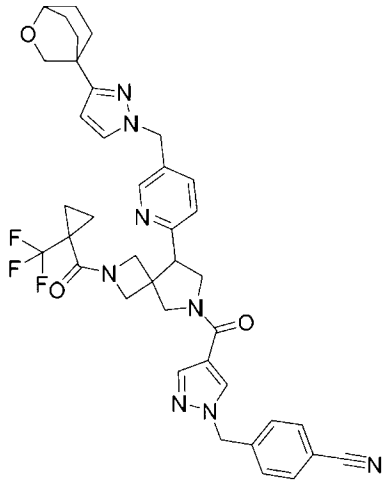
化合物編號	結構
I-226	
I-230	
I-231	

化合物編號	結構
I-232	
I-233	

化合物編號	結構
I-234	
I-235	

化合物編號	結構
I-236	
I-237	

化合物編號	結構
I-238	
I-239	
I-240	

化合物編號	結構
I-241	
I-242	
I-243	

【0108】 在一些實施例中，本發明提供一種上**表8**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種上**表8**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及其任何鏡像異構物、非鏡像異構物或構形異構物。

【0109】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、賦

形劑、媒劑、佐劑或稀釋劑。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含上**表8**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、媒劑、佐劑或稀釋劑。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含額外治療劑。

【0110】 在一些實施例中，本發明提供一種複合物，其包含CDK2蛋白及本發明化合物。

【0111】 在一些實施例中，本發明提供一種抑制週期蛋白依賴型激酶(CDK)之活性的方法。在一些實施例中，該方法包含使本發明化合物與CDK接觸。在一些實施例中，化合物及CDK係活體內接觸。在一些實施例中，化合物及CDK係活體外接觸。在一些實施例中，CDK係選自CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12及CDK13。在一些實施例中，CDK係CDK2。在一些實施例中，CDK係CDK3。在一些實施例中，CDK係CDK4。在一些實施例中，CDK係CDK6。在一些實施例中，該方法抑制CDK2及CDK3兩者之活性。在一些實施例中，該方法抑制CDK2以及CDK4及CDK6中之一或兩者之活性。

【0112】 在一些實施例中，本發明化合物抑制選自以下之一或多種CDK之活性：CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12及CDK13。在一些實施例中，本發明化合物抑制CDK2。在一些實施例中，本發明化合物抑制CDK3。在一些實施例中，本發明化合物抑制CDK4。在一些實施例中，本發明化合物抑制CDK6。在一些實施例中，本發明化合物為CDK2/3抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物為CDK2/4/6抑制劑。

【0113】在一些實施例中，本發明提供選擇性地抑制CDK2而非其他週期蛋白依賴型激酶(CDK)的化合物。在一些實施例中，本發明化合物選擇性地抑制CDK2而非選自以下之一或多種CDK：CDK1、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12及CDK13。在一些實施例中，本發明化合物選擇性地抑制CDK2而非CDK4。在一些實施例中，本發明化合物選擇性地抑制CDK2而非CDK6。在一些實施例中，本發明化合物選擇性地抑制CDK2而非CDK4及CDK6。

【0114】在一些實施例中，本發明提供優先於其他CDK複合物而選擇性地抑制CDK2/週期蛋白E複合物的化合物。

4.提供本發明化合物之通用方法

【0115】本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知的用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

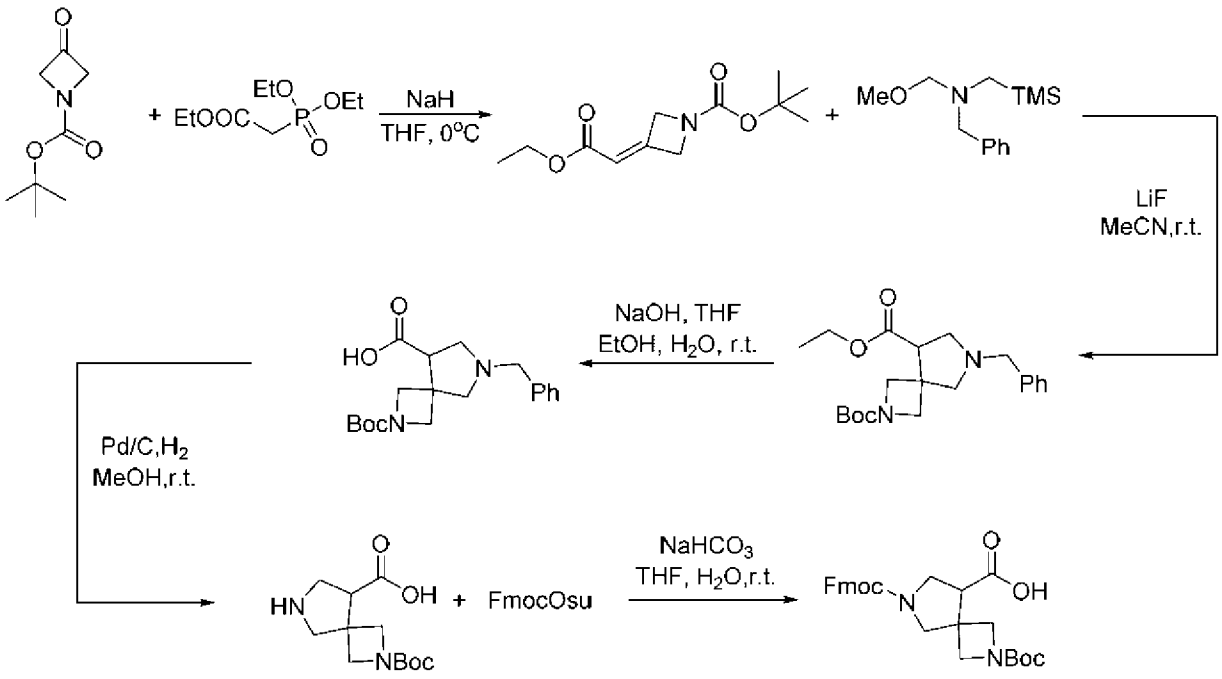
【0116】在下文流程中，當描繪特定保護基(「PG」)、離去基(「LG」)或轉化條件時，一般熟習此項技術者應瞭解，其他保護基、離去基及轉化條件亦為適合的且經考慮的。該等基團及轉化詳細描述於March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms及Structure, M. B. Smith及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001，Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999，及Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中，該等文獻中之每一者之全部內容特此以引用之方式併入本文中。

【0117】 如本文所用，片語「離去基」(LG)包括(但不限於)鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、磺酸酯基(例如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、苯磺酸酯基、溴苯磺酸酯基、硝基苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基)、重氮基及其類似基團。

【0118】 胺基保護基為此項技術中熟知的，且包括Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等胺基保護基，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。適合的胺基保護基包括(但不限於)芳烷基胺、胺基甲酸酯、環狀醯亞胺、烯丙基胺、醯胺及其類似者。該等基團之實例包括三級丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、苯甲氧羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苯甲基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯乙基、三氟乙醯基、苯甲醯基及其類似基團。

【0119】 包括式**I**之化合物及**表8**之化合物的本發明化合物一般可根據下文所描述之方法製備。試劑及條件可按需要使用一般熟習此項技術者共同之知識加以修改及替代，以便獲得本發明化合物。

流程1：合成螺環核心結構



5.用途、調配物及投藥

醫藥學上可接受之組合物

【0120】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物之量在生物樣品或患者中有效地以可量測方式抑制CDK2蛋白或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物中化合物之量有效地以可量測方式抑制生物樣品或患者中之CDK2蛋白或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物經調配以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，本發明之組合物經調配以用於向患者經口投與。

【0121】 本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、表面、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物係皮下、經口、腹膜內或靜脈內投與。在一些實施例中，組合物係經口投與。在一些

實施例中，組合物係腹膜內投與。在一些實施例中，組合物係靜脈內投與。在一些實施例中，組合物係皮下投與。本揭示之組合物的無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。

【0122】 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。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，如天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙烯化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)的類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

【0123】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。就膠囊形式之經口投與而言，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0124】 替代地，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投藥之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合的非刺激賦形劑混合

來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0125】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其是當治療目標包括局部施用可容易地接近的區域或器官時，該等治療目標包括眼、皮膚或低位腸道之疾病。容易製備適合的局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

【0126】 用於低位腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合的灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0127】 對於局部施用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合的軟膏形式。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括但不限於礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分的適合的洗劑或乳膏形式調配。適合之載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0128】 對於經眼使用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzylalkonium chloride))、於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於經眼使用，醫藥學上可接受之組合物可在軟膏(諸如石蠟脂)中調配。

【0129】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入劑投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可使

用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑製備成於生理食鹽水中之溶液。

【0130】 最佳地，本發明之醫藥學上可接受之組合物經調配以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食品之情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在不存在進食之情況下投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在存在進食之情況下投與。

【0131】 可與載劑物質組合以產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物的量將視所治療之宿主、特定投與模式而變化。較佳地，應調配所提供之組合物以使得可向接受此等組合物之患者投與在0.01-100毫克/公斤體重/天之間的劑量的化合物。

【0132】 亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重強度。組合物中本發明化合物之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0133】 本文所描述之化合物及組合物一般適用於調節CDK2活性。在一些實施例中，本文所描述之化合物及組合物為CDK2抑制劑。

【0134】 在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於治療與CDK2活性相關之疾病及病症，包括但不限於癌症、骨髓增生病症、自體免疫病症、發炎性病症、病毒感染、纖維化病症及神經退化性病症。

【0135】 在一些實施例中，本發明提供一種抑制CDK2之活性的方

法，該方法包含使本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與CDK2接觸。在一些實施例中，接觸發生於活體外。在一些實施例中，接觸發生於活體內。

【0136】 在一些實施例中，本發明提供一種治療、預防與患者之CDK2活性相關之疾病或病症或減輕其嚴重程度的方法，該等疾病或病症包括但不限於癌症、骨髓增生病症、自體免疫病症、發炎性病症、纖維化病症及神經退化性病症，該方法包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0137】 本發明進一步提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其用於治療與CDK2活性相關之疾病或病症。

【0138】 本發明進一步提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其用於製造供治療與CDK2活性相關之疾病或病症的藥物。

【0139】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為CDK2介導之疾病或病症。在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為由CDK2過度活性引起之疾病或病症。

【0140】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為癌症。

【0141】 在一些實施例中，癌症係選自乳癌、卵巢癌、膀胱癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌、食道癌、頭頸癌、大腸直腸癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、黑色素瘤及甲狀腺癌。

【0142】在一些實施例中，癌症之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0143】在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為選自以下之乳癌：ER陽性/HR陽性乳癌、HER2陰性乳癌、ER陽性/HR陽性乳癌、HER2陽性乳癌、三陰性乳癌(TNBC)、發炎性乳癌、內分泌療法抗性乳癌、曲妥珠單抗抗性乳癌、原發或後天CDK4/CDK6抑制抗性乳癌、晚期乳癌及轉移性乳癌。在一些實施例中，乳癌之特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0144】在一些實施例中，癌症係卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌為高惡性度漿液性卵巢癌(HGSOC)。在一些實施例中，卵巢癌之特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0145】在一些實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0146】在一些實施例中，癌症為子宮癌。在一些實施例中，子宮癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0147】在一些實施例中，癌症為前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0148】在一些實施例中，癌症為肺癌。在一些實施例中，肺癌為選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、腺癌及間皮瘤之肺癌。在一些實施例中，肺癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。在一些實施例中，肺癌為CCNE1擴增鱗狀細胞癌或CCNE1擴增腺癌。

【0149】在一些實施例中，癌症為頭頸癌。在一些實施例中，頭頸

癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0150】 在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，大腸直腸癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0151】 在一些實施例中，癌症為腎癌。在一些實施例中，腎癌為腎細胞癌(RCC)。在一些實施例中，腎癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0152】 在一些實施例中，癌症為肝癌。在一些實施例中，肝癌為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例中，肝癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0153】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌之其特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0154】 在一些實施例中，癌症為胃癌。在一些實施例中，胃癌之特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0155】 在一些實施例中，癌症為黑素瘤。在一些實施例中，黑色素瘤之特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。CDK2表現係由必需黑色素細胞轉錄因子MITF調節。已發現CDK2缺乏抑制黑色素瘤生長(Du等人, Cancer Cell. 2004年12月; 6(6)：565-576)。

【0156】 在一些實施例中，癌症為甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌之特徵在於CCNE1及/或CCNE2之擴增或過度表現。

【0157】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為骨髓增生性病症。

【0158】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為神經退化性疾病或病症。在一些實施例中，神經退化性疾病或病症為阿茲海默

氏病(AD)。已報導患有AD之個體的神經元細胞死亡先於細胞週期事件。一或多種CDK之抑制可抑制細胞週期事件，且因此避免神經元細胞死亡(Yang等人, J Neurosci. 2003年4月1日;23(7):2557-2563)。

【0159】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為肝病。

【0160】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為肝纖維化。已報導CCNE1基因剔除小鼠不會在暴露於促纖維化毒素CCl4後發生肝纖維化，表明肝纖維化可經由投與CDK2抑制劑治療(Nevzorova,等人, *Hepatology*. 2012 Sep; 56(3)：1140-1149)。

【0161】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為庫欣氏病(Cushing disease)。垂體週期蛋白E/E2F1傳訊為以下視丘-腦垂體-腎上腺軸之神經內分泌調節為基礎的分子機制，且因此而提供CDK2抑制劑對垂體ACTH依賴型皮質醇增多症(亦稱為庫欣氏病)之亞細胞治療目標(Liu等人, J Clin Endocrinol Metab. 2015年7月; 100(7)：2557-2564.)。

【0162】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為腎病。

【0163】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為多囊性腎病。已報導CDK2/CDK5抑制劑羅斯維汀(roscovitine)在多囊性腎病之小鼠模型中獲得囊性腎病之有效遏制(Bukanov等人, Nature. 2006年12月14日;444(7121):949-52)。

【0164】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為自體免疫性病症。已顯示CDK2消除藉由支援調節T細胞功能而促進免疫耐受性(Chunder等人, J Immunol. 2012年12月15日;189(12):5659-66)。

【0165】 在一些實施例中，與CDK2活性相關之疾病或病症為發炎性病症。已顯示週期蛋白E消除減輕小鼠之肝炎，而p27基因剔除小鼠呈現腎炎惡化(Ehedego等人, Oncogene. 2018年6月;37(25):3329-3339；Ophascharoensuk等人, Nat Med. 1998年5月;4(5):575-80.)。在一些實施例中，發炎性病症為肝炎。

【0166】 在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用作男性避孕藥。基於雄性CDK2基因剔除小鼠不育的發現，已研究CDK2抑制劑可作為雄性避孕藥(Faber等人, Biol Reprod. 2020年8月; 103(2)：357-367.)。在一些實施例中，本發明提供一種降低雄性生育力的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

組合療法

【0167】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療彼病況之其他治療劑可與本發明化合物及組合物組合投與。如本文所用，通常經投與以治療特定疾病或病狀之額外治療劑被稱為「適於所治療之疾病或病狀」。

【0168】 在某些實施例中，與另一治療劑組合投與所提供之組合或其組合物。

【0169】 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且同時或依序共同投與有效量之一或多種其他治療劑，諸如本文所描述之彼等治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與一種其他治療劑。在一些實施例中，該方法包括共投與兩種額外治療

劑。在一些實施例中，所揭示之化合物與一或多種其他治療劑之組合協同作用。

【0170】亦可與本發明化合物組合的藥劑之實例包括但不限於：內分泌治療劑、化學治療劑及其他CDK抑制性化合物。

【0171】在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽且同時或依序共同投與有效量之內分泌治療劑。

【0172】在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽且同時或依序共同投與有效量之一或多種額外CDK抑制性化合物。在一些實施例中，CDK抑制性化合物為CDK4或CDK4/CDK6抑制劑。

【0173】在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及同時或依序共同投與有效量之化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑為紫杉烷。在一些實施例中，化學治療劑為鉑藥劑。在一些實施例中，化學治療劑為曲妥珠單抗。

【0174】如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以分開的單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依序投與。

【0175】存在於本發明之組合物中之額外治療劑的量將不超過通常會以包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物之形式投與的量。目前所揭示

之組合物中額外治療劑之量較佳將在占通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量約50%至100%的範圍內。

【0176】 一或多種其他治療劑可與本發明之化合物或組合物作為多次劑量方案之部分分開投與。或者，一或多種其他治療劑可為單一劑型之部分，與本發明之化合物一起混合在單一組合物中。若呈多次劑量方案投與，則一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物可彼此同時、依序或在某一時段內投與，例如彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時內投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物係間隔超過24小時內以多次劑量方案投與。

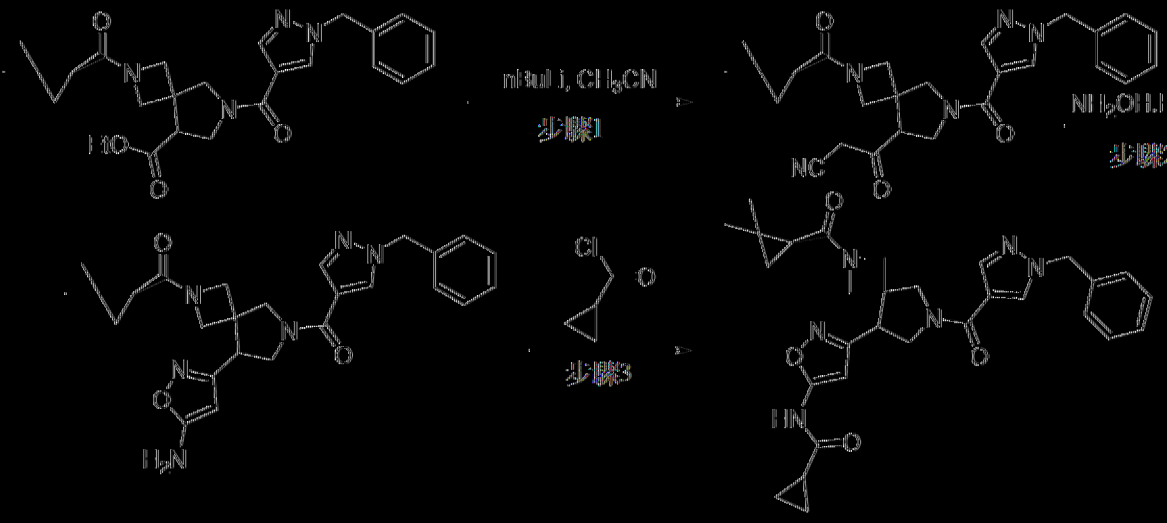
【0177】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。治療劑可與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與，或可在投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前或之後投與。適合之治療劑更詳細地描述於下文中。在某些實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

實例

[0178] 如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據本文所提供之通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管通用方法描繪本發明之某些化合物的合成，但該等通用方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

實例1：本發明化合物之合成

[0179] 合成N-(3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)異噁唑-5-基)環丙烷甲醯胺(I-7)



[0180] 步驟1：3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-3-側氧基丙腈：在-78℃下向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(321 mg，0.69 mmol)（以類似於I-66之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯之方式合成，使用(S)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸)2-(三級丁酯)8-乙酯於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加n-BuLi (1 M THF溶液，1.1 mL，1.1 mmol)之溶液。攪拌30分鐘後，添加MeCN (45

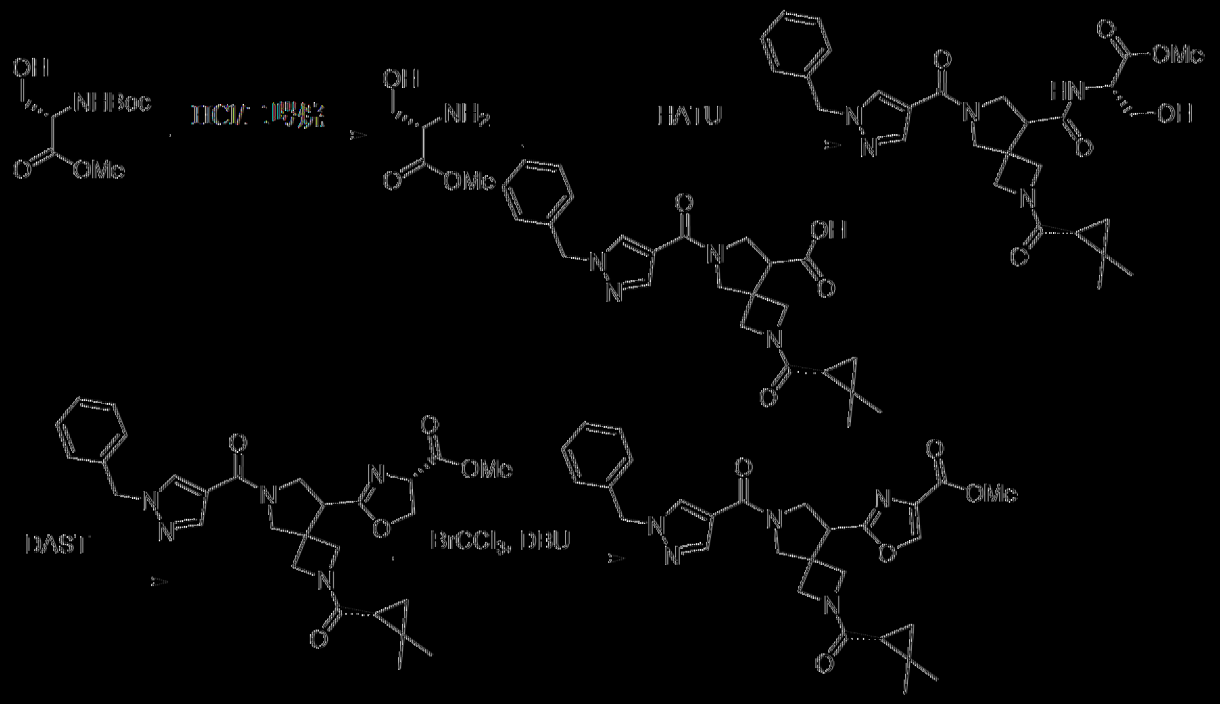
mg，1.1 mmol)且將反應物在-70℃下攪拌4小時。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM:MeOH=20:1)純化，得到呈白色固體之3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-3-側氧基丙腈(53 mg，41%)。LCMS m/z = 460.3 $[M+H]^+$。

【0181】 **步驟2：(8-(5-胺基異噁唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮：**向3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-3-側氧基丙腈(126 mg，0.27 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加TEA (55 mg，0.55 mmol)及$NH_2OH.HCl$ (24 mg，0.34 mmol)。將反應物在60℃下加熱6 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-胺基異噁唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(53 mg，41%)。LCMS m/z = 475.3 $[M+H]^+$。

【0182】 **步驟3：N-(3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)異噁唑-5-基)環丙烷甲醯胺：**向(8-(5-胺基異噁唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(55 mg，0.12 mmol)及吡啶(14 mg，0.17 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加環丙烷碳醯氯(16 mg，0.15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(20 mL)稀釋

用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之N-(3-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)異噁唑-5-基)環丙烷甲醯胺(27 mg，42%)。LCMS m/z = 543.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.28 - 8.21 (m, 1H), 7.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 6.41 - 6.29 (m, 1H), 5.37 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.46 - 3.63 (m, 10H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 4H), 1.01 - 0.91 (m, 7H), 0.77 - 0.68 (m, 1H)。

[0183] 合成2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸甲酯(I-86)



[0184] 步驟1：L-絲胺酸甲酯：向(三級丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.50 g，6.84 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(6 mL，4.0 M於二噁烷中)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到L-絲胺酸甲酯(1.12 g，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 120.1 $[M+H]^+$。

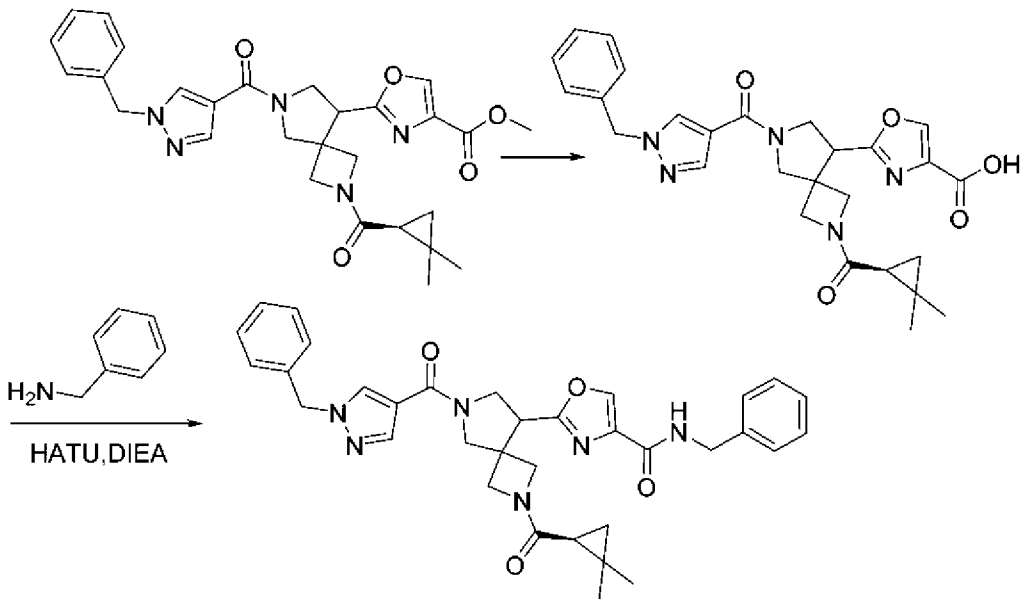
【0185】 **步驟2：((S)-6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)- 2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羰基)-L-絲胺酸甲酯：**向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(2.00 g，4.58 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加HATU (1.74 g，4.58 mmol)及DIPEA (2.37 g，18.33 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加L-絲胺酸甲酯(856 mg，5.50 mmol)且將混合物在室溫下再攪拌2 h。將反應物用水(50 mL)淬滅且用DCM (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈微黃色固體之((S)-6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.56 g，63%)。LCMS m/z = 537.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.57 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.19 - 3.86 (m, 4H), 3.79 - 3.56 (m, 8H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 6H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.74 - 0.63 (m, 1H)。

【0186】 **步驟3：(4S)-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)- 2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-4,5-二氫噁唑-4-甲酸甲酯：**在-78℃下在N_2氛圍下向((S)-6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷- 1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羰基)-L-絲胺酸甲酯(200 mg，0.37 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液中添加二乙基胺基硫三氟化物(90 mg，0.55 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用EtOAc (50 mL)稀釋且用(20 mL × 2)洗滌鹽水。有機經合併之層經Na_2SO_4

乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(4S)-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-4,5-二氫噁唑-4-甲酸甲酯(280 mg，粗物質)。LCMS m/z = 520.2 $[M+H]^+$。

【0187】 步驟4：2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸甲酯：在0℃下向(4S)-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-4,5-二氫噁唑-4-甲酸甲酯(80 mg，0.15 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(47 mg，0.31 mmol)及三氯溴甲烷(73 mg，0.37 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸甲酯(21 mg，26%)。LCMS m/z = 518.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.28 - 3.83 (m, 8H), 3.82 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 1.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.84 (s, 1H), 0.71 - 0.60 (m, 1H)。

【0188】 合成N-苯甲基-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2- ((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-羧醯胺(I-91)



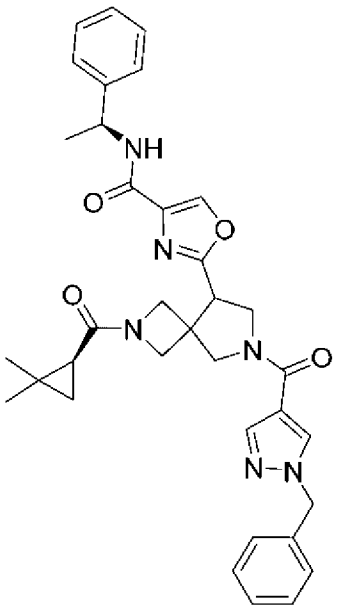
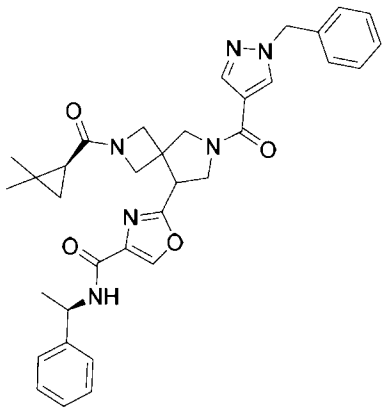
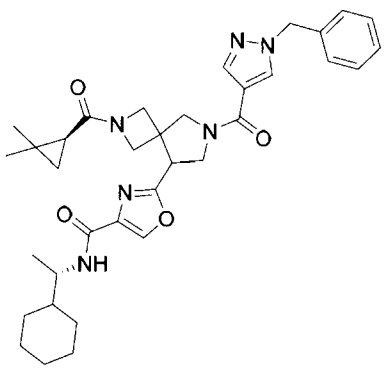
【0189】 **步驟1：2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸：**向2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸甲酯(50 mg，0.096 mmol)於THF、MeOH及H_2O (1 mL/0.25 mL/0.25 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (7 mg，0.28 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL)萃取。水層用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸(45 mg，93%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.14 - 3.73 (m, 9H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.17 - 0.95 (m, 6H), 0.88 - 0.80 (m, 2H)。

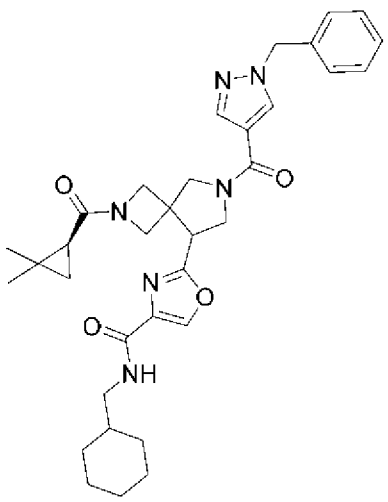
【0190】 **步驟2：N-苯甲基-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-羧醯**

胺：向2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸(50 mg，0.10 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (41 mg，0.11 mmol)及DIPEA (51 mg，0.40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加苯甲胺(11 mg，0.10 mmol)且再攪拌反應物2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之N-苯甲基-2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-羧醯胺(19.8 mg，34%產率)。LCMS m/z = 593.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 - 8.59 (m, 2H), 8.41 - 8.35 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 3.96 (m, 3H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.13 - 1.00 (m, 4H), 0.98 - 0.92 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 2H), 0.69 - 0.57 (m, 1H)。

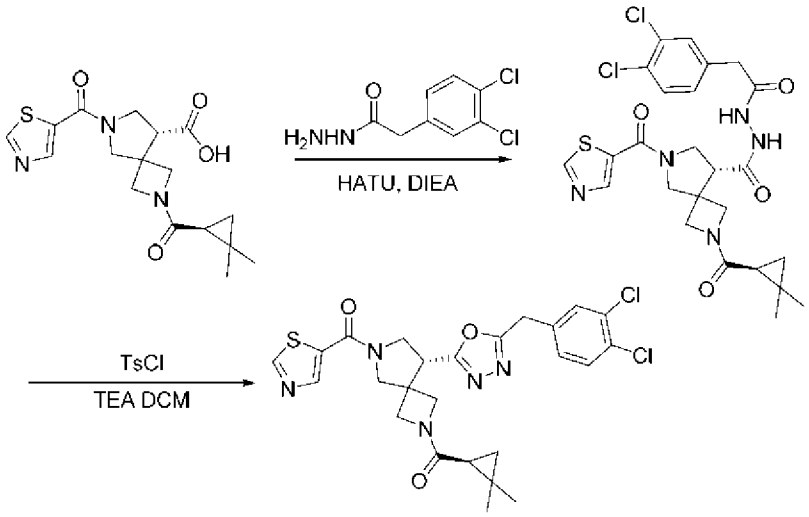
【0191】 **表9**：根據針對**I-91**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，**表9**中所列之化合物由2-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)噁唑-4-甲酸合成。

表9：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-88		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 10H), 5.39 (s, 2H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 4.31 - 3.87 (m, 8H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 4H), 0.97 - 0.95 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 1H)。	*m/z* = 607.3 $[M+H]^+$
I-11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.31 - 3.75 (m, 9H), 1.51 - 1.44 (m, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.13 - 1.10 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H)。	*m/z* = 607.2 $[M+H]^+$
I-89		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.31 - 3.98 (m, 5H), 3.91 (d, *J* = 6.2Hz, 2H), 3.81 - 3.59 (m, 3H), 1.69 (s, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.12 - 1.08 (m, 6H), 1.01 - 0.81 (m, 6H)。	*m/z* = 613.4 $[M+H]^+$

I-90		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.87 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 7H), 0.96 - 0.77 (m, 5H), 0.71 - 0.58 (m, 1H)。	*m/z* = 599.2 $[M+H]^+$

【0192】 合成((R)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-19)



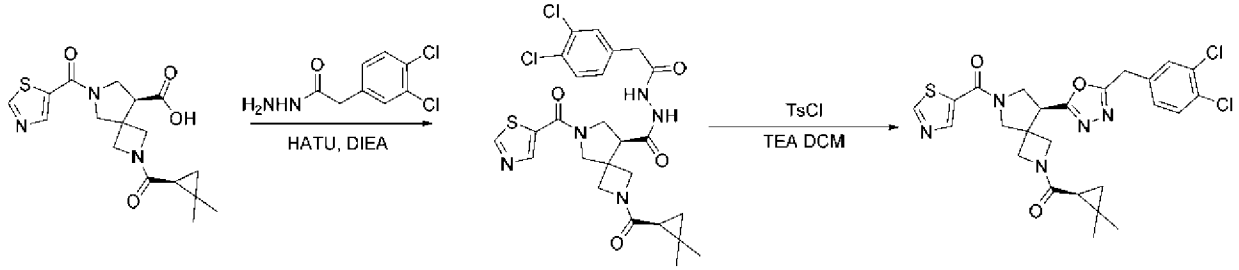
【0193】 步驟1：(R)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：向(R)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(259 mg，0.71 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (270 mg，0.71mmol)及DIPEA (275 mg，2.13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼(155 mg，0.71mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL ×

3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 10：1)純化，得到呈黃色固體之(R)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(110 mg，28%)。LCMS *m/z* = 564.6 $[M+H]^+$。

【0194】 步驟7：((R)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：向(R)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(100 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (90 mg，0.89mmol)及TsCl (102 mg，0.53 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 10：1)純化，得到呈白色固體之((R)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(61.3 mg，63%)。LCMS *m/z* = 544.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 23.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.83 (s, 1H), 0.64 (s, 1H)。

【0195】 合成((S)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-

((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-19)

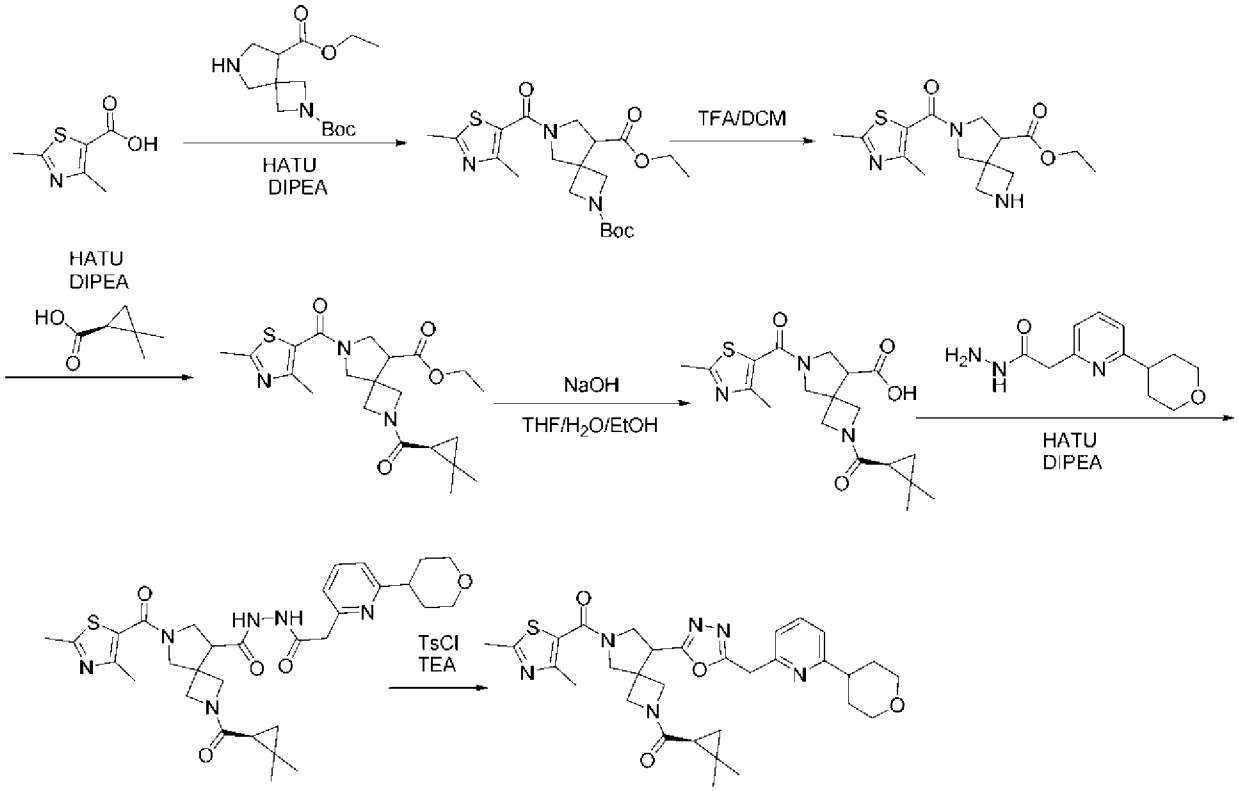


【0196】 **步驟1：(S)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：**向(S)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(100 mg，0.27 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (103 mg，0.27 mmol)及DIPEA (140 mg，1.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min隨後添加2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼(59 mg，0.27 mmol)且將反應混合物再攪拌2 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 10：1，v/v)純化，得到呈黃色固體之(S)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(23 mg，15%)。LCMS *m/z* = 564.0 $[M+H]^+$。

【0197】 **步驟4：((S)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向(S)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(80 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (70 mg，0.70mmol)及TsCl (81 mg，0.42 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用

DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 15 : 1)純化，得到呈白色固體之((S)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(50 mg，63%)。LCMS m/z = 546.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 - 9.25 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 5H), 4.10 - 3.87 (m, 5H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 3H), 0.90 (s, 1H), 0.84 (s, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 1H)。

【0198】 合成(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮(I-66)



【0199】 步驟1：6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向2,4-二甲基噻唑-5-甲酸(5 g，31.8 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加HATU (13 g，35.0 mmol)及DIPEA (16 g，127.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(10.8 g，38.2 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(500 mL)稀釋且用DCM (500 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 80 : 1)純化，得到呈黃色固體之6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(11.2 g，86%)。LCMS *m/z* = 424.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.80 - 3.61 (m, 10H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.37 - 1.36 (m, 9H), 1.20 - 1.17 (m, 3H)。

【0200】 **步驟2：6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(205 mg，0.5 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(156 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 324.1 $[M+H]^+$。

【0201】 **步驟3：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(156 mg，0.5 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (201 mg，0.5 mmol)及DIPEA (249 mg，1.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(S)-2,2-二甲基環丙烷-

1-甲酸(60 mg，0.5 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(130 mg，64%)。LCMS *m/z* =420.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.33 - 3.55 (m, 10H), 2.69 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 5H), 0.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 0.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H)。

【0202】 **步驟4：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**在40℃下向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(130 mg，0.31 mmol)於THF、水及EtOH (0.8 mL/0.2 mL/0.2 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (25 mg，0.42 mmol)。將反應物在40℃下加熱2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL× 2)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約3，隨後用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(78 mg，64%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* =392.1 $[M+H]^+$。

【0203】 **步驟5：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-N'-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(115 mg，0.3 mmol)於

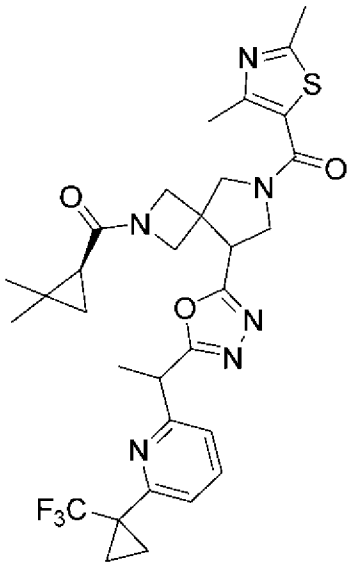
DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (145 mg，0.38 mmol)及DIPEA (113 mg，0.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(69 mg，0.29 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 15 : 1)純化，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-N'-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(77 mg，41%)。LCMS *m/z* =609.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 - 10.14 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 4.03 - 3.61 (m, 12H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.24 - 3.04 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.26 - 1.24 (m, 3H), 1.10 - 1.06 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 1H)。

【0204】 **步驟6：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-N'-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(47 mg，0.08 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (587 mg，5.82 mmol)及TsCl (29 mg，0.15 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，隨後濃縮得到粗物質。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮(3.1 mg，7%)。LCMS *m/z* =

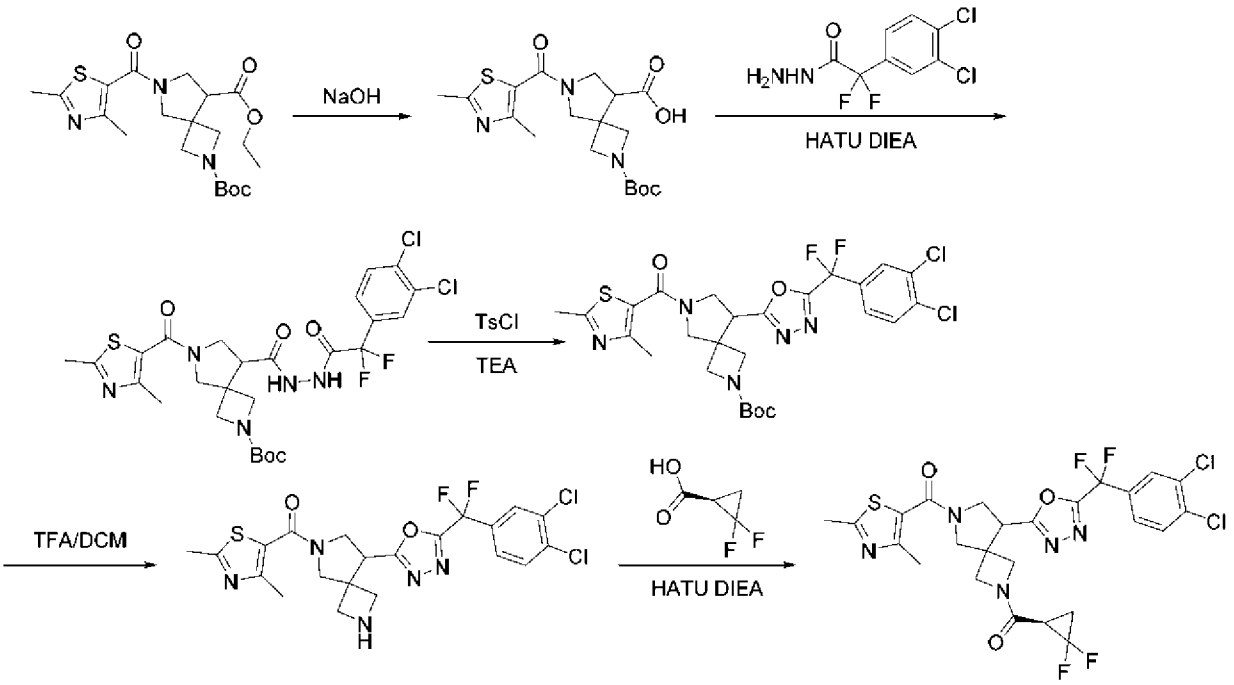
591.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 5H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.44 (m, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 5H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 9H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.78 - 0.70 (m, 1H)。

【0205】 **表10.**根據針對**I-66**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**10**中所列之化合物由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。

表10：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-104		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 1H), 4.25 - 3.65 (m, 9H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 0.92 (m, 6H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 1H)。	*m/z* = 629.3 $[M+H]^+$

【0206】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮(I-103)**



【0207】 **步驟1：2-(三級丁氧基羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(600 mg，1.4 mmol)於THF、水及EtOH (4.0 mL/1.0 mL/1.0 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (170 mg，4.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，用水(20 mL)稀釋且用乙醚(40 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(三級丁氧基羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(500 mg，89%)。LCMS *m/z* = 396.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.07 - 3.63 (m, 9H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0208】 **步驟2：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(三級丁氧基羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(200 mg，0.51 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (194

mg，0.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(130 mg，0.51 mmol)及DIPEA (197 mg，1.53 mmol)且將反應物在室溫下再攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(280 mg，70%)。LCMS *m/z* = 632.1 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.61 (m, 7H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0209】 **步驟3：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：** 向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，0.51 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (258 mg，2.55 mmol)及TsCl (292 mg，1.53 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(230 mg，72%)。LCMS *m/z* = 614.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4,

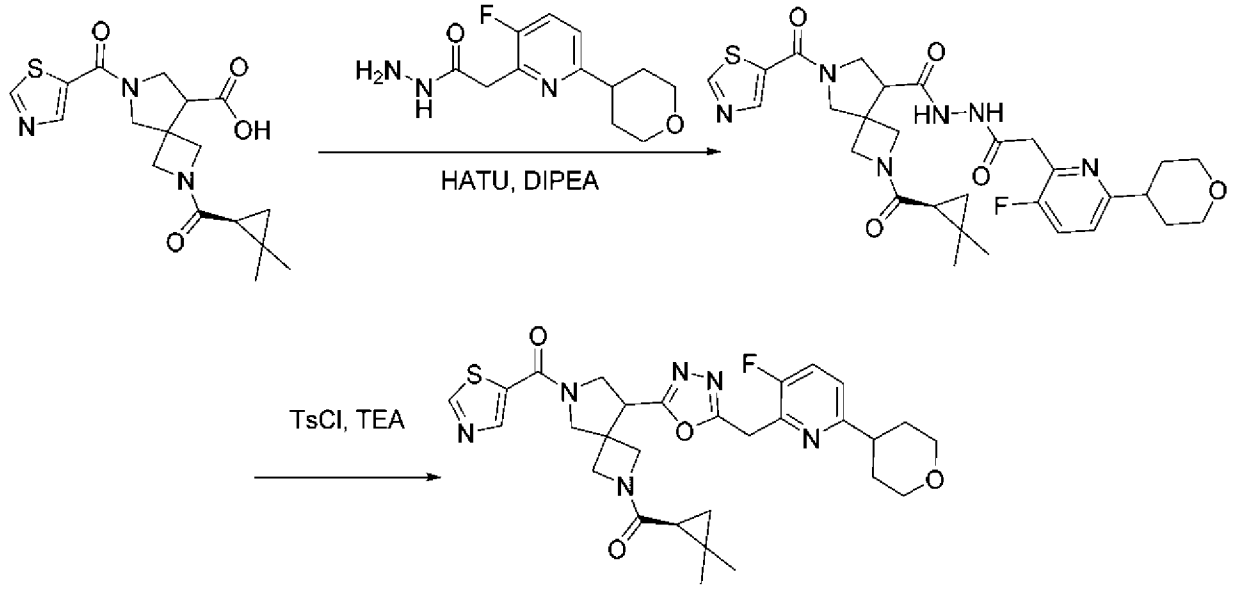
2.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.78 (m, 10H), 2.69 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.41 (s, 10H)。

【0210】 **步驟4：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮**：向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，0.08 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮(42 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 514 $[M+H]^+$。

【0211】 **步驟5：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮**：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(16 mg，0.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (49 mg，0.13 mmol)及DIPEA (50 mg，0.39 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮(67 mg，0.13 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲酮**I-103** (70 mg，54%)。LCMS *m/z* = 618.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.43 -

3.96 (m, 4H), 3.96 - 3.76 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H)。

【0212】 合成(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-50)



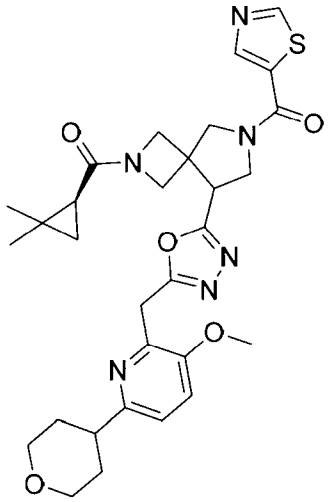
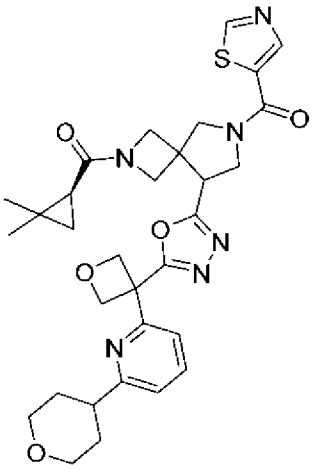
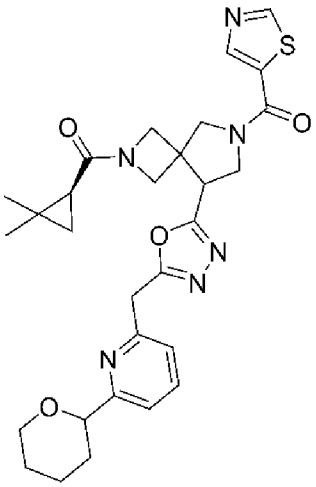
【0213】 步驟1：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼： 向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(60 mg，0.16 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (63 mg，0.16 mmol)及DIPEA (64 mg，0.49 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(42 mg，0.16 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(15 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1，v/v)純化，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-6-(噻

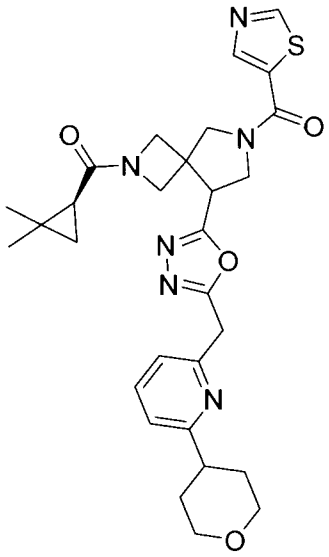
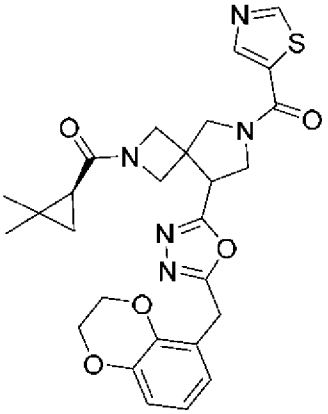
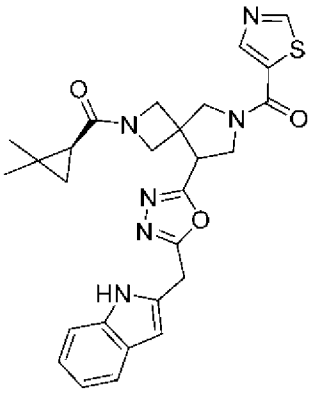
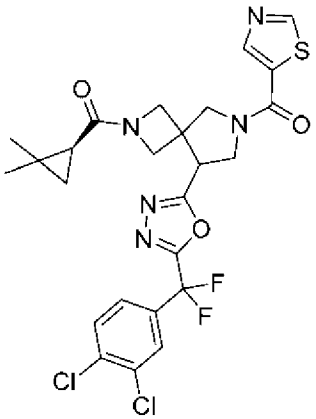
唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(54 mg，55%)。LCMS *m/z* = 599.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 - 4.00 (m, 12H), 3.37 (s, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 1.31 - 1.27 (m, 1H), 1.12 (s, 6H), 1.08 - 1.06 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H)。

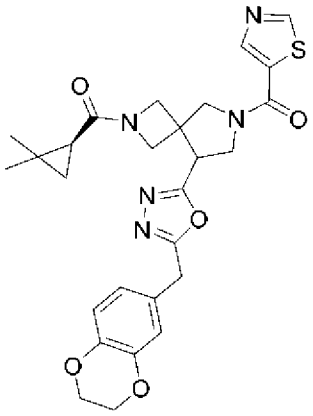
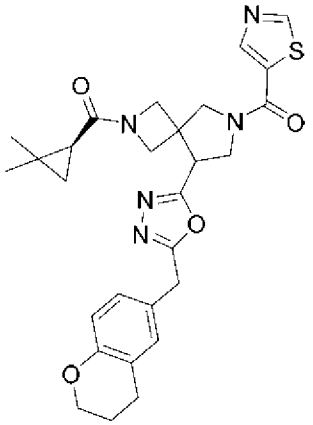
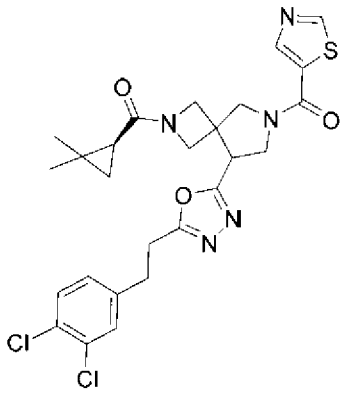
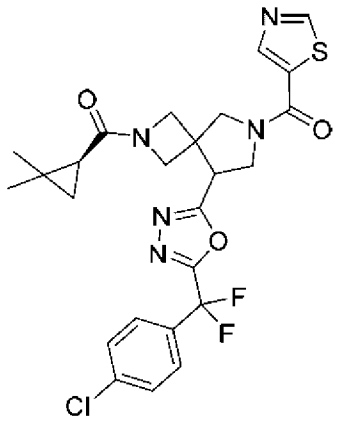
【0214】 **步驟7：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(40 mg，0.066 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(21 mg，0.20 mmol)及TsCl (38 mg，0.20 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(10 mg，26%)。LCMS *m/z* = 581.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.34 - 4.04 (m, 5H), 3.99 - 3.79 (m, 6H), 3.41 (s, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 4H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.12 - 0.94 (m, 6H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。

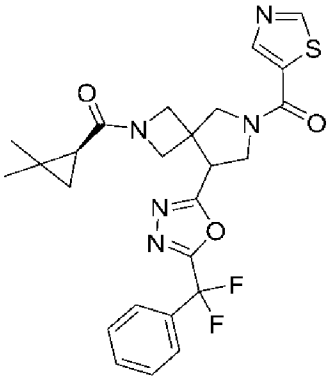
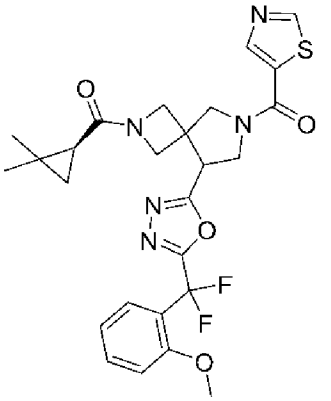
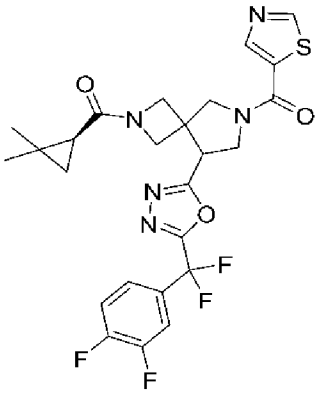
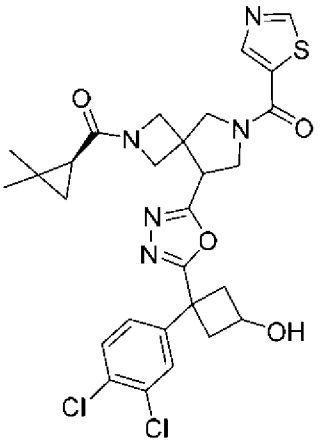
【0215】 **表11**：根據針對**I-50**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**11**中所列之化合物由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。

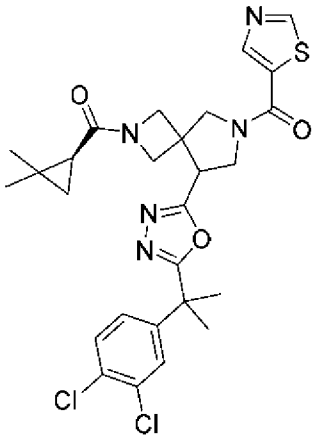
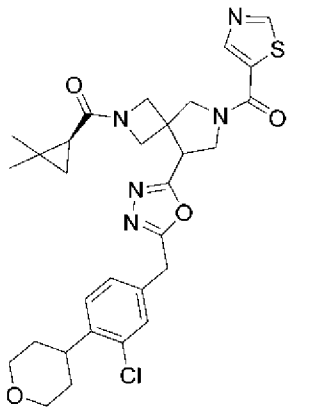
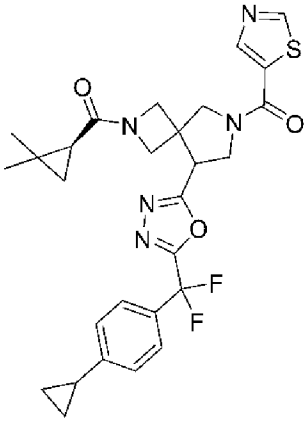
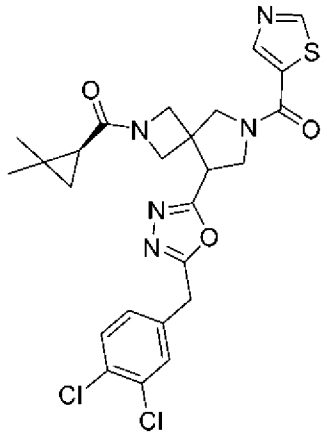
表11：

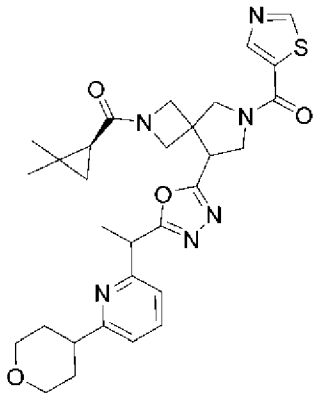
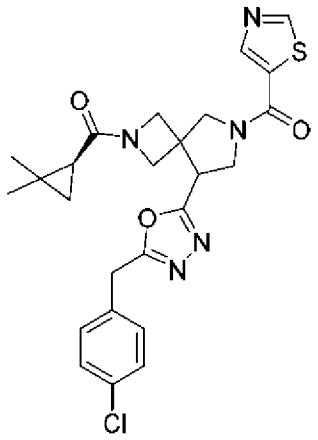
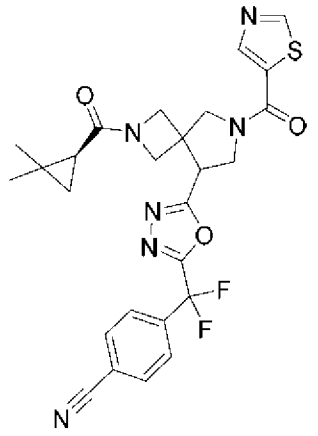
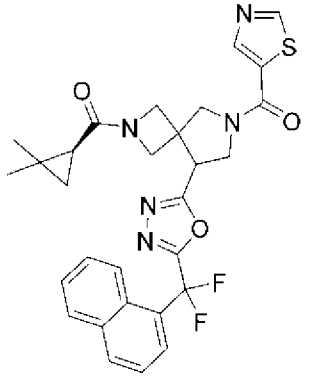
實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-55		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.00 (m, 8H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.78 (s, 4H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 1H), 0.96 (s, 1H), 0.88 - 0.82 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H)。	m/z = 592.3 $[M+H]^+$
I-97		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 5.42 - 5.26 (m, 4H), 4.33 - 4.22 (m, 3H), 4.15 - 4.00 (m, 7H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.19 - 1.08 (m, 8H), 0.80 - 0.71 (m, 1H)。	*m/z* = 605.3 $[M+H]^+$
I-83		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.18 - 3.94 (m, 7H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7.5 Hz, 8H), 0.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H)	m/z = 563.3 $[M+H]^+$

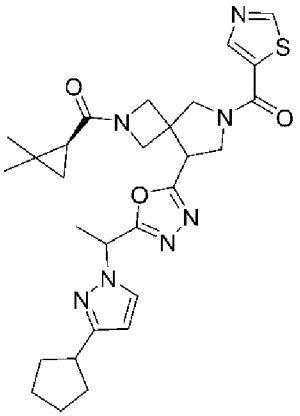
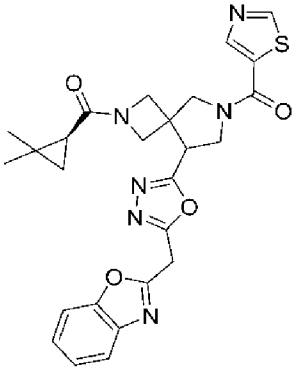
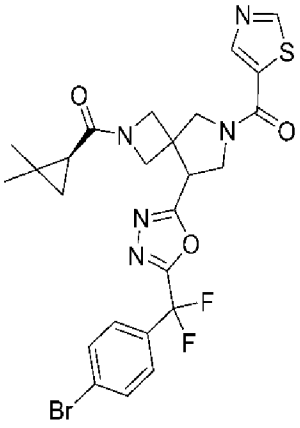
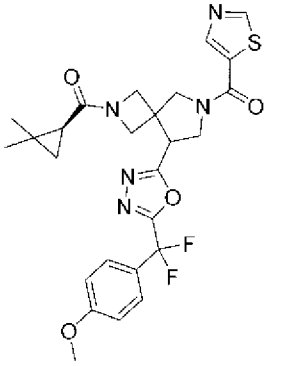
I-25		^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.17 (m, 6H), 4.16 - 3.87 (m, 7H), 3.54 (td, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 4H), 1.39 (s, 1H), 1.21 - 1.00 (m, 7H), 0.77 (m, 1H)。	*m/z* = 563.4 $[M+H]^+$
I-33		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.76 (s, 3H), 4.47 - 3.80 (m, 15H), 1.49 - 0.95 (m, 8H), 0.81 - 0.69 (m, 1H)。	*m/z* = 536.3 $[M+H]^+$
I-26		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.14 (s, 1H), 8.37 - 8.18 (m, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 4.44 - 3.81 (m, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.18 - 1.01 (m, 6H), 0.78 - 0.66 (m, 1H)。	*m/z* = 517.3 $[M+H]^+$
I-32		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 3.90 (m, 9H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 1.23 - 0.83 (m, 7H), 0.81 - 0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 582.2 $[M+H]^+$

I-27		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 3H), 4.50 - 3.85 (m, 16H), 1.40 - 1.24 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.13 - 0.91 (m, 5H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。	*m/z* = 536.4 $[M+H]^+$
I-71		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 4.50 - 3.83 (m, 13H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.97- 1.88 (m, 2H), 1.49 - 0.94 (m, 8H), 0.80 -0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 534.3 $[M+H]^+$
I-28		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)。δ 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.46 -7.39 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.56 - 4.19 (m, 4H), 4.18 - 3.91 (m, 5H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.14 - 3.04(m, 2H), 1.50 - 1.30(m, 2H), 1.23 - 0.90(m, 7H), 0.82 - 0.73(m,1H)。	*m/z* = 560.2 $[M+H]^+$
I-65		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 4.56 - 3.84 (m, 9H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 7H), 0.83 - 0.67 (m, 1H)。	*m/z* = 548.2 $[M+H]^+$

I-70		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{1}H δ 9.17 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.49 (m, 5H), 4.58 - 4.22 (m, 4H), 4.21 - 3.98 (m, 5H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 6H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.72 (m, 1H)。	m/z = 514.3 $[M+H]^+$
I-34		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 4.61 - 3.82 (m, 10H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 7H), 0.82 - 0.74 (m, 1H)。	*m/z* = 544.3 $[M+H]^+$
I-76		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 4.60 - 3.92 (m, 9H), 1.38 (s, 1H), 1.22 - 0.98 (m, 7H), 0.80-0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 550.2 $[M+H]^+$
I-61		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.36 - 3.57 (m, 9H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 1H), 1.18 - 0.89 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。	m/z = 602.1 $[M+H]^+$

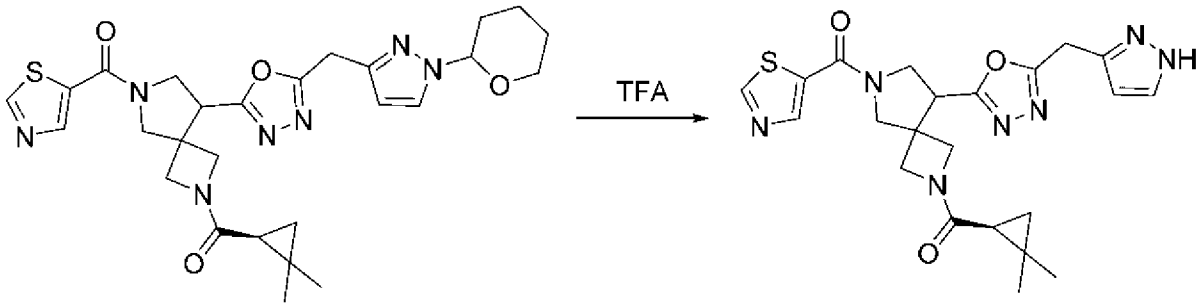
I-39		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 1H), 4.48 - 3.85 (m, 9H), 1.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 1.46 - 1.26 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 5H), 0.77 (s, 1H)。	*m/z* = 574.2 $[M+H]^+$
I-31		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.39 - 3.89 (m, 13H), 3.68 - 3.53 (m, 3H), 3.26 (q, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 1.75 (td, J = 9.3, 7.9, 3.5 Hz, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 0.88 (m, 8H), 0.75 (s, 1H)。	m/z = 596.3 $[M+H]^+$
I-40		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.47 - 3.92 (m, 9H), 1.98 (m, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 0.98 (m, 9H), 0.75 (dt, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 3H)。	m/z = 554.2 $[M+H]^+$
I-19		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.44 - 3.92 (m, 12H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 6H), 0.80 - 0.69 (m, 1H)。	m/z = 546.2 $[M+H]^+$

I-78		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.64 - 3.91 (m, 11H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.20 - 1.00 (m, 8H), 0.76 (s, 1H)。	*m/z* = 577.4 $[M+H]^+$
I-30		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 4.39 - 3.88 (m, 12H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 6H), 0.98 (s, 1H)。	m/z = 512.3 $[M+H]^+$
I-72		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.42-8.34 (m, 1H), 8.01 - 7.78 (m, 4H), 4.52 - 3.93 (m, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.20 - 1.00 (m, 7H), 0.77 (s, 1H)。	*m/z* = 539.3 $[M+H]^+$
I-73		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 3H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 4.35 - 3.83 (m, 9H), 1.33 (s, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 7H), 0.79-0.73 (m, 1H)。	m/z = 564.3 $[M+H]^+$

I-96		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.59 - 3.90 (m, 10H), 3.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 7H), 0.78 (s, 1H)。	*m/z* = 550.3[M+H]$^+$
I-67		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.40 (m, 3H), 4.67 - 3.51 (m, 10H), 1.29 - 0.86 (m, 8H), 0.73 (dt, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H)。	*m/z* = 519.3 [M+H]$^+$
I-69		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 3.74 - 3.19 (m, 10H), 0.57 (s, 1H), 0.39 - 0.17 (m, 8H)。	*m/z* = 592.2 [M+H]$^+$
I-68		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 - 7.55 (m, Hz, 3H), 7.21 - 6.96 (m, 2H), 4.46 - 3.94 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 1.36 - 0.76 (m, 9H)。	*m/z* = 544.3 [M+H]$^+$

【0216】 合成(8-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲

酮(I-29)



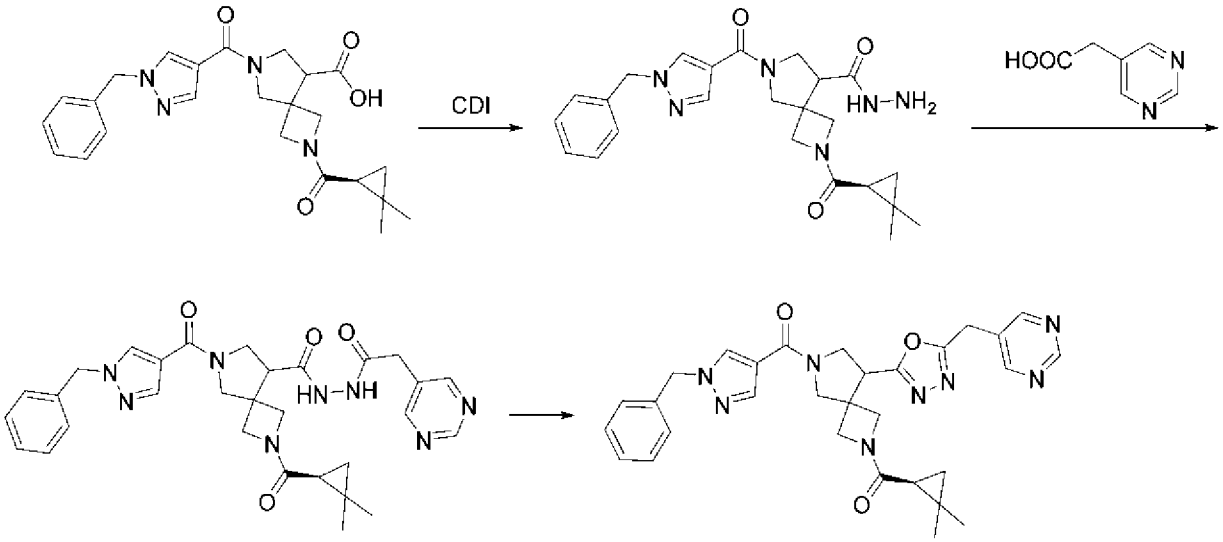
【0217】 (2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮

【0218】 根據針對**I-50**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS *m/z* =552.1 $[M+H]^+$。

【0219】 步驟1：(8-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮： 向(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(25 mg，0.045mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將反應物攪拌2小時，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15:1，v/v)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(8.4 mg，

40%)。LCMS *m/z* =468.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.59 - 4.20 (m, 6H), 4.19 - 3.89 (m, 5H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.07 (m, 5H), 1.06 - 0.89 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 1H)。

【0220】 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(嘧啶-5-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-14)



【0221】 步驟1：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.0 g，2.29 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中在0℃下添加CDI (0.45 g，2.75 mmol)。將反應物攪拌1h，隨後逐滴添加水合肼(98%，0.34 g，6.86 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌14 h，隨後用水(80 mL)稀釋且用20% MeOH/DCM (50 mL × 4)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(0.7 g，

70%)。LCMS *m/z* =451.3 $[M+H]^+$。

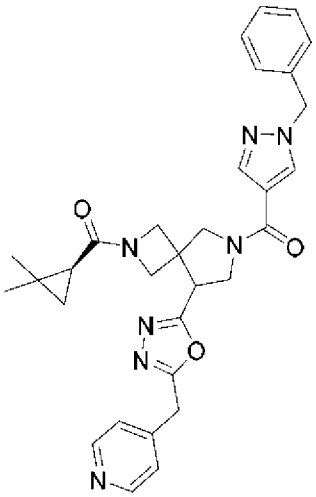
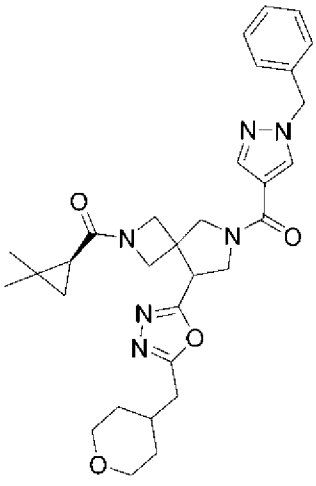
【0222】 步驟2：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(嘧啶-5-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(150 mg，0.33 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加2-(嘧啶-5-基)乙酸(55.2 mg，0.40 mmol)、EDCI (96 mg，0.50 mmol)、HOBt (67 mg，0.50 mmol)及DIPEA (129 mg，1.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌14 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化，得到呈黃色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(嘧啶-5-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(180 mg，94%)。LCMS *m/z* =569.2 $[M+H]^+$。

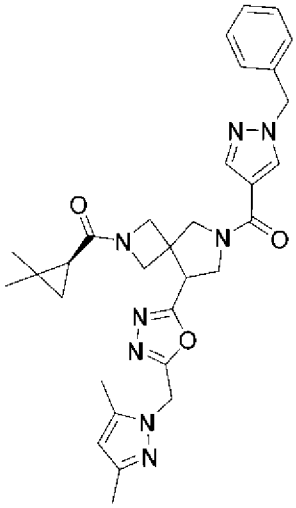
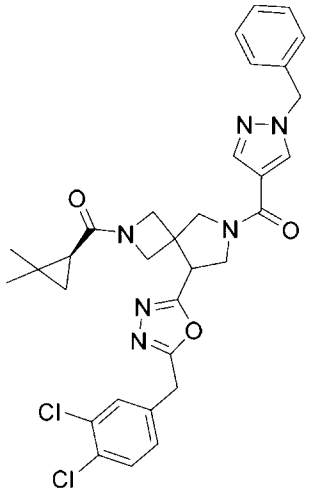
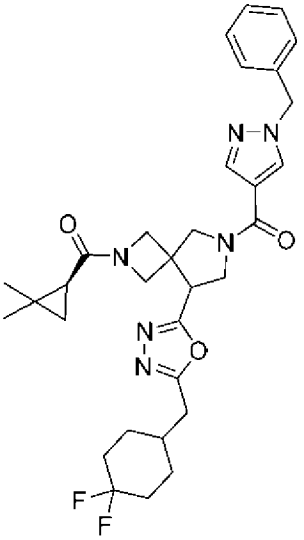
【0223】 步驟3：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(嘧啶-5-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-(2-(嘧啶-5-基)乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(180 mg，0.32 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (32 mg，0.32 mmol)、TsCl (60.1 mg，0.32 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌14 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化，得到呈白色固體之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(嘧啶-5-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(50 mg，28%)。LCMS *m/z* =553.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.08 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.0

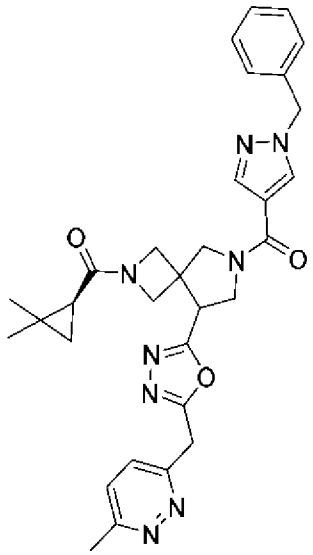
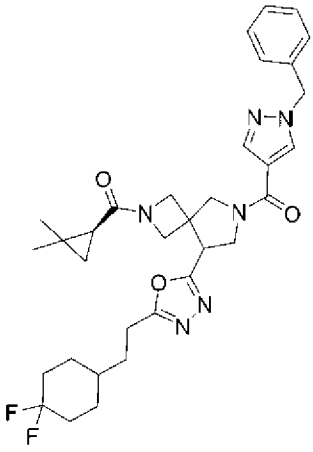
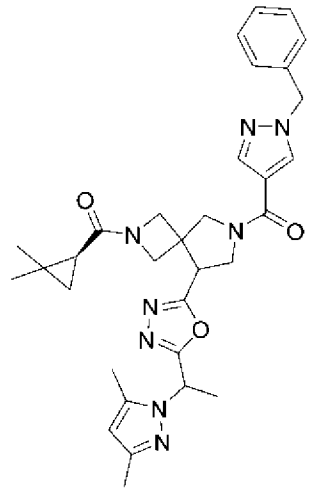
Hz, 2H), 8.22 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.48 - 3.87 (m, 11H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 7H), 0.82-0.70 (m, 1H)。

【0224】 **表12**：根據針對**I-14**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**12**中所列之化合物由6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼合成。

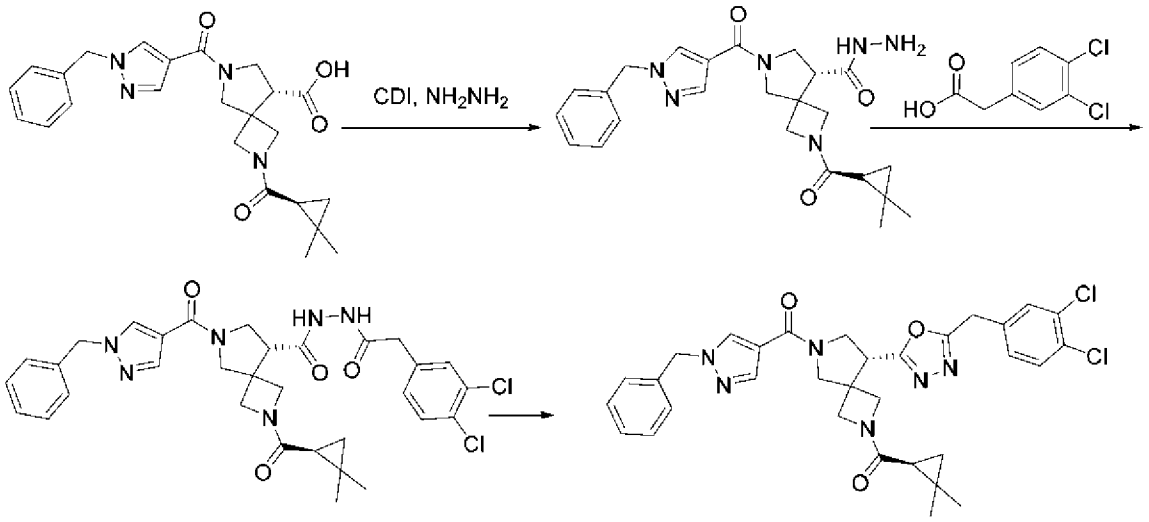
表12：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-23		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.63 - 8.33 (m, 2H), 8.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.16 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 4.54 - 3.77 (m, 10H), 1.46 - 0.92 (m, 9H), 0.81 - 0.67 (m, 1H)。	*m/z* = 552.4 $[M+H]^+$
I-12		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 - 8.19 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.56 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 4H), 4.08 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 3.38 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.08 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 1H)。	m/z = 558.3 $[M+H]^+$

I-13		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.28 - 8.15 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 5.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 2H), 5.38 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.44 - 3.86 (m, 9H), 2.29 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 1.22 - 1.00 (m, 7H), 0.78-0.72 (m, 1H)。	m/z = 569.4 $[M+H]^+$
I-4		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.17 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 6H), 5.38 (s, 2H), 4.45 - 3.85 (m, 11H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.26 - 0.95 (m, 7H), 0.80-0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 619.3 $[M+H]^+$
I-20		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 5.39 (s, 2H), 4.59 - 3.88 (m, 9H), 2.86 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.66 (m, 7H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.24 - 1.01 (m, 7H), 0.84 - 0.68 (m, 1H)。	m/z = 593.5 $[M+H]^+$

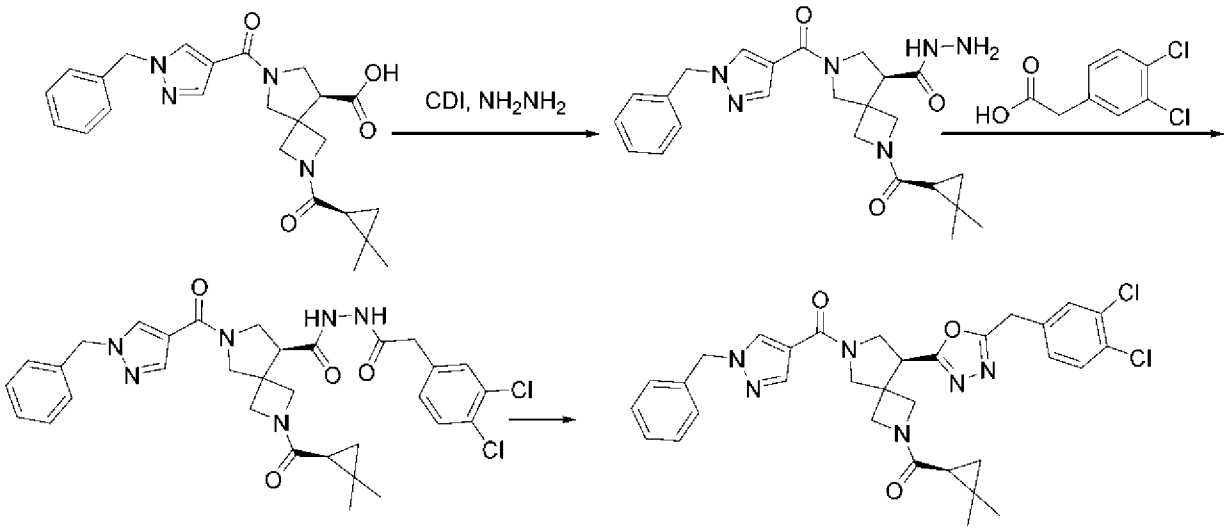
I-22		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.31 (ddt, J = 21.2, 9.1, 4.5 Hz, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.60 (q, J = 4.2, 3.4 Hz, 2H), 4.47 - 3.87 (m, 9H), 2.65 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 0.99 (m, 7H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。	m/z = 567.4 $[M+H]^+$
I-17		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.54 - 3.92 (m, 9H), 2.92 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 2H), 2.01 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 6H), 1.51 - 1.09 (m, 10H), 1.02 (s, 1H), 0.79-0.76 (m, 1H)。	*m/z* = 607.4 $[M+H]^+$
I-18		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.26 - 8.15 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 2H), 4.40 - 3.87 (m, 9H), 2.40 - 2.20 (m, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.91 (dt, J = 5.2, 2.8 Hz, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 6H), 0.77 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H)。	*m/z* = 583.4 $[M+H]^+$

【0225】 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)((R)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-16)



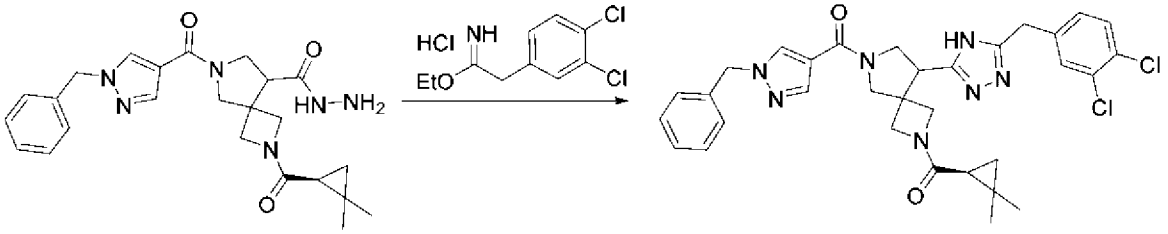
【0226】 根據針對**I-14**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)((R)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮由(R)-6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS m/z = 619.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.54- 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.36 - 3.83 (m, 11H), 1.40 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 0.97 (m, 6H), 0.79 - 0.69 (m, 1H)。

【0227】 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-15)



【0228】 根據針對**I-14**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮由(S)-6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS：*m/z* = 619.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 6H), 5.38 (s, 2H), 4.27 - 3.88 (m, 10H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.19 - 0.97 (m, 7H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。

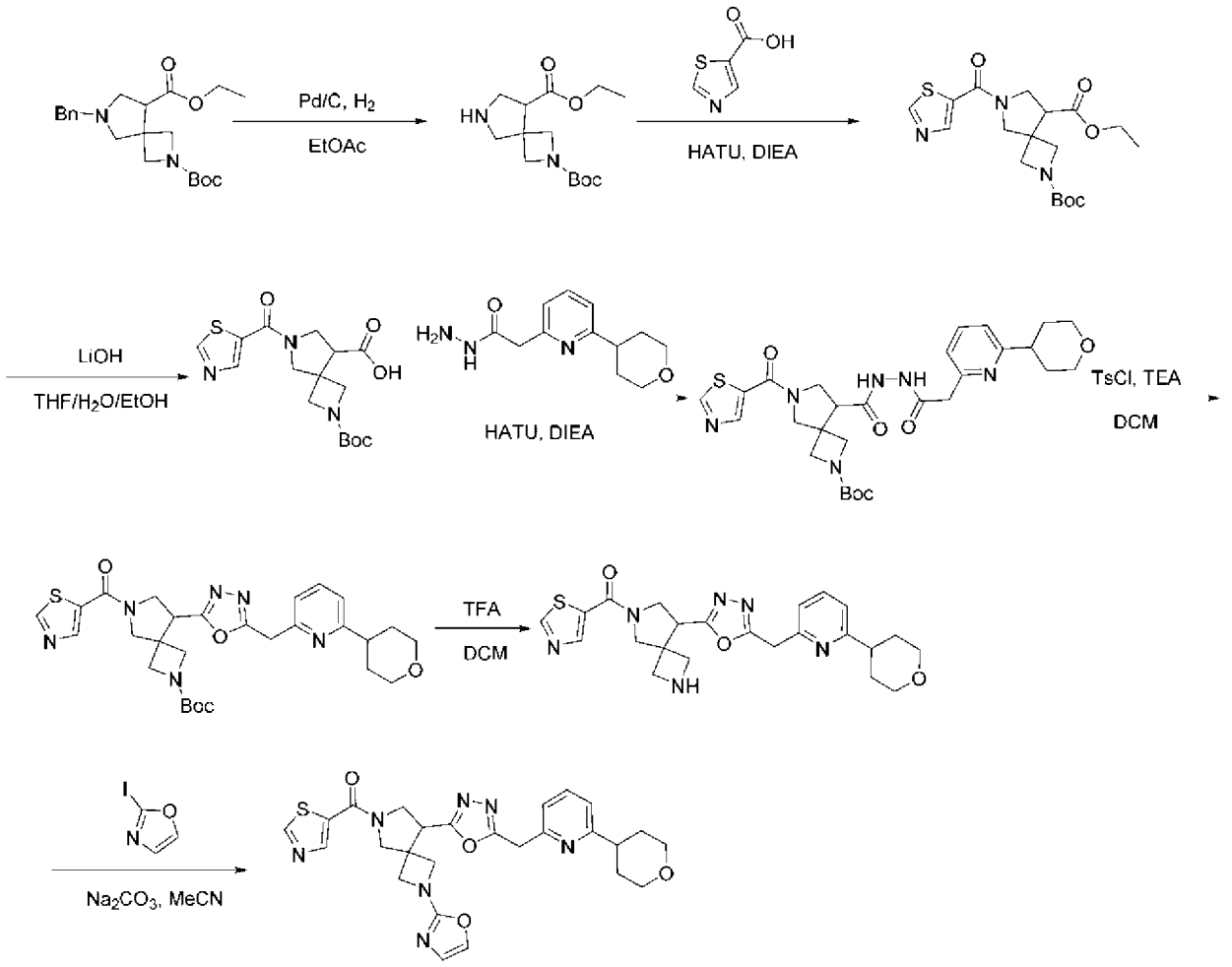
【0229】 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-6)



【0230】 步驟1：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛-6-基)甲酮：向2-(3,4-二氯苯基)乙亞胺酸乙酯鹽酸鹽(29.4 mg，0.089 mmol)及6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(40 mg，0.089 mmol)於EtOH (3.0 mL)中之溶液中添加NH_4OAc (20.5 mg，0.27 mmol)。將反應物在回流下加熱14 h，隨後用水稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用水、鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈無色油狀物之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(12 mg，21%)。LCMS *m/z* =618.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.07 (m, 8H), 5.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 3.66 (m, 11H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.20 - 0.92 (m, 7H), 0.77-0.63 (m, 1H)。

【0231】 合成(2-(噁唑-2-基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-80)



【0232】 步驟1：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2.0 g，5.3 mmol)於EtOAc (8 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下攪拌24 h，隨後催化劑藉由過濾經由矽藻土移除。濃縮濾液，得到2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1.5 g，99%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 285.1 $[M+H]^+$。

【0233】 步驟2：6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向噻唑-5-甲酸(680 mg，5.28 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加HATU (2.0 g，5.28 mmol)及DIPEA (1.7 g，13.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1.5 g，5.28 mmol)。將反應物在室溫下再

攪拌3 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM:MeOH = 50:1)純化，得到呈黃色固體之6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1.7 g，85%產率)。LCMS *m/z* = 296 $[M+H-100]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.23 - 1.19 (m, 3H)。

【0234】 **步驟3：2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**在0℃下向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1.7 g，4.3 mmol)於THF、EtOH及水(16 mL/4 mL/4mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(206 mg，8.6 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h，用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (70 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (70 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之粗物質2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.3 g，82%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 312.00 $[M+H-56]^+$。

【0235】 **步驟4：8-(2-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(474 mg，1.29 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HATU (426 mg，1.12 mmol)及DIPEA (361 g，2.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30

min，隨後添加2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(264 mg，1.12 mmol)。將反應物在室溫下再攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (40 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM:MeOH = 20:1)純化，得到呈無色油狀物之8-(2-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，38%產率)。LCMS *m/z* = 585.15 $[M+H]^+$。

【0236】 **步驟5：8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，0.43 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (85 mg，0.85 mmol)及TsCl (163 mg，0.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著減壓濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM:MeOH = 20:1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，42%產率)。LCMS *m/z* = 567.20 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 6H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

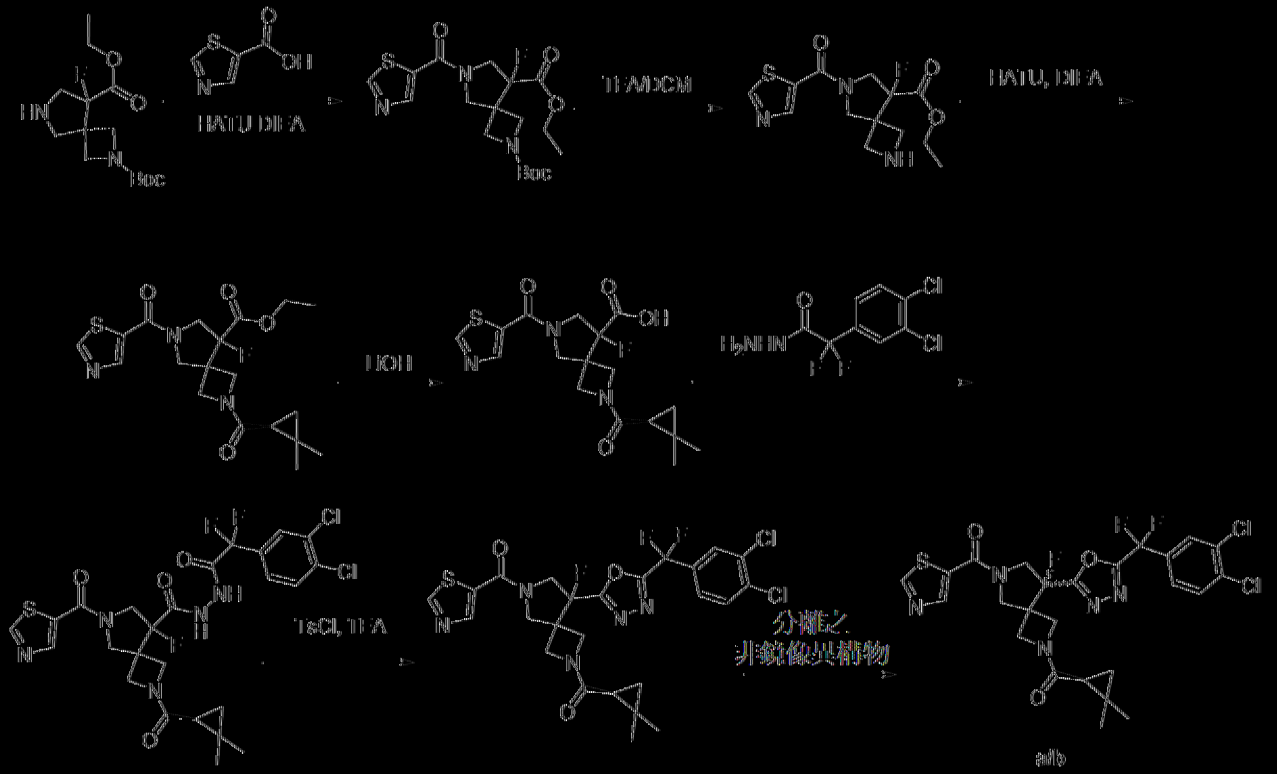
【0237】 **步驟6：(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向8-(5-

((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑且藉由SCX-管柱交換，得到呈黃色固體之(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(60 mg，73%產率)。LCMS *m/z* = 467.15 $[M+H]^+$。

【0238】 **步驟7：(2-(噁唑-2-基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：向(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(50 mg，0.11 mmol)於MeCN中之溶液中添加Na_2CO_3 (35 mg，0.33 mmol)及2-碘噁唑(43 mg，0.22 mmol)。將反應混合物在回流下加熱8 h，隨後藉由過濾移除固體。濃縮濾液且所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM:MeOH = 10:1)純化，得到呈白色固體之(2-(噁唑-2-基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(20 mg，33%)。LCMS *m/z* = 534.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 5H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 4H)。

【0239】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-**

5-基)甲酮，1:38非鏡像異構混合物



[0240] 步驟1：8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向噻唑-5-甲酸(427 mg，3.31 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加HATU (1.51 g，3.97 mmol)及DIPEA (854 mg，6.62 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min，隨後添加8-氟-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1000 mg，3.31 mmol)且將反應物再攪拌2 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：石油醚:EtOAc = 2：1)純化，得到呈無色油狀物之8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2 g，含有DIPEA)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 26.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.01 (m, 4H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.15 – 3.11 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 9H), 1.23 (s, 3H)。

【0241】 **步驟2：8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2 g，4.84 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h隨後在減壓下移除溶劑，得到粗物質8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.4 g，92%，無色油狀物)，其直接用於下一步驟中。

【0242】 **步驟3：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(431 mg，3.77 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (2153 mg，5.66 mmol)及DIPEA (1464 mg，11.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min，隨後添加8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1300 mg，4.15 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：DCM: MeOH = 100: 1)純化，得到呈無色油狀物之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸酯(800 mg，47%)。LCMS *m/z* = 382.05 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 4.46 - 3.80 (m, 10H), 1.26 (s, 4H), 1.15 - 1.01 (m, 6H), 0.86 (s, 1H), 0.71 (s, 1H)。

【0243】 **步驟4：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(400 mg，0.98 mmol)於THF、MeOH及H_2O (6 mL / 2 mL / 2 mL)之混合物中之溶液

中添加LiOH (103 mg，2.44 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL × 2)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(300 mg，80%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 382.05 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 4.43 - 3.78 (m, 8H), 1.14 - 1.02 (m, 6H), 0.86 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.69 (s, 1H)。

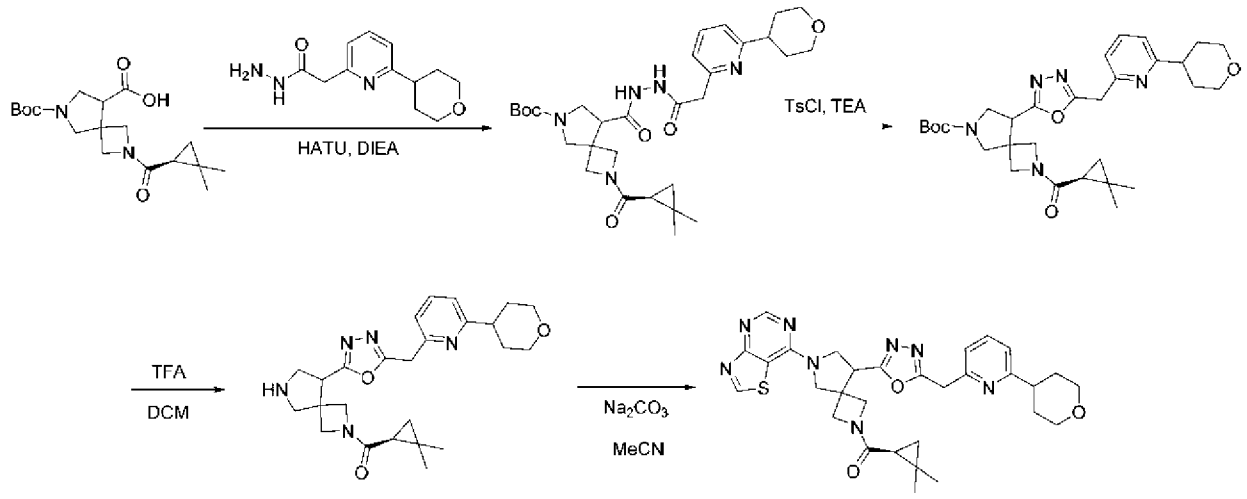
【0244】 **步驟5：N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼**：向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(205 mg，0.54 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加EDCI (124 mg，0.65 mmol)、HOBt (87.2 mg，0.65 mmol)及DIPEA (209 mg，1.61 mmol)。將反應物在室溫下攪拌5 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(164 mg，0.65 mmol)且將反應物再攪拌2 h。反應物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 20 : 1)純化，得到呈白色固體之N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(105 mg，32%)。LCMS m/z = 618.0 $[M+H]^+$。

【0245】 **步驟6：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻**

唑-5-基)甲酮：向N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(40 mg，0.06 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (33 mg，0.32 mmol)及TsCl (38 mg，0.19 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 1:1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-氟-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(15 mg，39%產率)。LCMS *m/z* = 600.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.59 - 3.91 (m, 8H), 1.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.69 (s, 1H)。85 mg之外消旋材料藉由對掌性HPLC分離，得到第一溶離份(8.4 mg **I-38**) LCMS *m/z* = 600.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 5H), 4.19 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.07 (m, 7H), 0.76 (d, *J* = 34.4 Hz, 1H)。及第二溶離份(6.4 mg **I-38**) LCMS *m/z* = 600.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 5H), 4.25 - 3.78 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.13 (m, 7H), 0.80 (d, *J* = 28.0 Hz, 1H)。

【0246】 合成((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(I-105)



【0247】 步驟1：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(2-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯： 向6-(三級丁氧基羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(300 mg，0.85 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (270 mg，0.71 mmol)及DIPEA (229 mg，1.78 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(167 mg，0.71 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(2-(2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(350 mg，72%)。LCMS *m/z* = 570.2 $[M+H]^+$。

【0248】 步驟2：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯： 向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(2-(2-(6-(四

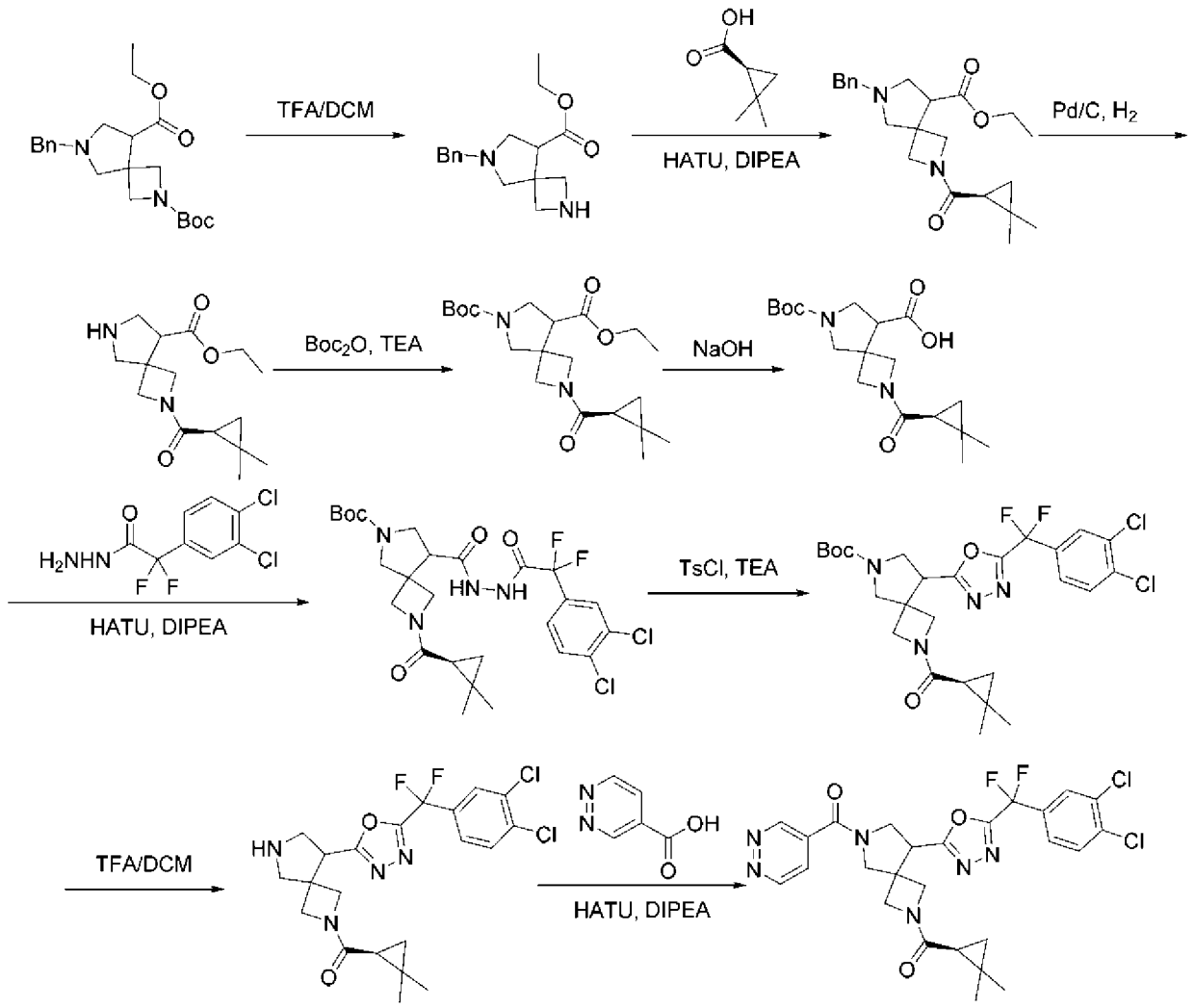
氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(350 mg，0.43 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (186 mg，1.85 mmol)及TsCl (351 mg，1.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜隨後在減壓下濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：DCM:MeOH = 20:1)純化，得到呈無色油狀物之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，44%)。LCMS *m/z* = 552.25 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 3.84 - 3.63 (m, 6H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.48 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.16 - 1.08 (m, 9H)。

【0249】 **步驟3：((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮**：向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，0.27 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL)且將反應物攪拌2 h。在減壓下移除溶劑，得到((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(123 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 452.2 $[M+H]^+$。

【0250】 **步驟4：((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮**：向((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四

氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(40 mg，0.09 mmol)於MeCN中之溶液中添加Na_2CO_3 (29 mg，0.27 mmol)且將反應物在室溫下攪拌20 min。添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(15 mg，0.09 mmol)且將反應混合物再攪拌6 h。藉由過濾移除固體且濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之((S)-2,2-二甲基環丙基)(8-(5-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(15 mg，28%)。LCMS m/z = 587.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 3H), 4.30 - 4.05 (m, 6H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 3H), 0.97 - 0.93 (m, 1H), 0.88 - 0.83 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H)。

【0251】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(嗒吡-4-基)甲酮(I-43)



【0252】 **步驟1：6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(100 mg，0.27 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後在真空下移除溶劑，得到6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(73 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 275.2 $[M+H]^+$。

【0253】 **步驟2：6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(3.7 g，13.4 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加HATU (5.1 g，13.4 mmol)及DIPEA (6.9 g，53.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加6-

苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.5 g，13.4 mmol)且將反應物再攪拌2 h。反應物用水(100 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈黃色油狀物之6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(4 g，80%)。LCMS *m/z* = 371.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 4.65 - 3.77 (m, 10H), 3.58 - 3.21 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 7H), 0.77 - 0.71 (m, 1H)。

【0254】 **步驟3：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2 g，5.4 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (800 mg)。將反應混合物在40℃下在H_2氛圍下加熱48 h，隨後經由矽藻土過濾移除催化劑且濃縮濾液，得到2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.7 g)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 281.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.43 - 4.08 (m, 5H), 3.98 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 4H), 1.16 - 1.09 (m, 6H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 0.80 - 0.74 (m, 1H)。

【0255】 **步驟4：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.9 g，10.3 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (2.1 g，20.6 mmol)及$(Boc)_2O$ (3.4 g，15.5

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 100：1)純化，得到呈黃色油狀物之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(860mg，97%)。LCMS *m/z* = 381.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.33 - 3.83 (m, 6H), 3.77 - 3.49 (m, 4H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 - 1.20 (m, 4H), 1.14 (d, J = 3.1 Hz, 7H), 0.74 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H)。

【0256】 **步驟5：6-(三級丁氧基羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(2.2 g，5.8 mmol)於THF、水及EtOH (4.0 mL/1.0 mL/1.0 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (463 mg，11.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用乙醚(40 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之6-(三級丁氧基羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.9 g，80%)。LCMS *m/z* = 353.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.41 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 3.10 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.25 - 1.11 (m, 8H), 0.82 - 0.73 (m, 1H)。

【0257】 **步驟6：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向6-(三級丁氧基羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1 g，2.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (1.1 g，2.8 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(714 mg，2.8 mmol)及DIPEA (1.1 g，8.4 mmol)且將反應物再攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈黃色固體之(S)-6-(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)-8-((R)-2-側氧基-4-苯基噁唑啶-3-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.5 g，90%)。LCMS *m/z* = 589.1 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.34 (m, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.14 - 0.99 (m, 6H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H)。

【0258】 **步驟7：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(1.2 g，2 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (1 g，10 mmol)及TsCl (1.1 g，6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸

三級丁酯(900 mg，78%)。LCMS *m/z* = 571.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 - 3.98 (m, 3H), 3.94 - 3.69 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.21 - 1.05 (m, 8H), 0.80 - 0.70 (m, 1H)。

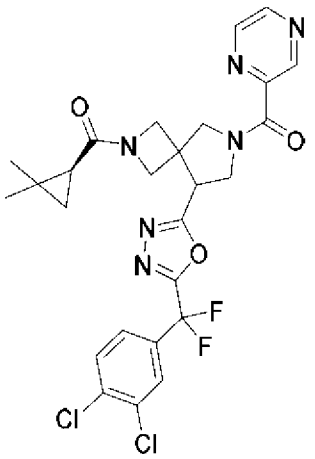
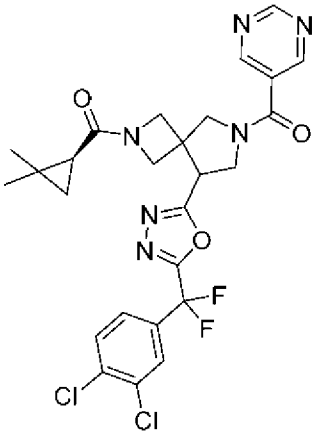
【0259】 **步驟8：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，0.1 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑，得到(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(41 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 471 $[M+H]^+$。

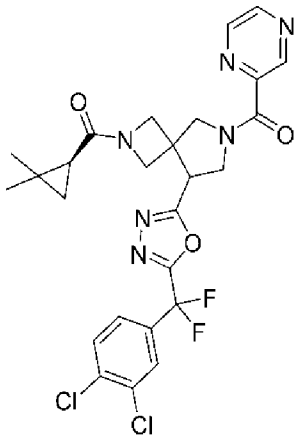
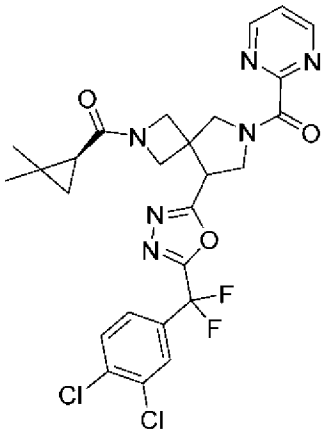
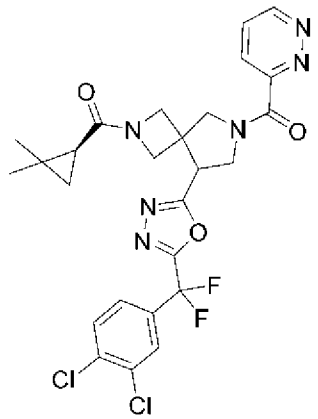
【0260】 **步驟9：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(嗒吡-4-基)甲酮：**向嗒吡-4-甲酸(11 mg，0.09 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (34 mg，0.09 mmol)及DIPEA (46 mg，0.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(41 mg，0.09 mmol)且將反應物在室溫下再攪拌2 h。將反應物用水(10 mL)稀釋且用DCM (50 mL)萃取，經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(嗒吡-4-基)甲酮**I-43** (30 mg，

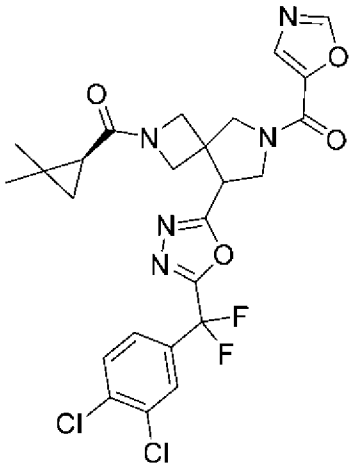
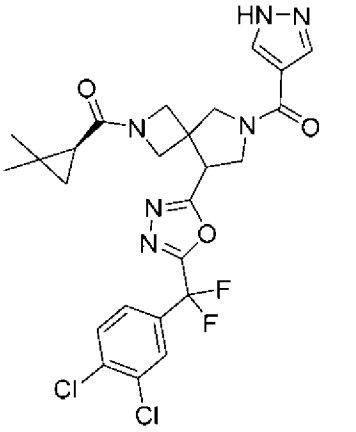
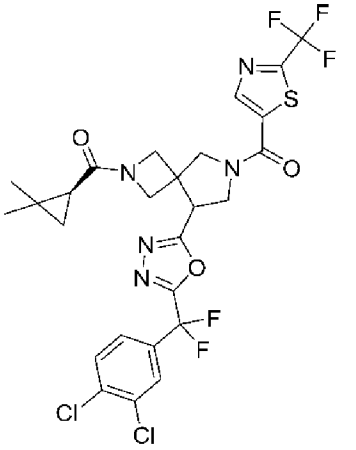
60%)。LCMS *m/z* = 577.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 4.39 - 3.72 (m, 9H), 1.40 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 0.89 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。

【0261】 **表13**：根據針對**I-43**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**13**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮合成。

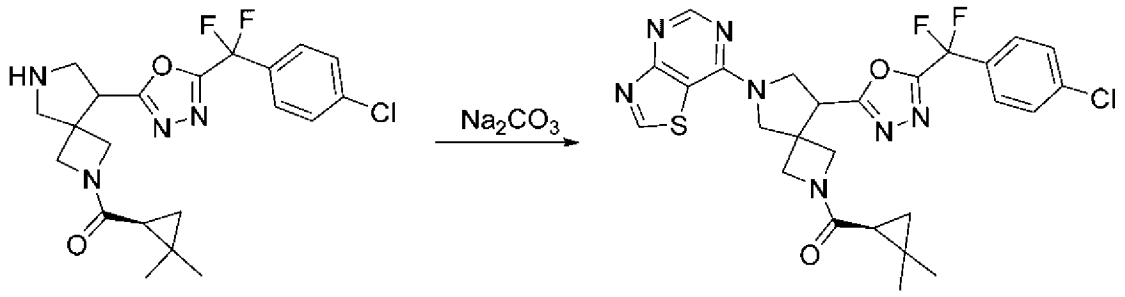
表13：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-45		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.11 - 9.03 (m, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (ddt, *J* = 11.2, 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.08 (d, *J* = 72.0 Hz, 5H), 1.38 (s, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 7H), 0.75 (s, 1H)。	*m/z* = 577.1 $[M+H]^+$
I-56		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.26 (s, 1H), 9.01 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 3.82 (m, 8H), 1.47 - 1.27 (m, 1H), 1.22 - 0.96 (m, 7H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 577.2 $[M+H]^+$

I-45		^{1}HNMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.01 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.74 (1H, s), 3.72 - 4.40 (9H, m), 1.21 - 1.38 (1H, m), 0.91 - 1.16 (6H, m), 0.82 (1H, s), 0.64 (1H, s)。	*m/z* = 577.2 $[M+H]^+$
I-46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 18.8, 8.6 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.07 (m, 3H), 4.02 - 3.77 (m, 6H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 4H), 0.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 1H)。	m/z = 577.2 $[M+H]^+$
I-53		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 4.42 - 4.09 (m, 5H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 1.41 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 4H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.60 (m, 1H)。	m/z = 577.2 $[M+H]^+$

I-44		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 5H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.67 (s, 1H)。	m/z = 566.2 $[M+H]^+$
I-52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 - 13.21 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 5H), 4.02 - 3.79 (m, 4H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.73 - 0.61 (m, 1H)。	m/z = 565.2 $[M+H]^+$
I-54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 4.34 - 3.92 (m, 8H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 1.13 - 0.94 (m, 6H), 0.88 - 0.82 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H)。	m/z = 650.2 $[M+H]^+$

【0262】 合成(8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(I-37)



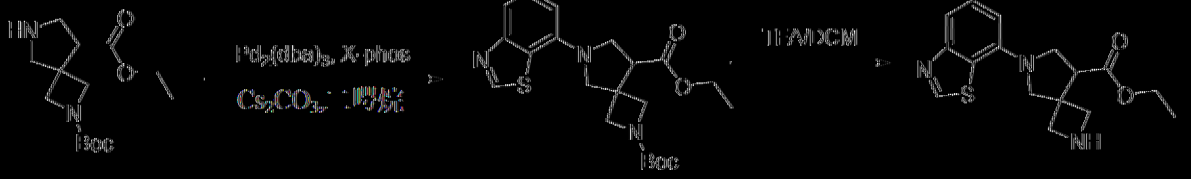
【0263】 (8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮

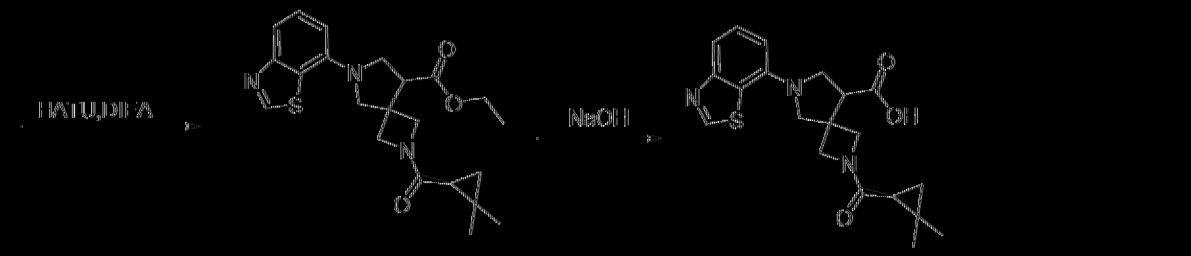
【0264】 根據針對(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮由6-(三級丁氧基羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS m/z = 437.1 $[M+H]^+$。

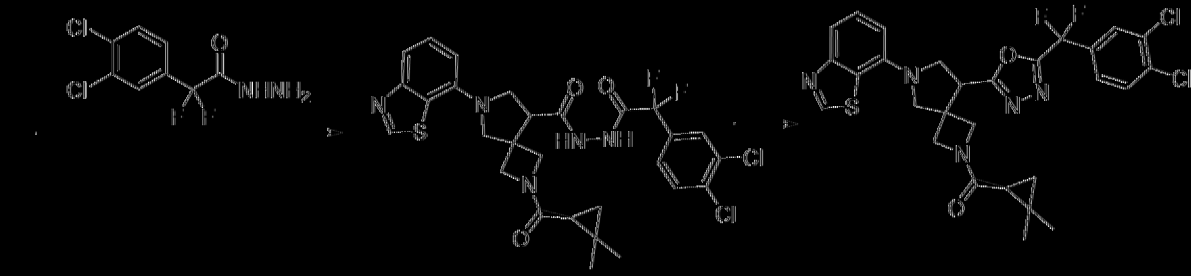
【0265】 **步驟1：(8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向(8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(70 mg，0.16 mmol，1.0當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(30 mg，0.17 mmol，1.1當量)及Na_2CO_3 (34 mg，0.32 mmol，2.0當量)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(6 mg，7%)。LCMS m/z = 572.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.45 – 3.95 (m, 9H), 1.20 – 1.05 (m, 8H), 0.81 – 0.75 (m, 1H)。

[0266] 合成(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(I-98)







[0267] 步驟1：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，1.76 mmol，1.0當量)於二㗁烷(3 mL)中之溶液中添加7-溴苯并[d]噻唑(410 mg，1.98 mmol，1.1當量)、$Pd_2(dba)_3$ (100 mg，0.18 mmol，0.1當量)、X-phos (165 mg，0.35 mmol，0.2當量)及Cs_2CO_3(1.14 g，3.52 mmol，2.0當量)。將所得混合物在N_2氛圍下在90℃下攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合

併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 10:1至3:1)純化，得到呈白色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，68.1 %)。LCMS m/z = 418.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.15 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 3H), 4.08 - 3.78 (m, 8H), 3.42 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H)。

【0268】 **步驟2：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**將6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，1.2 mmol，1.0當量)於TFA/DCM (1/3, 4 mL)中之混合物在室溫下攪拌3 h。濃縮溶劑，得到粗物質呈黃色油狀物之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(380 mg，定量)。LCMS m/z = 318.1 $[M+H]^+$。

【0269】 **步驟3：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(150 mg，1.3 mmol，1.1當量)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HATU (683 mg，1.8 mmol，1.5當量)及DIEA (464 mg，3.6 mmol，3.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h。隨後添加6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(380 mg，1.2 mmol，1.0當量)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 10:1至1:1)純化，得到呈黃色固體之N'-(2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰

基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(300 mg，60.6%)。LCMS m/z = 414.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.14 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 - 3.80 (m, 10H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.29 (td, J = 7.1, 4.2 Hz, 4H), 1.18 (dd, J = 16.9, 7.5 Hz, 6H), 1.06 (q, J = 4.3, 3.8 Hz, 1H), 0.80 (dq, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H)。

【0270】 **步驟4：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸**：向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(300 mg，0.72 mmol，1.0當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(1 M, 1 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h，用水(20 mL)稀釋且用乙醚(40 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(279 mg，定量)。

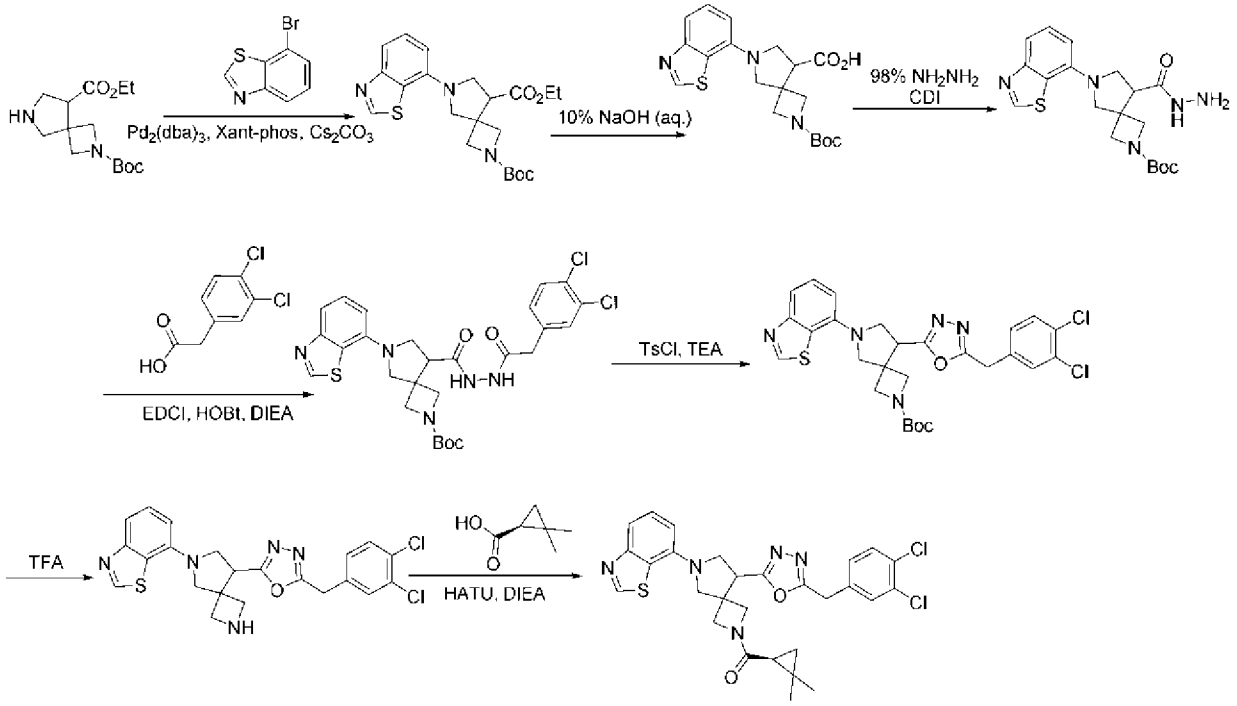
【0271】 **步驟5：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼**：向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(280 mg，0.72 mmol，1.0當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (414 mg，1.1 mmol，1.5當量)及DIEA (281 mg，2.2 mmol，3.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h。隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(180 mg，0.8 mmol，1.1當量)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合

併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 20:1至15:1)純化，得到呈黃色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(230 mg，60.8%)。LCMS m/z = 622.0 $[M+H]^+$。

【0272】 步驟6：(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(100 mg，0.16 mmol，1.0當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TsCl (94 mg，0.48 mmol，3.0當量)及TEA (49 mg，0.48 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM/MeOH = 15:1)純化，得到呈白色固體之(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(25 mg，61%)。LCMS m/z = 604.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (dp, *J* = 9.6, 3.5, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.54 - 3.94 (m, 9H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 6H), 0.78 (m, *J* = 14.4, 8.1, 4.3 Hz, 1H)。

【0273】 合成(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-

噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(I-101)



【0274】 **步驟1：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯**：將2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(954 mg，3.34 mmol)、7-溴苯并[d]噻唑(790 mg，3.67 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (311 mg，0.34 mmol)、Xant-phos (393 mg，0.68 mmol)及Cs_2CO_3 (2.2 g，6.8 mmol)於二噁烷(10.0 mL)中之混合物在100 ℃下在N_2下攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 10/1至7/1)純化，得到呈黃色油狀物之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(635 mg，45%產率)。LCMS m/z = 256.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.66 - 4.47 (m, 4H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67-1.65 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0275】 **步驟2：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(630 mg，1.5 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加10% NaOH水溶液(8.0 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌4 h。將混合物在室溫下攪拌2 h，用水(20 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(588 mg，定量)。LCMS m/z = 389.2 $[M+H]^+$。

【0276】 **步驟3：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(肼羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(A-0835-3)**

【0277】 向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(488 mg，1.25 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加CDI (244 mg，1.5 mmol)且將反應物攪拌30 min。添加肼(98% 188 mg，3.76 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL × 3)萃取，經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(肼羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(432 mg，85%產率)。LCMS m/z = 629.4 $[M+H]^+$。

【0278】 **步驟4：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(肼羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(432 mg，1.07 mmol)於DMF (6.0 mL)中之溶液中添加2-(3,4-二氯苯基)乙酸(264

mg，1.29 mmol)、EDCI (308 mg，1.61 mmol)、HOBt (174 mg，1.29 mmol)及DIPEA (554 mg，4.29 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 30/1至10/1)純化，得到呈白色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(580 mg，92%產率)。LCMS m/z = 564.3 $[M+H]^+$。

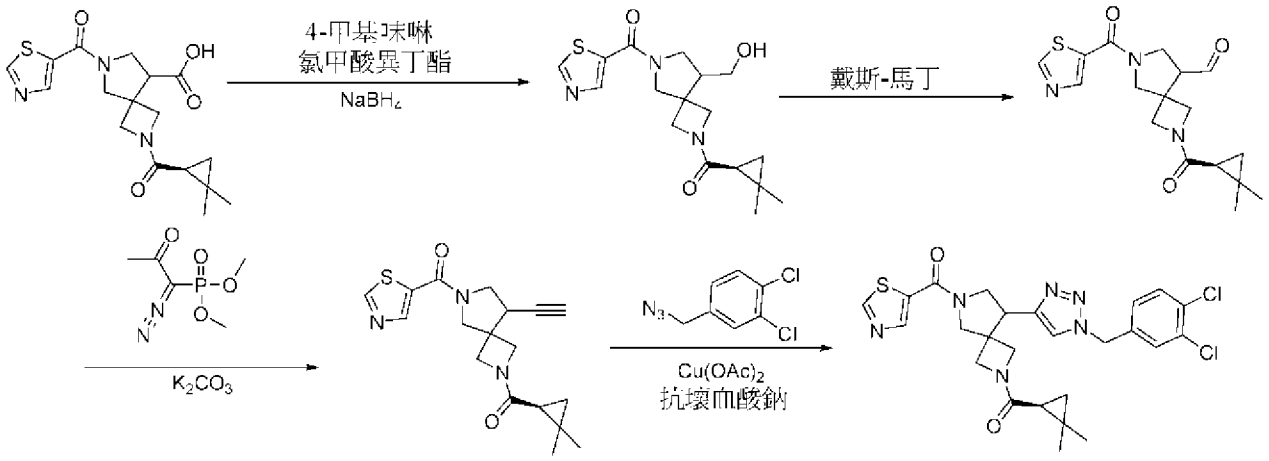
【0279】 **步驟5：6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(580 mg，0.98 mmol)於DCM (6.0 mL)中之混合物中添加三乙胺(299 mg，2.95 mmol)及TsCl (282 mg，1.48 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 30/1至10/1)純化，得到呈白色固體之6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(270 mg，48%產率)。LCMS m/z = 564.3 $[M+H]^+$。

【0280】 **步驟6：2-(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑：**向6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(150 mg，0.26 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將反應物攪拌3 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之2-(6-(苯并

[d]噻唑-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑(168 mg，定量)。LCMS m/z = 472.1 $[M+H]^+$。

【0281】 **步驟7：(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮**：向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(49 mg，0.43 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (163 mg，0.43 mmol)及DIPEA (554 mg，4.29 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(168 mg，0.36 mmol)。將反應物再攪拌4 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(6-(苯并[d]噻唑-7-基)-8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(100 mg，50%)。LCMS m/z = 568.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 - 3.91 (m, 12H), 1.47 - 1.32 (m, 1H), 1.21 - 1.04 (m, 6H), 1.02 - 1.00 (m, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 1H)。

【0282】 **合成(8-(1-(3,4-二氯苯甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-51)**



【0283】 **步驟1：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(羥基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**在0℃下向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(500 mg，1.38 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加4-甲基味啉(181 mg，1.79 mmol)及氯甲酸異丁酯(263 mg，1.93 mmol)。將反應物攪拌30 min，隨後添加$NaBH_4$ (154 mg，4.13 mmol)於水(5 mL)中之溶液。將反應物在0℃下再攪拌0.5 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 40/1，v/v)純化，得到呈白色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(羥基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(320 mg，66%)。LCMS m/z = 350.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.25 - 3.46 (m, 10H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.72 - 0.61 (m, 1H)。

【0284】 **步驟2：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲醛：**在室溫下向(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(羥基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(20 mg，0.057 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(122

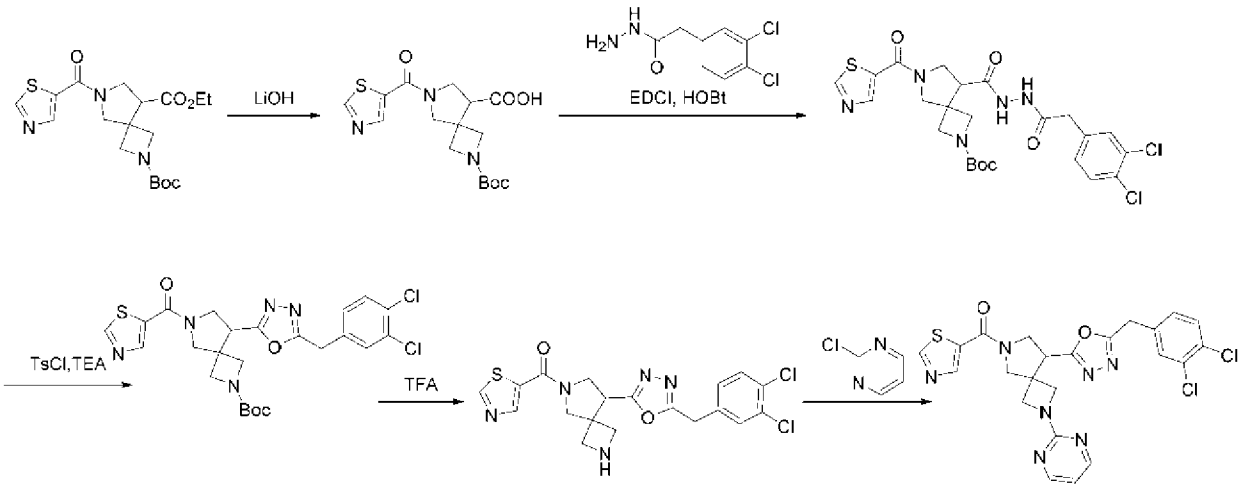
mg，0.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後經矽藻土過濾。濾液用DCM (20 mL)稀釋且有機層用$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)、$NaHCO_3$水溶液(30 mL)及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲醛(15 mg，75%)。LCMS *m/z* = 348.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 - 9.73 (m, 1H), 9.30 - 9.21 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 4.28 - 3.86 (m, 6H), 3.69 - 3.46 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 6H), 0.88 - 0.85 (m, 1H), 0.68 (s, 1H)。

【0285】 **步驟3：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-乙炔基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：在室溫下向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲醛(10 mg，0.028 mol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(7 mg，0.034 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-乙炔基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(6 mg，60%)。LCMS *m/z* = 344.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 1H), 1.14 - 1.10 (m, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H)。

【0286】 **步驟4：(8-(1-(3,4-二氯苯甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲**

酮：在室溫下向(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-乙炔基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(60 mg，0.17 mmol)於水及tBuOH (1/1 mL)之混合物中之溶液中添加4-(疊氮基甲基)-1,2-二氯苯(71 mg，0.35 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (7 mg，0.04 mmol)及抗壞血酸鈉(35 mg，0.17 mmol)。將混合物在80℃下加熱4 h，隨後冷卻且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(1-(3,4-二氯苯甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(6 mg，6%)。LCMS *m/z* = 545.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 5.58 - 5.39 (m, 2H), 4.39 - 3.63 (m, 9H), 1.24 - 0.97 (m, 8H), 0.78 - 0.64 (m, 1H)。

【0287】 合成(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-49)



【0288】 步驟1：2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(4.05 g，10.2 mmol)於THF及水(40 mL / 10 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (0.52 g，12.3 mmol)。將反應物在室溫下攪

拌2 h，隨後用水(40 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(3.2 g，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 367.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.22 - 3.79 (m, 9H), 1.43 (s, 10H)。

【0289】 **步驟2：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼(2.1 g，9.6 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(3.2 g，8.7mmol)、EDCI (2.2 g，11.5 mmol)、HOBt (1.53 g，11.3 mmol)及DIPEA (3.38 g，26.1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌5 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：5% MeOH於DCM中)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸乙酯三級丁酯(2.45 g，49%)。LCMS m/z = 567.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.29 - 3.78 (m, 9H), 3.57 (s, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0290】 **步驟3：8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸

酯(2.45 g，4.3 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TsCl (1.64 g，8.6 mmol)及TEA (0.87 g，8.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌14 h，隨後用水(40 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取.經合併之有機層用NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱(MeCN:水= 50%)純化，得到呈白色固體之8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.56 g，65%)。LCMS *m/z* = 549.9 $[M+H]^+$。

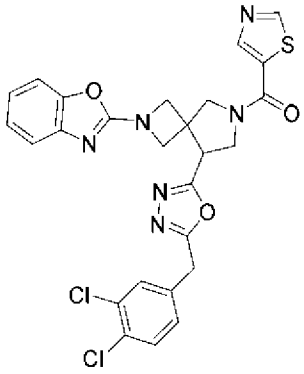
【0291】 **步驟4：(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.56 g，2.83 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (6 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後在減壓下移除溶劑。殘餘物用水(20 mL)稀釋且用MTBE (30 mL× 2)萃取。收集水溶液，用10 M NaOH將pH調節至10，隨後鹼性溶液用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(1.09 g，85%)。LCMS *m/z* = 449.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.32 - 3.51 (m, 12H)。

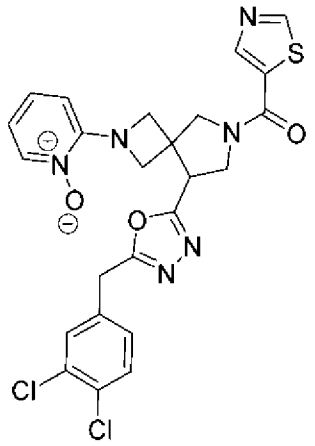
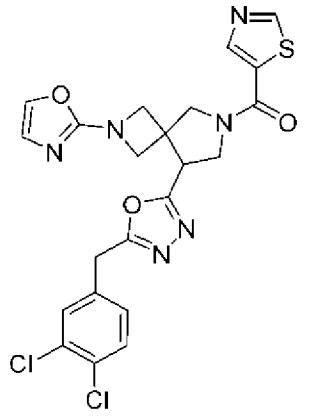
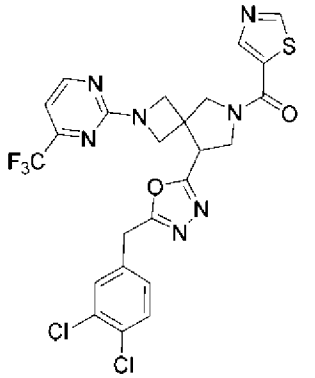
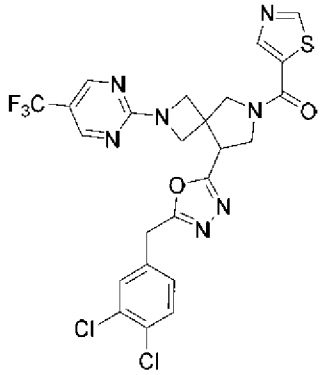
【0292】 **步驟5：(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(100 mg，0.22 mmol)及2-氯嘧啶(25 mg，0.22 mmol)於CH_3CN (1 mL)中

之溶液中添加Na_2CO_3 (71 mg，0.67 mmol)且將反應物在70℃下加熱2h。在減壓下移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(17.5 mg，15%)。LCMS *m/z* = 528.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 7H), 4.01 - 3.87 (m, 4H)。

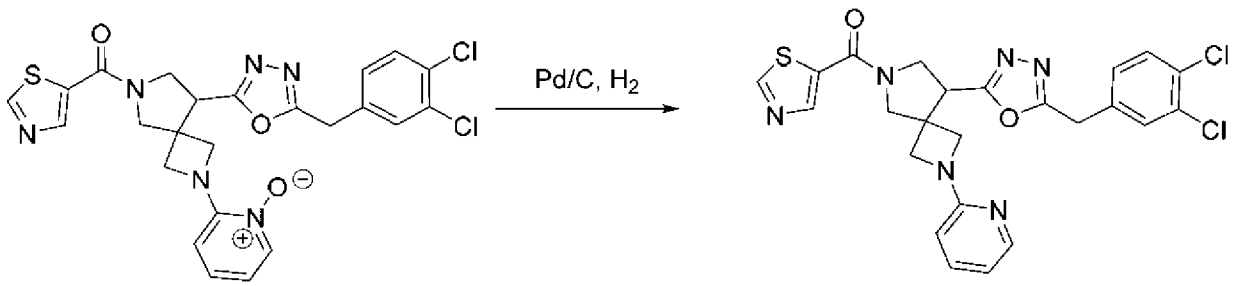
【0293】 **表14**：根據針對**I-49**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**14**中所列之化合物由(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮合成。

表14：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.24 (dt, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 5H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)。	*m/z* = 567.1 $[M+H]^+$

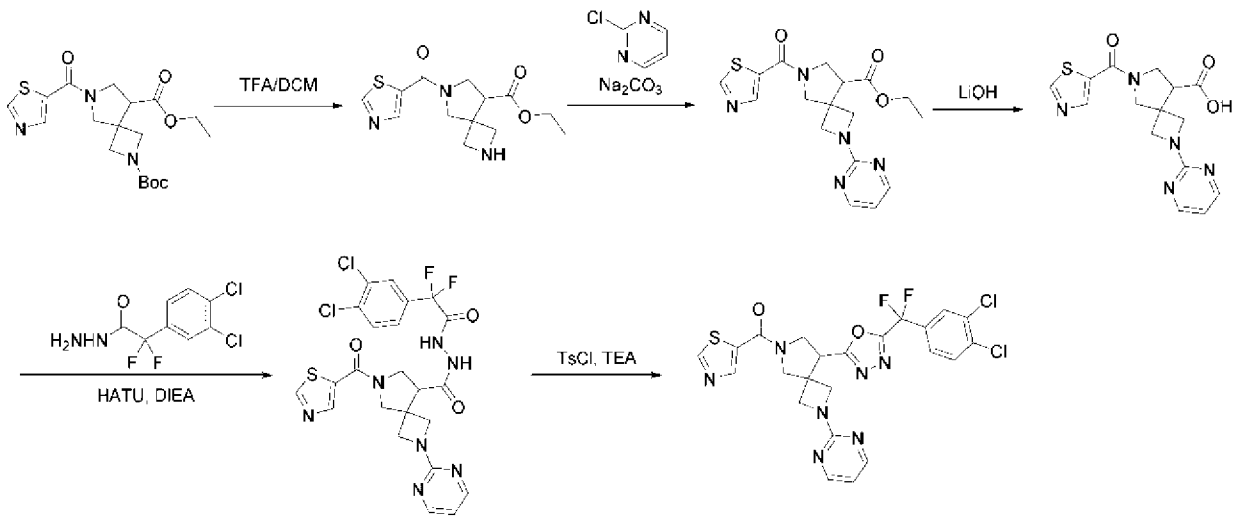
I-60		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 6H), 4.16 - 3.99 (m, 3H)。	m/z = 543.1 $[M+H]^+$
I-94		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 6H), 4.10 - 4.03 (m, 5H)。	m/z = 517.2 $[M+H]^+$
I-99		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.66 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 8H), 4.04 - 3.86 (m, 3H)。	m/z = 596.1 $[M+H]^+$
I-47		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.38 - 3.81 (m, 12H)	m/z = 596.10 $[M+H]^+$

【0294】 合成(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-197)



【0295】 **步驟1：(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向2-(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)吡啶1-氧化物(50 mg，0.09 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (25 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下在78℃下加熱隔夜，觀測到50%。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液。將所得殘餘物再溶解於EtOH (3 mL)中及添加另一批次之10% Pd/C (25 mg)。將反應物在78℃下在H_2氛圍下加熱隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(12 mg，25%)。LCMS m/z = 527.1 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 6H), 4.16 - 3.99 (m, 3H)。

【0296】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-59)**



【0297】 **步驟1：6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，1.27 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑，得到6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(373 mg，TFA鹽)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 295.1 $[M+H]^+$。

【0298】 **步驟2：2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(373 mg，1.26 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (402 mg，3.79 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘，隨後添加2-氯嘧啶(174 mg，1.52 mmol)。將反應物在70℃下加熱2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 2 : 1)純化，得到呈白色固體之2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(300 mg，64%)。LCMS m/z = 373.12 $[M+H]^+$。

【0299】 **步驟3：2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸**：向2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-

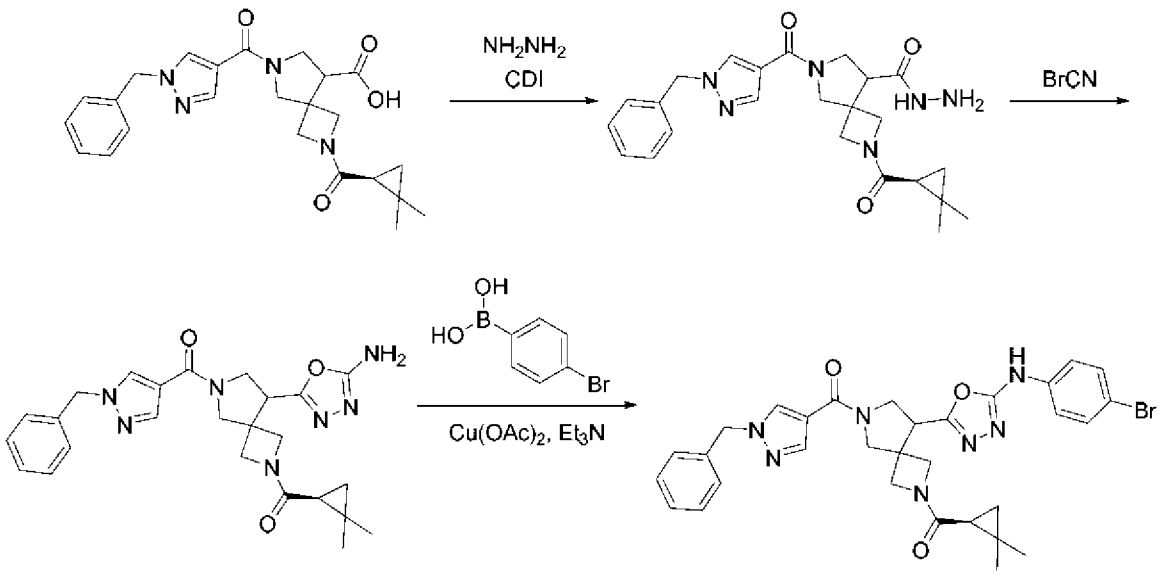
甲酸乙酯(450 mg，1.21 mmol)於THF、MeOH及水(4mL/1mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (72 mg，3.02 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(382 mg，92%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 345.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.25 (1H, s), 8.32 - 8.44 (3H, m), 6.69 (1H, s), 3.95 - 4.19 (5H, m), 3.85 (1H, s), 3.75 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.38 (2H, s)。

【0300】 **步驟4：N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：**向2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(190 mg，0.55 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (230 mg，0.61 mmol)及DIEA (214 mg，1.65 mmol)且將反應物攪拌30 min。添加N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(154 mg，0.61 mol)且將反應物再攪拌4 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚DCM：MeOH = 10：1)純化，得到呈白色固體之N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(209 mg，65%)。LCMS m/z = 581.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.14 (1H, s), 10.45 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.33 - 8.41 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=4.4 Hz),

4.25 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.97 - 4.10 (4H, m), 3.77 (2H, dd, J=18.2, 10.7 Hz), 2.00 (1H, d, J=7.6 Hz)。

【0301】 **步驟5：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(50 mg，0.1 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TsCl (49 mg，0.3 mmol)及TEA (44 mg，0.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚DCM:MeOH = 15:1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(41mg，85%)。LCMS m/z = 563.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.27 (1H, s), 8.33 (3H, d, J=4.4 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.22 (5H, d, J=38.4 Hz), 3.99 (4H, d, J=23.2 Hz)。

【0302】 **合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-((4-溴苯基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-5)**



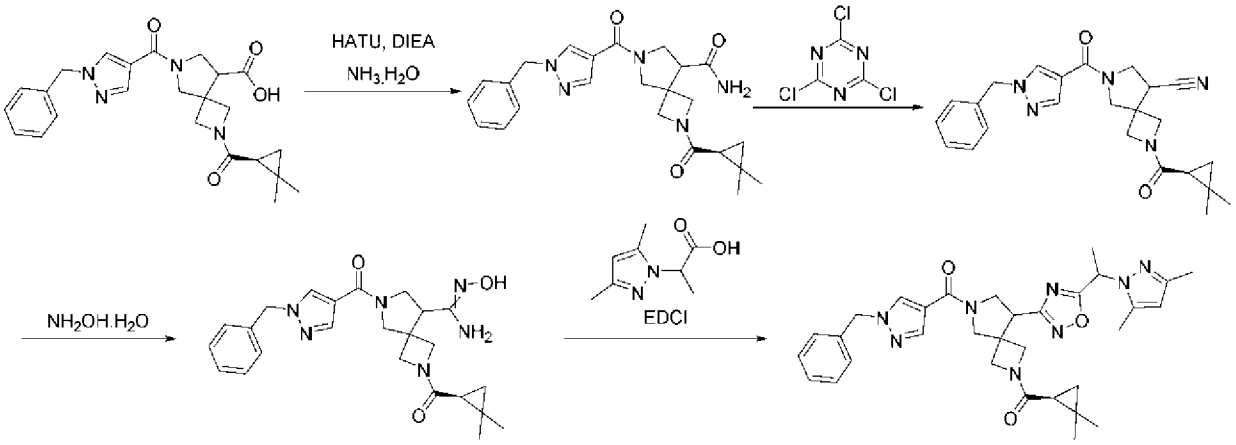
【0303】 步驟1：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：在0℃下向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(200 mg，0.458 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加CDI (90 mg，0.458 mmol)及NH_2NH_2 (70 mg，1.374 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM及MeOH (5/1, 80 mL × 2)之混合物萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(190 mg，92%產率)。LCMS m/z = 451.2 $[M+H]^+$。

【0304】 步驟2：(8-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮：向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(190 mg，0.422 mmol)於二噁烷及水(3:1, 2 mL)之混合物中之溶液中添加BrCN (51 mg，0.422 mmol)及$NaHCO_3$ (35 mg，0.422 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。反應物用

水(20 mL)稀釋且用DCM及MeOH (5/1，80 mL × 2)之混合物萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(8-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(60 mg，30%)。LCMS m/z = 476.2 $[M+H]^+$。

【0305】 **步驟3：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-((4-溴苯基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮**：向(8-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(40 mg，0.084 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加(4-溴苯基)硼酸(51 mg，0.252 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (45 mg，0.252 mmol)及Et_3N (42 mg，0.420 mmol)。將所得混合物在氧氣氛圍下攪拌隔夜，隨後用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-((4-溴苯基)胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(9 mg，17%)。LCMS m/z = 632.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 - 8.21 (m 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 9H), 5.39 (s, 2H), 4.50 - 3.87 (m, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.16 - 0.98 (m, 5H), 0.93 - 0.89 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 1H)。

【0306】 **合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-21)**



【0307】 **步驟1：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺**：向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.0 g，2.29 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加HATU (1.31 g，3.44 mmol)及DIPEA (888 mg，6.87 mmol)且將反應物攪拌30 min。添加$NH_3.H_2O$ (100 mL)且將反應物再攪拌2 h。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由RP-管柱(24% MeCN/水)純化，得到呈白色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(780 mg，78%)。LCMS *m/z* = 436.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.52 - 3.68 (m, 9H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 7H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 1H)。

【0308】 **步驟2：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈**：在0℃下向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(780 mg，1.79 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吡(330 mg，1.79 mmol)。將反應物在0℃下攪拌2 h，隨後

用水稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(430 mg，57%)。LCMS *m/z* = 418.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.23 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 4.60 - 3.64 (m, 9H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 6H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 1H)。

【0309】 **步驟3：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒：**向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(430 mg，1.03 mmol)於EtOH (10.0 mL)中之溶液中添加$NH_2OH.H_2O$ (50%於水中，1.5 mL)。將反應物在80℃下加熱3 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(500 mg，定量)，其未經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 451.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.64 - 3.64 (m, 9H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 6H), 1.06 - 1.01 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 1H)。

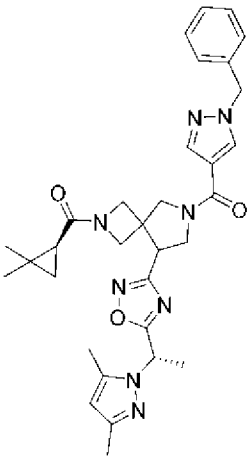
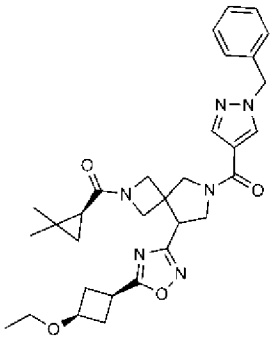
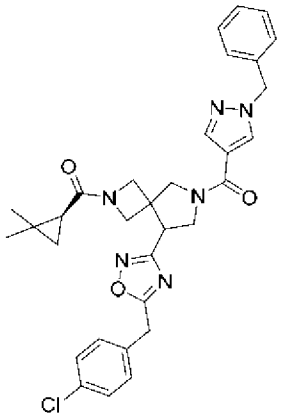
【0310】 **步驟4：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：**向2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(112 mg，0.66 mmol)於DMF及1,4-二噁烷(4 mL及1 mL)之混合物中之溶液中添加ECDI (128 mg，0.66 mmol)及6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-

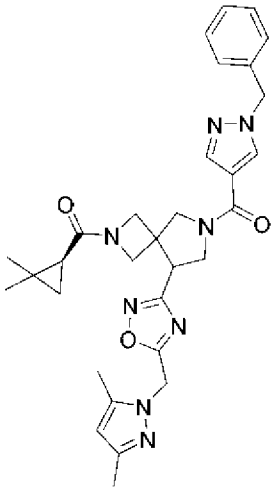
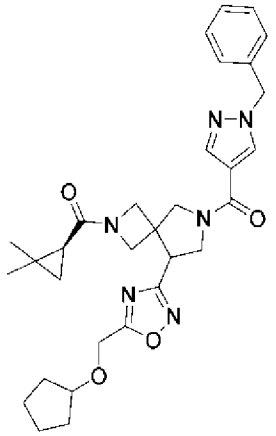
((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(150 mg，0.33 mmol)。將反應物在60℃下加熱6 h，隨後將溫度升高至100℃，且繼續加熱14 h。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈白色固體之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(110 mg，56%)。LCMS *m/z* = 583.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.26 - 8.17 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 5H), 5.93 - 5.75 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.61 - 3.79 (m, 9H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.47 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 5H), 0.83 - 0.68 (m, 1H)。混合物之對掌性HPLC得到兩種非鏡像異構物：呈白色固體之第一溶離非鏡像異構物(30 mg，**I-2**)。LCMS m/z = 583.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 - 8.11 (m, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 5H), 5.97 - 5.73 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.43 - 3.80 (m, 9H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 7H), 0.81-0.70 (m, 1H)。呈白色固體之第二溶離非鏡像異構物(33 mg，**I-2**)。LCMS m/z = 583.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 - 8.17 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 5.92 - 5.80 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.33-3.80 (m, 9H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.21-1.01 (m, 7H), 0.82-0.71 (m, 1H)。

【0311】 **表15**：根據針對**I-2**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**15**中所列之化合物由6-(1-苯甲基-1H-吡唑-

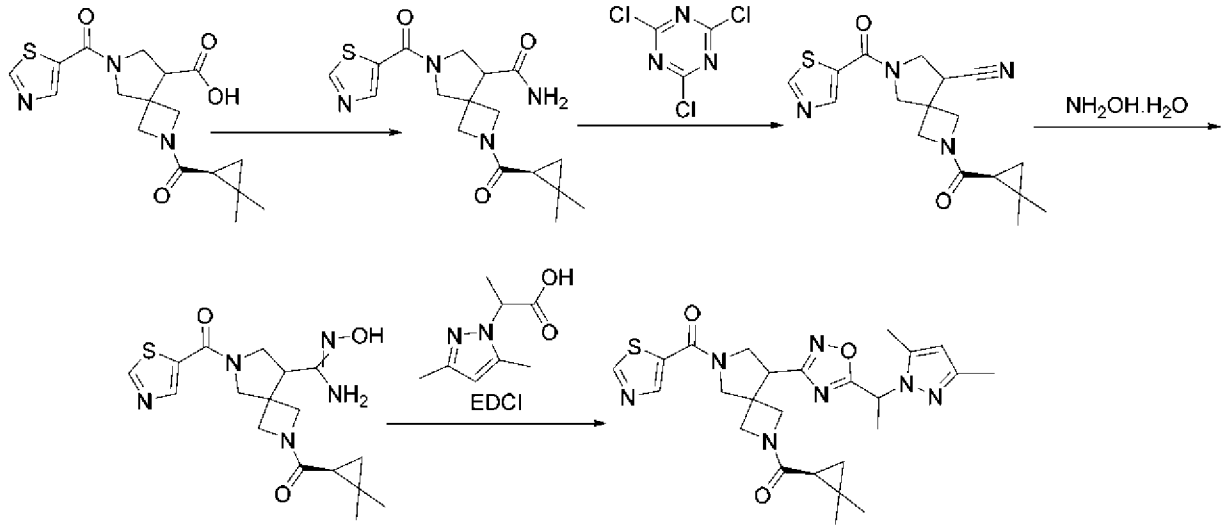
4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒合成。

表15：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-21		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 - 8.17 (m, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 5H), 5.97 - 5.80 (m, 2H), 5.41 - 5.3(m, 2H), 4.56 - 3.78 (m, 8H), 2.35 - 2.27 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.23 - 0.92 (m, 8H), 0.81 - 0.74 (m, 1H)。	*m/z* = 583.5 $[M+H]^+$
I-3		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 5.38 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.65 - 3.97 (m, 8H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39-.334 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.48 - 1.26 (m, 2H), 1.23 - 0.96 (m, 10H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 559.4 $[M+H]^+$
I-1		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 7.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 7.40 - 7.27 (m, 27H), 5.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 4.34 - 3.80 (m, 32H), 2.36 (s, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 7H), 1.21 - 1.08 (m, 14H), 1.02 - 0.92 (m, 7H)。	m/z = 585.3 $[M+H]^+$

I-85		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 4.8, 2.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.16 (td, J = 14.2, 13.2, 5.7 Hz, 3H), 4.05 - 3.80 (m, 5H), 2.30 - 2.26 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.21 - 0.99 (m, 7H), 0.81-0.69 (m, 1H)。	m/z = 569.4 $[M+H]^+$
I-84		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.27 - 8.21 (m, 1H), 7.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.38 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.44 - 4.16 (m, 4H), 4.13 - 3.97 (m, 4H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 6H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 6H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 1H)。	m/z = 559.4 $[M+H]^+$

【0312】 合成(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-9)



【0313】 **步驟1：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(10.0 g，27.5 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (4.42 g，82.6 mmol)、EDCI (7.91g，41.3 mmol)、HOBt (5.58 g，41.3 mmol)及DIPEA (10.7 g，82.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌48 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由RP-管柱(24% MeCN/水)純化，得到呈淡黃色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(9.8 g，98%)。LCMS *m/z* = 363.1[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.40 - 3.60 (m, 8H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 6H), 0.89 - 0.82 (m, 1H), 0.71-0.62 (m, 1H)。

【0314】 **步驟2：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈：**在0℃下向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(8.8 g，24.3 mmol)於DMF (80 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吡(4.92 g，26.7 mmol)。將反應物在0℃下攪拌2 h，隨後用水稀釋且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM: MeOH = 20:1)純化，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(2.5 g，30%)。LCMS *m/z* = 345.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (s, 1H), 8.47 - 8.34 (m, 1H), 4.39 - 3.70 (m, 9H), 1.47 - 1.32 (m, 1H), 1.16 - 1.04 (m, 6H), 0.91-0.84 (m, 1H), 0.74-

0.65 (m, 1H)。

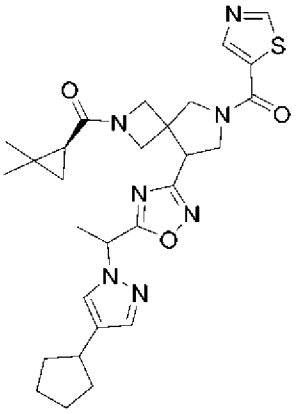
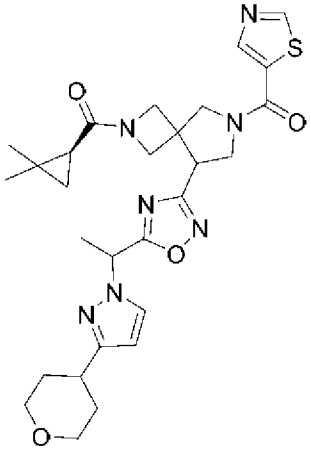
【0315】 **步驟3：2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒：**向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(500 mg，1.45 mmol)於EtOH (5.0 mL)中之溶液中添加$NH_2OH.H_2O$ (297 mg，2.91 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體之2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(550 mg，定量)，其未經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 378.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 9.17 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 5.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.46 - 3.57 (m, 9H), 1.35 (t, J = 6.2Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 7H), 0.85 (s, 1H), 0.73 - 0.57 (m, 1H)。

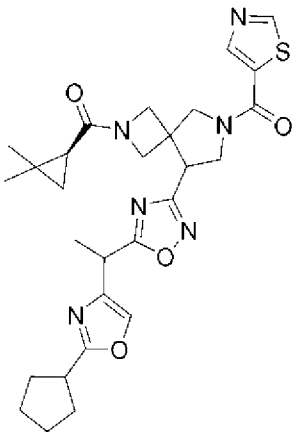
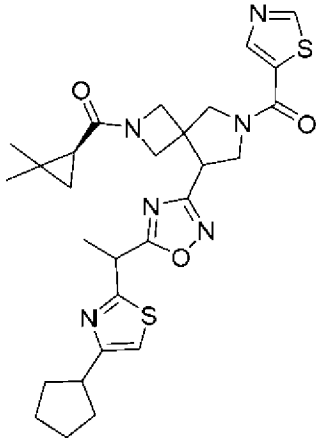
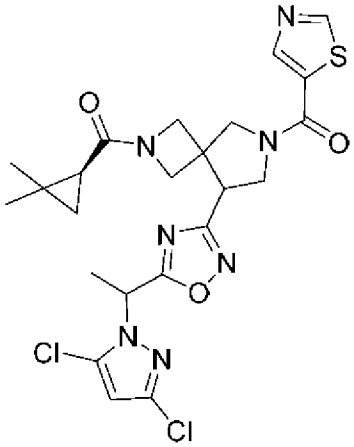
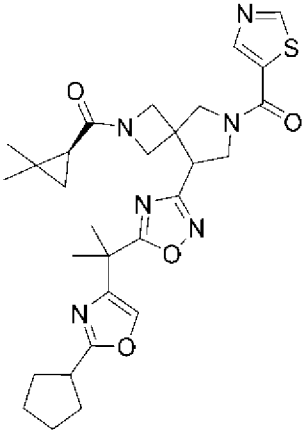
【0316】 **步驟4：(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(34 mg，0.2 mmol)於DMF及1,4-二噁烷(2 mL及0.5 mL)之混合物中之溶液中添加ECDI (39 mg，0.2 mmol)及2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(38 mg，0.1 mmol)。將反應物在60℃下加熱6 h，隨後使溫度升高至100℃且繼續加熱14小時。移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈無色固體之(8-(5-(1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(8 mg，16%)。LCMS *m/z* = 510.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (d, *J* =

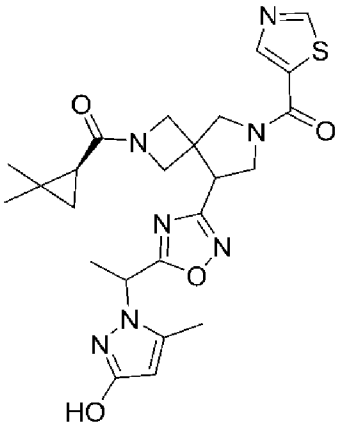
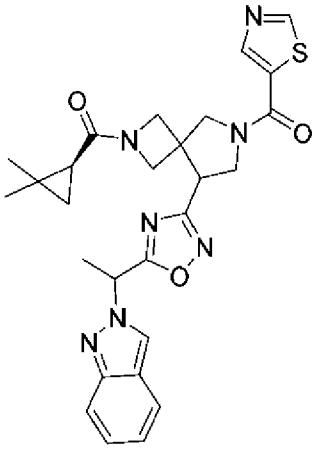
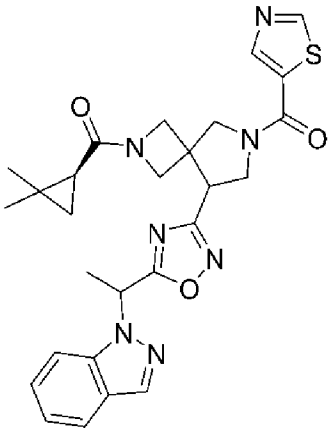
4.8 Hz, 1H), 8.44 - 8.32 (m,1H), 5.95 - 5.89 (m,1H), 5.88 - 5.80 (m,1H), 4.50 - 4.15 (m, 4H), 4.14 - 3.78 (m, 5H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 3H) , 1.49- 1.36 (m, 1H), 1.21 - 0.99 (m, 7H), 0.84 - 0.72 (m, 1H)。

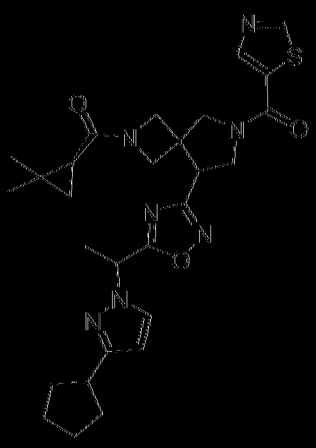
【0317】 **表16**：根據針對**I-9**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**16**中所列之化合物由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒合成。

表16：

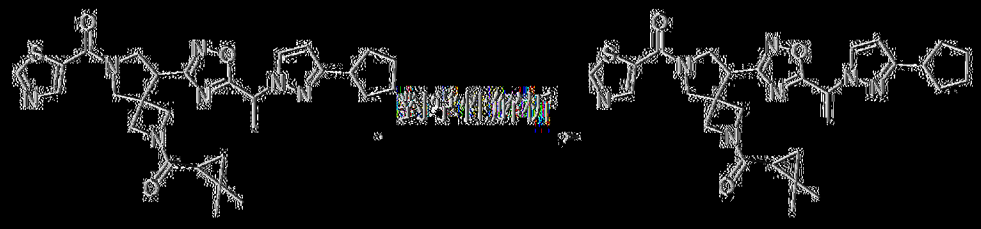
實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-64		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18- 9.12 (m, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 1H), 7.66- 7.60 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.62 - 3.83 (m, 9H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.12 - 1.87 (m, 5H), 1.83 - 1.58 (m, 4H), 1.57 - 1.26 (m, 3H), 1.22 - 0.97 (m, 7H), 0.81 - 0.71 (m, 1H)。	*m/z* = 550.3 $[M+H]^+$
I-82		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.97 - 5.83 (m, 1H), 4.60 - 3.78 (m, 11H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.51 - 1.27 (m, 1H), 1.24 - 0.94 (m, 7H), 0.85 - 0.69 (m, 1H)。	*m/z* = 566.3 $[M+H]^+$

I-100		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 1H), 4.62 - 3.80 (m, 11H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 5H), 0.81 - 0.68 (m, 1H)。	m/z = 551.3 $[M+H]^+$
I-95		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.05 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.42 - 3.83 (m, 9H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 9H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 7H), 0.75 (s, 1H)。	m/z = 567.3 $[M+H]^+$
I-81		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 1H), 6.49 - 6.27 (m, 1H), 6.18 - 6.02 (m, 1H), 4.62 - 3.79 (m, 9H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.50 - 1.27 (m, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 7H), 0.84 - 0.69 (m, 1H)。	m/z = 550.2 $[M+H]^+$
I-62		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.31 (m, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 4.62 - 3.81 (m, 9H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.61 (m, 12H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 1.23 - 0.93 (m, 7H), 0.82 - 0.68 (m, 1H)。	m/z = 565.2 $[M+H]^+$

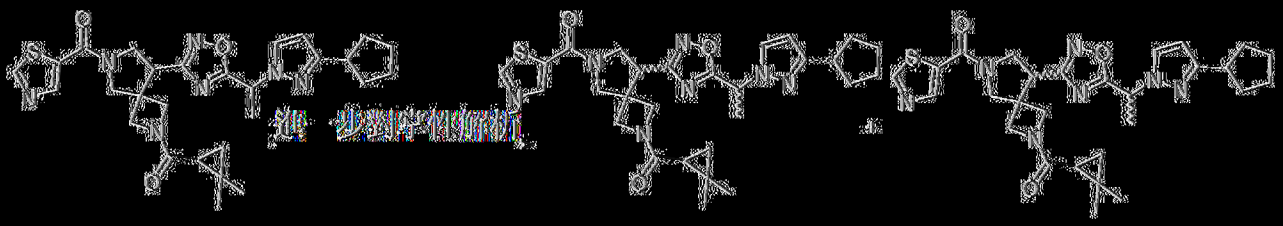
I-63		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 5.72 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.41 - 3.85 (m, 9H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 1.88 (tt, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 3H), 1.50 - 1.33 (m, 1H), 1.11 (m, *J* = 25.2, 22.6, 13.8, 6.5 Hz, 8H), 0.82 - 0.72 (m, 1H)。	m/z = 512.3 $[M+H]^+$
I-75		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.18 - 9.10 (m, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.24 (m, 1H), 4.57 - 3.83 (m, 9H), 2.15-2.11 (m, 3H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.19 - 0.96 (m, 7H), 0.81 - 0.62 (m, 1H)。	m/z = 532.3 $[M+H]^+$
I-74		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 - 9.15 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.57 - 3.78 (m, 9H), 2.11-2.06 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.20 - 0.96 (m, 7H), 0.78-0.74 (m, 1H)。	m/z = 532.3 $[M+H]^+$

I-36		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.60 – 3.82 (m, 9H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 5H), 1.83 – 1.54 (m, 6H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.21 – 0.99 (m, 7H), 0.81 – 0.71 (m, 1H)。	m/z = 550.4 $[M+H]^+$

[0318] 合成(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-36)



I-36



[0319] (8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮I-36藉由製備型HPLC分離，得到兩種異構體。第一溶離(85 mg，I-36-a)、LCMS m/z = 550.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz,

1H), 6.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.91 - 5.82 (m, 1H), 4.45 - 3.69 (m, 9H), 3.14 - 2.90 (m, 1H), 2.04 - 1.55 (m, 12H), 1.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.24 - 0.86 (m, 8H), 0.82-0.71 (m, 1H)。第二溶離(62 mg，**I-36-b**)、LCMS m/z = 550.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.94 - 5.82 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.36 - 3.82 (m, 9H), 3.04 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 6H), 1.83 - 1.57 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.22 - 0.96 (m, 8H), 0.82-0.71 (m, 1H)。

【0320】 以上第二溶離異構體之對掌性HPLC純化提供兩種鏡像異構體：第一溶離(18 mg，**I-36-b-1**)、LCMS m/z = 550.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 4.62 - 3.82 (m, 10H), 3.12 - 2.90 (m, 1H), 2.10 - 1.52 (m, 13H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.22 - 0.99 (m, 8H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。第二溶離(12 mg，**I-36-b-2**)、LCMS m/z = 550.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.48 - 8.27 (m, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.99 - 5.72 (m, 1H), 4.57 - 3.85 (m, 10H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.04 - 1.56 (m, 12H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.20 - 1.02 (m, 7H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。

【0321】 藉由對掌性HPLC分離兩種異構體之條件及各異構體之滯留時間(及LCMS)。

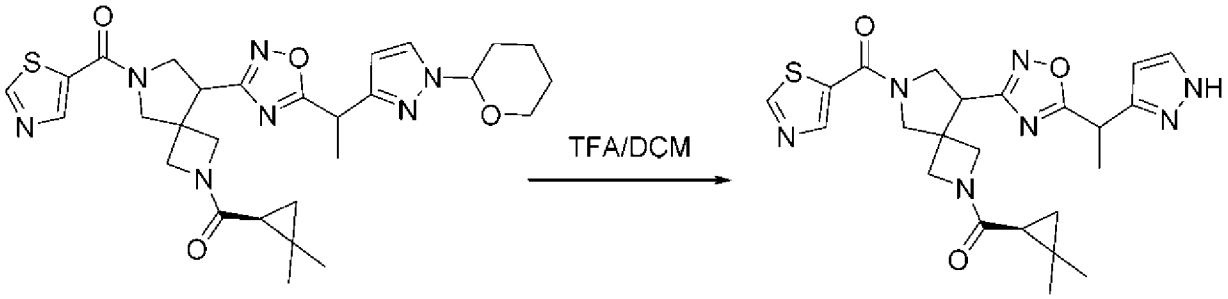
對掌性製備型HPLC：

管柱	CHIRALPAK AD-H(ADH0CE-XG136)
管柱尺寸	0.46 cm I.D. × 25 cm L
移動相	己烷/IPA/DEA=70/30/0.1(V/V/V)
流動速率	1.0 ml/min
波長	UV 254m

I-36-b-1之滯留時間：10.9 min

I-36-b-2之滯留時間：12.5 min

【0322】 合成(8-(5-(1-(1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-77)



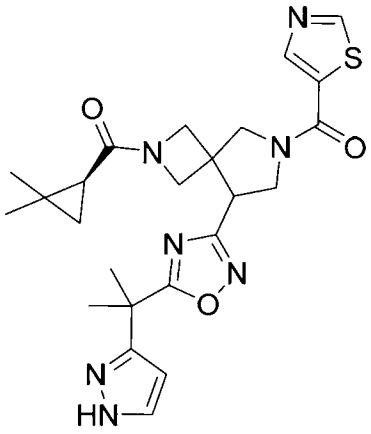
【0323】 (2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：根據針對**I-9**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒合成。LCMS m/z = 567.1 $[M+H]^+$。

【0324】 步驟1：(8-(5-(1-(1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：向(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(5 mg，8.8 umol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA(0.2 mL)且在室溫下攪拌混合物4 h。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘

物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-(1-(1H-吡唑-3-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(1 mg，23%)。LCMS m/z = 482.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 8.03 (m, *J* = 45.9, 31.7, 10.6, 6.9 Hz, 2H), 4.50 - 3.81 (m, 9H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 2.77 (m, *J* = 11.2, 9.5, 7.0 Hz, 6H), 1.41 (m, *J* = 34.3, 10.8, 6.3 Hz, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 6H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.93 (m, J = 23.1, 5.0 Hz, 1H), 0.82 - 0.69 (m, 1H)。

【0325】 **表17**：針對**I-77**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**17**中所列之化合物由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒合成根據。

表17：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-79		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 6.25 (dq, *J* = 8.1, 3.3, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43 - 3.82 (m, 9H), 1.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 1.42 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 7H), 0.81 - 0.70 (m, 1H)。	m/z = 496.3 $[M+H]^+$

【0326】 **合成(8-(5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-48)**

[0327] 步驟1：N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羧基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：向1-胺基-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇(300 mg，0.86 mmol)於DMF (16 mL)中之溶液中添加HATU (470 mg，1.24mmol)及DIPEA (320 mg，2.48 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羧基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(250 mg，0.99mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羧基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(350 mg，70.8 %)，其不經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 599.3 $[M+H]^+$。

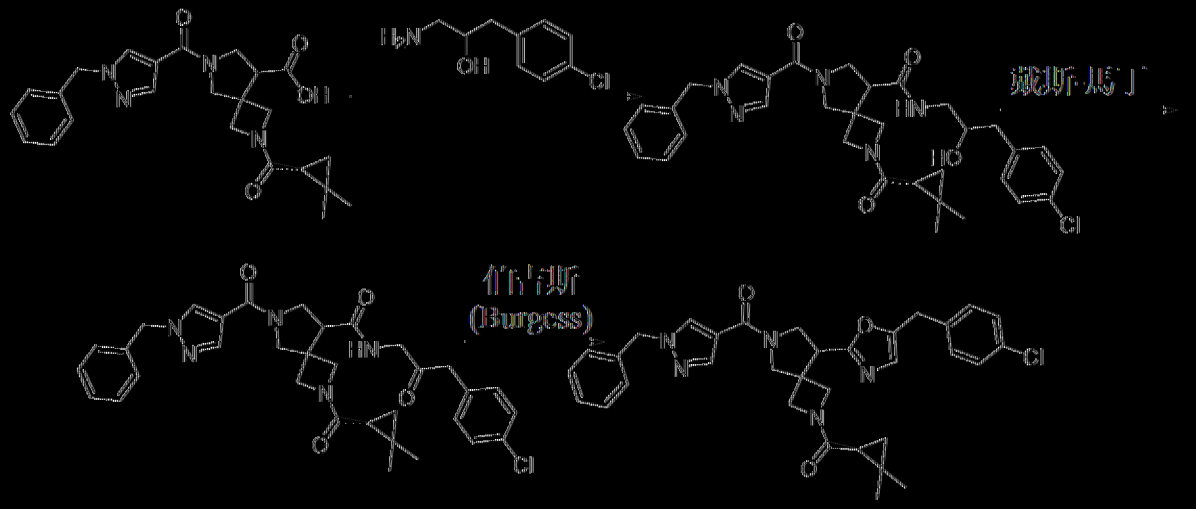
[0328] 步驟2：N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-側氧基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羧基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：在0℃下向N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羧基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧

醯胺(290 mg，0.62 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(654 mg，1.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(35 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM:MeOH = 20:1)純化，得到呈黃色油狀物之N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-側氧基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(87 mg，65%)。LCMS m/z = 597.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J=12.0, 6.0 Hz), 8.32 - 8.43 (1H, m), 7.65 - 7.71 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.66 - 4.28 (12H, m), 3.17 (1H, s), 1.91 (1H, s), 1.20 - 1.42 (2H, m), 0.57 - 1.15 (12H, m)。

【0329】 **步驟3：(8-(5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：向N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(80 mg，0.13 mmol)於DCE (2 mL)中之溶液中添加柏傑士試劑(255 mg，1.1 mmol)。將反應物在120℃下於微波中加熱1 h，隨後經由矽藻土過濾且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體之(8-(5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(17 mg，22%)。LCMS m/z = 579.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.16 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.53 (0H, s), 7.47 (1H, s), 6.88 - 6.97 (10H, m), 3.80 - 4.48 (9H, m), 1.33 (0H, d, J=6.8 Hz), 1.06 - 1.25 (4H, m), 0.85 - 1.06 (2H, m), 0.74

(1H, d, J = 11.6 Hz)。

[0330] 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(4-氯苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-8)



[0331] 步驟1：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(A-0700-04)：向1-胺基-3-(4-氯苯基)丙-2-醇(470 mg，1.08 mmol)於DMA (20 mL)中之溶液中添加6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(300 mg，1.62 mmol)、EDCI (310 mg，1.62 mmol)、HOBt (218 mg，1.62 mmol)及DIPEA (417 mg，3.23 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(35 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(554 mg，85%)。LCMS m/z = 604.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.92 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 9H), 5.37 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.53 - 3.72

(m, 9H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 1.47 - 0.67 (m, 12H)。

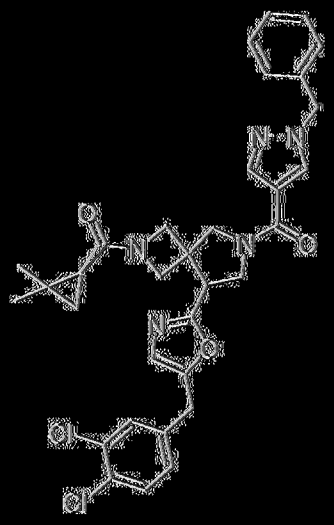
【0332】 **步驟2：6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-側氧基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：**向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-羥基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(550 mg，0.91 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(772 mg，1.82 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 h。反應物用DCM (100 mL)稀釋，有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液及$Na_2S_2O_3$飽和水溶液洗滌，隨後經Na_2SO4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-側氧基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(450 mg，82%)。LCMS m/z =602.3 $[M+H]^+$。

【0333】 **步驟3：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(4-氯苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：**向6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-側氧基丙基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(300 mg，0.50 mmol)於DCE (8 mL)中之溶液中添加柏傑士試劑(356 mg，0.996 mmol)。將混合物在70℃下加熱隔夜，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(4-氯苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(45 mg，14%)。LCMS m/z = 584.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 9H), 6.86 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.21 - 3.90 (m, 8H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 1.11 -

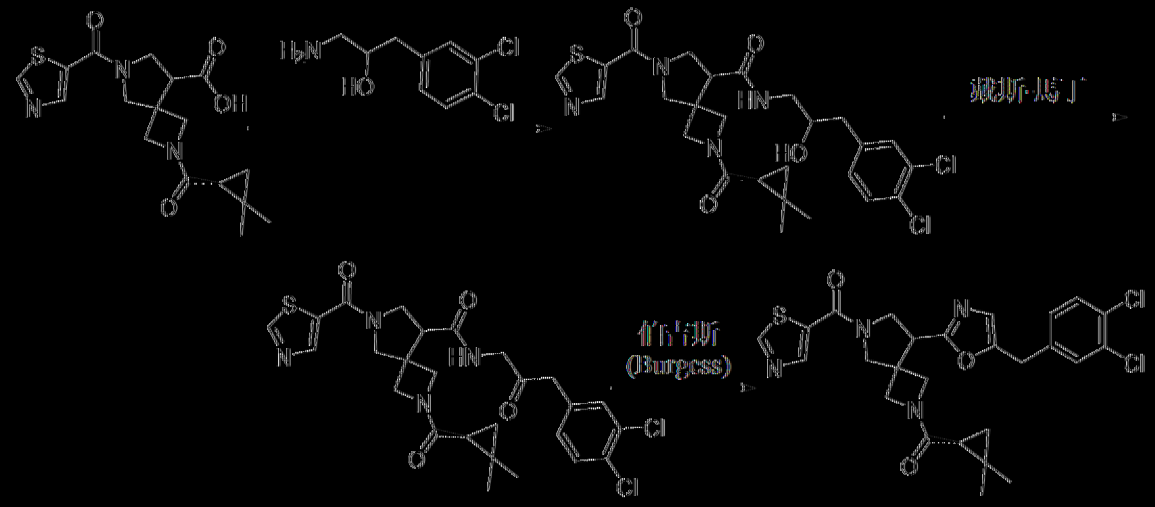
0.98 (m, 4H), 0.98 – 0.87 (m, 1H), 0.81 – 0.67 (m, 1H)。

[0334] 表18：根據針對I-8所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表18中所列之化合物由6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。

表18：

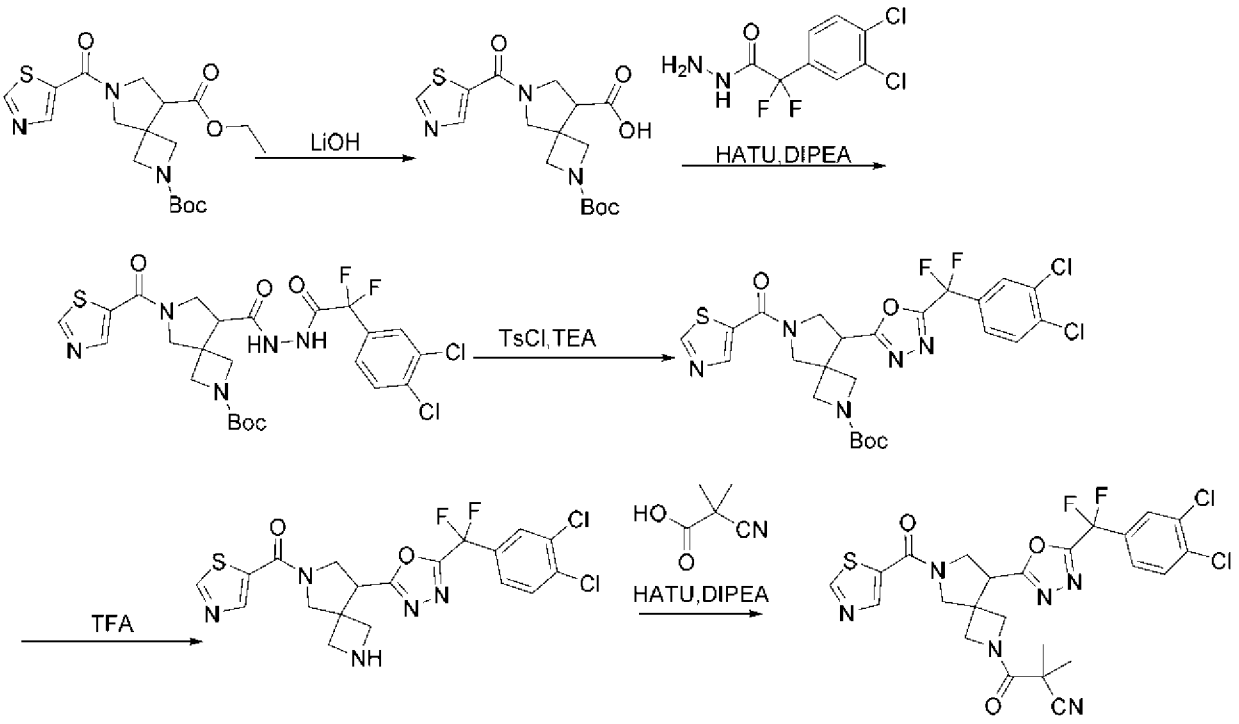
實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-24		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.38 – 7.11 (m, 6H), 6.89 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 71.2, 7.1 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 3.83 (s, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.19 – 0.89 (m, 8H), 0.74 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H)。	*m/z* = 618.4 [M+H]$^+$

[0335] 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-35)



【0336】 根據針對**I-8**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(3,4-二氯苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮由2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS m/z = 545.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 4.44 - 3.85 (m, 12H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.19 - 0.74 (m, 9H)。

【0337】 **合成3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(I-58)**



【0338】 **步驟1：2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(1.0 g，2.53 mmol)於THF及水(10 mL/2 mL)之混合

物中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (213 mg，5.06 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5 h，隨後用水(25 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH為1至2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(600 mg，65 %)。LCMS *m/z* =312.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.11 (dq, *J* = 23.3, 8.9, 7.3 Hz, 4H), 4.02 - 3.75 (m, 4H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 9H)。

【0339】 **步驟2：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(400 mg，1.09 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (621 mg，1.64 mmol)及DIPEA (562 mg，4.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(334 mg，1.31 mmol)。將反應物再攪拌4 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM: MeOH = 50:1至20:1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，46 %)。LCMS *m/z* = 548.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 4.25 - 3.79 (m, 8H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 9H)。

【0340】 **步驟3：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-**

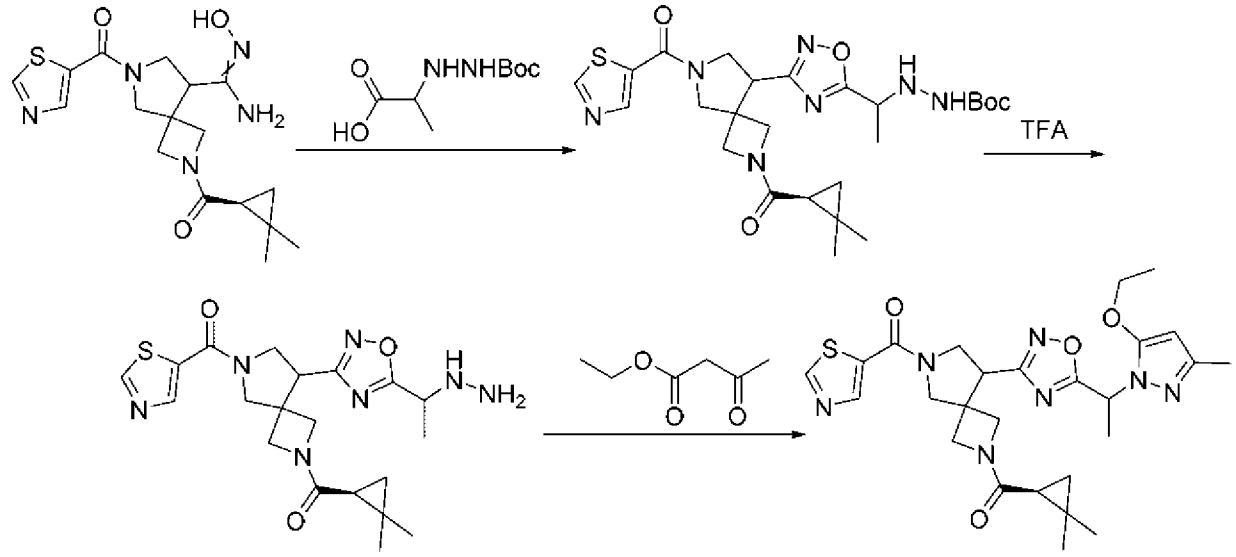
基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，0.50 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TEA (152 mg，1.50 mmol)及TsCl (286 mg，1.50 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM: MeOH = 20:1)純化，得到呈黃色固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，66 %)。LCMS *m/z* = 530.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 4.36 - 3.87 (m, 8H), 1.42 (s, 9H)。

【0341】 **步驟4：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.17 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(99 mg，定量)。LCMS *m/z* =485.7 $[M+H]^+$。

【0342】 **步驟5：3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈：**向2-氰基-2-甲丙酸(17 mg，0.15 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添

加HATU (68 mg，0.18 mmol)及DIPEA (70 mg，0.54 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(60 mg，0.12 mmol)且繼續攪拌隔夜。反應物用水(10 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(9 mg，13%)。LCMS *m/z* = 581.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66- 7.59 (m, 1H), 4.77 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.44 - 3.97 (m, 7H), 1.59 - 1.41 (m, 6H)。

【0343】 合成(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(5-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-42)



【0344】 步驟1：2-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)肼-1-甲酸

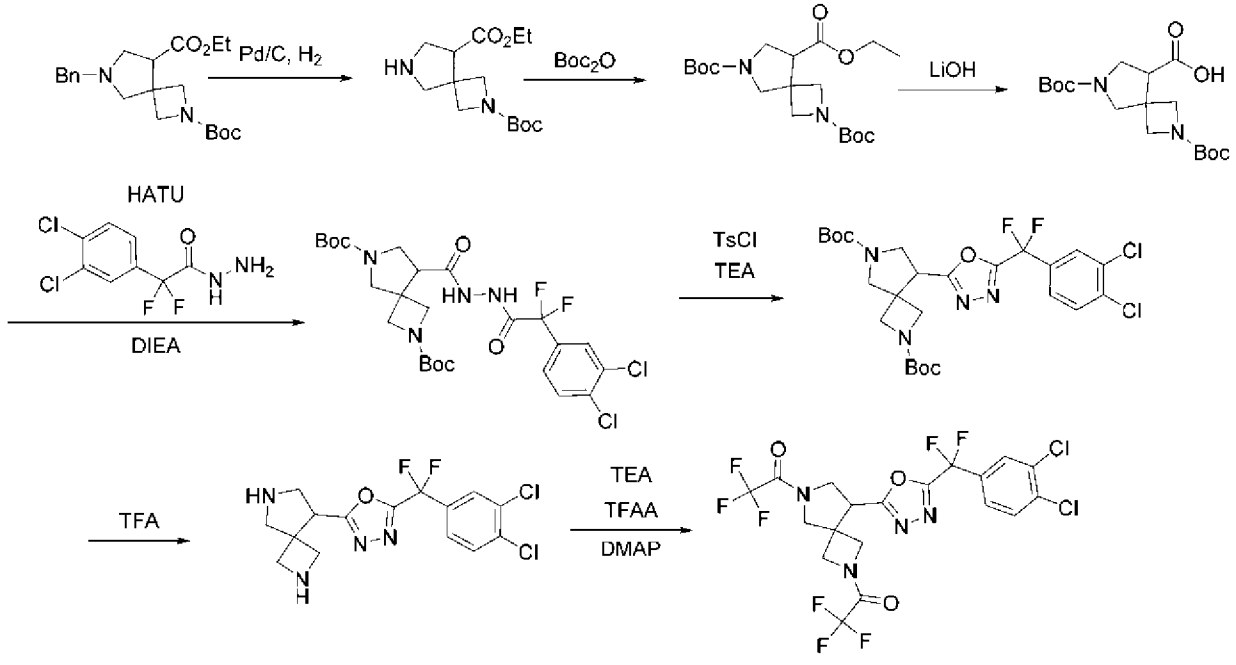
三級丁酯：向((三級丁氧基羰基)胺基)丙胺酸(270 mg，0.72 mmol)於DMF及1,4-二噁烷(3 mL及3 mL)之混合物中之溶液中添加EDCI (205 mg，1.08 mmol)及(E)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(220 mg，1.08 mmol)。將混合物在60℃下加熱6 h，隨後將溫度升高至100℃且繼續加熱14 h。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 15/1)純化，得到呈無色固體之2-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)肼-1-甲酸三級丁酯(200 mg，50%)。LCMS *m/z* =546.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)。δ 9.17 (s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 1H), 4.50 - 3.79 (m, 9H), 1.43 - 0.99 (m, 18H), 0.94 - 0.83 (m, 5H), 0.82 - 0.70 (m, 1H)。

【0345】 **步驟2：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-肼基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向2-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)肼-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.09 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到粗物質(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-肼基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(40 mg，定量)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS *m/z* =446.1 $[M+H]^+$。

【0346】 **步驟3：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(5-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-

肼基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(40 mg，0.09 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加3-側氧基丁酸乙酯(0.2 mL)。將混合物在回流下加熱3小時，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 15/1)純化，得到呈白色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(5-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(7 mg，15%)。LCMS *m/z* = 540.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.59 - 3.83 (m, 11H), 2.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 6H), 1.21 - 1.00 (m, 7H), 0.80 - 0.70 (m, 1H)。

【0347】 合成1,1'-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二基)雙(2,2,2-三氟乙-1-酮) (I-205)



【0348】 步驟1：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(10.0 g，26.7 mmol)於EtOAc (80 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (4.0 g)。

將反應混合物在55℃下在H_2氛圍下加熱14 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾來移除，且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之粗物質2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(7.0 g，92%)，其未經純化即用於下一步驟。LCMS *m/z* = 285.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (q, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0349】 **步驟2：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸2,6-二三級丁酯8-乙酯**：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(3.8 g，13.36 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.7 g，26.73 mmol)及$(Boc)_2O$ (3.2 g，14.70mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(100 mL)稀釋且用DCM (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸2,6-二三級丁酯8-乙酯(4.9 g，95%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 407.2 $[M+Na]^+$。

【0350】 **步驟3：2,6-雙(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸**：向2,6-8-乙基2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸2,6-二三級丁酯8-乙酯(2.1 g，5.46 mmol)於THF及水(16 mL/4 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (261.6 mg，10.92mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用1 M HCl (50 mL)稀釋且用EtOAc (100×2 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2,6-雙(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.5 g，77%)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 355.2 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.56 - 3.39 (m, 4H), 3.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 8.0 Hz, 18H)。

【0351】 **步驟4：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸二三級丁酯：**向2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(1.2 g，4.63 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加2,6-雙(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.5 g，4.21 mmol)、EDCI (1.2 g，6.31 mmol)、HOBt (853 g，6.31 mmol)及DIPEA (1.6 g，12.63 mmol)。將反應物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(70 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸二三級丁酯(2.7 g)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 393.1 $[M+H-200]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.43 (m, 3H), 3.97 - 3.42 (m, 6H), 2.81 (d, J = 63.2 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 14.8 Hz, 18H)。

【0352】 **步驟5：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸二三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸二三級丁酯(2.7 g，4.55 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TEA (1.4 g，12.63 mmol)及TsCl (2.6 g，6.31 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(60 mL)稀釋，用EtOAc (80 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 2:1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯

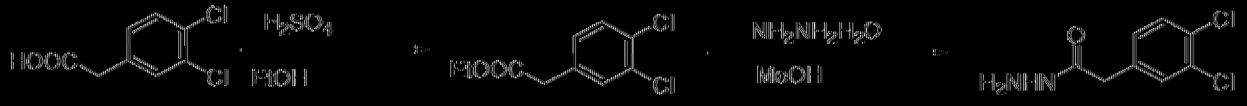
基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸二三級丁酯(1.8 g，70%)。LCMS *m/z* = 597.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.51 (m, 9H), 1.46 - 1.30 (m, 18H)。

【0353】 **步驟6：2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑**：向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸酯(200 mg，0.34mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h隨後在減壓下移除溶劑，得到粗物質2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(130 mg，99%)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 375.05 $[M+H-200]^+$。

【0354】 **步驟7：1,1'-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二基)雙(2,2,2-三氟乙-1-酮)**：向2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(130 mg，0.66 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (420 mg，8.0 mmol)、DMAP (8.47 mg，0.13 mmol)及TFAA (436 mg，4.0 mmol)。將反應物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之1,1'-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二基)雙(2,2,2-三氟乙-1-酮) (70 mg，35 %)。LCMS *m/z* = 624.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d^4) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 5H), 4.13

- 3.96 (m, 2H)。

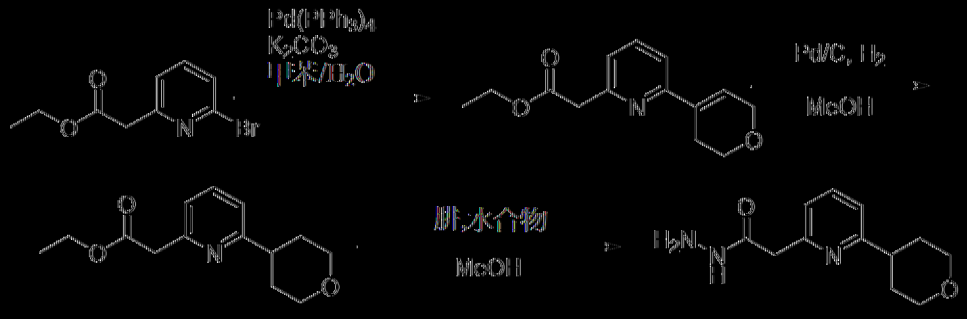
[0355] 合成構建塊：2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼：



[0356] 步驟1：2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯：向2-(3,4-二氯苯基)乙酸(10 g，49 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (4.8 g，49 mmol)。將反應物在40℃下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL× 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 100：1至50 ： 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯(10 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0357] 步驟2：2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼：在氮氣氛圍下向2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯(1 g，4 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加水合肼(220 mg，4.4 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱3 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到2-(3,4-二氯苯基)乙醯肼(690 mg，80%)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS m/z = 219.0 [M+H]$^+$。

[0358] 合成2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：



[0359] 步驟1：2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯：向2-(6-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(1 g，4.1 mmol)於甲苯(10 mL)及水(2

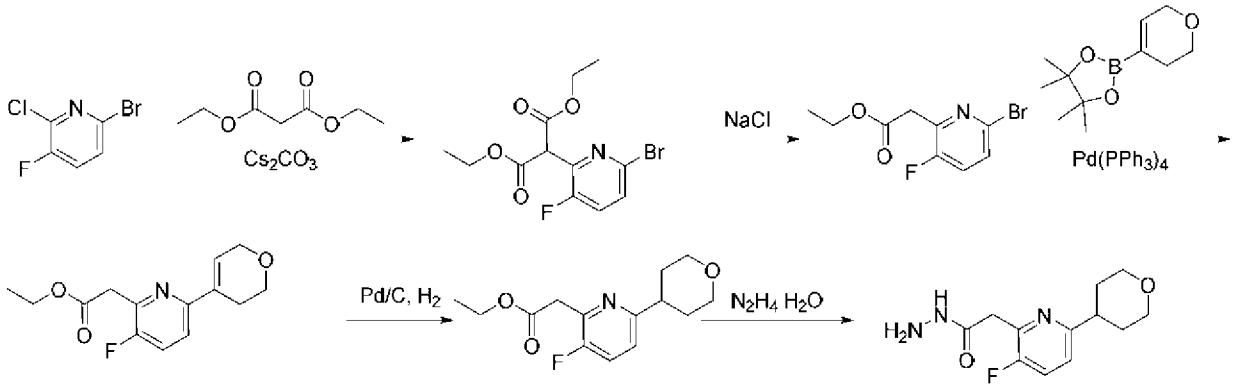
mL)之混合物中之溶液中添加2-(3,4-二氫-2H-哌喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(1.12 g，5.3 mmol)、K_2CO_3 (1.13 g，8.2 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (473 mg，0.41 mmol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(917 mg，91%產率)。LCMS *m/z* = 248.1[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 3H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 3H), 1.20 - 1.19 (m, 3H)。

【0360】 **步驟2：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯：**向2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(910 mg，3.68 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (273 mg)。將反應物在H_2氛圍下在室溫下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(970 mg，100%產率)，其未經純化。LCMS *m/z* = 250.1[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 - 8.08 (m, 1H), 7.86 - 7.48 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 3H)。

【0361】 **步驟3：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：**在0℃下向2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(200 mg，0.80 mmol)於MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加NH_2NH_2 (98%，12滴)。將反應物在80℃下加熱2.5 h，隨後在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC

(DCM / MeOH = 15 / 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之粗物質2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(68 mg，36%)。LCMS *m/z* =236.1[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 0.91 - 0.77 (m, 1H)。

【0362】 合成2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：



【0363】 步驟1：2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯：在室溫下向6-溴-2-氯-3-氟吡啶(500 mg，2.38 mmol)及Cs_2CO_3 (1.55 g，4.75 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(571 mg，3.56 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱1 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯(220 mg，27%)。LCMS *m/z* = 581.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.34 - 4.04 (m, 5H), 3.99 - 3.79 (m, 6H), 3.41 (s, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 4H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.12 - 0.94 (m, 6H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。

【0364】 **步驟2：2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯：**在室溫下向2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯(100 mg，0.30 mmol)於DMSO及水(2 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加NaCl (53 mg，0.90 mmol)。將反應混合物在150℃下加熱6 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/ EtOAc = 15 / 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(40 mg，51%)。LCMS *m/z* = 261.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

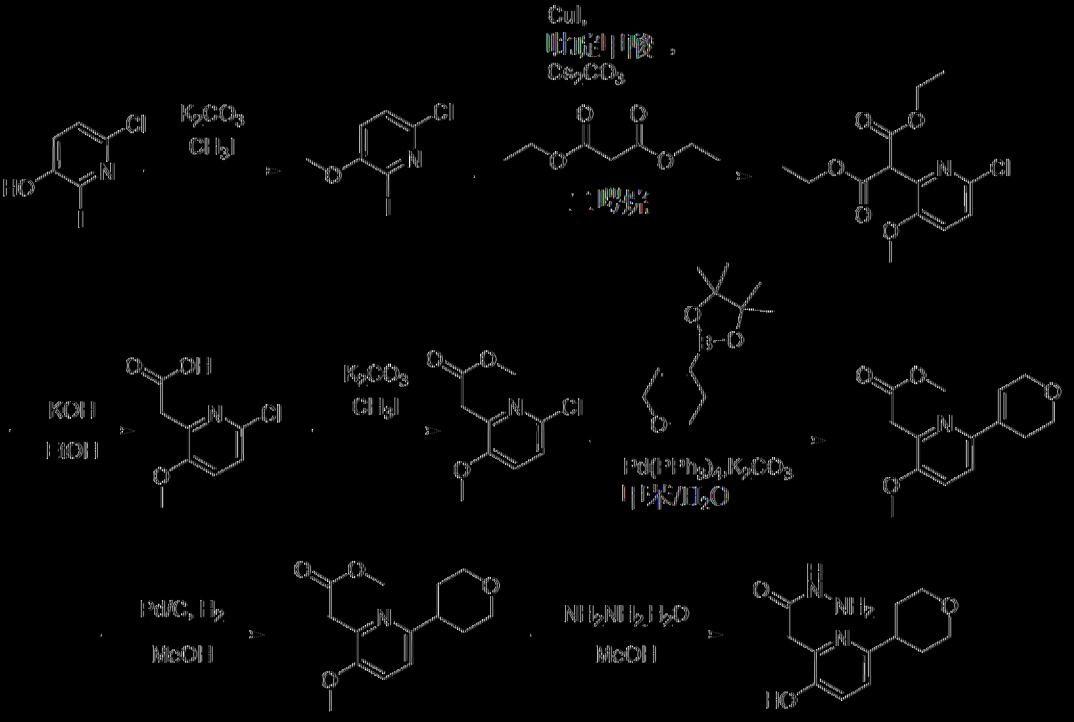
【0365】 **步驟3：2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯：**向2-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(80 mg，0.31 mmol)於甲苯(2 mL)及水(1 mL)之混合物中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(64 mg，0.31 mmol)、K_2CO_3 (85 mg，0.61 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (18 mg，0.015 mmol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/ EtOAc = 10 / 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(10 mg，12%)。LCMS *m/z* = 266.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。

【0366】 **步驟4：2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙**

酯：向2-(6-(3,6-二氯-2H-噠嗪-4-基)-3-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(57 mg，0.21 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。將反應物在室溫下在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除，隨後濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(57 mg，100%產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 268.1 $[M+H]^+$。

[0367] 步驟5：2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：向2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(57 mg，0.21 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(4滴)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮，得到呈白色固體之2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(44 mg粗物質，81%產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 254.2 $[M+H]^+$。

[0368] 合成2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：



【0369】 **步驟1：6-氯-2-碘-3-甲氧基吡啶：**在密封管中向6-氯-2-碘吡啶-3-醇(2.00 g，0.01 mmol)及K_2CO_3 (3.20 g，0.02 mmol)於DMF (8 mL)之混合物中添加CH_3I (3.31 g，0.02 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 15:1)純化，得到呈白色固體之6-氯-2-碘-3-甲氧基吡啶(1.80 g，90%)。LCMS *m/z* = 268.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ7.49 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.88 (3H, s)。

【0370】 **步驟2：2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯：**向6-氯-2-碘-3-甲氧基吡啶(1.50 g，5.58 mmol)、CuI (106 mg，0.56 mmol)、吡啶甲酸(137 mg，1.12 mmol)及Cs_2CO_3 (5.45 g，16.73 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中在N_2氛圍下添加丙二酸二乙酯(1.79 g，11.16 mmol)。將混合物在回流下加熱5 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 15:1至5:1)純化，得到呈白色固體之2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯(856 mg，51%)。LCMS *m/z* = 301.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.11 (4H, d, J=7.2 Hz), 3.83 (2H, s), 3.47 (1H, s), 1.19 (6H, s)。

【0371】 **步驟3：2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸：**向2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯(800 mg，2.66 mmol)於EtOH (8 mL)中之溶液中添加KOH (745 mg，13.29 mmol)。將反應物在85℃下加熱5 h，隨後

用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 5：1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸(315 mg，60%)。LCMS *m/z* = 201.0 $[M+H]^+$。

【0372】 **步驟4：2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯：**在密封管中向2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸(300 mg，1.49 mmol)及K_2CO_3 (619 mg，4.48 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加CH_3I (424 mg，2.98 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯(315 mg，103%)，其不經進一步純化即使用。LCMS *m/z* = 215.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)。

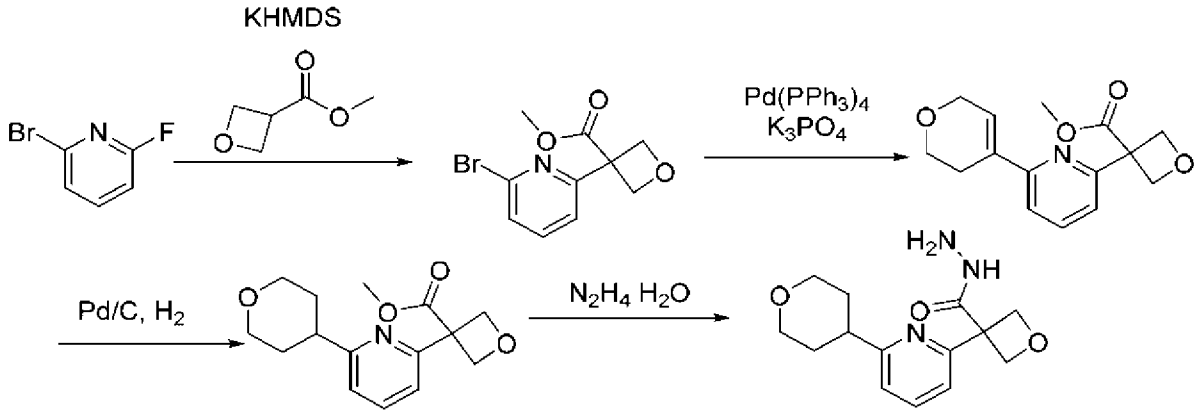
【0373】 **步驟5：2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯：**向2-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯(310 mg，1.4 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(363 mg，1.7 mmol)及K_2CO_3 (598 mg，4.3 mmol)於甲苯及水(2 mL/0.4 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (188 mg，0.2 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL× 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 10：1至5：1)純化，得到呈黃色固體之2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯(150

mg，40%)。LCMS *m/z* = 263.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.41 (2H, d, J=3.4 Hz), 6.58 (1H, s), 4.23 (2H, d, J=2.8 Hz), 3.78 - 3.82 (5H, m), 3.76 (2H, s), 3.61 (3H, d, J=0.8 Hz), 2.47 (2H, s)。

【0374】 **步驟6：2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸甲酯：**向2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸甲酯(170 mg，0.6 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (68 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下攪拌4 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸甲酯(164 mg，96%)。LCMS *m/z* = 265.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.02 - 4.09 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.52 (2H, td, J=11.2, 3.4 Hz), 2.89 (1H, t, J=5.2 Hz),1.83 (4H, q, J=4.6 Hz)。

【0375】 **步驟7：2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：**向2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸甲酯(150 mg，0.6 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.8 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 2：1)純化，得到呈白色固體之2-(3-甲氧基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(120 mg，80%)。LCMS *m/z* = 265.14 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.06 (2H, d, J=10.0 Hz), 3.85 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.69 (10H, s), 3.52 (2H, d, J=3.2 Hz), 2.89 (1H, tt, J=10.2, 4.8 Hz), 1.78 - 1.87 (4H, m)。

【0376】 **合成3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-碳醯肼：**



【0377】 **步驟1：3-(6-溴吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯：**在0℃下在N_2氛圍下向2-溴-6-氟吡啶(300 mg，1.70 mmol)及氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯於甲苯(3 mL)中之溶液中添加KHMDS (2.3 mL，1.0 M於THF中，2.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用飽和水溶液NH_4Cl (30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/EtOAc = 5 / 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之3-(6-溴吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(60 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)。

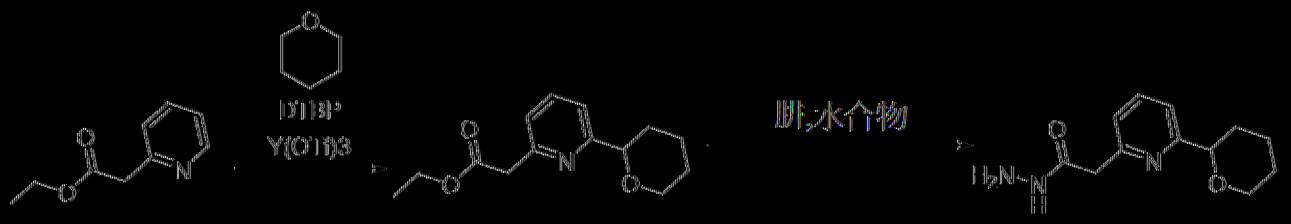
【0378】 **步驟2：3-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯：**向3-(6-溴吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(60 mg，0.22 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(69 mg，0.33 mmol)、K_3PO_4 (94 mg，0.44 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (26 mg，0.022 mmol)。將反應物在100℃下在N_2

氛圍下加熱隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/EtOAc =5/1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之3-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(54 mg，90%)。LCMS m/z = 276.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.53 (d, J = 2.8 Hz, 2H)。

【0379】 **步驟3：3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯：**向3-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(80 mg，0.29 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (32 mg)。將反應物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮，得到呈無色油狀物之3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(64 mg，80%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS m/z = 278.1 $[M+H]^+$。

【0380】 **步驟4：3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-碳醯肼：**向3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(64 mg，0.23 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(6滴)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM/MeOH=5/1，v/v)純化，得到呈黃色固體之3-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)氧雜環丁烷-3-碳醯肼(35 mg，54%產率)。LCMS m/z = 277.5 $[M+H]^+$。

【0381】 **合成2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙醯肼：**



[0382] 步驟1：2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯：向2-(吡啶-2-基)乙酸乙酯(5 g，0.03 mol)於雙(三級丁基)過氧化物(13.1 g，0.09 mol)中之溶液中添加四氫-2H-哌喃(2.6 g，0.03mol)及Y(OTf)3(40 mg，0.03mmol)。將反應混合物在120℃下加熱48 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚：EtOAc = 20:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(200 mg，3%)。LCMS m/z = 250.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0383] 步驟2：2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙醯肼：向2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(150 mg，0.6 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加98%水合肼(39 mg，1.2 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱2 h，在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)乙醯肼(80 mg，56%)。LCMS m/z = 236.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.59 - 1.51 (m,

2H), 1.44 – 1.34 (m, 1H)。

[0384] 合成2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼：

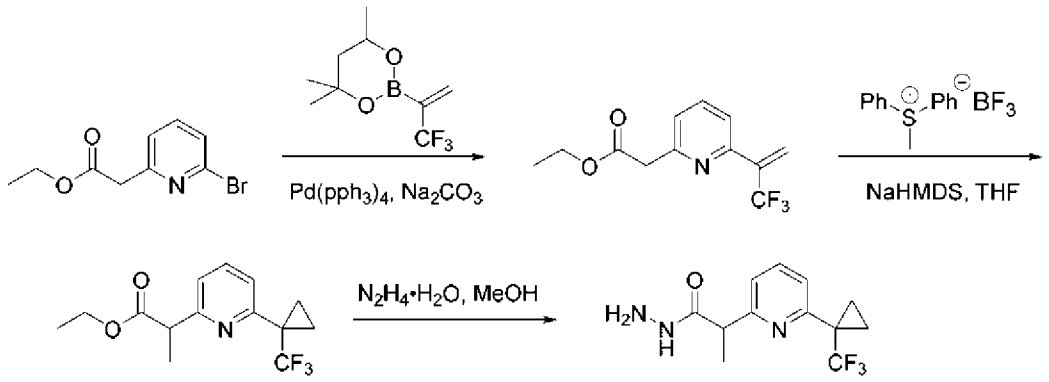
[0385] 步驟1：2-(3, 4-二氯苯基)乙酸乙酯：在N2下向乙基2-(3,4-二氯苯基)乙酸(2.0 g，9.75 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加幾滴濃縮H2SO4。將反應物在80℃下加熱5小時，隨後冷卻至室溫且用水(200 mL)稀釋。水層用EtOAc萃取三次，且經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 50:1)純化，得到呈無色油狀物之2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯(2.0 g，88%)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0386] 步驟2：2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯：在-78℃下在N2氛圍下向2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯(500 mg，2.15 mmol)於新鮮蒸餾的THF (5 mL)中之溶液中添加NaHMDS (2.0 M, 2.36 mL)。將反應物攪拌0.5 h，隨後逐滴添加NFSI (1.49 g，4.72mmol)於新鮮蒸餾的THF (10 mL)之溶液。使反應物緩慢升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 200:1)純化，得到呈無色油狀物之2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙

酸乙酯(100 mg，17 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.32 (td, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -103.99。

【0387】 **步驟3：2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼：**向2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(50 mg，0.186 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.3 mL)。將混合物攪拌30 min，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(30 mg，64 %)。LCMS *m/z* =254.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H);^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -102.28。

【0388】 **合成2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙醯肼：**



【0389】 **步驟1：2-(6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯：**向2-(6-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(1 g，4.13 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(1.5 mL)之混合物中之溶液中添加4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼𠰌(1.65 g，7.43 mmol)、Na_2CO_3 (873 mg，8.24 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (238 mg，0.21 mmol)。將反應物在110℃下於微波中

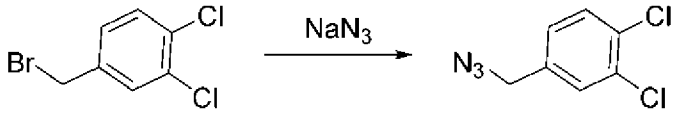
加熱1.5 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/ EtOAc = 10 / 1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(960 mg，97%產率)。LCMS *m/z* = 260.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0390】 **步驟2：2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙酸乙酯：**在0℃下在N_2氛圍下向2-(6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(960 mg，3.7 mmol)及二苯基(甲基)四氟硼酸銃(1.39 g，4.8 mmol)於無水THF (25 mL)中之溶液中添加NaHMDS (5.9 mL，5.9 mmol)。將反應混合物攪拌10 min，隨後使其升溫至室溫且再攪拌1 h。反應物用EtOAc (200 mL)稀釋且用鹽水(30 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 10: 1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(160 mg，15%)。LCMS *m/z* = 288.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0391】 **步驟3：2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙醯肼：**將2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(110 mg，0.38 mmol)及水合肼(98%，0.5 mL)於MeOH (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌6 h。濃縮混合物且藉由製備型TLC (溶離劑：DCM/MeOH = 10: 1)純化，得到呈白色固

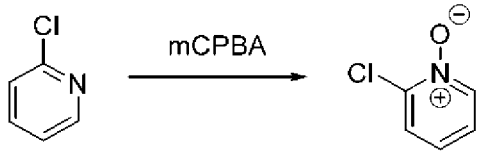
體之2-(6-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-2-基)丙烷醯肼(70 mg，67%)。LCMS *m/z* = 274.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H)。

【0392】 **合成4-(疊氮基甲基)-1,2-二氯苯：**



【0393】 **步驟1：4-(疊氮基甲基)-1,2-二氯苯：**向4-(溴甲基)-1,2-二氯苯(1.00 g，4.17 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaN_3 (325 mg，5.00 mmol)且將混合物在80℃下加熱隔夜。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之4-(疊氮基甲基)-1,2-二氯苯(900 mg，含有DMF)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.50 (s, 2H)。

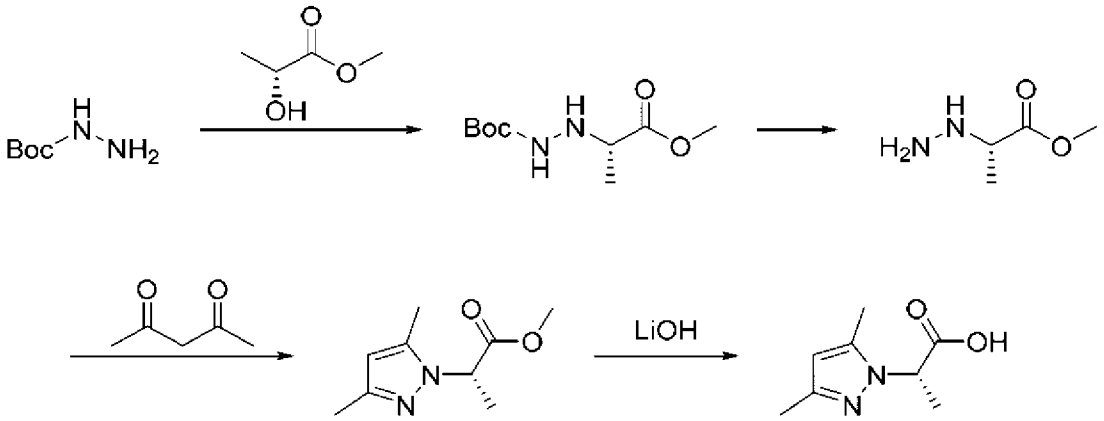
【0394】 **合成2-氯吡啶1-氧化物：**



【0395】 **步驟1：2-氯吡啶1-氧化物：**向2-氯吡啶(500 mg，4.4 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(1.36 g，7.9 mmol)。將反應物在室溫下攪拌12 h，隨後過濾且濾液用飽和硫代硫酸鈉溶液(30 mL)淬滅且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由管柱(溶離劑：DCM / MeOH = 20 / 1，v/v)純化，得到呈棕色油狀物之2-氯吡啶1-氧化物(450

mg，80%)。LCMS *m/z* = 130.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H)。

【0396】 **合成(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸**



【0397】 **步驟1：(S)-2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯**：將(R)-2-羥基丙酸甲酯(1.0 g，9.61 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.6 mL，22.09 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液在0℃下在氮氣氛圍下用三氟甲磺酸酐(1.8 mL，10.57 mmol)處理。在20 min之後，經20 min逐滴添加肼甲酸三級丁酯(1.27 g，9.61 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液且將混合物在0℃下攪拌6小時。在減壓下移除溶劑且所得殘餘物用水(30 mL)稀釋且用乙醚(50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 10/1至5/1)純化，得到呈黃色油狀物之(S)-2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯(450 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

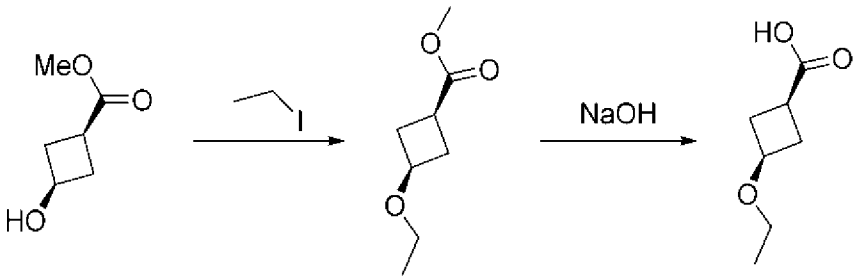
【0398】 **步驟2：胺基-L-丙胺酸甲酯**：向(S)-2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.46 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶

液中添加TFA (2.0 mL)。將反應物在室溫下攪拌2小時，隨後在減壓下移除溶劑，得到胺基-L-丙胺酸甲酯(80 mg，定量)，其直接用於下一步驟中。

【0399】 **步驟3：(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：**將胺基-L-丙胺酸甲酯(50 mg，0.42 mmol)於戊烷-2,4-二酮(0.3 mL)中之混合物在120℃下於微波中加熱20 min。在減壓下移除溶劑，得到(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(40 mg，52%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 182.9 $[M+H]^+$。

【0400】 **步驟4：(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(40 mg，0.22 mmol)於THF及水(2 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(10 mg，0.24 mmol)之溶液。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(15 mL× 2)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH值為約1，隨後用EtOAc (25 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質(S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(20 mg，54%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 169.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.00 (s, 1H), 5.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0401】 **合成(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸**

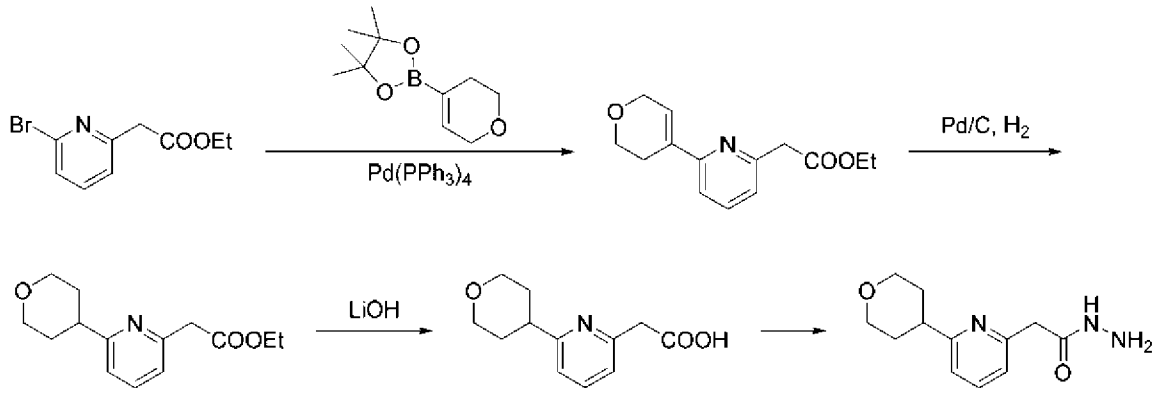


【0402】 **步驟1：(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸甲酯：**向(順式)-3-

羥基環丁烷-1-甲酸甲酯(100 mg，1.54 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中在0℃下添加DIPEA (338 mg，5.24 mmol)、碘乙烷(382 mg，4.93 mmol)及三氟甲烷磺酸銀(560 mg，4.62 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌2 h。將反應物用水(10 mL)淬滅且用DCM (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸甲酯(68 mg，56%)，其直接用於下一步驟中。

【0403】 **步驟2：(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸：**向(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸甲酯(68 mg，0.38 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(10%，1 mL)。將反應物攪拌隔夜，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物用水稀釋且藉由添加1 M HCl將pH調節至約1。水層用EtOAc (20 mL × 3)萃取且經合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之(順式)-3-乙氧基環丁烷-1-甲酸(38 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (tt, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0404】 **合成2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼**



【0405】 **步驟1：2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙**

酯：向2-(6-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(500 mg，2.05 mmol)、Na_2CO_3 (434.0 mg，4.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (473.0 mg，0.41 mmol)於DME (10 mL)及H_2O (2 mL)之混合物中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(468 mg，2.25 mmol)。將所得混合物在90℃下在N_2下加熱7小時，隨後冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc萃取三次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 3:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(340 mg，68 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (tt, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.48 (tq, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 2.25 (dtd, *J* = 9.0, 6.2, 2.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

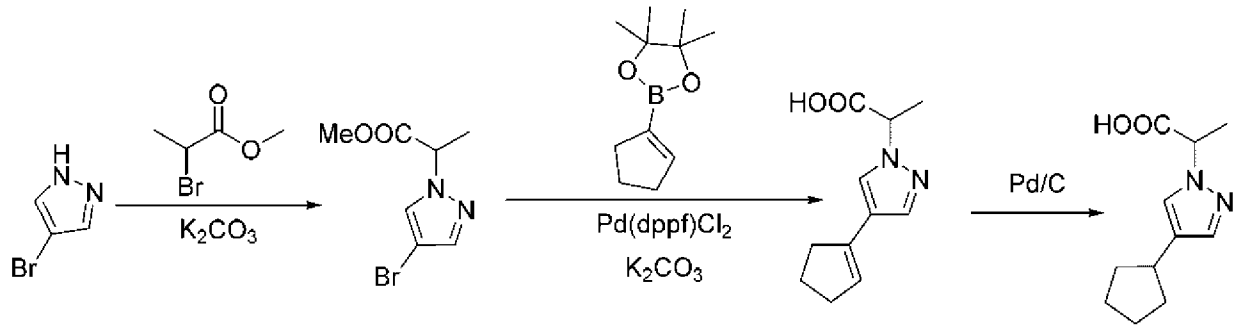
【0406】 **步驟2：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯：**向2-(6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(50 mg，0.202 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (15 mg)。將反應物在室溫下在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(47 mg，94%)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 250.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.87 (h, *J* = 4.4, 3.8 Hz, 4H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0407】 **步驟3：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸：**向2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(60 mg，0.241 mmol)於THF

(2 mL)及水(0.5 mL)之混合物中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (12 mg，0.289 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後用水(3 mL)稀釋且用乙醚(30 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (25 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸(50 mg，94%)。LCMS *m/z* =222.1 $[M+H]^+$。

【0408】 **步驟4：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼：**向2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸(50 mg，0.226 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加CDI (55.0 mg，0.339 mmol)。將反應物攪拌30min，隨後添加98%水合肼(0.3 mL)。將反應物再攪拌5小時，隨後用水(5 mL)稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 10/1)純化，得到呈白色固體之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙醯肼(120 mg，80 %)。LCMS *m/z* =236.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 3.94 (dt, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (ddd, *J* = 11.4, 8.2, 5.2 Hz, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 4H)。

【0409】 **合成2-(4-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸**



【0410】 **步驟1：2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：**在N_2氛圍下向

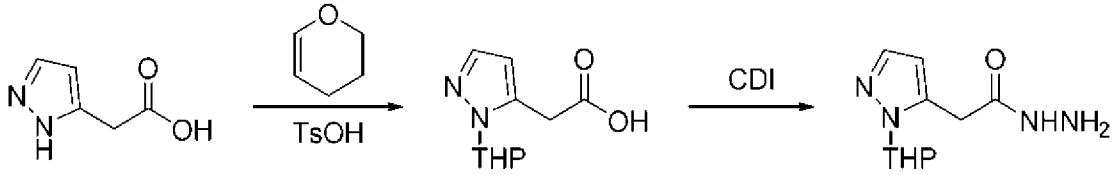
4-溴-1H-吡唑(5.0 g，34.0 mmol)及K_2CO_3 (14.1 g，102.0 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加2-溴丙酸甲酯(6.82 g，40.82 mmol)。將反應物攪拌5小時，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取，將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 3:1)純化，得到呈無色油狀物之2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(5.1 g，64%)。LCMS m/z =233.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.84 (qd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.54 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 3H)。

【0411】 **步驟2：2-(4-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(1.0 g，4.19 mmol)、K_2CO_3 (1.78 g，12.87 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(0.72 g，0.43 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)之混合物中之溶液中在N_2氛圍下添加2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(1.25 g，6.44 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用Et_2O (50 mL × 3)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP管柱純化，得到呈黃色油狀物之2-(4-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(500 mg，57%)。LCMS m/z =207.2 $[M+H]^+$。

【0412】 **步驟3：2-(4-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(4-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(200 mg，0.97 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (30 mg)。將反應物在H_2氛圍下攪拌5 h，隨後催化劑經由矽藻土過濾移除。濃縮濾液，得到2-(4-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸

(190 mg，94%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS m/z =209.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.99 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 7H), 1.50 - 1.35 (m, 2H)。

【0413】 合成2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醯肼

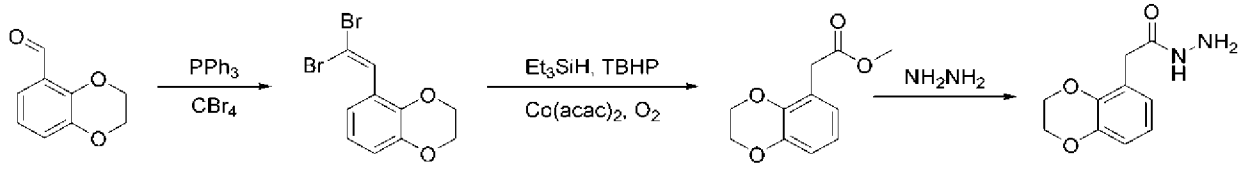


【0414】 步驟1：2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸： 向2-(1H-吡唑-5-基)乙酸(250 mg，1.98 mmol)及3,4-二氫-2H-哌喃(333.5 mg，3.96 mmol)於DMF (1 mL)及EtOAc (5 mL)之混合物中之溶液中添加p-TsOH (34.5 mg，0.2 mmol)。將所得混合物攪拌10小時，隨後用水(200 mL)稀釋且用EtOAc萃取三次。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸(180 mg，粗物質)。LCMS m/z =211.2$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.05 (tdd, J = 12.6, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.64 (dddt, J = 15.2, 11.6, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 1.51 (td, J = 7.2, 6.4, 4.4 Hz, 2H)。

【0415】 步驟2：2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醯肼： 向2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸(180 mg，0.86 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加CDI (208.2 mg，1.28 mmol)。將混合物攪拌30 min，隨後添加98%水合肼(0.5 mL)且持續攪拌6小時。反應

物用水(100 mL)稀釋且用DCM萃取三次。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM: MeOH =10:1)純化，得到呈白色固體之2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醯肼(162.0 mg，84%)。LCMS *m/z* =225.1$[M+H]^+$。

【0416】 合成2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙醯肼



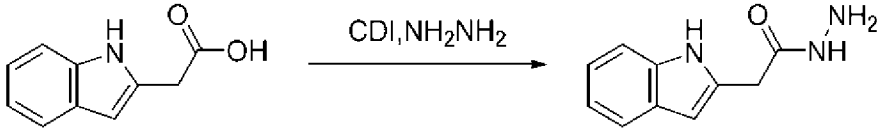
【0417】 步驟1：5-(2,2-二溴乙烯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯：向2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-甲醛(300.0 mg，1.83 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中在0℃下在N_2下添加CBr_4 (1.21 g，73.65 mmol) (2.04 g，6.17 mmol)。添加PPh_3 (1.92 g，7.31 mmol)且將反應物在0℃下攪拌6小時。混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM萃取三次。經合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 50:1)純化，得到呈無色油狀物之5-(2,2-二溴乙烯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯(500 mg，86%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 4H)。

【0418】 步驟2：2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙酸甲酯：向5-(2,2-二溴乙烯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯(300 mg，0.937mmol)及Et_3SiH (545.09 mg，4.69mmol)於MeOH (3.13 mL)中之溶液中添加Co(acac)2 (334.0 mg，0.937 mmol)及TBHP於癸烷中(5.0 - 6.0 mol, 0.5 mL)。將所得混合物在氧氣氛圍下攪拌14小時。反應物用水

(200 mL)稀釋且用EtOAc萃取三次。有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 20:1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙酸甲酯(110 mg，56%)。LCMS *m/z* =209.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.79 - 6.73 (m, 3H), 4.26 - 4.18 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

【0419】 **步驟3：2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙醯肼：**向2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙酸甲酯(100 mg，0.480 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.5 mL)。將混合物攪拌30 min，隨後針對水分隔且用DCM:MeOH=5:1萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)乙醯肼(80 mg，80%)。LCMS *m/z* =209.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 6.74- 6.70 (m, 3H), 4.26- 4.16 (m, 6H), 3.30-3.32 (m, 2H)。

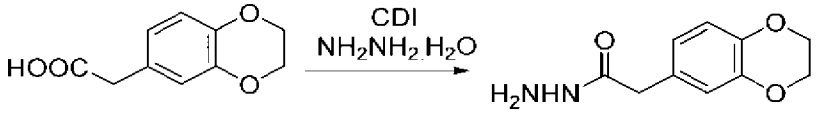
【0420】 **合成2-(1H-吲哚-2-基)乙醯肼**



【0421】 **步驟1：2-(1H-吲哚-2-基)乙醯肼：**在0℃下向2-(1H-吲哚-2-基)乙酸(1.0 g，5.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加CDI (1.1 g，6.8 mmol)。將混合物攪拌1h，隨後逐滴添加水合肼(98%，0.86 g，17.1 mmol)。將反應物再攪拌14 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用乙醚(50 mL)濕磨，得到呈白色固體之2-(1H-吲哚-2-基)乙醯

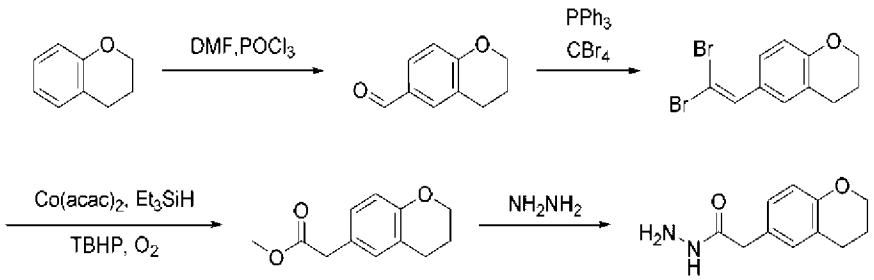
肼(0.36 g，33%)。LCMS *m/z* = 190.2[M+H]$^+$。

【0422】 合成2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)乙醯肼



【0423】 步驟1：2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)乙醯肼：向2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)乙酸(100 mg，0.51 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加CDI (125 mg，0.77 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加98%水合肼(0.3 mL)且將反應物再攪拌4 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH = 5/1 (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色半固體之2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)乙醯肼(92 mg，86%)。LCMS *m/z* = 208.8 [M+H]$^+$。

【0424】 合成2-(吭烷-6-基)乙醯肼



【0425】 步驟1：吭烷-6-甲醛：歷經30 min向吭烷(1.0 g，7.45 mmol)及DMF (1.08 g，14.9 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液中逐滴添加$POCl_3$ (2.28 g，14.9 mmol)，從而使反應溫度低於50℃。將所得混合物在85℃下加熱10小時，隨後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 10:1)純化，得到呈無色油狀物之吭烷-6-甲醛(560 mg，47 %)。LCMS

m/z =163.2 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H)

【0426】 **步驟2：6-(2,2-二溴乙烯基)吭烷：**在0℃下向吭烷-6-甲醛(500 mg，3.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加CBr_4 (2.04 g，6.17 mmol)。添加PPh_3 (3.23 g，12.33 mmol)且將反應物在0℃下攪拌6小時。反應物用水(100 mL)稀釋且用DCM萃取三次。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 50:1)純化，得到呈無色油狀物之6-(2,2-二溴乙烯基)吭烷(850 mg，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H)。

【0427】 **步驟3：2-(吭烷-6-基)乙酸甲酯：**向6-(2,2-二溴乙烯基)吭烷(800 mg，2.52 mmol)於MeOH (8.4 mL)中之溶液中添加$Co(acac)_2$(897 mg，2.52 mmol)、Et_3SiH (1.46 g，12.58 mmol)及TBHP於癸烷中(5.0-6.0 mol, 0.5 mL)。將所得混合物在氧氣氛圍下攪拌14小時。反應物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc萃取三次。經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 20:1)純化，得到呈無色油狀物之2-(吭烷-6-基)乙酸甲酯(250 mg，48%)。LCMS m/z =207.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 2H)。

[0428] 步驟4：2-(吡啶-6-基)乙醯肼：向2-(吡啶-6-基)乙酸甲酯(150 mg，0.727 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.3 mL)。將混合物攪拌30 min，隨後用水稀釋且水溶液用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(3-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(120 mg，80 %)。LCMS m/z：207.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.09 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 2H), 6.70 - 6.54 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.88 (dt, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 2H)。

[0429] 合成3-(3,4-二氯苯基)丙烷醯肼

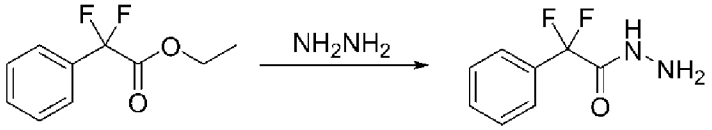
[0430] 步驟1：3-(3,4-二氯苯基)丙烷醯肼：向3-(3,4-二氯苯基)丙酸(100 mg，0.46 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加CDI (111 mg，0.69 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加水合肼98% (0.5 mL)且將反應物再攪拌4 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH 5/1 (30 mL*3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之3-(3,4-二氯苯基)丙烷醯肼(134 mg，定量)。LCMS *m/z*：232.8 $[M+H]^+$。

[0431] 合成2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼

[0432] 步驟1：2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼：向2-(4-氯苯基)-

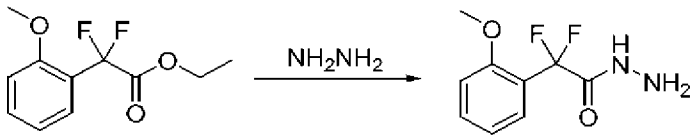
2,2-二氟乙酸乙酯(500 mg，2.13 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.3 mL)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(460 mg，98 %)。LCMS *m/z* =221.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 4H), 4.55 (s, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -101.87。

【0433】 **合成2,2-二氟-2-苯基乙醯肼**



【0434】 **步驟1：2,2-二氟-2-苯基乙醯肼**：向2,2-二氟-2-苯基乙酸乙酯(200 mg，1.0 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加98%水合肼(50 mg，3.0 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH = 5/1 (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)乙醯肼(134 mg，72%)。LCMS *m/z* = 187.1 $[M+H]^+$。

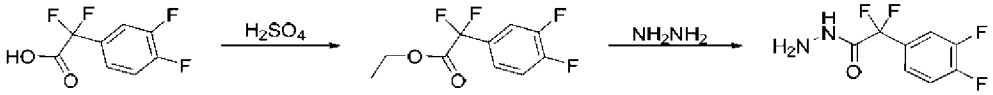
【0435】 **合成2,2-二氟-2-(2-甲氧基苯基)乙醯肼**



【0436】 **步驟1：2,2-二氟-2-(2-甲氧基苯基)乙醯肼**：向2,2-二氟-2-(2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(100 mg，0.43 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加水合肼98% (43 mg，0.86 mmol)。將反應物攪拌30 min，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH = 5/1 (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用

鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之2,2-二氟-2-(2-甲氧基苯基)乙醯肼(94 mg，定量)。LCMS *m/z* = 217.2 $[M+H]^+$。

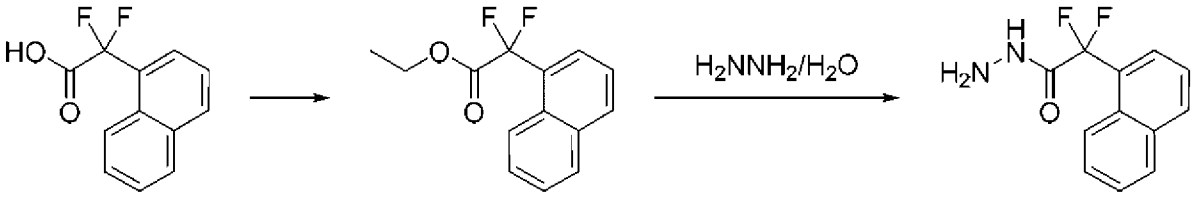
【0437】 **合成2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙醯肼**



【0438】 **步驟1：2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯：**向2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酸(100 mg，0.480 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加一滴H_2SO_4。將反應物在80℃下加熱5小時，隨後冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc萃取三次。經合併之有機層用飽和Na_2CO3溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 20:1)純化，得到呈無色油狀物之2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(105 mg，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (td, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 7.64 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

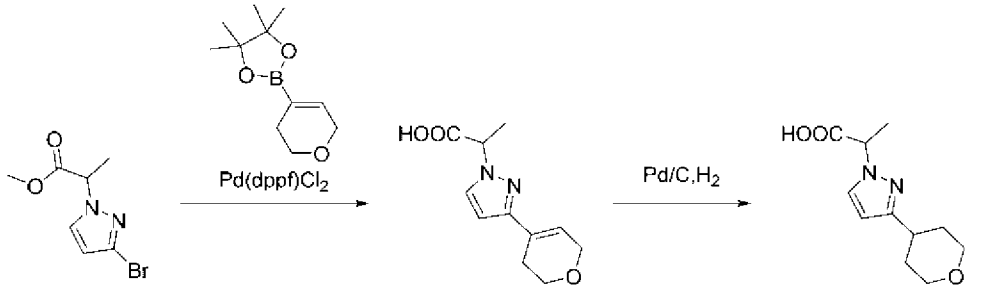
【0439】 **步驟2：2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙醯肼：**向2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(105 mg，0.44 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.3 mL)。將反應物攪拌30 min，隨後添加水且水溶液用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙醯肼(95 mg，98 %)。LCMS *m/z* =223.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 4.60 (s, 2H)。

【0440】 **合成2,2-二氟-2-(萘-1-基)乙醯肼**



【0441】 根據針對2-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙醯肼所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，2,2-二氟-2-(萘-1-基)乙醯肼由2,2-二氟-2-(萘-1-基)乙酸合成。LCMS m/z = 237.1 $[M+H]^+$。

【0442】 合成2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

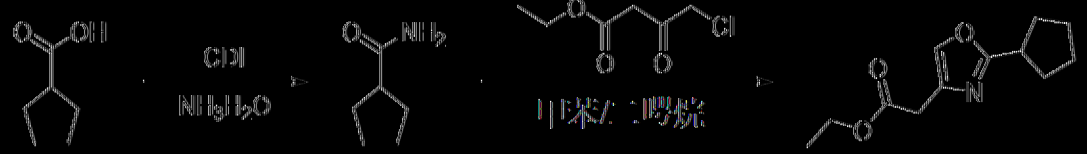


【0443】 步驟1：2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸： 在N_2氛圍下向2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(300 mg，1.29 mmol)、K_2CO_3 (357 mg，2.57mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(190 mg，0.26 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)之混合物中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(405.6 mg，1.93 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用Et_2O (50 mL × 2)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(240mg，79.0 %)。LCMS m/z =223.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (dp, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.18

(q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (dq, *J* = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

[0444] 步驟2：2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：向2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(140 mg，0.62 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。將反應混合物在H2氛圍下攪拌5 h，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(110 mg，79%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS m/z = 225.2 [M+H]+；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 11.6, 4.4, 2.0 Hz, 2H), 3.40 (td, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 4H), 2.77 (dq, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 12.9, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 4H)。

[0445] 合成2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸



[0446] 步驟1：環戊烷羧醯胺：向環戊烷羧酸(5.0 g，43.8 mmol)於EtOAc (66 mL)中之溶液中添加CDI (7.81 g，48.18 mmol)。將反應物攪拌1小時，隨後添加水合肼(2.7 mL)且將反應物在45℃下加熱5 h。反應物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之環戊烷羧醯胺(3.1 g，63%)。LCMS *m/z* = 113.2 $[M+H]^+$。

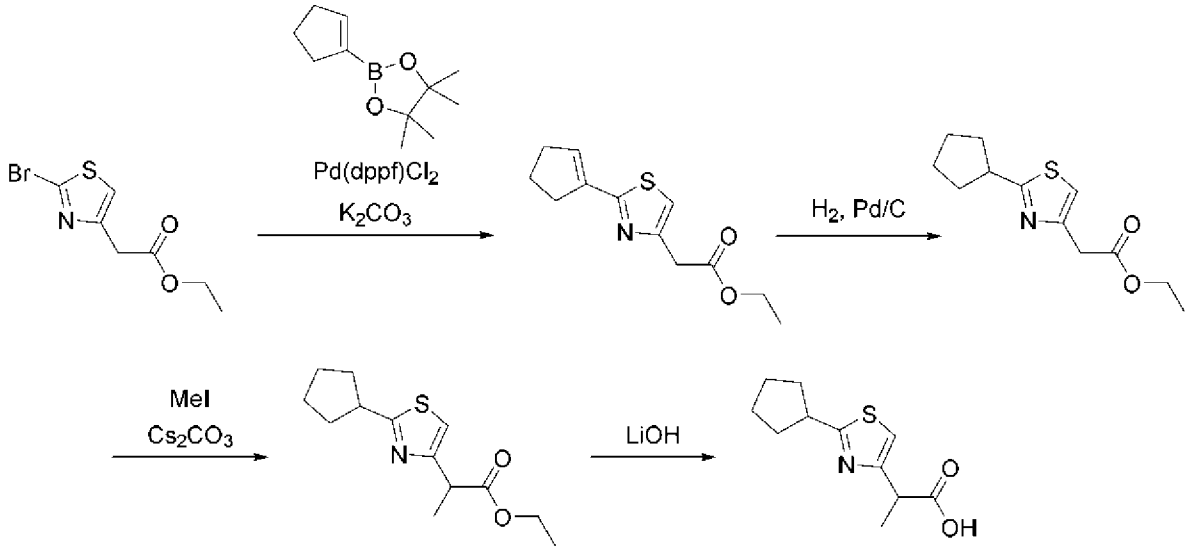
【0447】 **步驟2：2-(2-環戊基噁唑-4-基)乙酸乙酯：**向環戊烷羧醯胺(400 mg，23.53 mmol)於甲苯(4 mL)及1,4-二噁烷(4 mL)之混合物中之溶液中添加4-氯-3-側氧基丁酸乙酯(640 mg，3.89 mmol)。將反應物在110℃下加熱隔夜，隨後在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之2-(2-環戊基噁唑-4-基)乙酸乙酯(420 mg，53%)。LCMS *m/z* =224.2 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.19 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.56 (m, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0448】 **步驟3：2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸乙酯：**在-78℃下在N_2氛圍下向2-(2-環戊基噁唑-4-基)乙酸乙酯(200 mg，1.16 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M於THF中，1.28 mL，1.28 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌30 min，隨後添加CH_3I (0.08 mL，1.28 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層經飽和NH_4Cl (30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈無色油狀物之2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸乙酯(45 mg，16%)。LCMS *m/z* =238.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 4.19 (tt, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.33 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0449】 **步驟4：2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸：**向2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸乙酯(65 mg，0.273 mmol)於THF、水及EtOH (4 mL/1 mL/1

mL)之混合物中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (23 mg，0.547 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(15 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸(45 mg，79%)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS *m/z* =210.1 $[M+H]^+$。

【0450】 **合成2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸**



【0451】 **步驟1：2-(2-(環戊-1-烯-1-基)噻唑-4-基)乙酸乙酯：**向2-(2-溴噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.0 g，8.0 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.59 g，0.8 mmol)、2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.86 g，9.6 mmol)及K_2CO_3 (2.21 g，16.0 mmol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱4 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 20 / 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(2-(環戊-1-烯-1-基)噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.5 g，79%)。LCMS m/z =237.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400

MHz，甲醇-d4) δ 7.26 (s, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

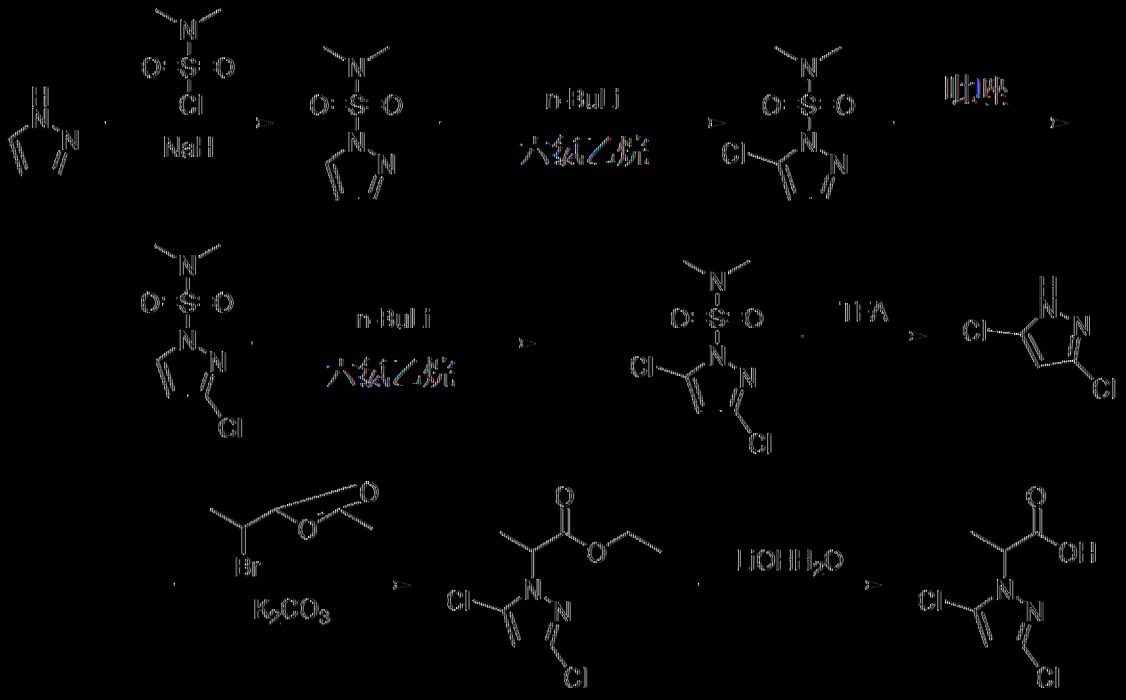
【0452】 **步驟2：2-(2-環戊基噻唑-4-基)乙酸乙酯：**向2-(2-(環戊-1-烯-1-基)噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.5 g，6.32 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.3 g)。將混合物在H_2氛圍下攪拌14小時，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(2-環戊基噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.47g，98%)。LCMS *m/z* =240.1 $[M+H]^+$。

【0453】 **步驟3：2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸乙酯：**向2-(2-環戊基噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.4 g，5.85 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (2.29 g，7.0 mmol)及CH_3I (1.25 g，8.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌14 h，隨後用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/ EtOAc = 40 / 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸乙酯(880 mg，59%)。LCMS m/z = 253.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.15 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0454】 **步驟4：2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸：**向2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸乙酯(100 mg，0.39 mmol)於THF及水(2.0 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (18.6 mg，0.43 mmol)。將反應混合物在50℃下加熱2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(20 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽

水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(2-環戊基噻唑-4-基)丙酸(55 mg，61%)。LCMS *m/z* = [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.96 (s, 1H), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 6H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0455] 合成2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸



[0456] 步驟1：N, N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺：在0℃下向1H-吡唑(3.0 g，44.0 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加NaH (2.64 g，66.0 mmol)。將反應物攪拌30 min，隨後添加二甲基胺磺醯氯(9.5 g，66.0 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌4 h，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 1:1)純化，得到呈無色油狀物之N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(7.1 g，92%)。LCMS *m/z* = 176.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H)。

【0457】 **步驟2：5-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺**：在-78℃下在N_2氛圍下向N, N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(4.0 g，22.83 mmol)於無水THF (49 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，10.05 mL，25.11 mmol)。將反應物攪拌30 min，隨後逐滴添加六氯乙烷(5.94 g，25.11 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用飽和水溶液NH_4Cl (150 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 5: 1)純化，得到呈黃色油狀物之5-氯-N, N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(3.2 g，66%)。LCMS *m/z* =210.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H)。

【0458】 **步驟3：3-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺**：將5-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(500 mg，2.38 mmol)及吡唑(16.2 mg，0.238 mmol)中之混合物在110℃下在N_2氛圍下加熱隔夜。混合物直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* =210.0 $[M+H]^+$。

【0459】 **步驟4：3,5-二氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺**：在-78℃下在N_2氛圍下向3-氯-N, N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(500 mg，2.38 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，1.05 mL，2.62 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，隨後逐滴添加六氯乙烷(1.13 g，4.77 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液。使反應物升溫至室溫且再攪拌4 h，隨後用飽和水溶液NH_4Cl (25 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈黃色油狀物之3,5-二氯-N,N-二甲基-1H-

吡唑-1-磺醯胺(100 mg，17%)。LCMS *m/z* = 244.1 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.28 (s, 1H), 3.10 (s, 6H)。

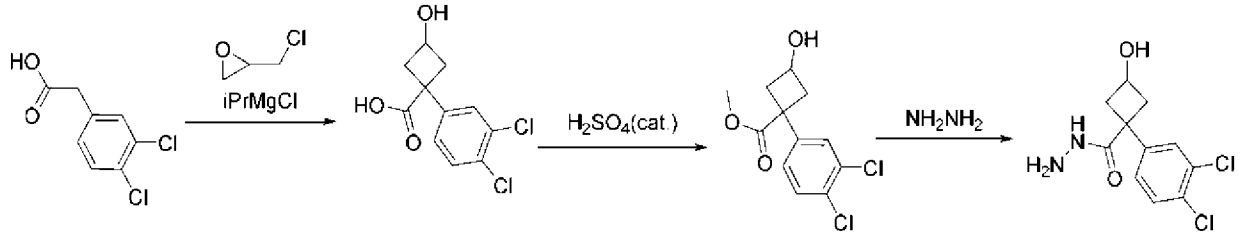
【0460】 **步驟5：3,5-二氯-1H-吡唑：**在0℃下在N_2氛圍下向3, 5-二氯-N, N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺(100 mg，0.409 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.01 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用Et_2O (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之3,5-二氯-1H-吡唑(40 mg，71%)。LCMS *m/z* =137.1$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.83 (s, 1H), 6.52 (s, 1H)。

【0461】 **步驟6：2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯：**向3, 5-二氯-1H-吡唑(40 mg，0.29 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (81 mg，0.58 mmol)及2-溴丙酸乙酯(79.0 mg，0.44 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質呈黃色油狀物之2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(70.0 mg，定量)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.20 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.07 (qd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.04 (m, 2H), 1.81 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 3H), 1.24 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 4H)。

【0462】 **步驟7：2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(70 mg，0.295 mmol)於THF、水及EtOH (4 mL/1 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加$LiOHH_2O$ (25 mg，0.59 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(15 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合

併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之2-(3,5-二氯-1H-吡唑-1-基)丙酸(45 mg，73%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* =209.0 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.65 (s, 1H), 5.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0463】 合成1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-碳醯肼



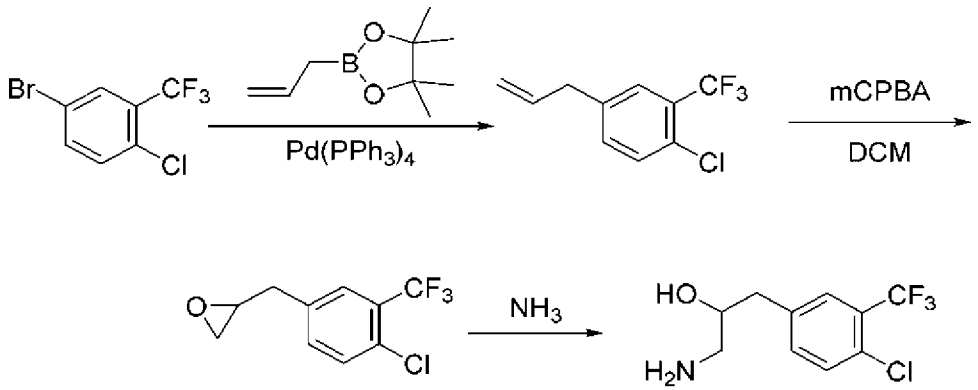
【0464】 步驟1：1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸：在0℃下向2-(3,4-二氯苯基)乙酸(3.0 g，14.6 mmol)於無水THF (15 mL)中之溶液中添加iPrMgCl (14.6 mL，29.2 mmol)且將反應物攪拌10 min。逐滴添加表氯醇(2.44 g，26.4 mmol)且使反應物升溫至室溫且攪拌45 min。經20 min逐滴添加額外iPrMgCl (14.6 mL，29.2 mmol)且將反應物在60℃下加熱14 h，隨後用水(50 mL)稀釋。用1 M HCl將水溶液之pH調節至pH 1，且水溶液用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用乙醚濕磨，得到呈白色固體之1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸(1.21g，31%)。LCMS *m/z* = 258.8 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92-3.81 (M, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H)。

【0465】 步驟2：1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸甲酯：向1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸(1.21 g，4.6 mmol)於CH_3OH (15 mL)中之溶液中添加一滴H_2SO_4。將混合物在80℃下加熱3 h，隨後用

$NaHCO_3$水溶液(20 mL)稀釋且用EtOAc (40 mL × 2)萃取。經合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸甲酯(1.1 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H)。

【0466】 **步驟3：1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-碳醯肼：**向1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-甲酸甲酯(1.02 g，3.7 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加水合肼(98%，2 mL)。將混合物在110℃下於微波中加熱1.5 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(3,4-二氯苯基)-3-羥基環丁烷-1-碳醯肼(0.49 g，48%)。LCMS *m/z* = 276.0$[M+H]^+$。

【0467】 **合成1-胺基-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇**



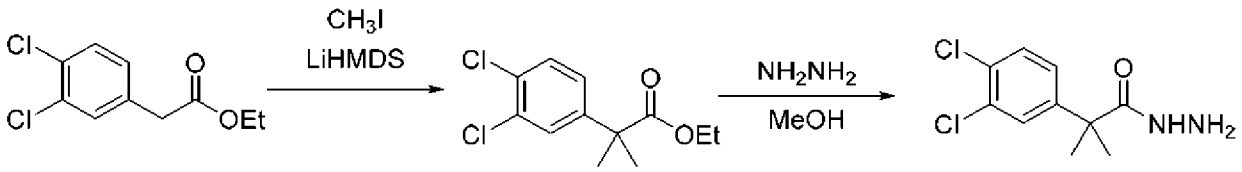
【0468】 **步驟1：4--1-氯-2-(三氟甲基)苯：**在N_2氛圍下向4-溴-1-氯-2-(三氟甲基)苯(2.0 g，7.71 mmol)於DME (16 mL)及H_2O (4 mL)之混合物中之溶液中添加2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.5 g，9.25 mmol)、K_2CO_3 (2.1 g，15.4 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (890 mg，0.07 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (75

mL×3)萃取。經合併有機層用NH_4Cl水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：純石油醚)純化，得到4-烯丙基-1-氯-2-(三氟甲基)苯(890 mg，52%)。^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 6.03 - 5.91 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

【0469】 **步驟2：2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷：**向4-烯丙基-1-氯-2-(三氟甲基)苯(800 mg，3.63 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加m-CPBA (688 mg，3.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3天，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (70 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷(780 mg，91 %)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H)。

【0470】 **步驟3：1-胺基-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇：**2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷(700 mg，2.96 mmol)於含NH_3之MeOH (7 M, 10 mL)溶液在密封反應容器中在70℃下加熱2 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈黃色油狀物之1-胺基-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇(660 mg，88 %)。LCMS *m/z* = 254.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.45 (m, 6H), 3.87 (tt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.57 (m, 4H)。

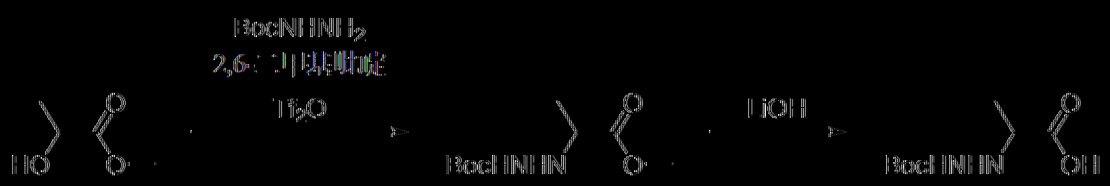
【0471】 **合成2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙烷醯肼**



【0472】 **步驟1：2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙酸乙酯：**在-78℃下在N_2氛圍下向2-(3,4-二氯苯基)乙酸乙酯(500 mg，2.15 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (2.5 M於己烷中，8.5 mL，8.5 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，隨後添加CH_3I (3.0 g，21.45 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用EtOAc (250 mL)稀釋且用飽和NH_4Cl (30 mL × 2)洗滌。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 30: 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙酸乙酯(480 mg，87%)。LCMS *m/z* = 261.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0473】 **步驟2：2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙烷醯肼：**向2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙酸乙酯(200 mg，0.77 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加水合肼(98%，0.3 mL)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM:MeOH = 5:1 (75 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙烷醯肼(80 mg，43%)。LCMS *m/z* = 247.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.07 (m, 2H), 1.47 (s, 6H)。

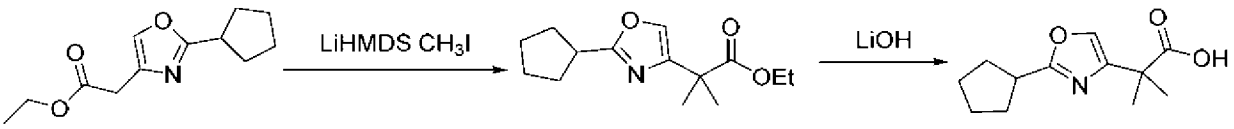
【0474】 **合成((三級丁氧基羰基)胺基)丙胺酸**



[0475] 步驟1：2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯：在0℃下在氮氣氛圍下向2-羥基丙酸甲酯(2.0 g，19.22 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(5.2 mL，44.20 mmol)及三氟甲磺酸酐(3.6 mL，21.14 mmol)。將混合物在0℃下攪拌20 min，隨後經20 min逐滴添加肼甲酸三級丁酯(2.54 g，19.2 mmol)於DCM (5.0 mL)之溶液。將反應物在0℃下攪拌6小時，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 5/1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，50 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0476] 步驟2：((三級丁氧基羰基)胺基)內胺酸：向2-(1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)肼-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.92 mmol)於THF及水(2 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(79 mg，1.84 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(15 mL×2)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH值為約1，隨後用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之((三級丁氧基羰基)胺基)內胺酸(62 mg，33%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0477] 合成2-(2-環戊基嘧啶-4-基)-2-甲基內酸



【0478】 **步驟1：2-(2-環戊基噁唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯：**在-78℃下在N_2氛圍下向2-(2-環戊基噁唑-4-基)乙酸乙酯(200 mg，1.16 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M於THF中，2.56 mL，2.56 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌30 min，隨後添加CH_3I (0.4 mL，6.4 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機層用飽和NH_4Cl (10 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈無色油狀物之2-(2-環戊基噁唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯(45 mg，16%)。LCMS *m/z* =252.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.35 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.56 (m, 6H), 1.51 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0479】 **步驟2：2-(2-環戊基噁唑-4-基)-2-甲基丙酸：**向2-(2-環戊基噁唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯(100 mg，0.398 mmol)於THF、水及EtOH (4 mL/1 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(34 mg，0.796 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用乙醚(15 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(2-環戊基噁唑-4-基)丙酸(45 mg，79%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 224.1 $[M+H]^+$。

【0480】 **合成2-(3,4-二氯苯基)乙亞胺酸乙酯鹽酸鹽**

[0481] 步驟1：2-(3,4-二氯苯基)乙亞胺酸乙酯鹽酸鹽：使HCl氣鼓泡通過2-(3,4-二氯苯基)乙腈(1.12 g，6 mmol)於$CHCl_3$ (5.0 mL)及乙醇(0.35 mL)中之溶液1 h。將反應物在0℃下攪拌14 h，隨後移除溶劑且使所得固體再懸浮於Et_2O (15 mL)中且藉由過濾收集，得到呈白色固體之2-(3,4-二氯苯基)乙亞胺酸乙酯鹽酸鹽(0.7 g，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

[0482] 合成1-胺基-3-(4-氯苯基)丙-2-醇

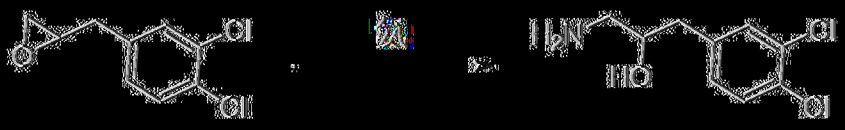
[0483] 步驟1：1-烯丙基-4-氯苯：在0℃下向烯丙基溴(1.0 g，8.26 mmol)於無水THF (10.0 mL)中之溶液中添加(4-氯苯基)溴化鎂(1.0 mol/L於THF中，4.13 mL，4.13 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取三次。經合併有機層用1 M HCl、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：純石油醚)純化，得到1-烯丙基-4-氯苯(1.16 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.35 - 7.14 (m, 4H), 6.11 - 5.84 (m, 1H), 5.10 (m, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 3.38 (m, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H)。

[0484] 步驟2：2-(4-氯苯甲基)環氧乙烷：在0℃下向1-烯丙基-4-氯苯(1.0 g，6.55 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加m-CPBA (1.24

g，7.21 mmol)且將混合物在室溫下攪拌3天。反應物用Na_2CO_3飽和水溶液淬滅且用氯仿萃取三次。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2-(4-氯苯甲基)環氧乙烷(840 mg，76%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.27 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 3.12 (dtd, J = 6.7, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H)。

[0485] 步驟3：1-胺基-3-(4-氯苯基)丙-2-醇：將2-(4-氯苯甲基)環氧乙烷(840 mg，4.98 mmol)於含氨之甲醇溶液(7 M, 10 mL)在密封管中之溶液在100℃下加熱2 h。移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之1-胺基-3-(4-氯苯基)丙-2-醇(554 mg，60%)。LCMS m/z = 186.2 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.38 - 7.14 (m, 4H), 3.96 (dtd, J = 9.6, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 3H)。

[0486] 合成1-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇



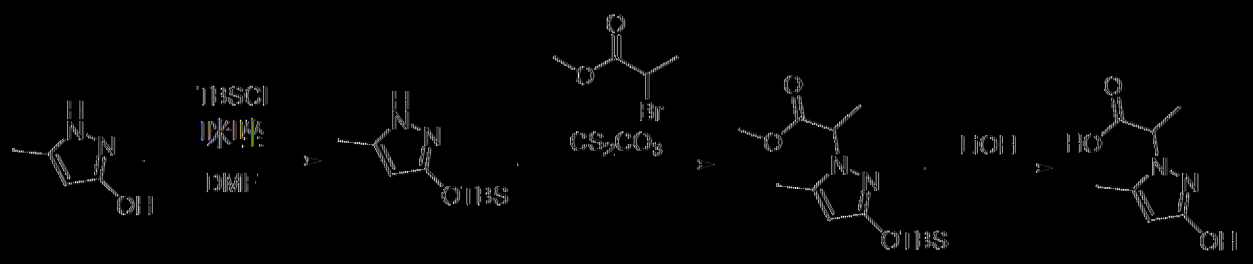
[0487] 步驟1：4-烯丙基-1,2-二氯苯：向4-溴-1,2-二氯苯(5.0 g，22.13 mmol)於DME (160 mL)及水(40 mL)之混合物中之溶液中添加2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(3.7 g，22.13 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (5.1 g，44.27 mmol)及K_2CO_3 (6.1 g，4.43 mmol)。將所得混合物在90℃

下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水稀釋，用EtOAc萃取三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：純石油醚)純化，得到4-烯丙基-1,2-二氯苯(2.67 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (m, J = 17.5, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.6, 2.1 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H)。

【0488】 **步驟2：2-(3,4-二氯苯甲基)環氧乙烷：**在0℃下向4-烯丙基-1,2-二氯苯(2.7 g，14.27 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加m-CPBA (2.71 g，15.70 mmol)。隨後將反應物在90℃下加熱隔夜，隨後用Na_2CO_3飽和水溶液淬滅且用氯仿萃取三次。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2-(3,4-二氯苯甲基)環氧乙烷(2.9 g，quant)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (tdd, J = 6.3, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 3H), 2.52 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H)。

【0489】 **步驟3：1-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇：**將2-(3,4-二氯苯甲基)環氧乙烷(2.9 g，14.28 mmol)於含氨之甲醇溶液(7 M, 30 mL)在密封管中之溶液在100℃下加熱1 h。移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之1-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇(2.3 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (dddd, J = 9.6, 8.0, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 3H)。

【0490】 **合成2-(3-羥基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸**



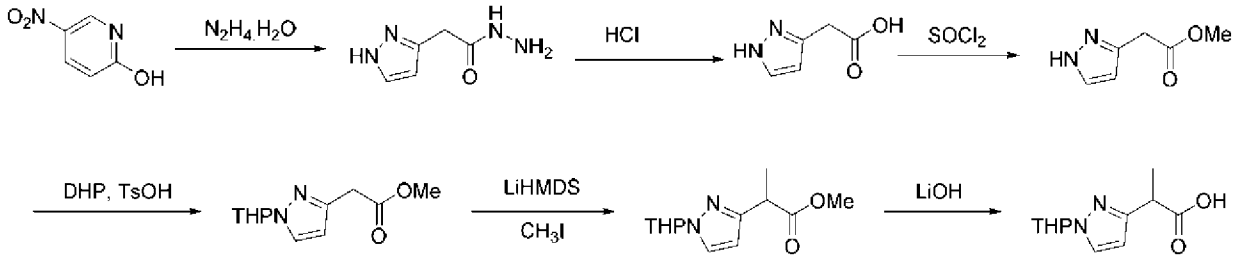
[0491] 步驟1：3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑：向5-甲基-1H-吡唑-3-醇(2 g，20.6 mmol，1.0當量)於DMF中之溶液中在0℃下添加TBSCl (3.7 g，24.7 mmol，1.2當量)及咪唑(1.6 g，24.7 mmol，1.2當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑(1 g，23%)。

[0492] 步驟2：2-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：向3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑(1.0 g，10.3 mmol，1.0當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加2-溴丙酸甲酯(1.7 g，10.3 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (6.7 g，20.6 mmol，2.0當量)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 10:1至5:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(800 mg，57%)。LCMS m/z = 299.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 5.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.21 (d, J = 1.2 Hz, 6H)。

[0493] 步驟3：2-(3-羥基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸：向2-(3-

((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(500 mg，1.6 mmol，1.0當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加10%NaOH水溶液(5 mL)。將混合物在室溫下攪拌4 h，隨後移除THF，且用1 M HCl將水溶液之pH調節至pH=2。混合物用EtOAc (100 mL × 2)萃取且經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之粗物質2-(3-羥基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(320 mg，57%)。LCMS m/z = 171.1 $[M+H]^+$。

【0494】 合成2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸



【0495】 步驟1：2-(1H-吡唑-3-基)乙醯肼：將5-硝基吡啶-2-醇(100 mg，0.7 mmol)於水合肼(714 mg，14 mmol)中之混合物在100℃下加熱2 h。將混合物在真空下濃縮，得到呈黃色固體之2-(1H-吡唑-3-基)乙醯肼(100 mg，定量)。LCMS m/z = 141.1 $[M+H]^+$

【0496】 步驟2：2-(1H-吡唑-3-基)乙酸：將2-(1H-吡唑-3-基)乙醯肼(100 mg，0.7 mmol)於10% HCl水溶液(2 mL)中之混合物在100℃下加熱4 h。將混合物在真空下濃縮，得到呈黃色固體之2-(1H-吡唑-3-基)乙酸(90 mg，定量)。LCMS m/z = 127.1$[M+H]^+$

【0497】 步驟3：2-(1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯：向2-(1H-吡唑-3-基)乙醯肼(45 mg，0.35 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (0.2 mL)。將所得混合物在65℃下攪拌4 h，隨後在真空下移除溶劑。殘餘物用$NaHCO_3$水溶液稀釋，隨後再次移除溶劑。將混合物再懸浮於DCM

及MeOH之混合物中(10/1，20 mL × 2)且藉由過濾移除固體。濃縮濾液，得到呈黃色固體之2-(1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(40 mg，定量)。LCMS m/z = 141.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.70 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。

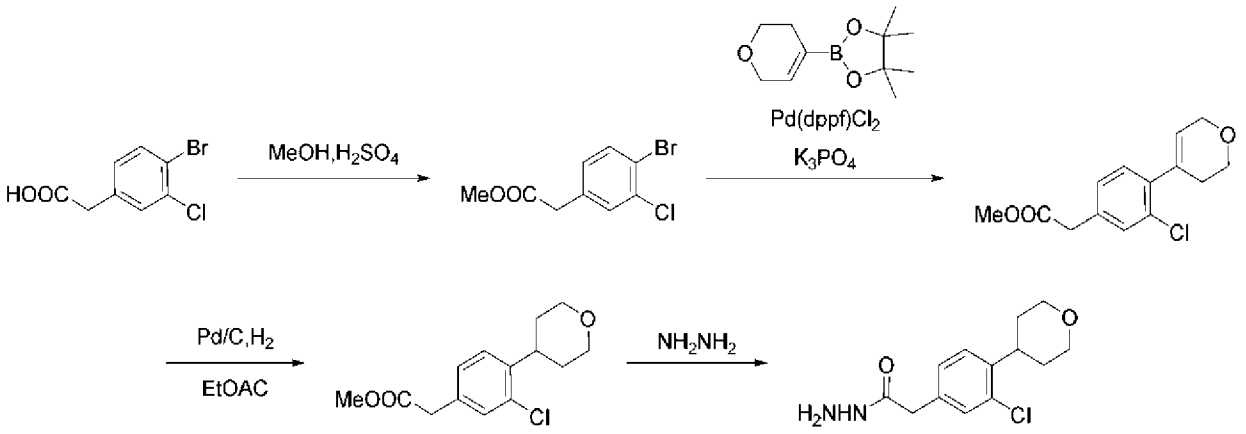
【0498】 **步驟4：2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯：**向2-(1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(50 mg，0.35 mmol)於EtOAc/DMF (1mL/0.2 mL)之混合物中之溶液中添加TsOH (7 mg，35 umol)且將反應物在60℃下加熱隔夜。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(36 mg，72%)。LCMS m/z = 225.1 $[M+H]^+$。

【0499】 **步驟5：2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯：**在0℃下向2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(200 mg，0.89 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M於THF中，1 mL)且將反應物攪拌30 min。添加CH_3I (253 mg，1.8 mmol，2.0當量)且使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h。濃縮混合物且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯(60 mg，28%)。LCMS m/z = 229.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.02 (dp, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.15 - 1.92 (m, 4H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)

【0500】 **步驟6：2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸：**向2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯(40 mg，0.16 mmol)

於MeOH (1 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (8 mg，0.2 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後在減壓下移除溶劑。殘餘物用水(1 mL)稀釋且用1M HCl酸化至pH約5。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸(37 mg，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 224.9 $[M+H]^+$。

【0501】 合成2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼



【0502】 步驟1：2-(4-溴-3-氯苯基)乙酸甲酯：向2-(4-溴-3-氯苯基)乙酸(100 mg，0.4 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (2滴)且將反應物在回流下加熱隔夜。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(4-溴-3-氯苯基)乙酸甲酯(90 mg，87%)。

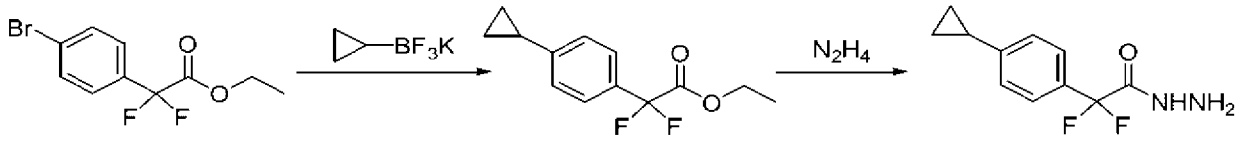
【0503】 步驟2：2-(3-氯-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯：向2-(4-溴-3-氯苯基)乙酸甲酯(200 mg，0.8 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷及水(5 mL/1 mL)之混合物中之溶液中在N_2氛圍下添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(191 mg，0.9 mmol，1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg，0.04 mmol，0.05當量)及K_3PO_4 (483 mg，2.3 mmol，3.0當量)。將混合物在90℃下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且

用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 10:1至5:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(3-氯-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯(120 mg，59 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 5.74 (tt, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (tdd, J = 5.4, 4.4, 2.6 Hz, 2H)

【0504】 **步驟3：2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯：**向2-(3-氯-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯(50 mg，0.2 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加5% Rh/C (5 mg)。將混合物在H_2氛圍下在室溫下攪拌5 h，隨後催化劑藉由經矽藻土過濾移除。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯(40 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.37 - 1.20 (m, 1H)。

【0505】 **步驟4：2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼：**向2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸甲酯(400 mg，0.15 mmol，1.0當量)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(22 mg，0.5 mmol，3.0當量)。將混合物在70℃下加熱隔夜，在減壓下移除溶劑，得到呈黃色固體之2-(3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼(35 mg，88%)。LCMS m/z =269.2 $[M+H]^+$。

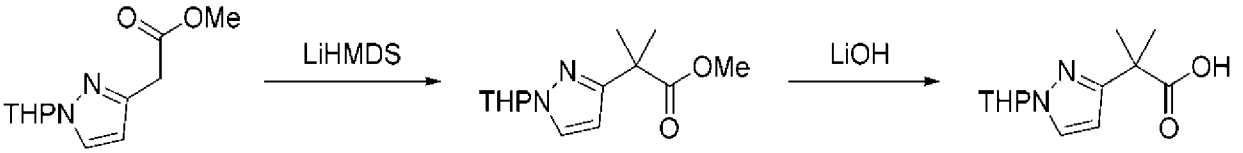
【0506】 **合成2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙醯肼**



【0507】 **步驟1：2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯：**在N_2氛圍下向2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(50 mg，0.18 mmol，1.0當量)於甲苯及水(3 mL/1 mL)中之混合物中之溶液中添加環丙基三氟硼酸鉀(29 mg，0.2 mmol，1.1當量)、三環己基膦(2 mg，7 umol, 0.04當量)、$Pd(OAc)_2$ (0.8 mg，3.5 umol, 0.02當量)及K_2CO_3 (50 mg，0.36 mmol，2.0當量)。將反應物在90℃下加熱隔夜，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (25 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(26 mg，50 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (m, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 2H)。

【0508】 **步驟2：2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙醯肼：**向2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(25 mg，0.1 mmol，1.0當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(5滴)。將所得混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH (10/1, 25 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-環丙基苯基)-2,2-二氟乙醯肼(10 mg，43 %)。LCMS m/z = 227.1 $[M+H]^+$。

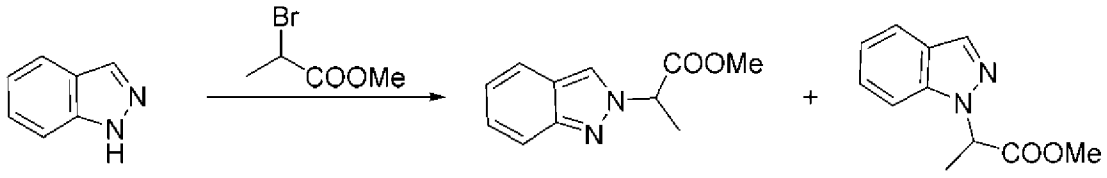
【0509】 **合成2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸**



【0510】 **步驟1：2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯：**向2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(200 mg，0.9 mmol)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M於THF中，1.8 mL，1.78 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，隨後添加CH_3I (319 mg，2.2 mmol，2.5當量)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯(120 mg，53%)。LCMS m/z = 253.1 $[M+H]^+$。

【0511】 **步驟2：2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸：**向2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸甲酯(80 mg，0.3 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (16 mg，0.4 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後在減壓下移除溶劑。殘餘物用水(1 mL)稀釋且用1M HCl酸化至pH約5。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之2-甲基-2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙酸(75 mg，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 225.4 $[M+H]^+$。

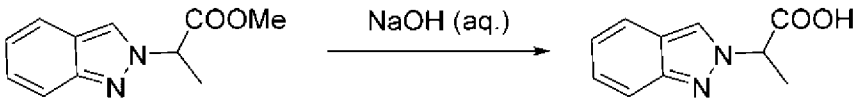
【0512】 **合成2-(2H-吲唑-2-基)丙酸甲酯(A-0910-1)及2-(1H-吲唑-1-基)丙酸甲酯**



【0513】 **步驟1：2-(2H-吲唑-2-基)丙酸甲酯(A-0910-1)及2-(1H-吲唑-1-基)丙酸甲酯：**向吲唑(1.0 g，8.46 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中在0℃下添加NaH (204 mg，8.46 mg)。將混合物攪拌30 min，隨後添加2-溴丙酸甲酯(1.69 g，9.32 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。將

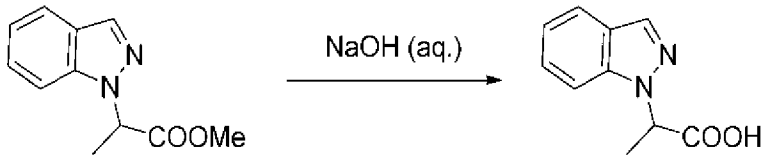
反應物用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 5/1至2/1)純化，得到呈無色油狀物之2-(1H-吲唑-1-基)丙酸甲酯(861 mg，46%)，作為第一溶離區位異構物。LCMS m/z = 256.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。進一步溶離得到呈無色油狀物之2-(2H-吲唑-2-基)丙酸甲酯(327 mg，17%)。LCMS m/z = 256.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0514】 合成2-(2H-吲唑-2-基)丙酸



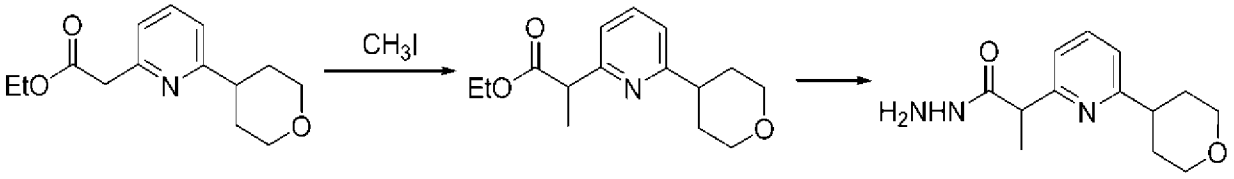
【0515】 步驟1：2-(2H-吲唑-2-基)丙酸：向2-(2H-吲唑-2-基)丙酸甲酯(300 mg，1.37 mmol)於THF (2.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (4.0 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(2H-吲唑-2-基)丙酸(247 mg，95%)。LCMS m/z = 389.2 $[M+H]^+$。

【0516】 合成2-(1H-吲唑-1-基)丙酸



【0517】 **步驟1：2-(1H-吲唑-1-基)丙酸：**向2-(1H-吲唑-1-基)丙酸甲酯(400 mg，1.83 mmol)及於THF (2.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (6.0 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(1H-吲唑-1-基)丙酸(324 mg，93%)。LCMS m/z = 389.2 $[M+H]^+$。

【0518】 **合成2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙烷醯肼**

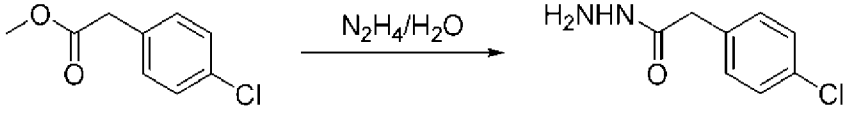


【0519】 **步驟1：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙酸乙酯：**向2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(200 mg，0.8 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中在0℃下添加LiHMDS(0.96 mL，1 M於THF中)。在攪拌20 min之後，添加CH_3I (150 mg，1.04 mmol)且將反應物攪拌3小時。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈無色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(56 mg，27 %)。LCMS m/z = 264.1 $[M+H]^+$。

【0520】 **步驟2：2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙烷醯肼：**向2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(50 mg，0.19 mmol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加98%水合肼(4滴)。將所得混合物在室溫下

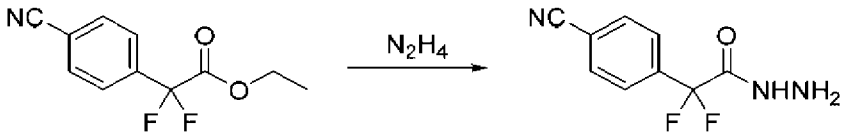
攪拌2 h，隨後在室溫下濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)丙烷醯肼(54 mg，定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 11.1, 3.3 Hz, 2H), 3.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 11.3, 8.5, 5.7 Hz, 4H), 2.88 (ddd, J = 15.6, 9.2, 6.8 Hz, 1H), 1.74 (h, J = 4.1 Hz, 4H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0521】 **合成2-(4-氯苯基)乙醯肼**



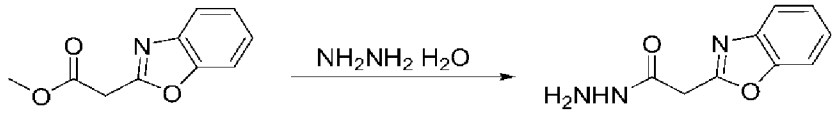
【0522】 **步驟1：2-(4-氯苯基)乙醯肼**：向2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(500 mg，2.7 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.5 mL)且將反應物在70℃下加熱30 min。所形成之固體沈澱物藉由過濾收集且用冷MeOH洗滌，得到呈白色固體之2-(4-氯苯基)乙醯肼(363 mg，73%產率)。LCMS m/z = 185.1 [M+H]$^+$。

【0523】 **合成2-(4-氰基苯基)-2,2-二氟乙醯肼**



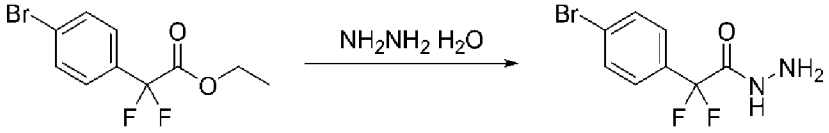
【0524】 **步驟1：2-(4-氰基苯基)-2,2-二氟乙醯肼**：向2-(4-氰基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(500 mg，2.22 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加98%水合肼(2 mL)且將反應物在室溫下攪拌20 min。將混合物在真空下濃縮且所得殘餘物用冷MeOH濕磨，得到呈黃色固體之粗物質2-(4-氰基苯基)-2,2-二氟乙醯肼(421 mg，90%)。LCMS m/z = 212.1 [M+H]$^+$。

【0525】 **合成2-(苯并[d]噁唑-2-基)乙醯肼**



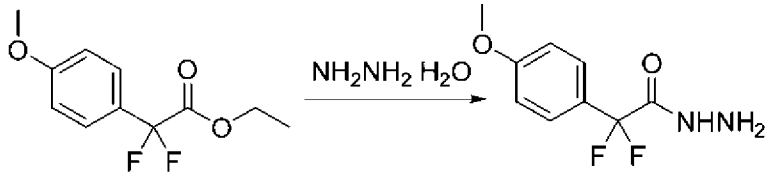
【0526】 **步驟1：2-(苯并[d]噁唑-2-基)乙醯肼**：向2-(苯并[d]噁唑-2-基)乙酸甲酯(100 mg，0.521 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加98%水合肼(80.8 mg，1.612 mmol)且將反應物在70℃下加熱2 h。將混合物在真空下濃縮且所得殘餘物用冷MeOH濕磨，得到呈白色固體之2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(90 mg，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.43 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H)。

【0527】 **合成2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼**



【0528】 **步驟1：2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼**：向2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(150 mg，0.537 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加98%水合肼(80.8mg，1.612 mmol)且將反應物在室溫下攪拌30 min。將混合物在真空下濃縮且所得用冷MeOH濕磨，得到呈白色固體之2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(120 mg，86%)。LCMS *m/z* = 264.7 $[M+H]^+$。

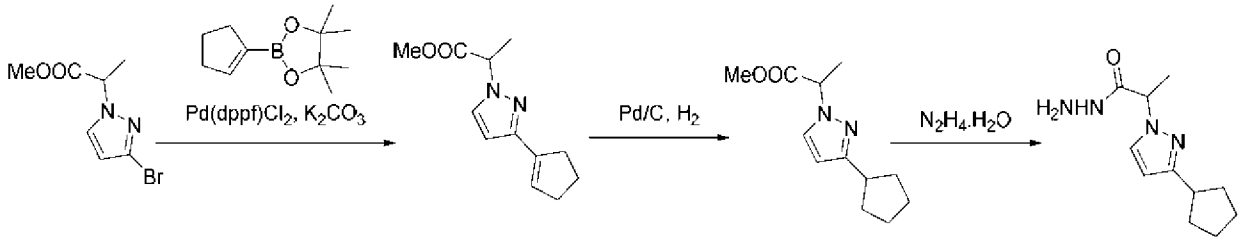
【0529】 **合成2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙醯肼**



【0530】 **步驟1：2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙醯肼**：向2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(200 mg，0.434 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加98%水合肼(65.3 mg，1.303 mmol)且將反應物在室溫下攪拌30 min。將混合物在真空下濃縮且所得殘餘物用冷MeOH濕磨，得到呈白色

固體之2,2-二氟-2-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(160 mg，85%)。LCMS *m/z* = 216.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)。

【0531】 合成2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙烷醯肼



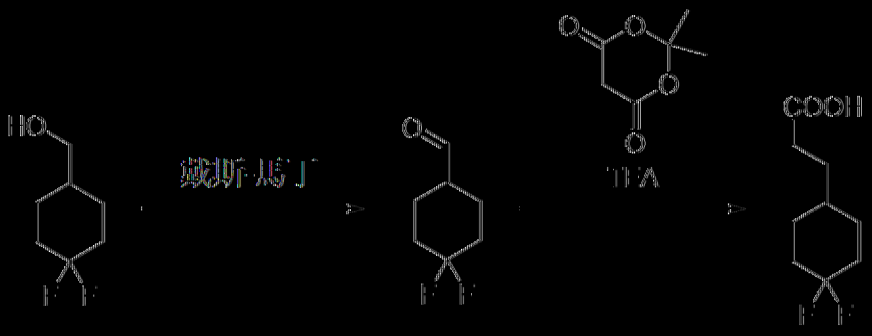
【0532】 步驟1：2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯： 在N_2氛圍下向2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(1 g，4.3 mmol)於二噁烷及水(10 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.25 g，6.5 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (629 mg，0.86 mmol)及K_2CO_3 (1.78 g，12.9 mmol)。將反應物在110℃下加熱8 h，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/ EtOAc = 5 / 1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(793 mg，84 %)。LCMS m/z = 221.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 5.14 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.77 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0533】 步驟2：2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯： 向2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(300 mg，1.36 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將反應物在H_2下攪拌隔夜，隨

後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除。濃縮濾液，得到呈黑色油狀物之2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(304 mg，定量)。LCMS m/z = 223.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 6H)。

[0534] 步驟3：2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙烷醛肟：向2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(130 mg，0.58 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(1 mL)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。將混合物在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙烷醛肟(100 mg，85%)。LCMS m/z = 232.2 [M+H]+。

[0535] 合成3-(4,4-二氟環己基)丙酸

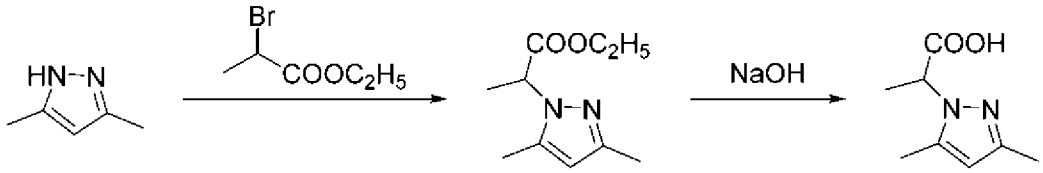


[0536] 步驟1：4,4-二氟環己烷-1-甲醛：在0℃下向(4,4-二氟環己基)甲醇(0.5 g，3.33 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(1.55 g，3.66 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌14 h，隨後用$Na_2S_2O_4$水溶液淬滅且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併有機物用水及鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之4,4-二氟環己烷-1-甲醛(200 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.67 (s, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.72(m, 4H)。

[0537] 步驟2：3-(4,4-二氟環己基)丙酸：將TEA (2.68 g，26.5

mmol)及甲酸(3.0 g，65 mmol)之混合物在0℃下攪拌10 min。添加4,4-二氟環己烷-1-甲醛(370 mg，2.5 mmol)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(360 mg，2.5 mmol)且將反應物在110℃下加熱5 h。使反應物用NaOH水溶液呈鹼性(pH ~ 10)且用MTBE (30 mL × 2)萃取。收集水相且用2 M HCl酸化至pH值為約1，隨後用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之3-(4,4-二氟環己基)丙酸(200 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.84 - 1.56 (m, 6H), 1.47-1.19 (m, 3H)。

【0538】 **合成2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸**

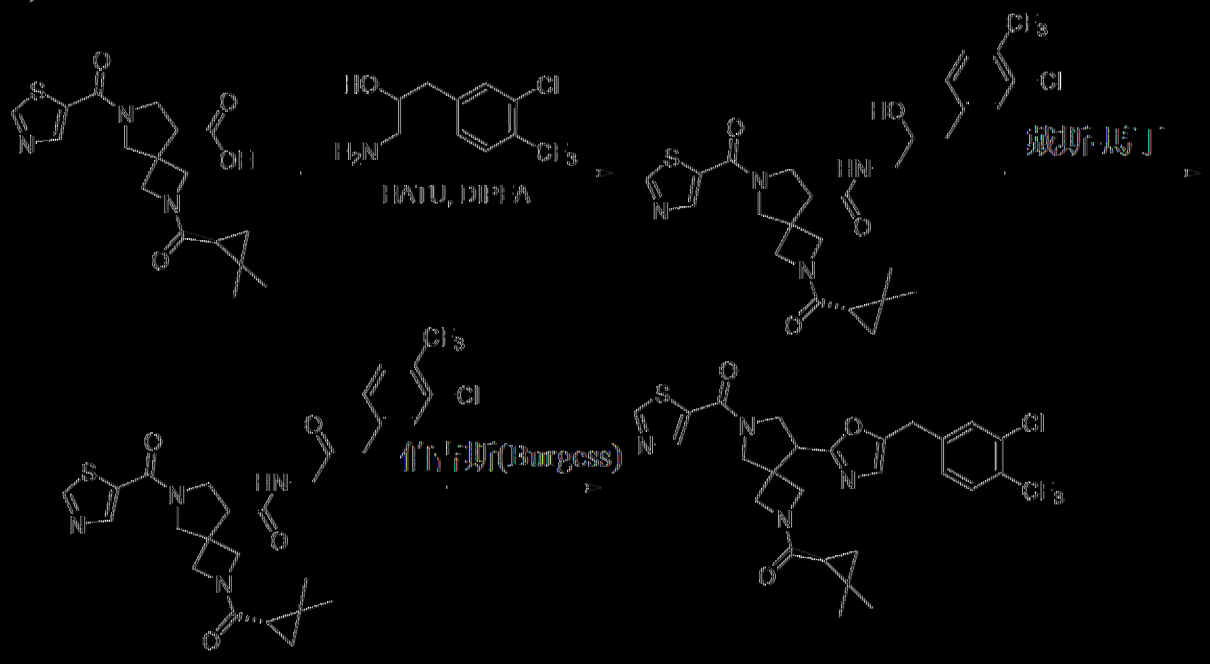


【0539】 **步驟1：2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯：**在0℃下向3,5-二甲基-1H-吡唑(500 mg，5.20 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加NaH (250 mg，6.24 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌30min，隨後添加2-溴丙酸乙酯(1.22 g，6.76 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (60 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(600 mg，59%)。LCMS *m/z* = 196.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 5.80 (s, 1H), 5.08 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.07 (ddp, J = 13.7, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0540】 **步驟2：2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(500 mg，2.55 mmol)於MeOH及水(0.8 mL/0.2

mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (306 mg，7.65 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相管柱(65%乙腈/水)純化，得到呈黃色油狀物之2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(300 mg，70 %)。LCMS：*m/z* = 168.9 [M+H]+。

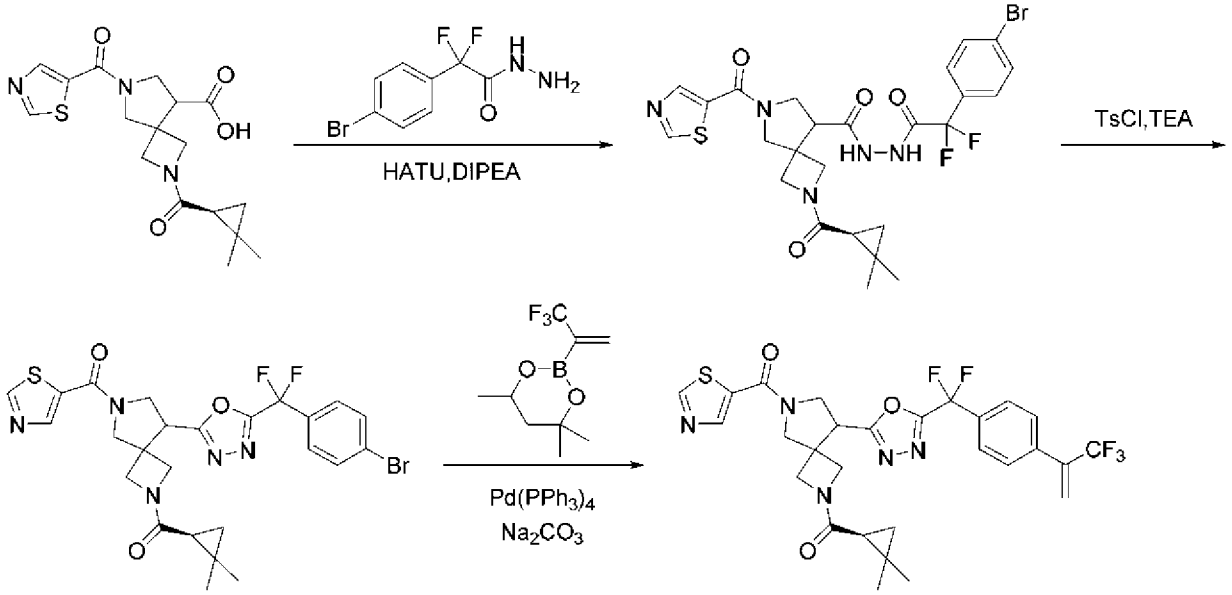
[0541] 合成(8-(5-(3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-201)



[0542] 根據針對I-48所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(8-(5-(3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)噁唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮自2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS *m/z* = 579.0 [M+H]+；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (s,

1H), 6.96 (s, 1H), 4.48 - 3.82 (m, 11H), 1.41 (s, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 5H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.73 (s, 1H)。

【0543】 合成(8-(5-(二氟(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-198)



【0544】 步驟1：N'-(2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基) -6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：向2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(450 mg，1.24 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (706 mg，1.86 mmol)及DIPEA (880 mg，3.71 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼(176 mg，1.86 mmol)且將反應物攪拌隔夜。將反應物用水(10 mL)淬滅且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 30/1)純化，得到呈白色固體之N'-(2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(280 mg，37%)。

LCMS *m/z* = 610.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22 - 3.72 (m, 8H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 6H), 0.89 - 0.82 (m, 1H), 0.76 - 0.63 (m, 1H)。

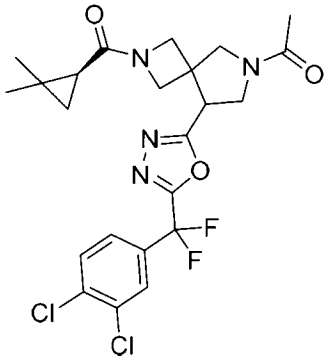
【0545】 **步驟2：(8-(5-((4-溴苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：向N'-(2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(200 mg，0.33 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (100 mg，0.99 mmol)及TsCl (189 mg，0.99 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 60/1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((4-溴苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(130 mg，66%)。LCMS *m/z* = 592.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 4.50 - 3.98 (m, 9H), 1.47 - 1.30 (m, 2H), 1.23 - 1.06 (m, 6H), 0.83 - 0.71 (m, 1H)。

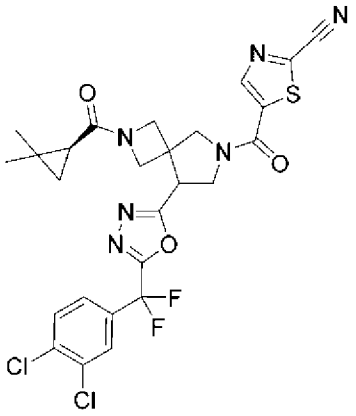
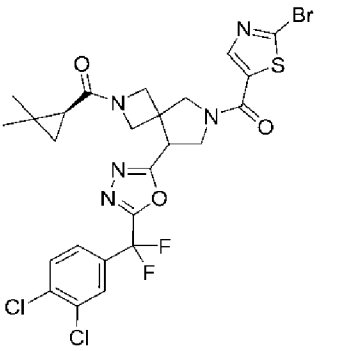
【0546】 **步驟3：(8-(5-(二氟(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-198)**：向(8-(5-((4-溴苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(110 mg，0.19 mmol)、4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼𠰏(64 mg，0.29 mmol)及Na_2CO_3 (60 mg，0.57 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (23 mg，0.02 mmol)。將反應混合物在110℃下加熱2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-(二氟(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(37 mg，32%)。LCMS *m/z* = 608.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 4H), 6.09 (d, *J* = 33.0 Hz, 2H), 4.58 - 3.92 (m, 9H), 1.33 - 0.97 (m, 8H), 0.81 - 0.71 (m, 1H)。

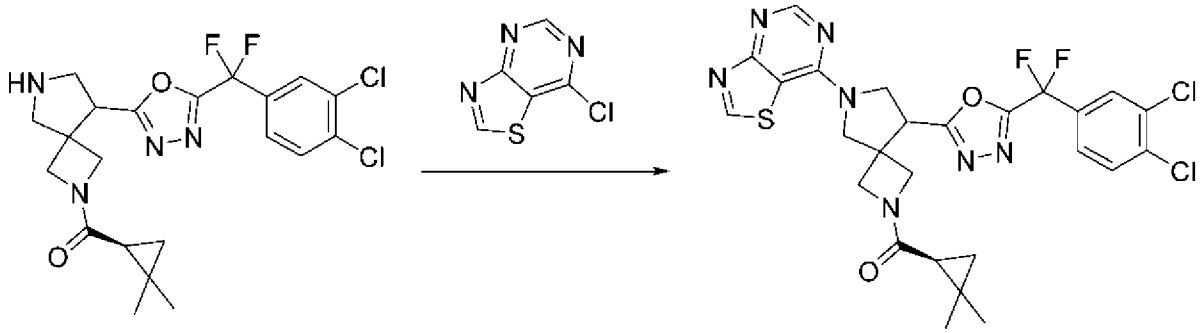
【0547】 **表19**：根據針對**I-43**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**19**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮合成。

表19：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-200		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 4.71 - 3.74 (m, 10H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.46 - 1.23 (m, 1H), 1.20 - 0.96 (m, 6H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。	*m/z* = 513.1 $[M+H]^+$

I-185		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (dd, J = 17.6, 2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.11 (m, 5H), 4.02 - 3.83 (m, 4H), 1.30 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (s, 1H)。	m/z = 607.2 $[M+H]^+$
I-199		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 5H), 4.02 - 3.82 (m, 4H), 1.30 (m, 1H), 1.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.85 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 0.72 - 0.64 (m, 1H)。	m/z = 660.05 662.05 $[M+H]^+$

【0548】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(I-192)

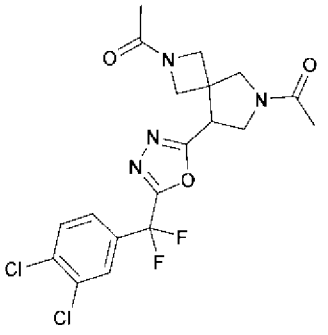


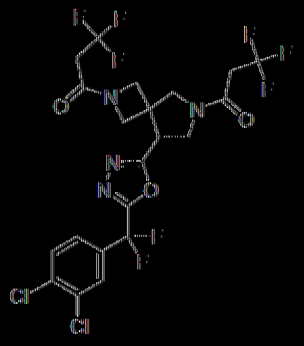
【0549】 步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮： 向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(57 mg，0.12 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (38 mg，0.36 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(20 mg，0.10 mmol)且繼續攪拌隔夜。反應物經由矽藻土過濾且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(5.6 mg，7.6%)。LCMS *m/z* = 606.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.41 - 3.87 (m, 9H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 22.9 Hz, 2H), 0.85 (s, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 1H)。

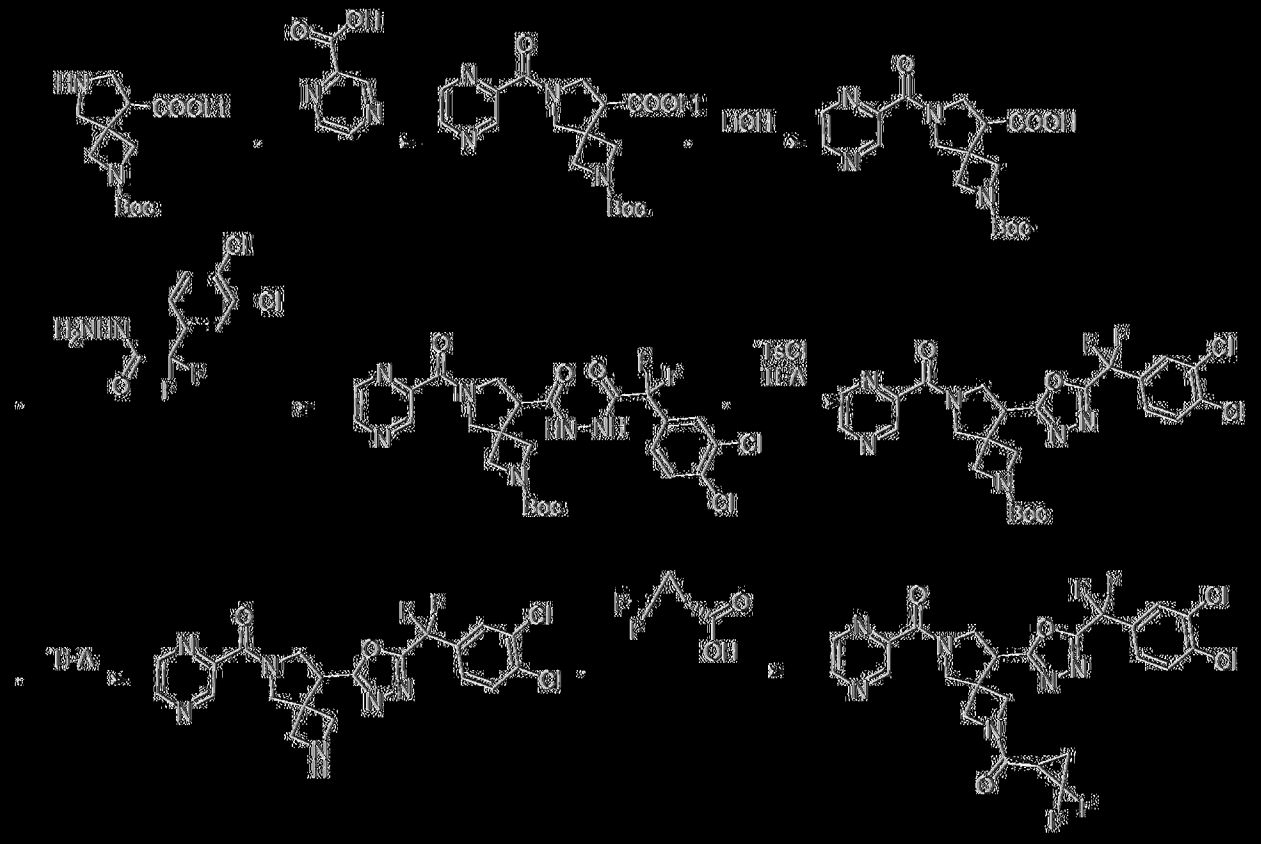
【0550】 **表20**：根據針對**I-205**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**20**中所列之化合物由2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑合成。

表20：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-204		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.38 - 3.76 (m, 9H), 2.08 (s, 3H), 1.83 (dd, *J* = 20.8, 5.8 Hz, 3H)。	*m/z* = 459.1 $[M+H]^+$

I-203		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*4) δ 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43 – 4.23 (m, 2H), 4.20 – 3.83 (m, 7H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 2H)。	*m/z* = 593.1 $[M+H]^+$

[0551] 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((*R*)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啶-2-基)甲酮(I-176)



[0552] 步驟1：6-(吡啶-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2 g，7 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加吡啶-2-甲酸(956 mg，7.7 mmol)、EDCI (2 g，10.5 mmol)、HOBt (1.4 g，10.5 mmol)及DIPEA (2.7 g，21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30

mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2 g，74%)。LCMS m/z = 335.1 $[M - 56 + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.25 - 9.15 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 4.30 - 3.77 (m, 10H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.32 - 1.22 (m, 3H)。

【0553】 **步驟2：2-(三級丁氧基羰基)-6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(2 g，5.1 mmol)於THF及水(5mL/1mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(642 mg，15.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h，隨後濃縮且藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之2-(三級丁氧基羰基)-6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(830 mg，45%)。LCMS m/z = 362.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 - 8.93 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.44 (s, 1H),4.23 - 3.51 (m, 8H), 3.15 - 3.06 (m, 1H),1.40 (s, 9H)。

【0554】 **步驟3：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(三級丁氧基羰基)-6-(吡咁-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(780 mg，2.2 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(617 mg，2.42 mmol)、EDCI (633 mg，3.3 mmol)、HOBt (446 mg，3.3 mmol)及DIPEA (853 mg，6.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離

劑：DCM:MeOH=20:1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(163 mg，13%)。LCMS m/z = 543.0 $[M-56+H]^+$。

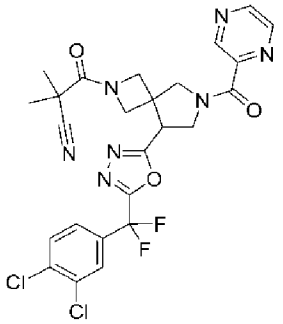
【0555】 **步驟4：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(163 mg，0.27 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TsCl (154 mg，0.81 mmol)及TEA (82 mg，0.81 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：EtOAc :石油醚= 2 : 1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(159 mg，90%)。LCMS m/z = 525.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 - 8.64 (m, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 4.38 - 3.83 (m, 9H), 1.45 - 1.39 (m, 9H)。

【0556】 **步驟5：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啉-2-基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(95 mg，0.16 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌3 h，隨後濃縮，得到呈黃色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啉-2-基)甲酮(152 mg，>99%)。LCMS *m/z* = 481.0 $[M+H]^+$。

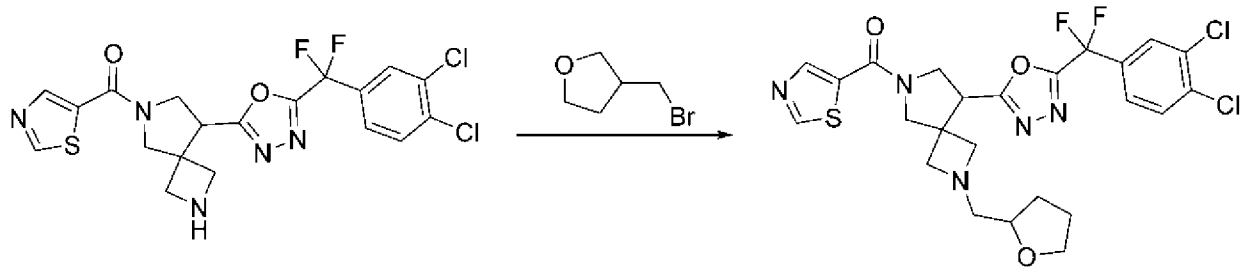
【0557】 **步驟6：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啉-2-基)甲酮**：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(22 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (91 mg，0.24 mmol)及DIPEA (62 mg，0.48 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基) (吡啉-2-基)甲酮(152 mg，0.16 mmol)且將反應物再攪拌3 h。將反應物用水(20 mL)淬滅且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啉-2-基)甲酮(25 mg，26%)。LCMS *m/z* = 585.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 - 8.56 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.47(m, 1H), 4.48 - 3.87 (m, 10H), 2.21 - 2.13 (m, 2H)。

【0558】 **表21**：根據針對**I-176**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**21**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(吡啉-2-基)甲酮合成。

表21：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-175		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 4.71 - 4.38 (m, 2H), 4.27 - 3.88 (m, 7H), 1.50 - 1.34 (m, 6H)。	m/z = 576.2 $[M+H]^+$

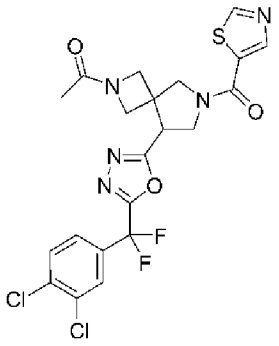
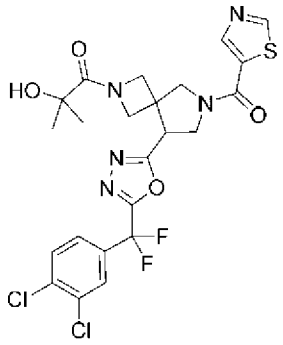
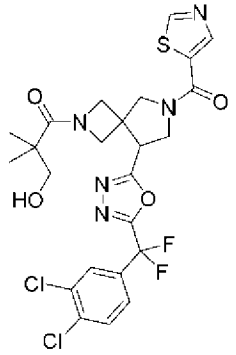
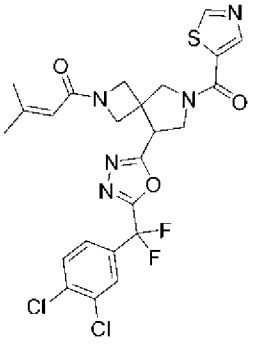
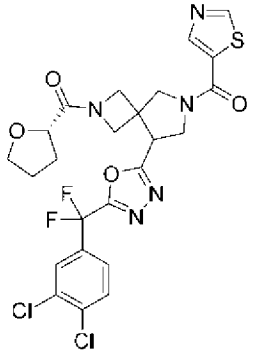
【0559】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-182)**

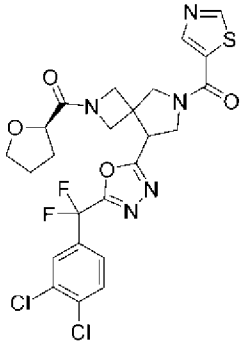


【0560】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：**向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(50 mg，0.1 mmol)於DMA (2 mL)中之溶液中添加3-(溴甲基)四氫呋喃(18 mg，0.11 mmol)及K_2CO_3 (28 mg，0.2 mmol)。將所得混合物在80℃下加熱5 h，隨後冷卻至室溫，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈無色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(4 mg，7 %)。LCMS m/z = 570.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.40 - 3.55 (m, 12H), 2.90 (s, 2H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.52 (s, 1H)。

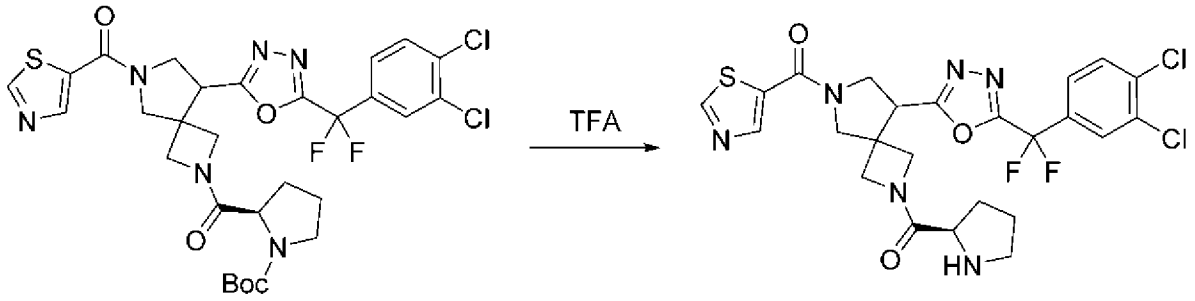
【0561】 **表22**：根據針對**I-58**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**22**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮合成。

表22：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-196		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 4H), 4.20 - 3.94 (m, 5H), 1.83 (dd, *J* = 19.8, 6.4 Hz, 3H)。	*m/z* = 528.1 $[M+H]^+$
I-178		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.4- 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 4.53 - 3.89 (m, 9H), 1.36 (s, 6H)。	*m/z* = 572.1 $[M+H]^+$
I-189		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 - 3.81 (m, 9H), 3.47 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H)。	m/z = 586.1 $[M+H]^+$
I-190		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.38 - 3.79 (m, 9H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。	*m/z* = 568.2 $[M+H]^+$
I-164		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.64 - 3.66 (m, 12H), 1.90 (s, 4H)。	m/z = 584.1 $[M+H]^+$

I-157		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.41 - 3.79 (m, 12H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.88 (s, 2H)。	*m/z* = 584.1 $[M+H]^+$

【0562】 **合成2-(2-(D-脯胺醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(I-169)**



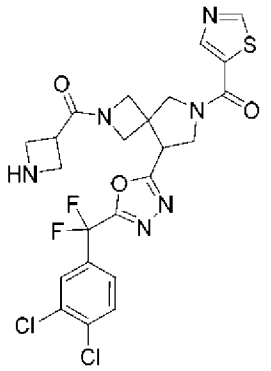
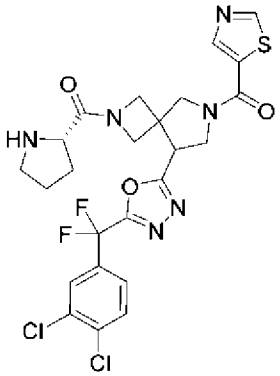
【0563】 根據針對**I-58**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(2R)-2-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羰基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮合成。LCMS *m/z* = 583.0 $[M-100]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 4.43 - 3.80 (m, 11H), 3.43 (d, *J* = 36.0 Hz, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 9H)。

【0564】 **步驟1：2-(2-(D-脯胺醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑：**向(2R)-2-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羰基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.06 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。將反應混合物在室溫下攪

拌1 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之2-(2-(D-脯胺醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(16 mg，46%)。LCMS *m/z* = 583.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 4.53 - 4.00 (m, 10H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.46 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 1.66 (m, 3H)。

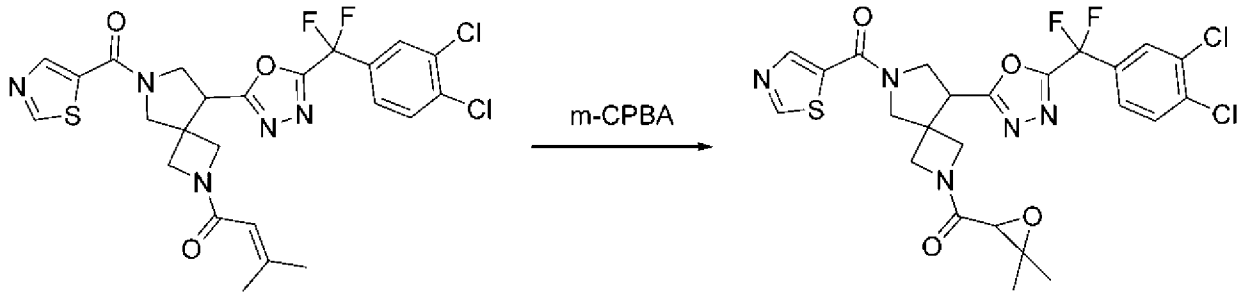
【0565】 **表23**：根據針對**I-169**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**23**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮合成。

表23：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-173		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 4.44 - 3.94 (m, 13H), 3.79 - 3.57 (m, 1H)。	*m/z* = 569.1 $[M+H]^+$
I-169		H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 4.53 - 4.03 (m, 11H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 3H)。	*m/z* = 583.2 $[M+H]^+$

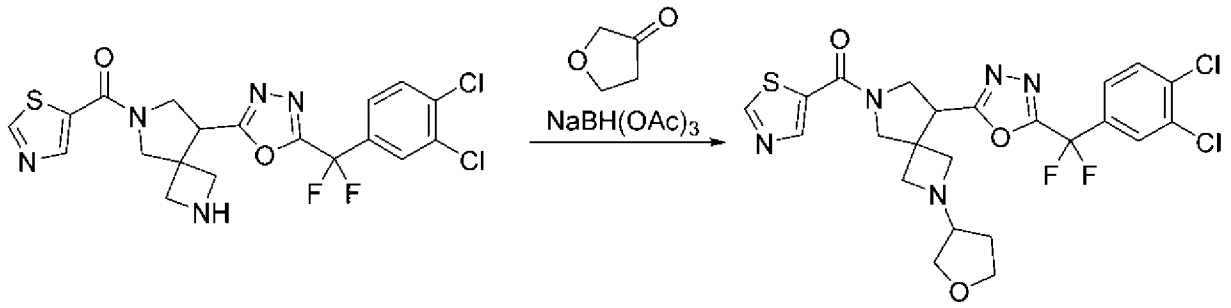
【0566】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-**

2-(3,3-二甲基環氧乙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-179)



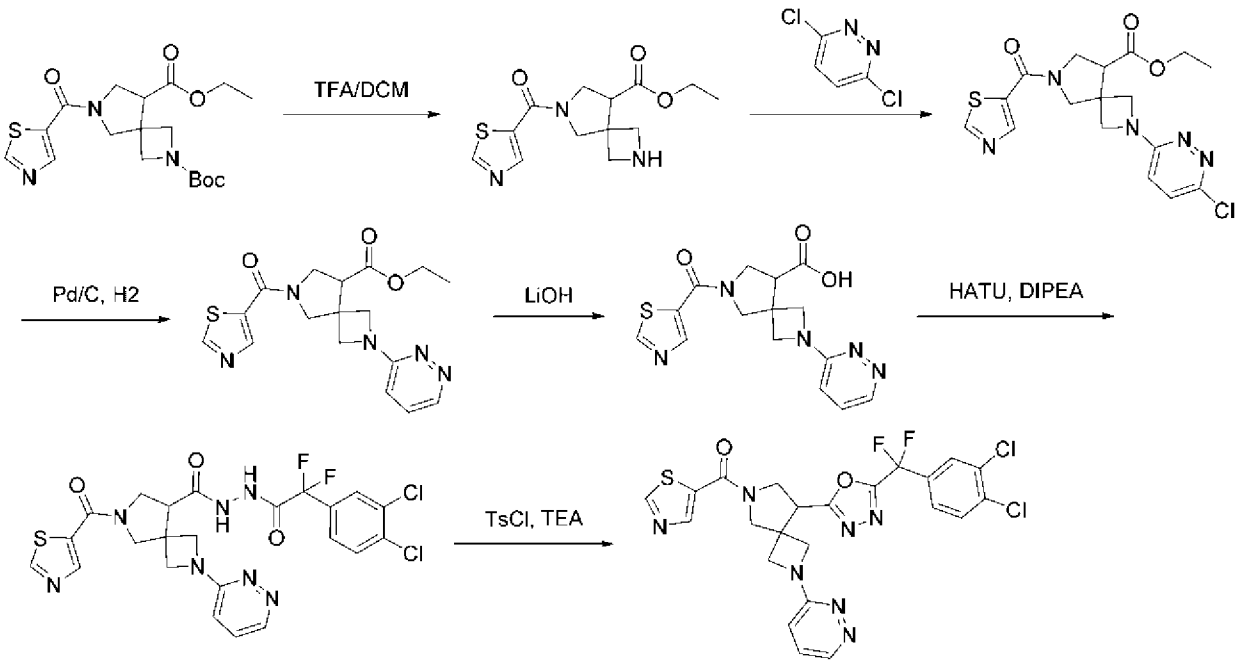
【0567】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3,3-二甲基環氧乙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**：向1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮(80.0 mg，0.141 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加m-CPBA (61 mg，0.352 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (70 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3,3-二甲基環氧乙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(7.0 mg，8.5%)。LCMS m/z = 584.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.66 - 3.86 (m, 10H), 1.41 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H)。

【0568】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-154)**



【0569】 步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(80 mg，0.16 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加二氫呋喃-3(2H)-酮(41 mg，0.48 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (68 mg，0.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(27 mg，29 %)。LCMS m/z = 556.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 4.28 - 3.18 (m, 15H),1.91 - 1.72 (m, 1H)。

【0570】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嗒吡-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-187)



【0571】 **步驟1：6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(300 mg，0.76 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h隨後溶劑在減壓下移除，得到6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(224 mg，100%)，其用於下一步驟中。

【0572】 **步驟2：2-(6-氯嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(224 mg，0.75 mmol)於MeCN (3 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(239 mg，2.25 mmol)及7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(113 mg，0.75 mmol)。將混合物在回流下加熱6 h，隨後濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之2-(6-氯嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(300 mg，97%)。LCMS *m/z* = 408 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 4.25 - 3.96

(m, 8H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 3H)。

【0573】 **步驟3：2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向2-(6-氯嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(300 mg，0.74 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (150 mg)。將反應混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌14 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(150 mg，55%產率)。LCMS *m/z* = 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ8.92 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.34 - 3.90 (m, 11H), 3.31 (s, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 3H)。

【0574】 **步驟4：2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸**：向2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(100 mg，0.27 mmol)於THF、水及EtOH (4 mL/1 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (23 mg，0.54 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (40 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(40 mg，43%)。LCMS *m/z* = 346.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4)) δ 9.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 4.41 - 3.86 (m, 8H), 3.50 - 3.38 (m, 1H)。

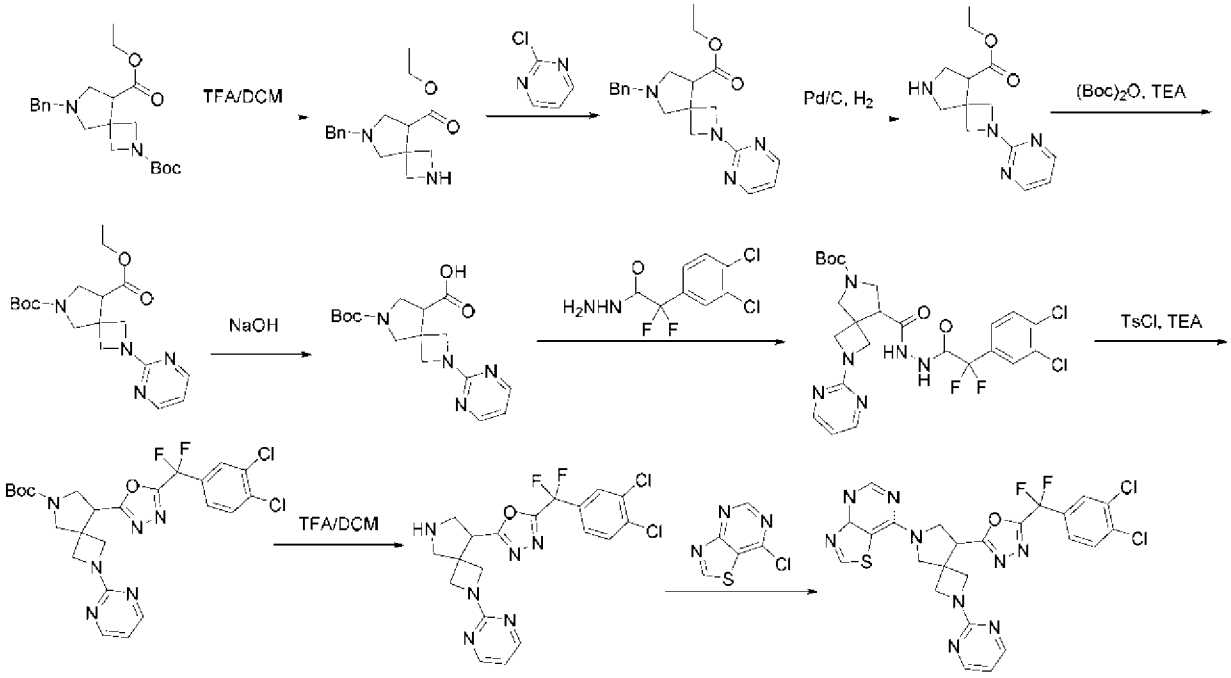
【0575】 **步驟5：N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嗒咿-3-**

基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼：向2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(20 mg，0.06 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (23 mg，0.06 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(15 mg，0.06 mmol)及DIPEA (23 mg，0.18 mmol)且將反應物再攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 20 : 1)純化，得到呈白色固體之N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(15 mg，44%)。LCMS *m/z* = 582 $[M+H]^+$。

【0576】 **步驟6：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嗒咿-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-187)：**向N'-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(嗒咿-3-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(10 mg，0.02 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (10 mg，0.1 mmol)及TsCl (11 mg，0.06 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嗒咿-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮**I-187** (7 mg，78%)。LCMS *m/z* = 564.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.43 - 4.17 (m,

6H), 4.15 - 4.02 (m, 3H)。

【0577】 合成2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(I-183)



【0578】 步驟1：6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(3.1 g，8.27 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (2.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後在真空下移除溶劑，得到6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.27 g，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 275.2 $[M+H]^+$。

【0579】 步驟2：6-苯甲基-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.27 g，8 mmol)於MeCN (12 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (2.5 g，2.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-氯嘧啶(1 g，9 mmol)且將反應物攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之6-苯甲基-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.15 g，77%)，其

未經純化即使用。LCMS *m/z* = 353.2 $[M+H]^+$。

【0580】 **步驟3：2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-苯甲基-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(300 mg，0.85 mmol)於EtOAc (3 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (120 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下攪拌36 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(220 mg，98%)。LCMS *m/z* = 263.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 3H)。

【0581】 **步驟4：2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯：**向2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(220 mg，0.84 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TEA (127 mg，1.26 mmol)及$(Boc)_2O$ (219 mg，1.01 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(240 mg，80%)。LCMS *m/z* = 362.8 $[M+H]^+$。

【0582】 **步驟5：6-(三級丁氧基羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(240 mg，0.66 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加2M NaOH (2 mL)。將反應物在40℃下加熱1 h，隨後用水(20 mL)稀釋且

用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用2 M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(三級丁氧基羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(110 mg，50%)。LCMS *m/z* = 335.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

【0583】 **步驟6：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向6-(三級丁氧基羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(110 mg，0.33 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (125 mg，0.33mmol)及DIPEA (128 mg，0.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(84 mg，0.33mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg，95%)。LCMS *m/z* = 570.8 $[M+H]^+$。

【0584】 **步驟7：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg，0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液

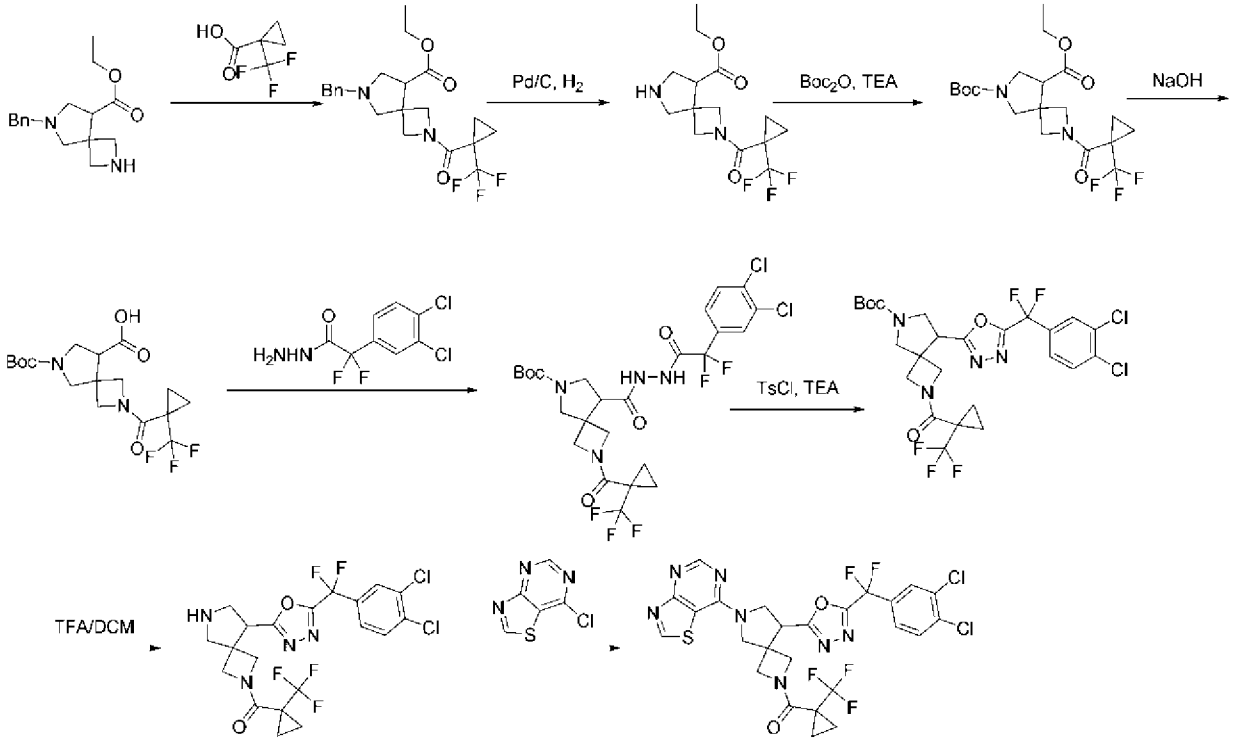
中添加TEA (162 mg，1.6mmol)及TsCl (180 mg，0.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(97 mg，55%)。LCMS *m/z* = 552.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.92 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0585】 **步驟8：2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(90 mg，0.16 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌3 h。在真空下移除溶劑，得到2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(74 mg，100 %)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 452.8 $[M+H]^+$。

【0586】 **步驟9：2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑：**向2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(74 mg，0.16 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (52 mg，0.49 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(27 mg，0.16 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後經

由矽藻土過濾且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(22 mg，23%)。LCMS *m/z* = 588.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 7H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H)。

【0587】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(I-181)



【0588】 步驟1：6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(416 mg，2.7 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (1 g，2.7 mmol)及DIPEA (1.4 g，10.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加6-

苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(733 mg，2.7 mmol)。將反應物再攪拌2 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈黃色油狀物之6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(800 mg，73%)。LCMS *m/z* = 411.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.39 (m, 5H), 4.49 - 3.60 (m, 10H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.13 (m, 4H)。

【0589】 **步驟2：2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2 g，4.9 mmol)於EtOAc (16 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (800 mg)。將反應物在40℃下在H_2氛圍下加熱48 h，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.5 g)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 321.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.91 - 4.03 (m, 7H), 3.69 - 3.56 (m, 3H), 3.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 4H)。

【0590】 **步驟3：2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯：**向2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.6 g，4.99 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (1 g，9.98 mmol)及$(Boc)_2O$ (1.6 g，7.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌10 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘

餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(1.5 g，71%)。LCMS *m/z* = 365.1 $[M+H-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.51 - 3.83 (m, 6H), 3.77 - 3.50 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 4H)。

【0591】 **步驟4：6-(三級丁氧基羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，1.2 mmol)於THF、水及EtOH (2.0 mL/0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (96 mg，2.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用乙醚(40 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(三級丁氧基羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(410 mg，88%)。LCMS *m/z* = 337.1 $[M+H-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 4.42 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.38 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 4H)。

【0592】 **步驟5：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向6-(三級丁氧基羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(400 mg，1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (380 mg，1 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(255 mg，1 mmol)及DIPEA (387 mg，3 mmol)且將反

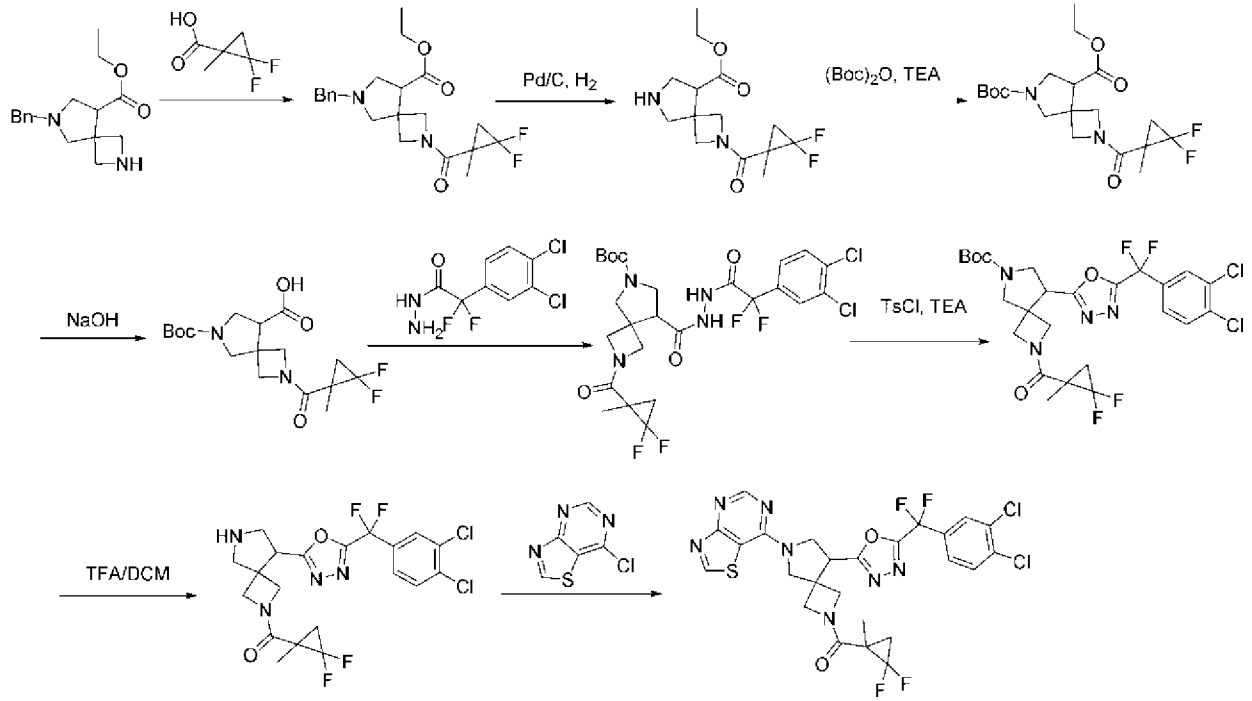
應物再攪拌3 h。反應物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(450 mg，70%)。LCMS *m/z* = 629.1 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ11.12 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.45 - 3.74 (m, 4H), 3.64 - 3.34 (m, 5H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 4H)。

【0593】 **步驟6：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.3 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TEA (152 mg，1.5 mmol)及TsCl (172 mg，0.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(190 mg，98%)。LCMS *m/z* = 554.95 $[M+H-56]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.42 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 1.47 (s, 10H), 1.23 - 1.15 (m, 4H)。

【0594】 **步驟7：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，0.13 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後在真空下移除溶劑，得到(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(41 mg，100%)，其未經純化即使用。LCMS *m/z* = 511.1 $[M+H]^+$。

【0595】 **步驟8：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮：**向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(67 mg，0.13 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(41 mg，0.39 mmol)及7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(22 mg，0.13 mmol)。將混合物在回流下加熱6 h，隨後在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮**I-181** (42 mg，49%)。LCMS *m/z* = 646.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.54 - 3.89 (m, 9H), 1.30 - 1.08 (m, 4H)。

【0596】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮(I-174)**



【0597】 **步驟1：6-苯甲基-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲酸(900 mg，6.6 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加HATU (2.5 g，6.6 mmol)及DIPEA (3.4 g，26.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.8 g，6.6 mmol)且將反應物再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 40：1)純化，得到呈黃色油狀物之6-苯甲基-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.5 g，58%)。LCMS *m/z* = 393.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 4.41 - 4.05 (m, 4H), 4.02 - 3.69 (m, 5H), 3.18 - 2.98 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (s, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 3H)。

【0598】 **步驟2：2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺**

[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向6-苯甲基-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.5 g，3.82 mmol)於EtOAc (12 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下攪拌24 h。觀測到50%轉化率，催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液。使殘餘物再溶解於EtOAc (12 mL)中且再經歷相同條件24小時。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.1 g，95%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 303.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 3H), 3.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.24 - 1.16 (m, 3H)。

【0599】 步驟3：2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯：向2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.1 g，3.64 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TEA (1 mL，7.28 mmol)及$(Boc)_2O$ (1.3 mL，5.46 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 80 : 1)純化，得到呈黃色油狀物之2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(800 mg，58%)。LCMS *m/z* = 347.1 $[M+H-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 3H), 3.99 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.34

(dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 3H)。

【0600】 **步驟4：6-(三級丁氧基羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二羧酸6-(三級丁酯)8-乙酯(750 mg，1.86 mmol)於THF、水及EtOH (2.0 mL/0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (149 mg，3.73 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之6-(三級丁氧基羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(630 mg，90%)。LCMS *m/z* = 319.1 $[M+H-56]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18 - 3.74 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 23.2, 10.0 Hz, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.40 (s,9H), 1.33 (s, 3H)。

【0601】 **步驟5：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向6-(三級丁氧基羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(200 mg，0.53 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (203 mg，0.53 mmol)及DIPEA (207 mg，1.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(136 mg，0.53 mmol)且將反應物再攪拌2 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：

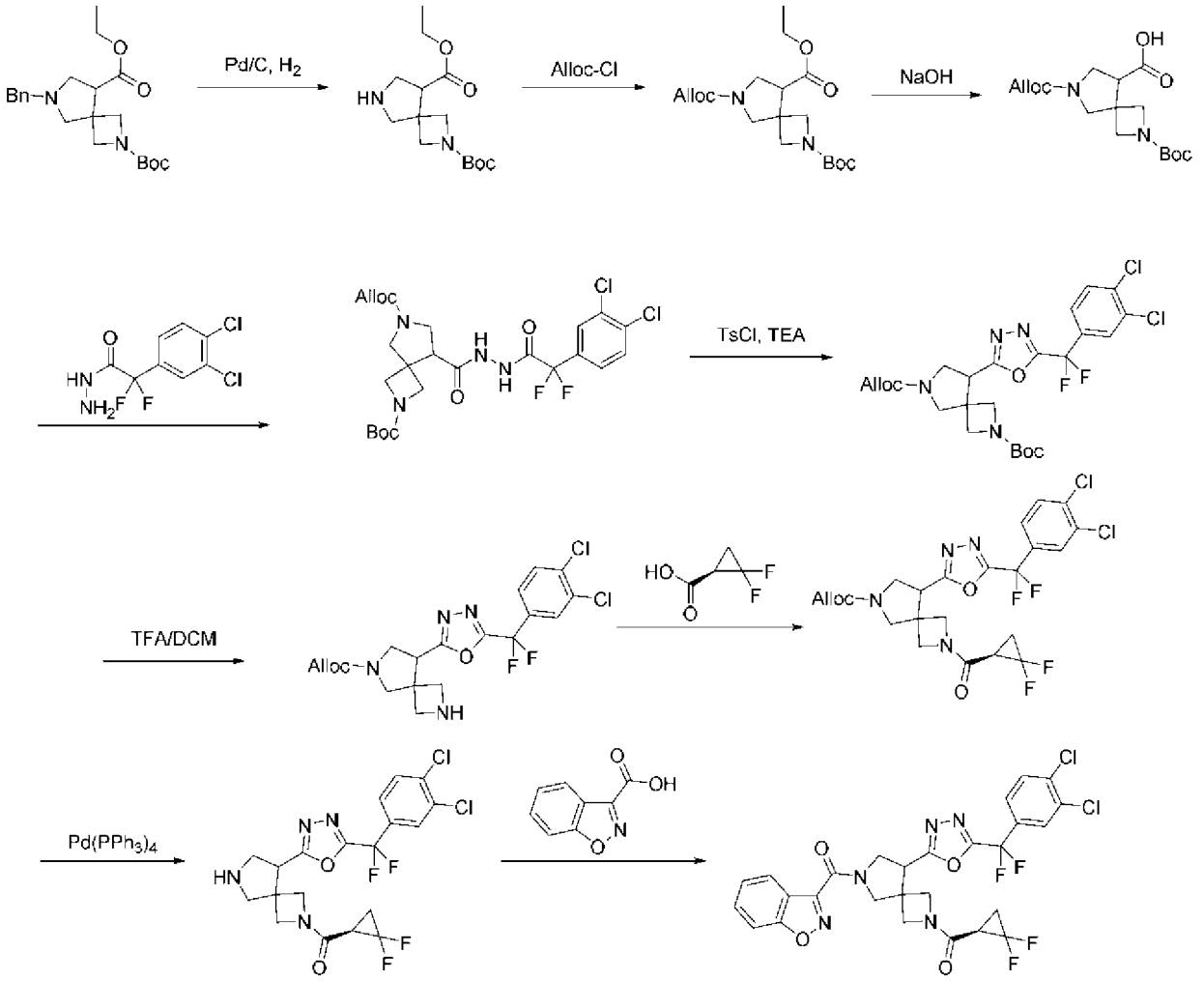
1，v/v)純化，得到呈黃色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(300 mg，92%)。LCMS *m/z* = 555.0 [M+H-56]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.39 (d, *J* = 24.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.05 - 3.65 (m, 3H), 3.53 (d, *J* = 37.4 Hz, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.29 (m, 3H)。

【0602】 **步驟6：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(280 mg，0.46 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (0.32 mL，2.29 mmol)及TsCl (262 mg，1.37 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 100：1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(240 mg，88%)。LCMS *m/z* = 537.0 [M+H-56]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.2, 5.8 Hz, 3H), 3.58 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 23.6 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.27 - 1.19 (m, 3H)。

【0603】 **步驟7：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮：** 向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(120 mg，0.2 mmol)於DCM (6mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮(100 mg，100%)，其未經純化即使用。LCMS *m/z* = 493.0 $[M+H]^+$。

【0604】 **步驟8：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮：** 向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮(100 mg，0.2 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (65 mg，0.6 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(350 mg，0.2 mmol)且將反應物在70℃下加熱2h。冷卻反應物，經由矽藻土過濾且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 20 : 1，v/v)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲酮(27 mg，21%)。LCMS *m/z* = 628.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.53 - 3.94 (m, 9H), 1.81 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)。

【0605】 合成苯并[d]異噁唑-3-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-156)



【0606】 步驟1：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(5 g，13.3 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (2 g)。將反應物在40℃下在H_2氛圍下加熱48 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(3.5 g)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 285.1 $[M+H]^+$。

【0607】 步驟2：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸6-烯丙酯2-

(三級丁酯)8-乙酯：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(500 mg，1.76 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (533 mg，5.28 mmol)及氯甲酸烯丙酯(212 mg，1.76 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 2 : 1)純化，得到呈無色油狀物之2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)8-乙酯(400 mg，62%)。LCMS *m/z* = 269.1 $[M+H-100]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.99 - 5.85 (m, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 5.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.57 (m, 6H), 3.07 (q, J = 6.8, 6.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0608】 步驟3：6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)8-乙酯(7 g，19 mmol)於THF、水及EtOH (8 mL/2 mL/2 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (1.6 g，38 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用乙醚(40 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(6g，92%)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ5.98 - 5.86 (m, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.57 (m, 6H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0609】 **步驟4：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(5 g，14.7 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加HATU (5.6 g，14.7 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(3.7 g，14.7 mmol)及DIPEA (5.7 g，44.1 mmol)且將反應物再攪拌3 h。反應物用水(50 mL)稀釋且用DCM (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 30：1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (8.3g，81%)。LCMS *m/z* = 477.1 $[M+H-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.39 (m, 7H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

【0610】 **步驟5：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (2.9 g，5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.5 g，25 mmol)及TsCl (2.86 g，15 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 2：1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-

((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (2.3 g，82%)。LCMS *m/z* = 459 [M+H-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 5.99 - 5.87 (m, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.71 (m, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0611】 **步驟6：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (300 mg，0.5 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(246 mg，100%)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 459 [M+H]$^+$。

【0612】 **步驟7：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(1 g，8 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加HATU (3.2 g，8 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(3.7 g，8 mmol)及DIPEA (4.3 g，32 mmol)且繼續再攪拌3 h。反應物用水(50 mL)稀釋且用DCM (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP管柱(C18，80 g，66% MeCN/水)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯

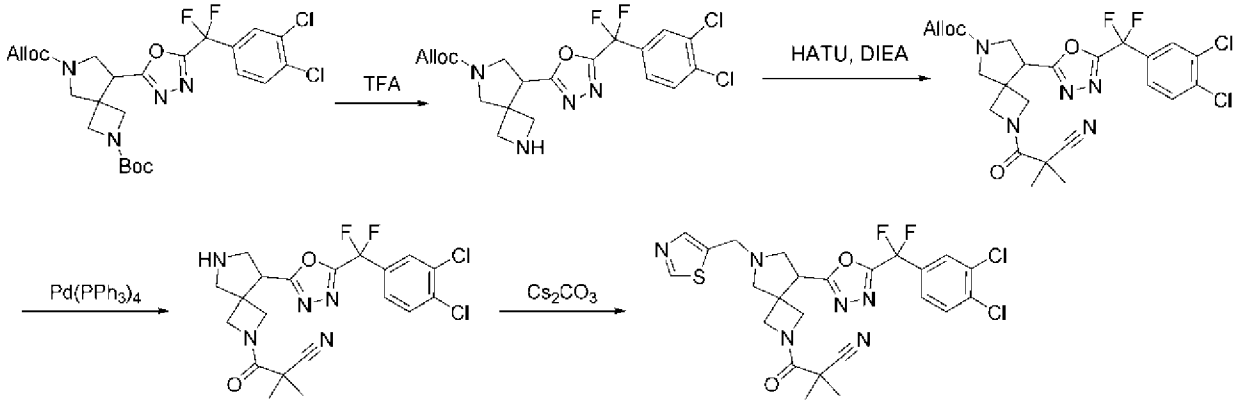
苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(2 g，44%)。LCMS *m/z* = 563 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 6.00 - 5.86 (m, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 3.69 (m, 7H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H)。

【0613】 **步驟8：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(1 g，1.8 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加三苯膦(118 mg，0.45 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(208 mg，0.2 mmol)及吡咯啶(154 mg，2.16 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 mins，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 15 : 1)純化，得到呈黃色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(550 mg，65%)。LCMS *m/z* = 479.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 - 3.88 (m, 4H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 4H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H)。

【0614】 **步驟9：苯并[d]異噁唑-3-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：**向苯并[d]異噁唑-3-甲酸(13 mg，0.08 mmol)於DCM

(50 mL)中之溶液中添加HATU (30 mg，0.08 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(40 mg，0.08 mmol)及DIPEA (31 mg，0.24 mmol)且繼續再攪拌3 h。濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之苯并[d]異噁唑-3-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮**I-156** (26 mg，50%)。LCMS *m/z* = 624.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 4.49 - 3.89 (m, 9H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H)。

【0615】 合成3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(I-159)



【0616】 步驟1：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (50 mg，0.09 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加TFA且將反應物在室溫下攪拌2 h。濃縮混合物，得到呈無色油狀物之8-(5-((3,4-二氯

苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(41 mg，定量)。LCMS m/z = 459.1 $[M+H]^+$。

【0617】 **步驟2：2-(2-氰基-2-甲基丙醯基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向2-氰基-2-甲丙酸(15 mg，0.13 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加HATU (62 mg，0.16 mmol)及DIPEA (42 mg，0.32 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(50 mg，0.1 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之2-(2-氰基-2-甲基丙醯基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(20 mg，33%)。LCMS m/z = 554.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 5.96 (ddt, J = 16.2, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 3H), 4.24 - 3.72 (m, 8H), 1.56 - 1.42 (m, 6H)。

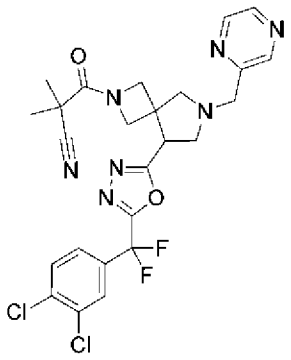
【0618】 **步驟3：3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈：**向2-(2-氰基-2-甲基丙醯基)-8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(100 mg，0.18 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (21 mg，18μmol)、PPh_3(12 mg，45 μmol)及吡咯啶(15 mg，0.21 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(10

mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(35 mg，42%)。LCMS m/z = 469.9 $[M+H]^+$。

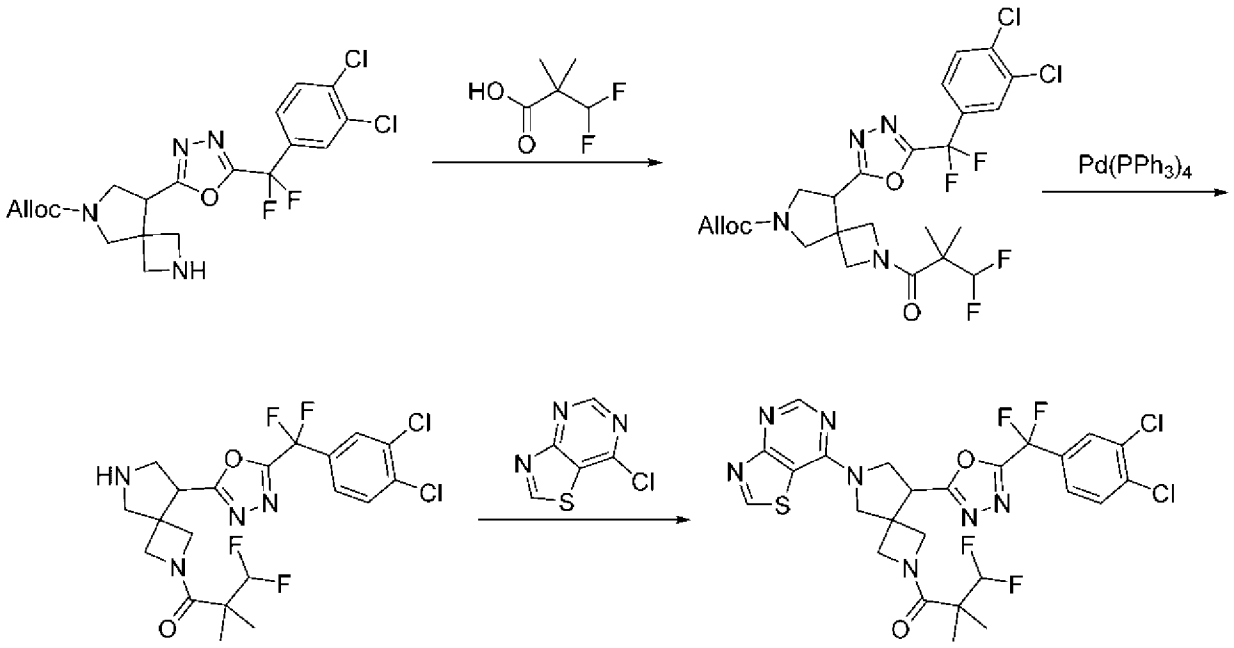
【0619】 步驟4：3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈：向3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(30 mg，63.9 μmol)於ACN (1.0 mL)中之溶液中添加5-(氯甲基)噻唑(12 mg，76.7 μmol)及Cs_2CO_3 (60 mg，192 μmol)。將所得混合物在40℃下加熱隔夜，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體之3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈(3 mg，8%)。LCMS m/z = 567.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.40 - 3.68 (m, 6H), 3.27 - 3.03 (m, 4H), 1.58 - 1.39 (m, 6H)。

【0620】 表24：根據針對**I-159**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**24**中所列之化合物由3-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙腈合成。

表24：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-146		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.79 - 3.43 (m, 8H), 3.17 (s, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 6H)。	m/z = 561.1 $[M+H]^+$

【0621】 合成1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮(I-170)



【0622】 步驟1：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3,3-二氟-2,2-二甲基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：向3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸(84 mg，0.61 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (232 mg，0.61 mmol)及DIPEA (314 mg，2.43 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-

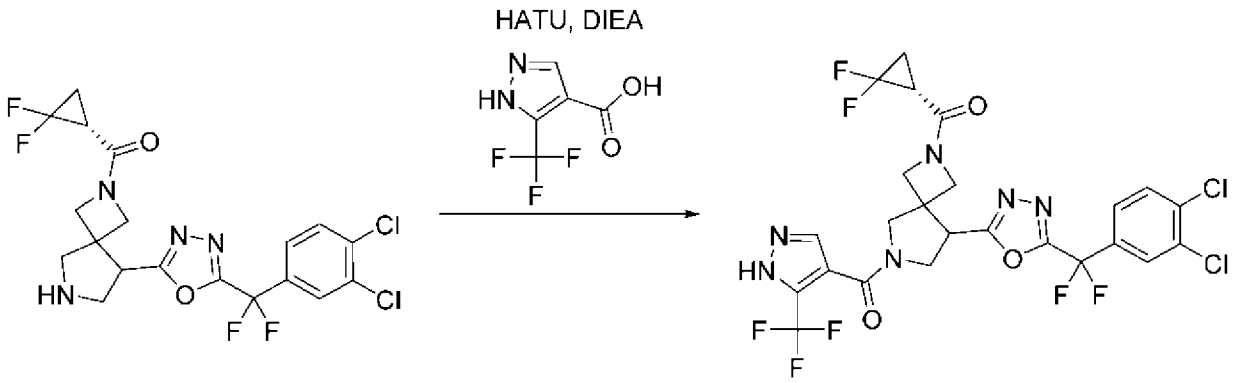
1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(279 mg，0.61mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3,3-二氟-2,2-二甲基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(210 mg，60%)。LCMS *m/z* = 579.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 6.29 - 6.03 (m, 1H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 3.93 - 3.61 (m, 6H), 3.17 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.21 - 1.04 (m, 6H)。

【0623】 **步驟2：1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮**：向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3,3-二氟-2,2-二甲基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(250 mg，0.43 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (50 mg，0.043 mmol)及PPh_3 (28 mg，0.108 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加吡咯啶(36 mg，0.52 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1至20：1)純化，得到呈黃色油狀物之1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮(120 mg，58%)。LCMS *m/z* = 495.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5

Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 56.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 1.19 - 1.03 (m, 6H)。

【0624】 **步驟3：1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮**：向1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮(50 mg，0.10 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (32 mg，0.30 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加7-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(18 mg，0.10 mmol)且繼續攪拌隔夜。反應物經由矽藻土過濾且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之1-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮(22 mg，35%)。LCMS *m/z* = 630.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.63 - 4.15 (m, 7H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 1.19 - 1.06 (m, 6H)。

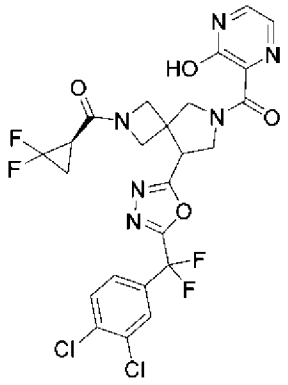
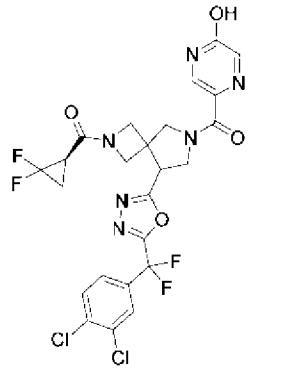
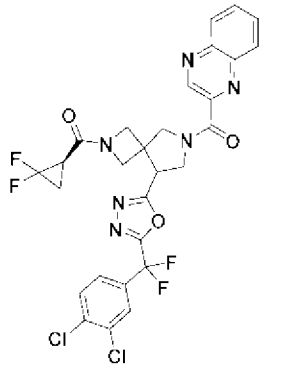
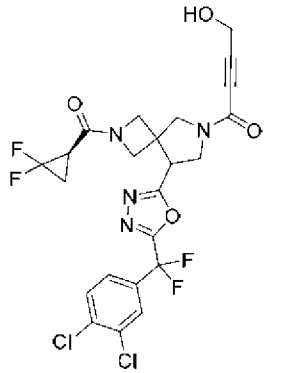
【0625】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(I-167)**

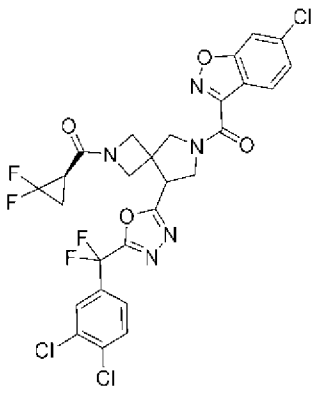
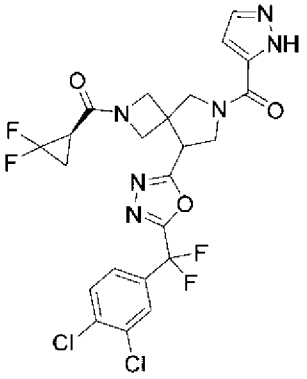
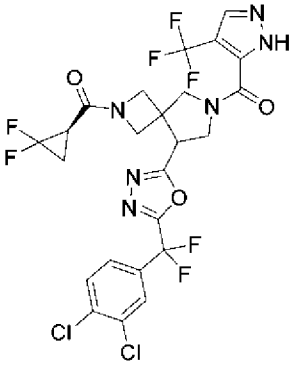
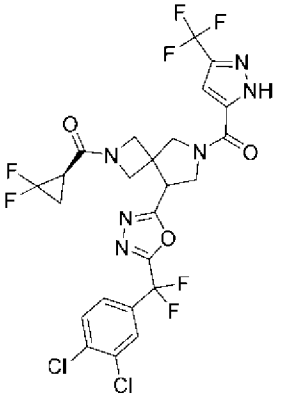


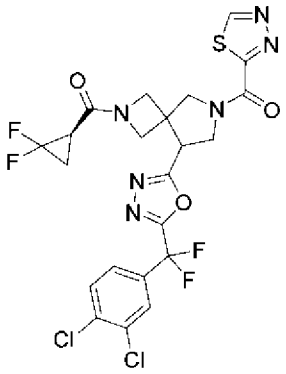
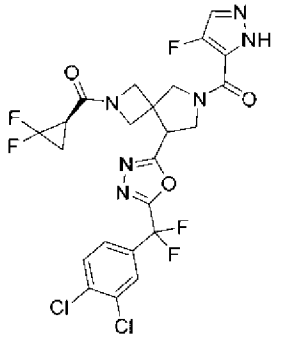
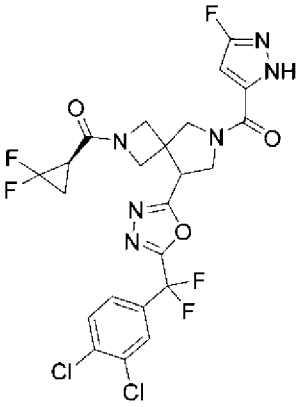
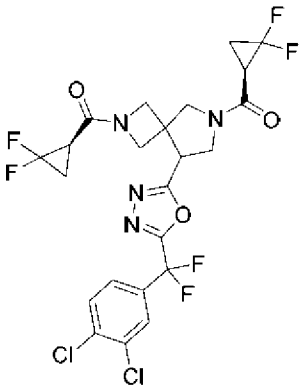
【0626】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮：**向5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(18 mg，0.1 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (38 mg，0.1 mmol)及DIPEA (39 mg，0.3 mmol)且將反應物在室溫下攪拌10 min。添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(50 mg，0.1 mmol)且繼續攪拌4 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(20 mg，30 %)。LCMS m/z = 641.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 4.38 - 3.87 (m, 9H), 2.14 - 1.68 (m, 2H)。

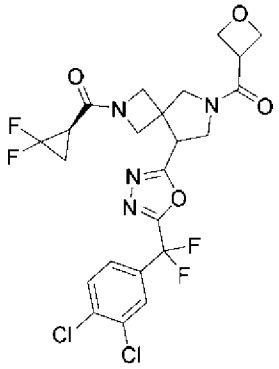
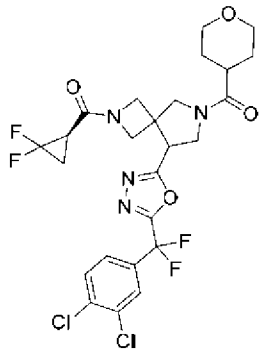
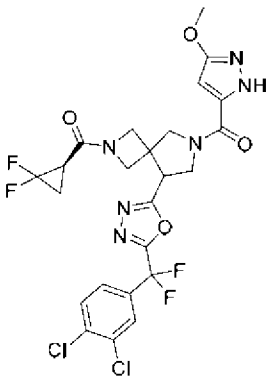
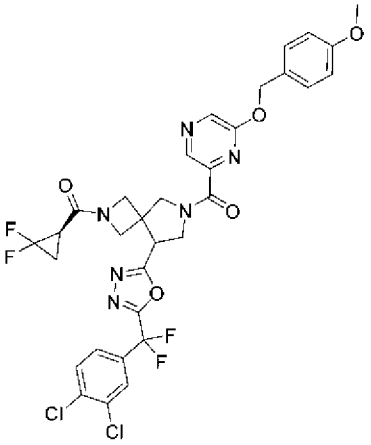
【0627】 **表25**：根據針對**I-167**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**25**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮合成。

表25：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-166		^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, *J* = 25.6, 11.5 Hz, 3H), 4.58 - 3.91 (m, 9H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H)。	*m/z* = 601.2 $[M+H]^+$
I-168		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 - 7.96 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 4.62 - 3.89 (m, 9H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.76 (s, 1H)。	*m/z* = 600.1 $[M+H]^+$
I-165		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.60 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 4.71 - 3.88 (m, 9H), 2.31 - 2.06 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 1H)。	*m/z* = 635.1 $[M+H]^+$
I-160		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 4.70 (s, 2H),4.45 - 3.69 (m, 10H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H)。	*m/z* = 561.0 $[M+H]^+$

I-152		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 19.8, 6.9 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.19 (m, 5H), 4.15 - 3.88 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 1.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。	m/z = 658.0 $[M+H]^+$
I-155		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 3H), 4.31 - 4.02 (m, 5H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 24.2, 12.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H)。	*m/z* = 573.1 $[M+H]^+$
I-163		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 4.51 - 3.83 (m, 9H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H)。	m/z = 641.1 $[M+H]^+$
I-161		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 4.45 - 4.11 (m, 5H), 4.09 - 3.90 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 2H)。	m/z = 641.1 $[M+H]^+$

I-149		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.63 (m, 2H), 4.46 - 3.90 (m, 8H), 2.19 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H)。	m/z = 591.0 $[M+H]^+$
I-162		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 4.44 - 4.03 (m, 8H), 3.88 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.68 (s, 1H)。	m/z = 591.1 $[M+H]^+$
I-172		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 1H), 4.55 - 3.85 (m, 9H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H)。	m/z = 591.1 $[M+H]^+$
I-171		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 2H), 4.20 - 3.80 (m, 7H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 2H)。	m/z = 583.1 $[M+H]^+$

I-153		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.30 (d, 2H), 4.17 - 3.92 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.69 (s, 1H)。	*m/z* = 563.1 $[M+H]^+$
I-158		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.42 - 3.69 (m, 11H), 3.43 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 3H)。	m/z = 591.1 $[M+H]^+$
I-138		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 - 12.61 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 6.29 - 6.03 (m, 1H), 4.42 - 3.88 (m, 9H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H)。	*m/z* = 603.1 $[M+H]^+$
I-125		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 5.40 - 5.31 (m, 2H), 4.39 - 4.01 (m, 7H), 3.80 (d, J = 2.6 Hz, 5H), 2.14 (s, 2H), 1.68 (s, 1H)。	m/z = 719.0 $[M-H]^-$

【0628】 合成(R)-苯并[c]異噁唑-3-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-

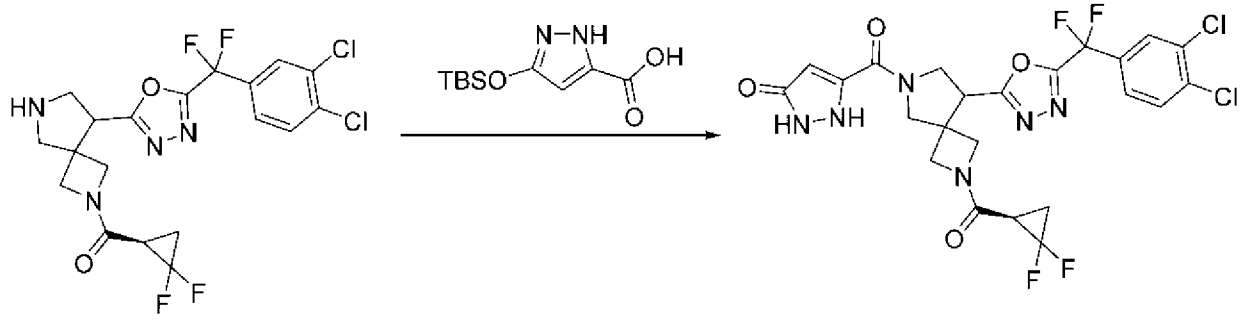
6-基)甲酮(I-151)

及

[0629] 步驟1：(R)-苯并[c]異噁唑-3-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：向4-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸(50 mg，0.10 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (40 mg，0.1 mmol)及DIPEA (40 mg，0.3 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(19 mg，0.1 mmol)且繼續再攪拌2 h。反應物用水(15 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之I-151 (8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲酮(3.7 mg，5%)，作為第一溶離非鏡像異構體。LCMS m/z = 624.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 5H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)。進一步溶離得到呈白色固體之I-151 (8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲酮(6.9 mg，10%)。LCMS m/z = 624.1 $[M+H]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (dd, J = 18.4, 7.8 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 5H), 4.09 (q, J = 10.2 Hz, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.60 (d, J = 23.1 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H)。

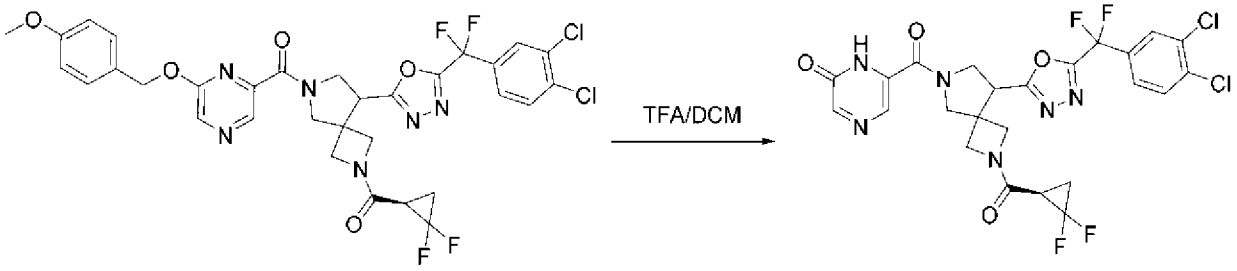
【0630】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(3-羥基-1H-吡唑-5-基)甲酮(I-120)



【0631】 步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(3-羥基-1H-吡唑-5-基)甲酮：在0℃下向3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸(90 mg，0.37 mmol)、(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(150 mg，1.69 mmol)及TEA (170 mg，1.69 mmol)於無水DMF (2 mL)中之溶液中添加T_3P (150 mg，0.5 mmol，50%於DMF中)。將混合物在100℃下在N_2氛圍下加熱3 h。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(3-羥基-1H-吡唑-5-基)甲酮(4 mg，2%)。LCMS m/z = 589.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65

- 12.31 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 5.94 - 5.84 (m, 1H), 4.45 - 3.82 (m, 9H), 2.60 (s, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)。

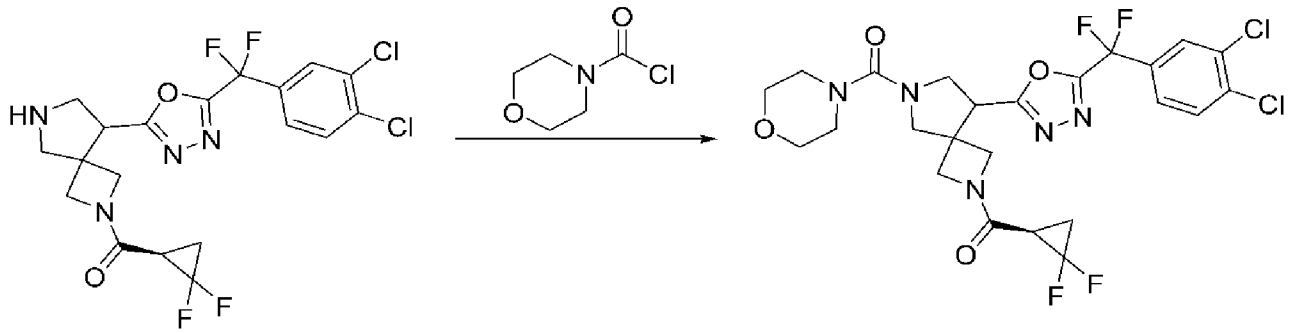
【0632】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(6-羥基吡啉-2-基)甲酮(I-112)**



【0633】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(6-羥基吡啉-2-基)甲酮**：將(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-基)甲酮(37 mg，0.05 mmol)於TFA (1 mL)及DCM (1 mL)之混合物中之溶液在室溫下攪拌1 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(6-羥基吡啉-2-基)甲酮(10.2 mg，33%)。LCMS m/z = 601.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 18.2, 6.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.31 - 3.93 (m, 8H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 1.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

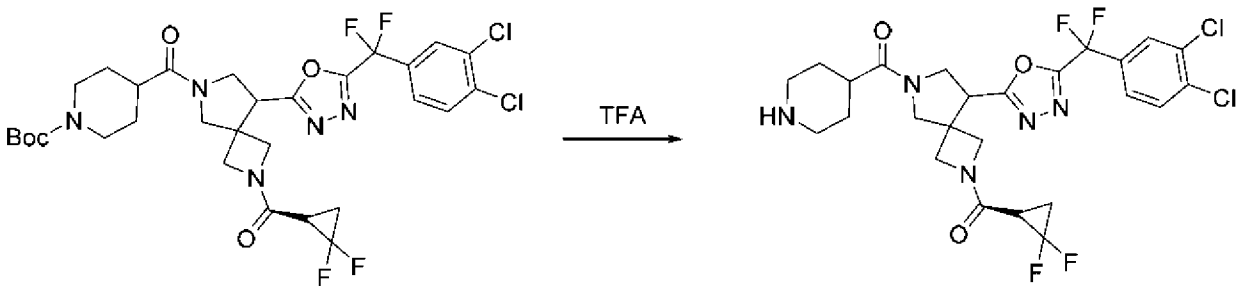
【0634】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(味啉基)甲酮**

(I-148)



【0635】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(味啉基)甲酮**：向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮50 mg，0.10 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (17 mg，0.13 mmol)及味啉-4-甲醯氯(19 mg，0.13 mmol)。將反應物在室溫下攪拌10 min，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈棕色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(味啉基)甲酮(25 mg，42%)。LCMS m/z = 592.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 4.13 - 3.74 (m, 7H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 4H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H)。

【0636】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(哌啶-4-基)甲酮(I-150)**



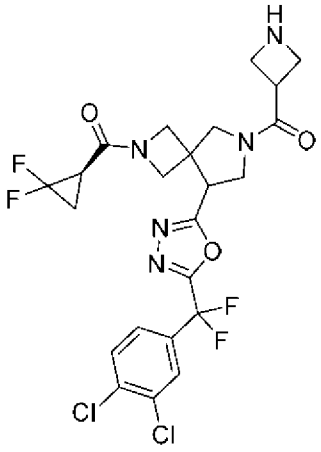
【0637】 根據針對**I-167**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，4-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮合成。LCMS *m/z* = 689.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 10H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H)。

【0638】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(哌啶-4-基)甲酮：** 向4-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.07 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(哌啶-4-基)甲酮(31 mg，52%)。LCMS *m/z* = 590.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz,

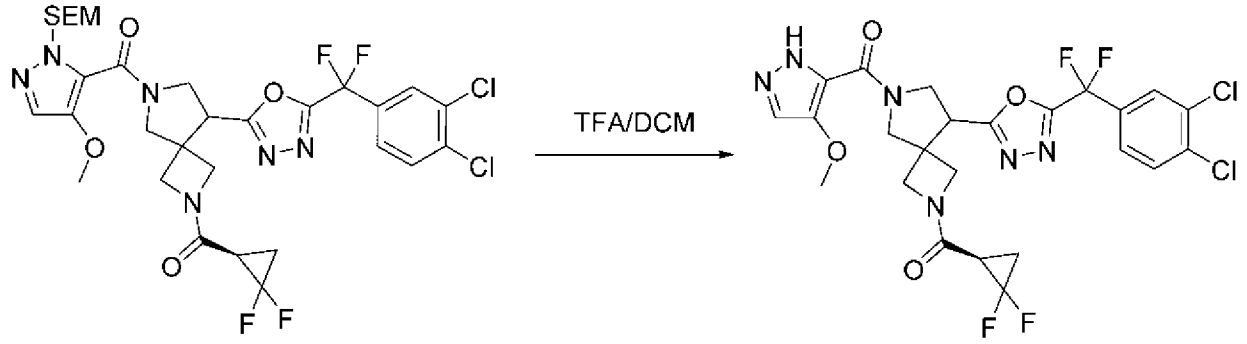
1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 4.44 - 4.09 (m, 3H), 4.08 - 3.86 (m, 4H), 3.86 - 3.61 (m, 3H), 2.88 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.94 - 1.57 (m, 7H)。

【0639】 **表26**：根據針對**I-150**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他地方所描述之中間物，表**26**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮合成。

表26：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-147		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 4.36 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.70 (m, 11H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H)。	*m/z* = 665.2 $[M+H]^+$

【0640】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)甲酮(I-137)**



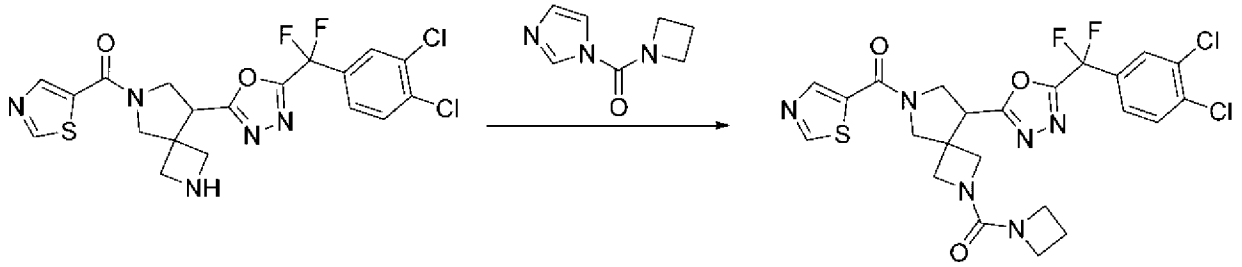
【0641】 根據針對**I-167**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或

其他處所描述之中間物，(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲酮由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮合成。LCMS *m/z* = 733.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.41 - 4.15 (m, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 9H), 3.55 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 0.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)、-0.05 (s, 9H)。

【0642】 **步驟1：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)甲酮：**向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲酮(20 mg，0.03 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後在真空中移除溶劑且殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)甲酮(9.1 mg，55%)。LCMS *m/z* = 603.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.87 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.66 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 3.87 (m, 9H), 2.55 (s, 1H), 1.87 (m, 2H)。

【0643】 **合成氮雜環丁-1-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-**

噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(I-186)

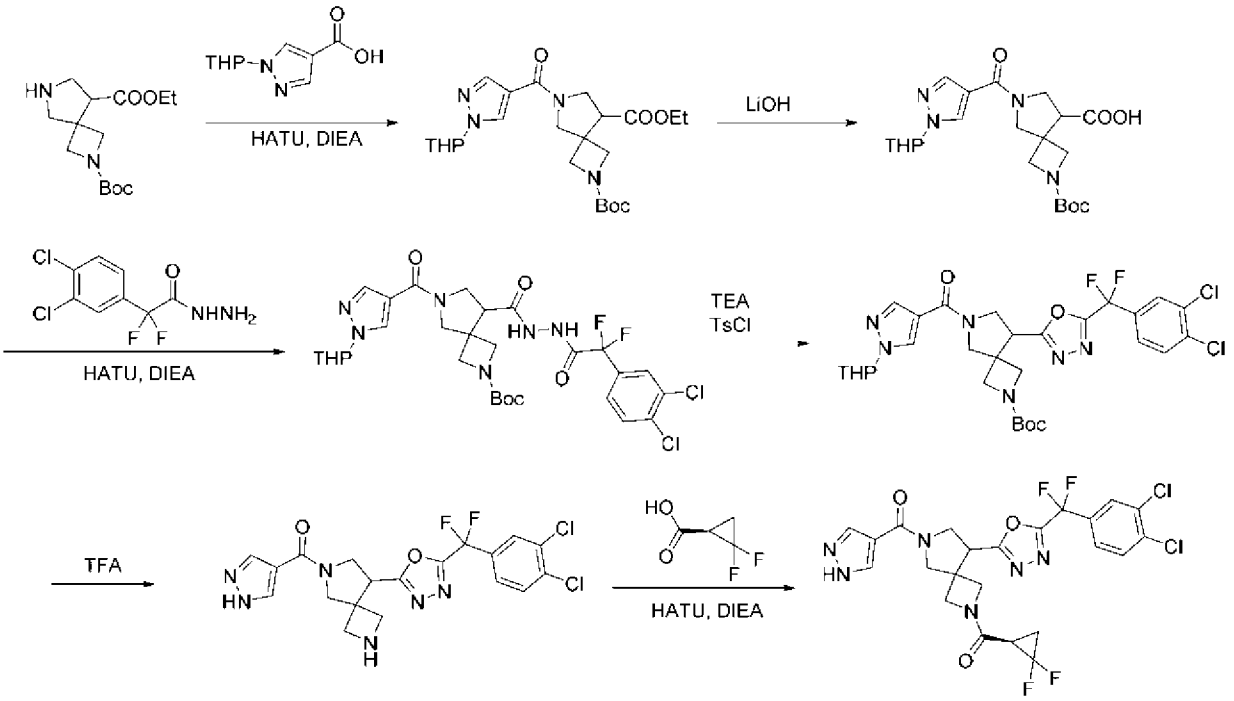


【0644】 **步驟1：氮雜環丁-1-基(1H-咪唑-1-基)甲酮：**向氮雜環丁烷(0.5 g，8.76 mmol)於DMF (5 mL)及乙腈(1.5 mL)中之溶液中添加CDI (1.56 g，9.63 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (75 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM / MeOH = 15 / 1)純化，得到呈白色固體之氮雜環丁-1-基(1H-咪唑-1-基)甲酮(500 mg，38%)。LCMS *m/z* =152.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 2.45 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H)。

【0645】 **步驟2：氮雜環丁-1-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮：**向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(80.0 mg，0.164 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加TEA (33.29 mg，0.329 mmol)及氮雜環丁-1-基(1H-咪唑-1-基)甲酮(74.6 mg，0.493 mmol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併有機層用H_2O及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之氮雜環丁-1-基(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲酮(14 mg，

15%)。LCMS m/z = 569.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.35 - 3.86 (m, 13H), 2.30 - 2.16 (m, 2H)。

【0646】 合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(I-191)



【0647】 步驟1：6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯：向1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸(502.0 mg，2.56 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加HATU (973.0 mg，2.56 mmol)及DIPEA (661.3 mg，5.12 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(485.0 mg，1.71 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水

洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM: MeOH = 40: 1)純化，得到呈白色固體之6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(510.0 mg，65%)。LCMS *m/z* = 463.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.55 (m, 10H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27 - 1.14 (m, 4H)。

【0648】 **步驟2：2-(三級丁氧基羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(430 mg，0.93 mmol)於THF、水及EtOH (8 mL/2 mL/2 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(118 mg，2.79 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(25 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (75 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之2-(三級丁氧基羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(370 mg，91%)。LCMS *m/z* =379.1 $[M-56+H]^+$。

【0649】 **步驟3：8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向2-(三級丁氧基羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(85.0 mg，0.195 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (111.5 mg，0.293 mmol)及DIPEA

(76.0 mg，0.586 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯肼(55 mg，0.215 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (70 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(44.0 mg，34%)。LCMS *m/z* =671.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.55 (m, 11H), 3.23- 3.08 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

【0650】 **步驟4：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向8-(2-(2-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(34.0 mg，0.05 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TsCl (29.0 mg，0.151 mmol)及TEA (16.0 mg，0.151 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌14 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(20.0 mg，

60%)。LCMS *m/z* =653.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.36 - 3.60 (m, 11H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。

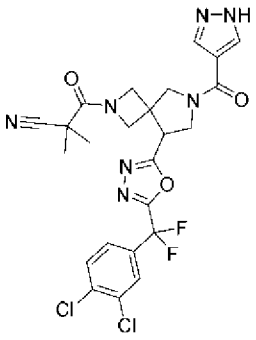
【0651】 **步驟5：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸酯**：向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.153 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌3 h。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸酯(170 mg，71%)。LCMS *m/z* = 469.1$[M+H]^+$。

【0652】 **步驟6：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮**：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(18.5 mg，0.151 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (87 mg，0.226 mmol)及DIPEA (60 mg，0.454 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸酯(71 mg，0.151 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM: MeOH = 10: 1)純化，得到呈白色固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺

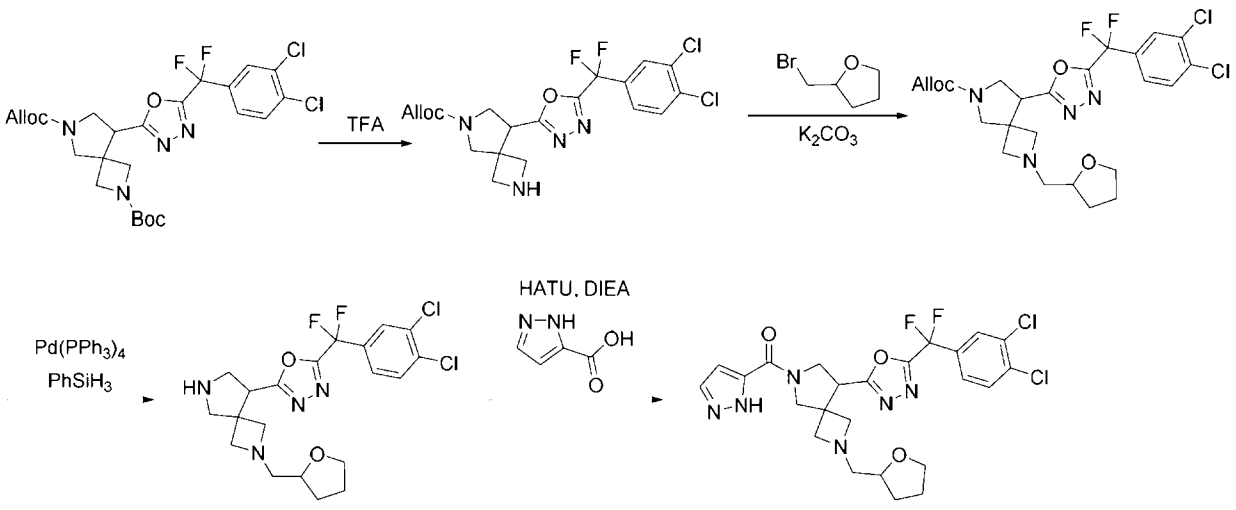
[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(25 mg，29%)。LCMS m/z =573.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 - 7.82 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 4.62 - 3.88 (m, 9H), 2.66 - 2.42 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 1H)。

【0653】 **表27**：根據針對**I-191**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**27**中所列之化合物由(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮合成。

表27：

實例編號	**化合物**	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-177		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 4.83 - 4.51 (m, 2H), 4.36 - 3.94 (m, 7H), 1.62 - 1.41 (m, 6H)。	*m/z* = 564.1 $[M+H]^+$

【0654】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-5-基)甲酮甲酸酯(I-139)**



【0655】 **步驟1：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (5.8 g，10.3 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TFA (25 mL)且將反應物攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈黃色半固體之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(5.2 g，定量)。LCMS m/z = 459.0 $[M+H]^+$。

【0656】 **步驟2：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(1.0 g，2.2 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (904 mg，6.5 mmol)及KI (72 mg，6.5 mmol)。將反應混合物在密封管中在80℃下加熱隔夜，隨後經由矽藻土過濾且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：EtOAc)純化，得到呈棕色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(600 mg，51%)。LCMS m/z = 543.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 - 5.85 (m, 1H), 5.30 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.56 (m, 8H), 3.56 - 3.00 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 1.81 (s, 3H)。

【0657】 **步驟3：2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺

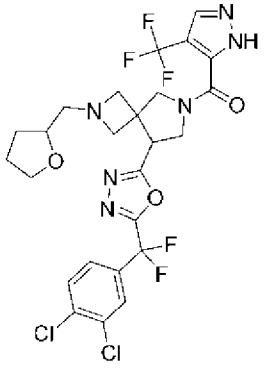
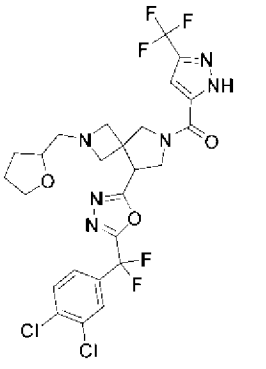
[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(800 mg，1.47 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (170 mg，0.15 mmol)及苯基矽烷(796 mg，7.4 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 10：1)純化，得到呈黑色油狀物之2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(550 mg，50%)。LCMS *m/z* = 459.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 5H), 3.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H)。

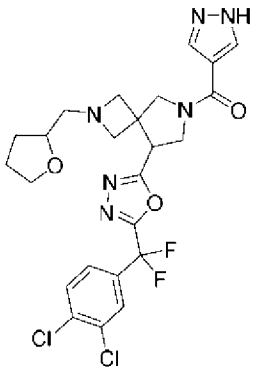
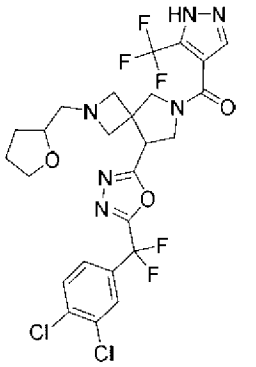
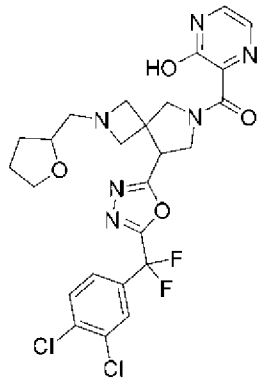
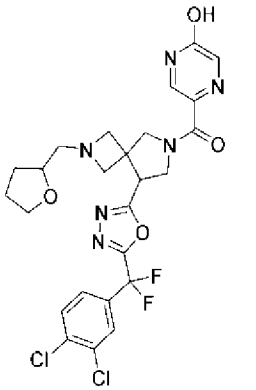
【0658】 **步驟4：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-5-基)甲酮甲酸酯：**向1H-吡唑-5-甲酸(23.44 mg，0.206 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (98.1 mg，0.258 mmol)及DIPEA (67.0 mg，0.516 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑(80 mg，0.172 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-5-基)甲酮(38 mg，40%)。LCMS

m/z = 553.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 3.95 (m, 8H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.23 - 2.95 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 1H)。

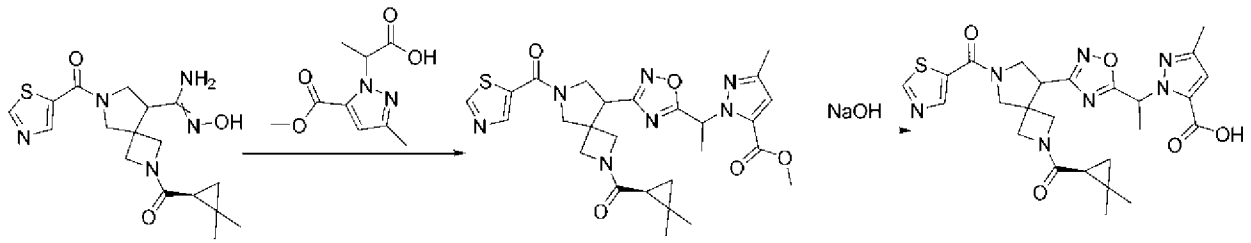
【0659】 **表28**：根據針對**I-139**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**28**中所列之化合物由2-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-5-(2-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑合成。

表28：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-136		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 4.22 - 3.11 (m, 13H), 2.61 - 2.39 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。	*m/z* = 621.1 $[M+H]^+$
I-142		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.00 (m, 10H), 3.88 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.39 - 1.19 (m, 1H)。	*m/z* = 621.1 $[M+H]^+$

I-143		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 - 3.65 (m, 12H), 3.01 - 2.71 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 3H), 1.59 - 1.40 (m, 1H)。	m/z = 553.0 $[M+H]^+$
I-141		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 4.46 - 3.70 (m, 12H), 3.27 - 2.82 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 1H)。	m/z = 621.1 $[M+H]^+$
I-135		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.91 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 3H), 4.62 - 3.74 (m, 13H), 3.43 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H)。	m/z = 581.1 $[M+H]^+$
I-140		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 4.55 - 3.65 (m, 11H), 3.20 - 2.77 (m, 3H), 2.08 - 1.81 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。	m/z = 581.1 $[M+H]^+$

【0660】 合成1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(I-188)

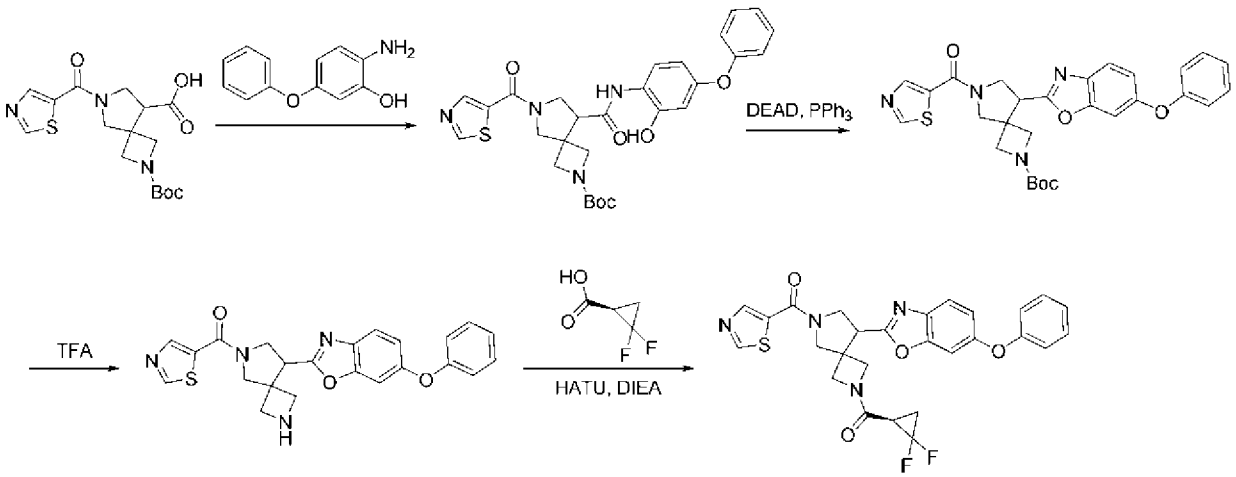


【0661】 **步驟1：1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯：** 向2-(5-(甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(200 mg，3.6 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N'-羥基-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(377 mg，1.0 mmol)及EDCI (360 mg，1.89 mmol)。將所得混合物在60℃下加熱3 h且隨後升溫至110℃且繼續加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(124 mg，24%)。LCMS m/z = 554.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.36 (q, *J* = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.09 - 6.00 (m, 1H), 4.59 - 3.81 (m, 11H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.22 - 1.00 (m, 8H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。

【0662】 **步驟2：1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸：** 向1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(130 mg，0.23 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液中添加

NaOH (10% w/v於水中，1 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋，用1 M HCl酸化至pH = 3且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(1-(3-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(124 mg，97%)。LCMS m/z = 554.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.36 (q, *J* = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.09 - 6.00 (m, 1H), 4.59 - 3.81 (m, 8H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.22 - 1.00 (m, 8H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。

【0663】 合成(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-144)



【0664】 步驟1：8-((2-羥基-4-苯氧基苯基)胺甲醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：在N_2氛圍下向2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(0.5 g，1.36 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加2-胺基-5-苯氧基苯酚(302 mg，1.50 mmol)及TEA (688 mg，6.80 mmol)。使反應物冷卻至-20℃且添加T_3P(於DMF中之50%溶液) (1.3 g，2.04 mmol)。將反應混合物在110℃下加

熱隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由RP-管柱及製備型TLC (溶離劑：石油醚DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈棕色油狀物之8-((2-羥基-4-苯氧基苯基)胺甲醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(120 mg，16 %)。LCMS *m/z* = 551.2 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.31 - 3.83 (m, 8H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 9H)。

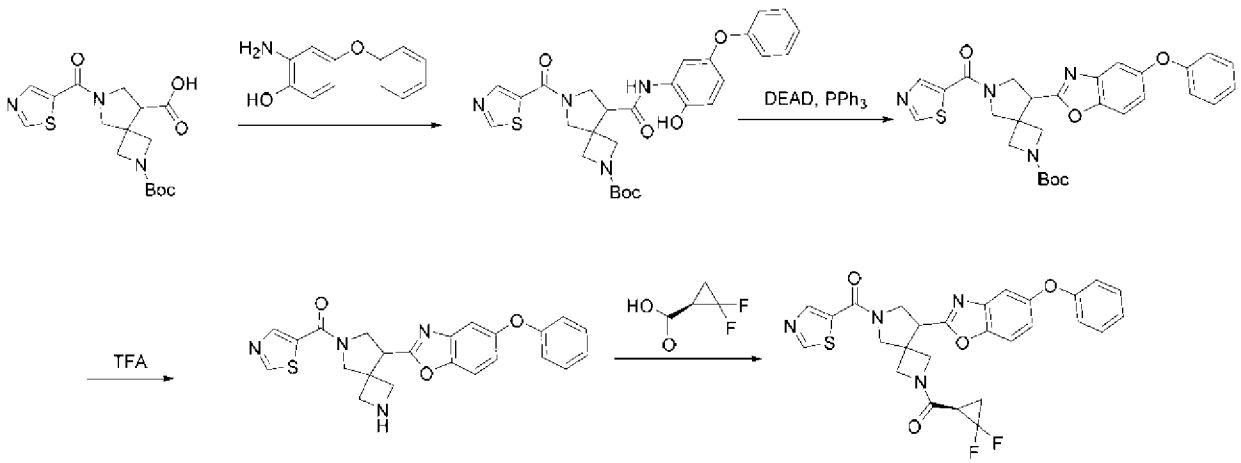
【0665】 **步驟2：8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向8-((2-羥基-4-苯氧基苯基)胺甲醯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(60 mg，0.11 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之溶液中在N_2氛圍下添加PPh_3 (58 mg，0.22 mmol)及DEAD (38 mg，0.22 mmol)。將反應混合物在120℃下加熱2 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，86 %)。LCMS *m/z* = 533.2 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 6.95 (m, 5H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.11 - 3.87 (m, 6H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 9H)。

【0666】 **步驟3：(8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]**

辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：向8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(35 mg，0.066 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到(8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(28 mg，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 432.8 $[M+H]^+$。

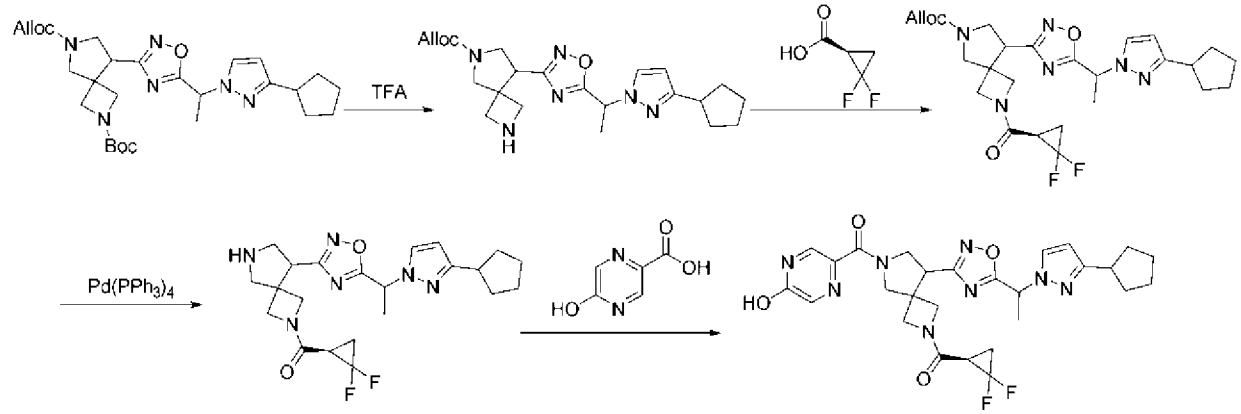
【0667】 步驟4：(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(14 mg，0.11 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加HATU (53 mg，0.14 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(40 mg，0.09 mmol)及DIPEA (48 mg，0.36 mmol)且將反應物再攪拌3 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(6-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(32 mg，67%)。LCMS *m/z* = 537.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 6.95 (m, 5H), 4.68 - 3.92 (m, 9H), 2.66 - 2.40 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 1H)。

【0668】 合成(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(5-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-145)



【0669】 根據針對**I-144**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(5-苯氧基苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮由2-(三級丁氧基羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸合成。LCMS *m/z* = 537.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (q, *J* = 7.1, 6.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.68 - 3.95 (m, 9H), 2.67 - 2.38 (m, 1H), 2.01 - 1.63 (m, 2H)。

【0670】 **合成(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啶-2-基)甲酮(I-134)**



【0671】 **步驟1：8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二**

唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：向8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (910 mg，1.73 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(1.5 g)。LCMS *m/z* = 427.20 $[M+H]^+$。

【0672】 **步驟2：8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(737 mg，1.73 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中添加HATU (722 mg，1.9 mmol)及DIPEA (1.8 g，13.8 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(232 mg，1.9 mmol)且繼續攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱(C18，40 g，53% ACN/水)且隨後藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(570 mg，62%)。LCMS *m/z* = 531.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.02 - 5.87 (m, 1H), 5.84 - 5.64 (m, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 3H), 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.57

(m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 5H), 1.78 - 1.54 (m, 8H)。

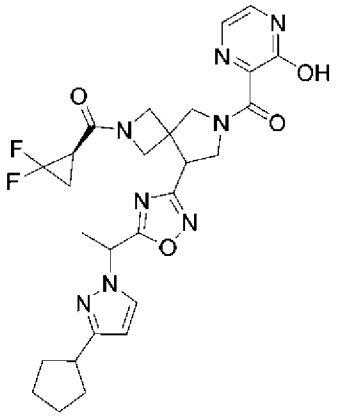
【0673】 **步驟3：(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮：**向8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(427 mg，0.80 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (93 mg，0.08 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$PhSiH_3$ (435 mg，4.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由逆相管柱(C18，80 g，35% ACN/水)純化，得到呈黃色油狀物(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(317 mg，72%)。LCMS *m/z* = 447.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.36 - 3.71 (m, 5H), 3.48 (s, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.81 - 1.54 (m, 8H)。

【0674】 **步驟4：(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮：**向5-羥基吡啉-2-甲酸(90 mg，0.64 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (245 mg，0.64 mmol)及DIPEA (208 g，1.6 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min。添加(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮(240 mg，0.54 mmol)且繼續再攪拌2h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白

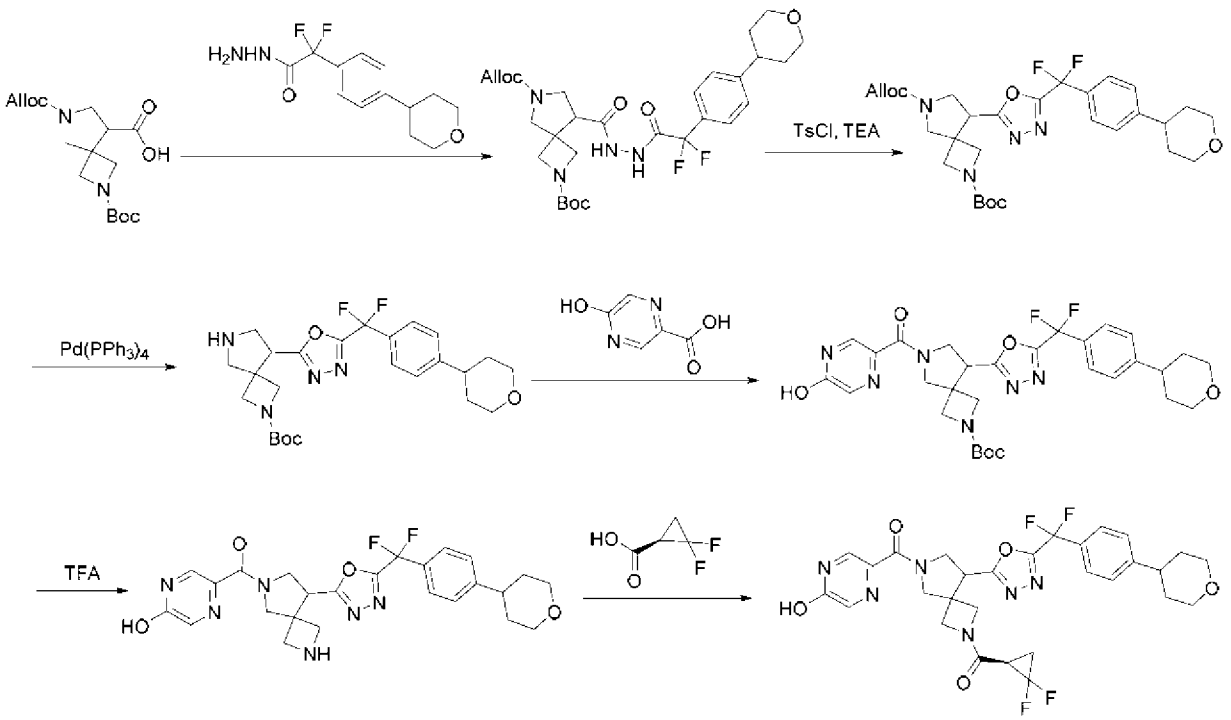
色固體之(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(116 mg，38%)。LCMS m/z = 569.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 - 3.69 (m, 9H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 7H), 1.65 (s, 2H), 1.56 (d, J = 11.8 Hz, 4H)。

【0675】 **表29**：根據針對**I-134**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**29**中所列之化合物由(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮合成。

表29：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-129		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 6.25 - 6.15 (m, 1H), 6.00 - 5.82 (m, 1H), 4.63 - 3.79 (m, 10H), 3.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.43 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 6H), 1.76 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 3H)。	m/z = 569.2 $[M+H]^+$

【0676】 **合成(8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(I-132)**



【0677】 步驟1：8-(2-(2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：向6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(2.0 g，5.88 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加HATU (3.35 g，8.81 mmol)及DIPEA (3.1 mL，17.36 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼(1.75 g，6.46 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 50 : 1至DCM : MeOH = 20 : 1)純化，得到呈黃色固體之8-(2-(2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (3.48 g，75%)。LCMS m/z = 591.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 6.05 - 5.85 (m, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.88 - 3.50 (m, 9H),

3.03 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.45 - 1.40 (m, 9H)。

【0678】 **步驟2：8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-(2-(2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (2.6 g，4.39 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TEA (3.1 mL，21.95 mmol)及TsCl (2.52 g，13.17 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用DCM (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 60/1)純化，得到呈棕色固體之8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸2-(三級丁酯) (1.3 g，52%)。LCMS m/z = 597.2 $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.05 - 5.87 (m, 1H), 5.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.15 - 3.93 (m, 5H), 3.92 - 3.66 (m, 6H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

【0679】 **步驟3：8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：向8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸2-(三級丁酯) (0.5 g，0.87 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加苯基矽烷(0.47 g，4.35 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (2.52g，13.17

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(溶離劑：CH_3CN :水= 30 : 70)純化，得到呈白色固體之8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(0.30 g，70%)。LCMS m/z = 491.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR 1H NMR (400 MHz CD3OD) δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.24 - 3.49 (m, 13H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.6 Hz, 9H)。

【0680】 **步驟4：8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：向5-羥基吡啉-2-甲酸(17 mg，0.12 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加HATU (46 mg，0.12 mmol)及DIPEA (40 mg，0.30 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，0.10 mmol)且繼續再攪拌2 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(溶離劑：CH_3CN :水= 60 : 40)純化，得到呈黃色固體之8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(42 mg，69%)。LCMS m/z = 613.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.18 - 3.77 (m, 9H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 9H)。

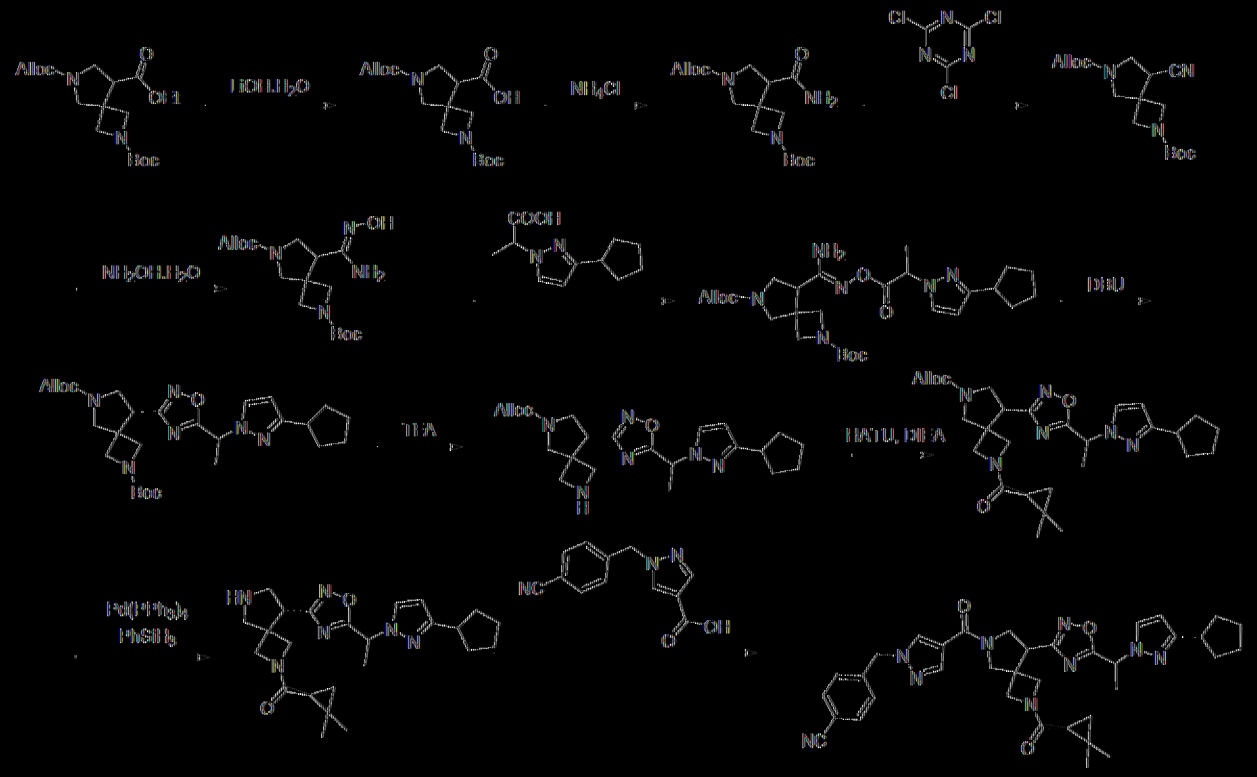
【0681】 **步驟5：(8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮**：向

8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(130 mg，0.21 mmol)於DCM (4.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到(8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(108 mg，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 513.0 $[M+H]^+$。

【0682】 **步驟6：(8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮**：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(28 mg，0.23 mmol)於DCM (4.0 mL)中之溶液中添加HATU (87 mg，0.23 mmol)及DIPEA (108 mg，0.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(108 mg，0.21 mmol)且繼續再攪拌2 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之8-(5-(二氟(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(15 mg，12%)。LCMS *m/z* = 617.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 3.95 (m, 7H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 5H)

【0683】 **合成4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-**

唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲腈(IL-133)



[0684] 步驟1：6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6,8-三羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)8-乙酯(18.0 g，48.86 mmol)於THF及H_2O (160 mL /40 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (4.1 g，97.71 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(16.0 mg，96%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 363.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.34 (s, 1H), 6.02 – 5.82 (m, 1H), 5.38 – 5.15 (m, 2H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.58 (m, 6H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0685】 **步驟2：8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：**向6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(16.0 g，47.01 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加HATU (26.8 g，70.5 mmol)及DIPEA (18.2 mg，141.02 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加NH_4Cl (7.5 g，141.02 mmol)且將反應物再攪拌3 h。混合物用水(500 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL × 4)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體之8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (20.0 g)。LCMS *m/z* = 362.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.24 (s, 1H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.57 (m, 6H), 3.02 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0686】 **步驟3：8-氰基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：**在0℃下向8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (15.9 g，46.85 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吡(9.5 g，51.53 mmol)且將反應物攪拌2 h。混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 1:1)純化，得到呈黃色油狀物之8-氰基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (11.8 g，79%)。LCMS *m/z* = 344.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.99 - 5.84 (m, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 2H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (s,

9H)。

【0687】 **步驟4：(Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-氰基-2,6-二氮雜螺[3, 4]辛烷-2, 6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (11.8 g，36.81 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液中添加$NH_2OH·H_2O$ (15.0 g，147.24 mmol)。將反應物在50℃下加熱3 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (12.6 g，97%)。LCMS m/z = 355.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.03 - 5.81 (m, 1H), 5.36 - 5.16 (m, 2H), 4.73 - 4.52 (m, 4H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.64 (m, 6H), 3.56 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0688】 **步驟5：(Z)-8-(N'-((2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙酸(4.58 g，22 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加HATU (8.37 g，22 mmol)及DIPEA (6.56 g，51 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (6.0 g，17 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(250 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質(Z)-8-(N'-((2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (9.4 g，定量)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 545.2 $[M+H]^+$。

【0689】 **步驟6：8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-(N'-((2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (9.4 g，17.3 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加DBU (3.15 g，3.09 mmol)。將反應物在90℃下加熱2 h，隨後用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 1 : 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (7.2 g，79%)。LCMS *m/z* = 527.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.06 - 5.85 (m, 2H), 5.38 - 5.15 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.51 (m, 6H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 5H), 1.72 - 1.47 (m, 6H), 1.35 (s, 9H)。

【0690】 **步驟7：8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (6.2 g，11.8 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加TFA (35 mL)且將反應物攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(10 g，定量)。LCMS *m/z* = 427.2 $[M+H]^+$。

【0691】 **步驟8：8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二**

唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(1.67 g，13.7 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中添加HATU (5.21 g，13.7 mmol)及DIPEA (7.38 g，57 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(4.87 g，11.4 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：EtOAc)純化，得到呈黃色半固體之8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(4.8 g，65%)。LCMS *m/z* = 523.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.05 - 5.84 (m, 2H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.30 - 3.54 (m, 10H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.06 - 1.79 (m, 6H), 1.73 - 1.54 (m, 4H), 1.14 - 0.78 (m, 8H), 0.72 - 0.60 (m, 1H)。

【0692】 **步驟9：(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(1.0 g，1.91 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.221 g，0.19 mmol)及苯基矽烷(1.03 g，9.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：

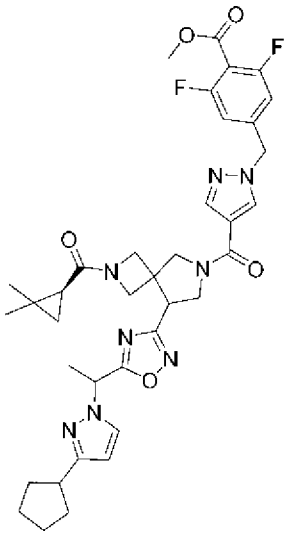
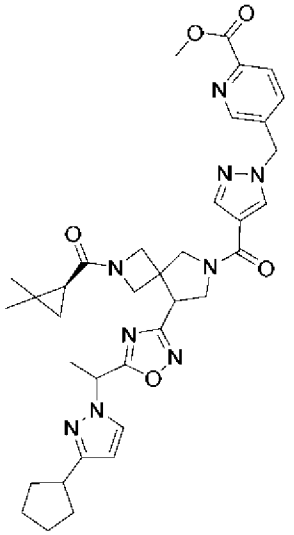
MeOH = 10 : 1)純化，得到呈黃色固體之(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(520 mg，56%)。LCMS *m/z* = 439.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.47 (dd, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.81 - 5.68 (m, 1H), 4.36 - 3.71 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.28 (m, 4H), 3.07 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.40 (m, 4H), 2.12 - 1.91 (m, 5H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.22 - 1.01 (m, 8H), 0.76 - 0.65 (m, 1H)。

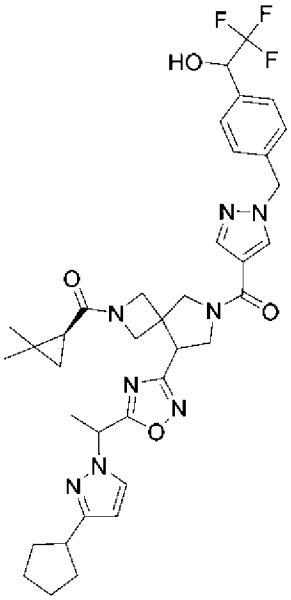
【0693】 **步驟10：4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲腈**：向1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(114 mg，0.50 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加EDCI (121 mg，0.63 mmol)及HOBt (85 mg，0.63 mmol)及DIPEA (163 mg，1.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(185 mg，0.42 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(40 mL)稀釋且用DCM (60 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲腈(30 mg，30 %)。LCMS *m/z* = 648.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.92 - 5.81 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.57 - 3.81 (m,

9H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 5H), 1.80 - 1.52 (m, 6H), 1.46 - 1.26 (m, 1H), 1.21 - 0.99 (m, 7H), 0.80 - 0.70 (m, 1H)。

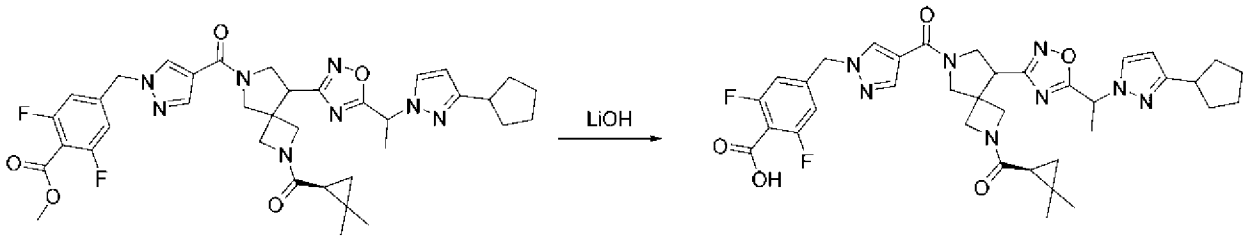
【0694】 **表30**：根據針對**I-133**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**30**中所列之化合物由(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮合成。

表30：

實例編號	**化合物**	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-118		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.91 - 5.81 (m, 1H), 5.53 - 5.37 (m, 2H), 4.59 - 3.80 (m, 12H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.83 - 1.53 (m, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 7H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。	*m/z* = 703.1 $[M+H]^+$
I-117		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.41 - 3.63 (m, 12H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.76 - 1.54 (m, 9H), 1.19 - 1.05 (m, 7H), 0.78 - 0.69 (m, 1H)。	*m/z* = 682.0 $[M+H]^+$

I-113		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.41 - 4.05 (m, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 5H), 1.60 (d, J = 41.2 Hz, 6H), 1.29 (m, 1H), 1.13 - 0.92 (m, 6H), 0.84 (m, 1H), 0.65 (m, 1H)。	*m/z* = 721.3 $[M+H]^+$

【0695】 合成4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酸(I-130)

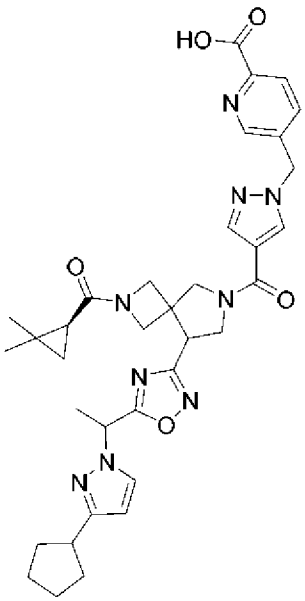


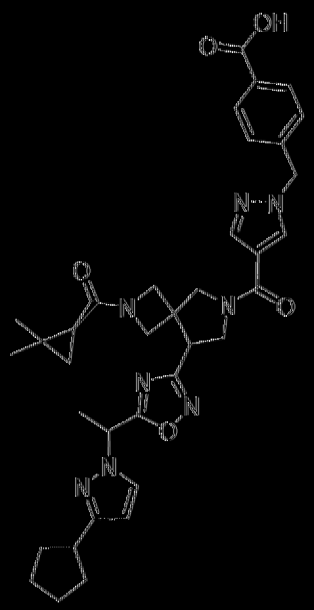
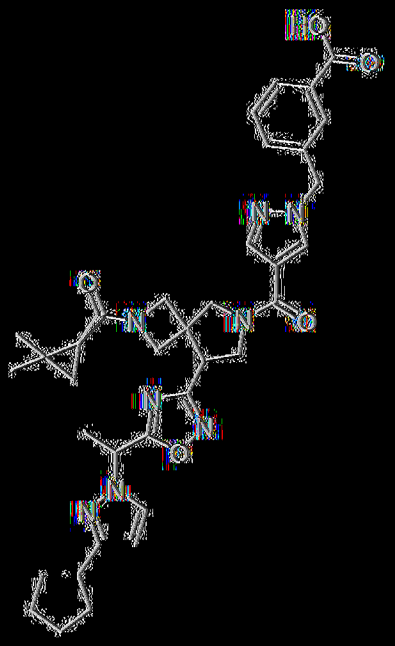
【0696】 步驟1：4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酸：向4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(90 mg，0.125 mmol)於THF及H_2O (5 mL / 1 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(10.54 mg，0.251 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(40 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層

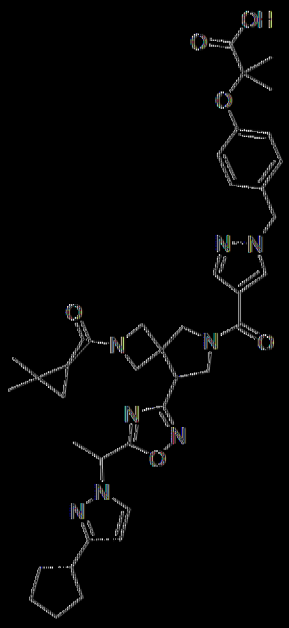
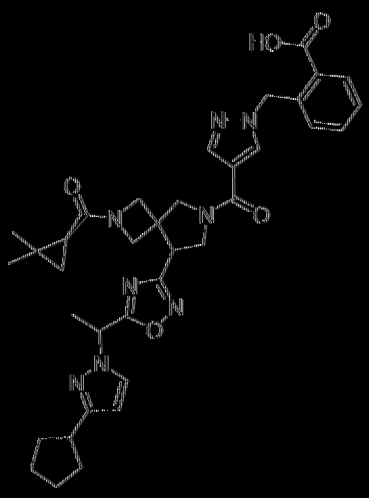
用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酸(65 mg，74%)。LCMS *m/z* = 703.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.38 (m, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.2, 3.2Hz, 2H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 6.05 - 5.93 (m, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 2H), 4.40 - 3.93 (m, 5H), 3.91 - 3.69 (m, 4H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 5H), 1.71 - 1.47 (m, 6H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 1.13 - 0.91 (m, 6H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.61 (m, 1H)。

【0697】 **表31**：根據針對**I-130**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**31**中所列之化合物由表**30**中之相對應的酯合成。

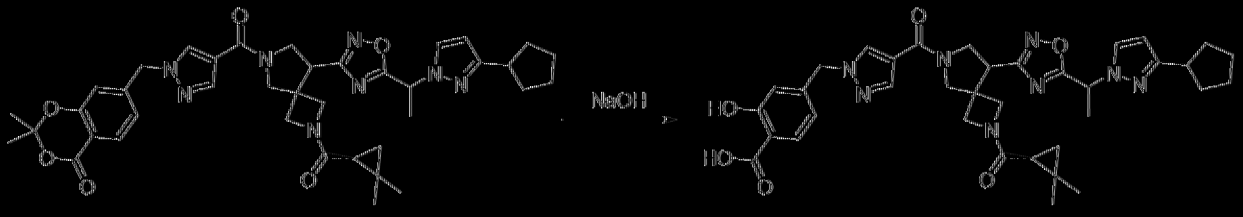
表31：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-126		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.01 (s, 8H), 3.06 (s, 1H), 2.05-1.89 (m, 5H), 1.60 (s, 8H), 1.12 (s, 7H), 0.70 (s, 1H)。	*m/z* = 668.2 $[M+H]^+$

I-127		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.35 – 3.73 (m, 9H), 2.96 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 5H), 1.60 (m, 6H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.12 – 0.93 (m, 6H), 0.84 (s, 1H), 0.66 (m, 1H)。	*m/z* = 667.3 [M+H]$^+$
I-131		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 3H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.42 – 4.04 (m, 3H), 4.01 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 19.8, 13.3 Hz, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 5H), 1.70 – 1.46 (m, 6H), 1.30 – 1.25 (m, 1H), 1.13 – 0.92 (m, 6H), 0.84 (s, 1H), 0.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H)。	*m/z* = 667.2 [M+H]$^+$

I-124		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.05 – 5.93 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.41 – 4.21 (m, 1H), 4.15 – 3.93 (m, 4H), 3.91 – 3.67 (m, 4H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 5H), 1.70 – 1.51 (m, 6H), 1.49 (s, 6H), 1.39 – 1.21 (m, 1H), 1.13 – 0.92 (m, 6H), 0.88 – 0.80 (m, 1H), 0.71 – 0.60 (m, 1H)。	m/z = 725.3 [M+H]$^+$
I-123		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.34 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.41 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 3.95 (m, 4H), 3.91 – 3.68 (m, 4H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 5H), 1.70 – 1.47 (m, 6H), 1.32 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 1.14 – 0.91 (m, 6H), 0.84 (s, 1H), 0.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。	*m/z* = 661.2 [M+H]$^+$

[0698] 合成4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-溴苯甲酸(I-122)



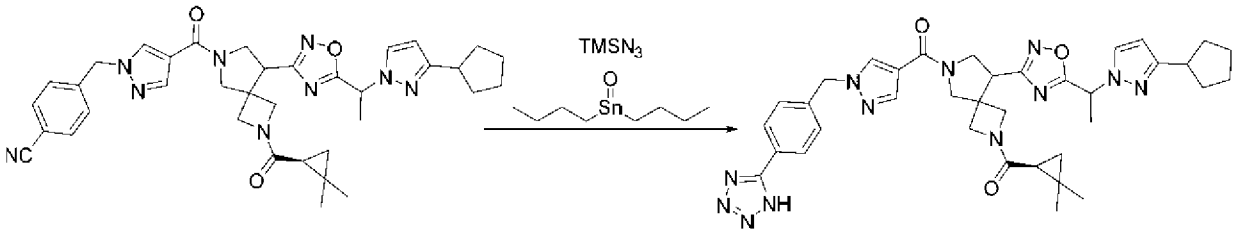
[0699] 7-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰

基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮：根據針對**I-133**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，7-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮由(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮合成。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.06 - 7.82 (m, 3H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 1H), 6.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.83 - 5.64 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 4.30 - 3.63 (m, 8H), 3.27 - 2.91 (m, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.46-1.36 (m, 14H), 1.18 - 0.99 (m, 7H), 0.73 (s, 1H)。

【0700】步驟1：4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-羥基苯甲酸：向7-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮(70 mg，0.1 mmol)於THF及水(3 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (20 mg，0.5 mmol)。將反應物在60℃下加熱4 h，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-羥基苯甲酸(36 mg，55%)。LCMS：*m/z* = 683.3 $[M+H]^{+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.92 - 5.80 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 - 3.80 (m, 9H), 3.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.52 (m, 6H), 1.44 - 1.27 (m, 1H), 1.19 - 0.99 (m, 7H), 0.74 (s, 1H)。

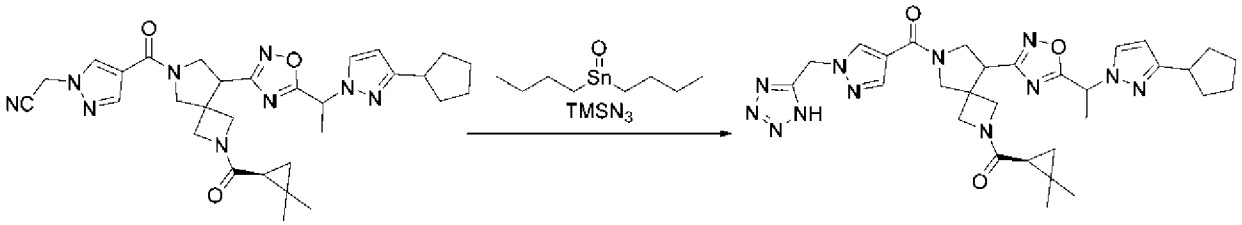
【0701】 合成(1-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-121)



【0702】 步驟1：(1-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：將4-((4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲腈(100 mg，0.20 mmol)、二丁基錫烷(8 mg，0.03 mmol)及$TMSN_3$ (35 mg，0.30 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物在100℃下加熱12小時。直接濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(1-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(40 mg，39%)。LCMS *m/z* = 691.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.48

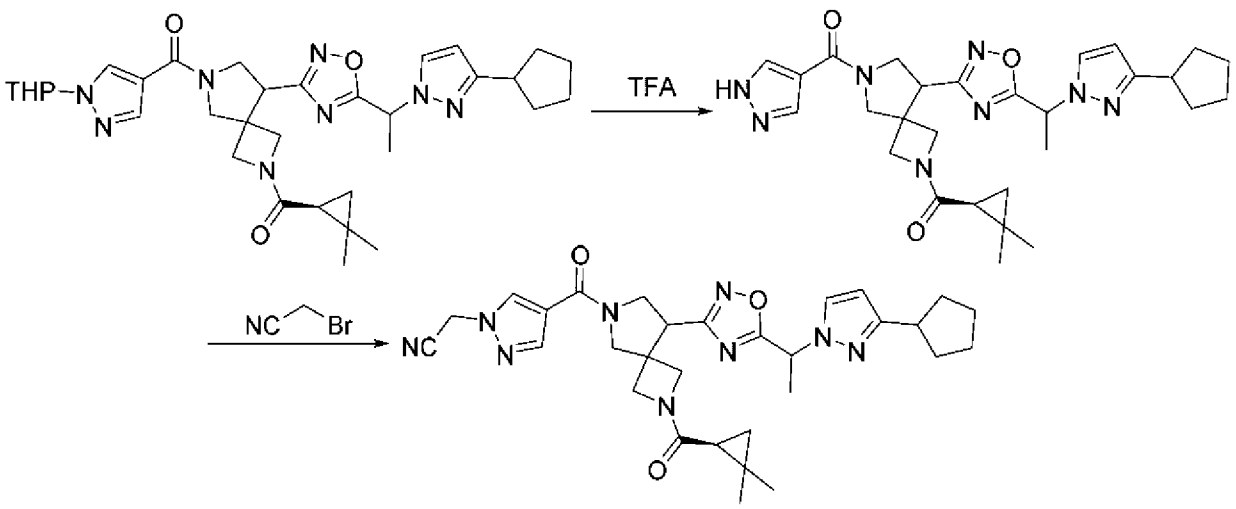
- 7.42 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.56 - 3.81 (m, 9H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 5H), 1.81 - 1.51 (m, 6H), 1.45 - 0.96 (m, 9H), 0.82 - 0.67 (m, 1H)。

【0703】 合成(1-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-114)



【0704】 根據針對**I-121**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(1-((1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮由2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(110 mg，0.19 mmol)、二丁基錫烷合成。LCMS *m/z* = 615.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.58 - 3.80 (m, 9H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.81 - 1.54 (m, 6H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 0.99 (m, 7H), 0.81 - 0.71 (m, 1H)。

【0705】 合成2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(I-119)



【0706】 **(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮：**根據針對**I-133**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮由(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮合成。LCMS *m/z* = 617.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.31 - 3.59 (m, 12H), 2.16 - 1.77 (m, 9H), 1.72 - 1.47 (m, 9H), 1.41 - 0.81 (m, 12H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。

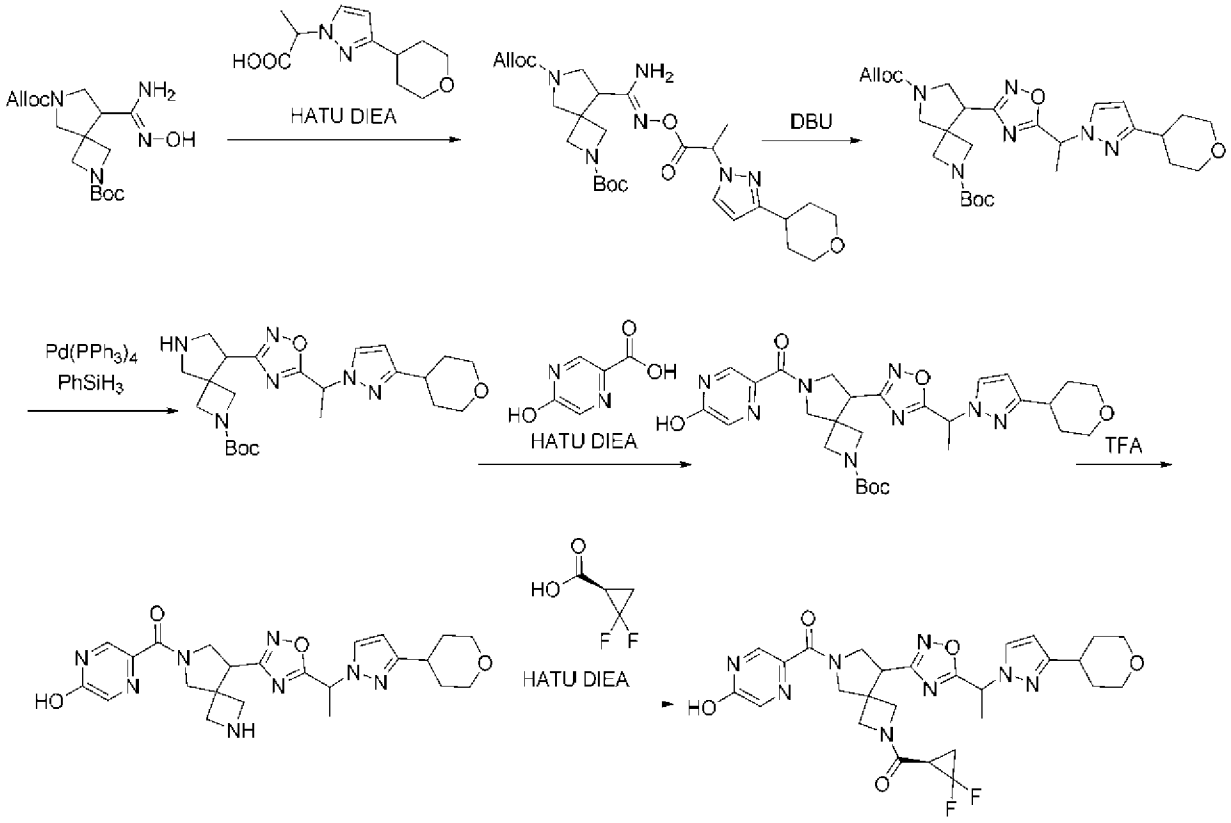
【0707】 **步驟1：(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮：**向(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(500 mg，0.81

mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空中濃縮反應物，得到(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 533.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.94 - 1.43 (m, 15H), 1.37 - 1.17 (m, 7H), 1.14 - 0.80 (m, 9H), 0.72 - 0.59 (m, 1H)。

【0708】 **步驟2：2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙腈**：向(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(0.8 g，0.65 mmol)及2-溴乙腈(117 mg，0.97 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (270 mg，1.95 mmol)。將反應物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜，隨後濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(38 mg，10%)。LCMS m/z = 572.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58 - 3.80 (m, 9H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 5H), 1.83 - 1.52 (m, 6H), 1.47 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 7H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。

【0709】 **合成(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-**

2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡咯-2-基)甲酮) (I-116)



【0710】 步驟1：(Z)-8-(N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：向2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(608 mg，2.71 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (1.03 g，2.71 mmol)及DIPEA (876 mg，6.77 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (0.8 g，2.26 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗物質(Z)-8-(N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (1.5 g，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS

m/z = 561.3 $[M+H]^+$。

【0711】 步驟2：8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：向粗物質(Z)-8-(N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (1.27 g，2.27 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DBU (0.4 mL，2.72 mmol)。將反應混合物在90℃下加熱2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 1 : 2，v/v)純化，得到呈白色半固體之8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (750 mg，61%)。LCMS *m/z* = 543.2$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 5.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 5H), 3.66 - 3.49 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

【0712】 步驟3：8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：向8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (700 mg，1.29 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.149 g，0.129 mmol)及苯基矽烷(0.7 g，6.45 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後用水(20

mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 10 : 1)純化，得到呈黃色固體之8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，59%)。LCMS *m/z* = 459.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.37 - 3.20 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.71 (m, 5H), 1.41 (s, 9H)。

【0713】 步驟4：6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：向5-羥基吡啉-2-甲酸(128 mg，0.916 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加HATU (348 mg，0.916 mmol)及DIPEA (296 mg，2.29 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，0.763 mmol)且繼續再攪拌2 h。移除溶劑且所得殘餘物藉由R.P管柱純化，得到呈黃色固體之6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(310 mg，70%)。LCMS *m/z* = 459.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.37 - 3.20 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.71 (m,

5H), 1.41 (s, 9H)。

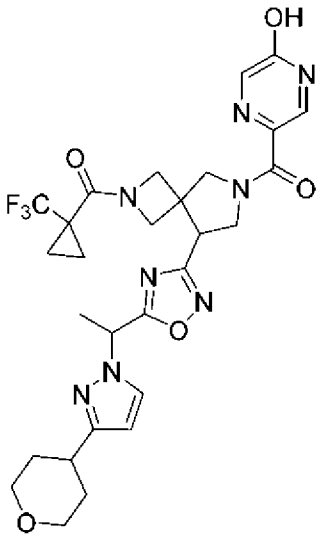
【0714】 **步驟5：(5-羥基吡啉-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮**：向6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈黃色油狀物之粗物質(5-羥基吡啉-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(150 mg，定量)。LCMS *m/z* = 481.3 $[M+H]^+$。

【0715】 **步驟6：(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮)**：向(R)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(25.0 mg，0.205 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (78 mg，0.205 mmol)及DIPEA (89 mg，0.683 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加(5-羥基吡啉-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(82 mg，0.17 mmol)且繼續再攪拌2 h。將反應物用水(20 mL)淬滅且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體之(2-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮) (22 mg，22%)。LCMS *m/z* = 585.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 4.60 - 3.81 (m, 11H), 3.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.40

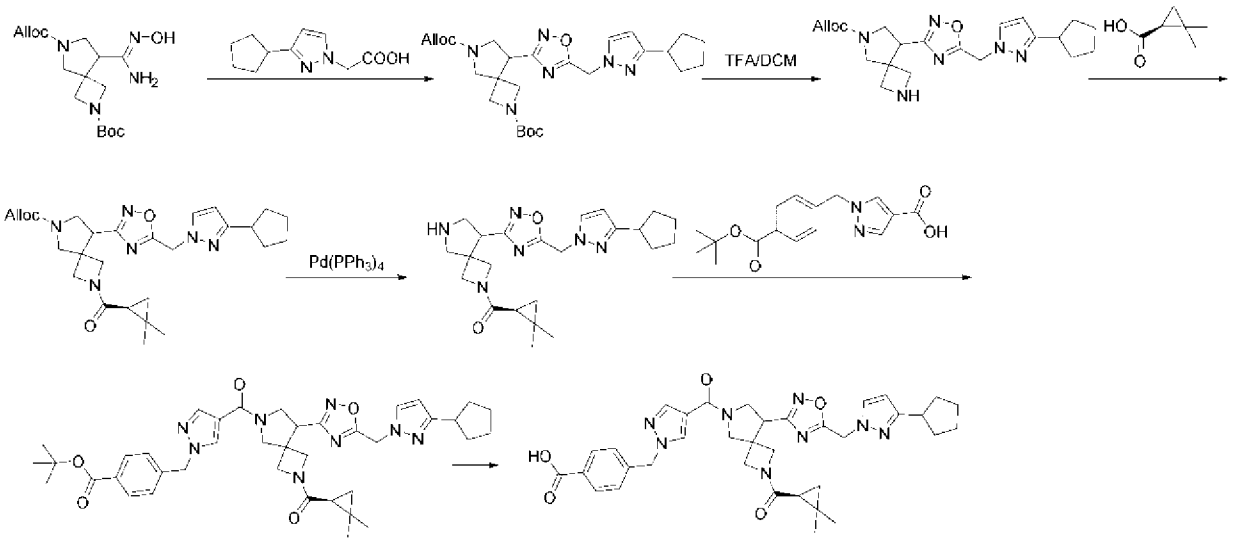
(m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.66 (m, 5H)。

【0716】 **表32**：根據針對**I-116**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**32**中所列之化合物由(5-羥基吡咯-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮合成。

表32：

實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-115		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 6.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 - 5.93 (m, 1H), 4.50 - 3.73 (m, 11H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.30 - 0.98 (m, 4H)。	m/z = 617.2 $[M+H]^+$

【0717】 **合成4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(I-128)**



【0718】 **步驟1：8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向(Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (200 mg，0.38 mmol)及2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸(132 mg，0.68 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (215 mg，0.56 mmol)及DIPEA (219 mg，1.69 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物重新溶解於DMF (5 mL)中及添加DBU (69 mg，0.45 mmol)。將反應物在90℃下加熱2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (100 mg，52%)。LCMS m/z = 513.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.97 - 5.86 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 7H), 2.97 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.91 (tq, J = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 6H), 1.35 (s, 9H)。

【0719】 **步驟2：8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (100 mg，0.20 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加

TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈棕色油狀物之8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(80 mg，100%)。

【0720】 **步驟3：8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(27 mg，0.23 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (74 mg，0.19 mmol)及DIPEA (75 mg，0.58 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min。添加8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(80 mg，0.19 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 25：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(60 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.93 (td, J = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 5.34 - 5.15 (m, 2H), 4.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.21 - 3.64 (m, 9H), 2.97 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 6H), 1.31 (m, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 6H), 0.84 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 0.67 (m, 1H)。

【0721】 **步驟4：(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(400 mg，0.79

mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (91 mg，0.08 mmol)及PPh_3 (52 mg，0.20 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加吡咯啶(67 mg，0.94 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(550 mg，100%粗物質)。LCMS m/z = 425.2 $[M+H]^+$。

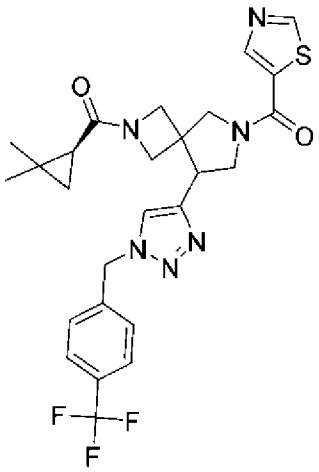
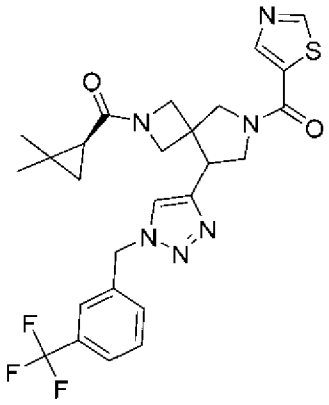
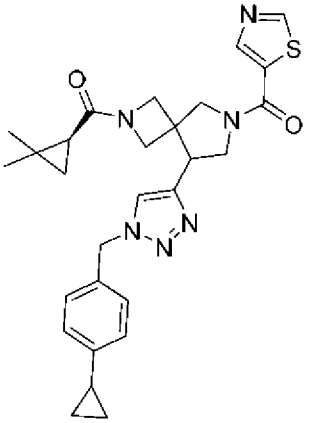
【0722】步驟5：4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸三級丁酯：向1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(300 mg，0.99 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (378 mg，0.99 mmol)及DIPEA (385 mg，2.80 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min。添加(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(506 mg，1.19 mmol)且繼續再攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM : MeOH = 60 : 1至30:1)純化，得到呈無色油狀物之4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸三級丁酯(200 mg，28%)。LCMS m/z = 709.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.69 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.45 (d, J =

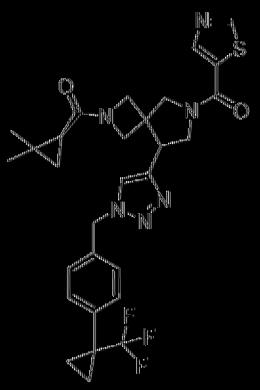
4.0 Hz, 2H), 4.35 - 3.74 (m, 9H), 2.96 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.60 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.13 - 0.92 (m, 6H), 0.84 (s, 1H), 0.65 (m, 1H)。

【0723】 **步驟6：4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸**：向4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸三級丁酯(150 mg，0.21 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後在真空中移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈棕色油狀物之4-((4-(8-(5-((3-環戊基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(30 mg，22%)。LCMS *m/z* = 653.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.35 - 3.74 (m, 9H), 2.96 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 6H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.13 - 0.92 (m, 6H), 0.84 (s, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 1H)。

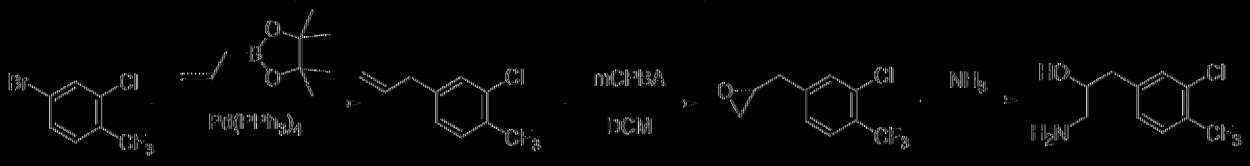
【0724】 **表33**：根據針對**I-51**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**33**中所列之化合物由(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-乙炔基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮合成。

表33：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-202		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.96 - 8.87 (m, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.47 - 4.15 (m, 3H), 4.10 - 3.95 (m, 3H), 3.92 - 3.59 (m, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.89 (s, 1H), 0.72 (s, 1H)。	*m/z* = 545.2 $[M+H]^+$
I-195		^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.47 (m, 4H), 5.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 - 3.77 (m, 9H), 1.39 - 1.24 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.13 - 1.02 (m, 3H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.77 -0.63 (m, 2H)。	m/z = 545.3 $[M+H]^+$
I-193		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.23 (m, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 5.55 - 5.48 (m, 2H), 4.26 - 3.61 (m, 9H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 4H), 0.97 - 0.90 (m, 3H), 0.86 - 0.74 (m, 2H), 0.68 - 0.55 (m, 4H)。	*m/z* = 517.3 $[M+H]^+$

I-194		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.32 – 8.22 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 5.64 – 5.42 (m, 2H), 4.37 – 3.63 (m, 9H), 1.39 – 1.34 (m, 2H), 1.18 – 0.98 (m, 10H), 0.76 – 0.64 (m, 1H)。	*m/z* = 585.3 $[M+H]^+$

[0725] 合成1-胺基-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇



[0726] 根據針對2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷由4-溴-2-氯-1-(三氟甲基)苯合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.18 (ddt, *J* = 6.7, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H)。

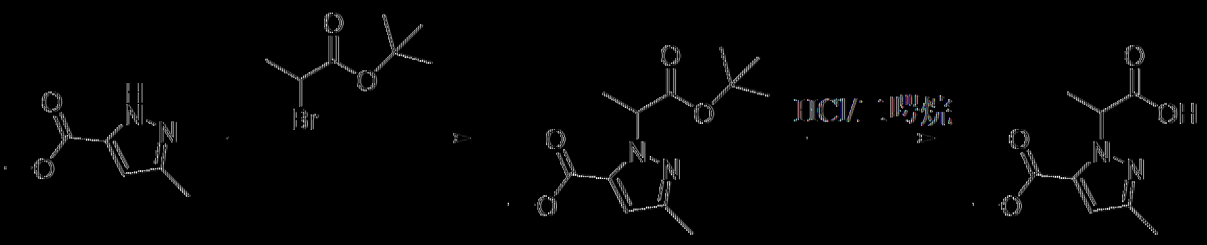
[0727] 根據針對1-胺基-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，1-胺基-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇由2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)環氧乙烷合成。LCMS *m/z* = 254.0 $[M+H]^+$。

[0728] 合成2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼

[0729] 步驟1：2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼：向2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(280 mg，1.0 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加

98%水合肼(0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM/MeOH = 5/1 (v/v，50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙醯肼(210 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H)。

[0730] 合成2-(5-(甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸

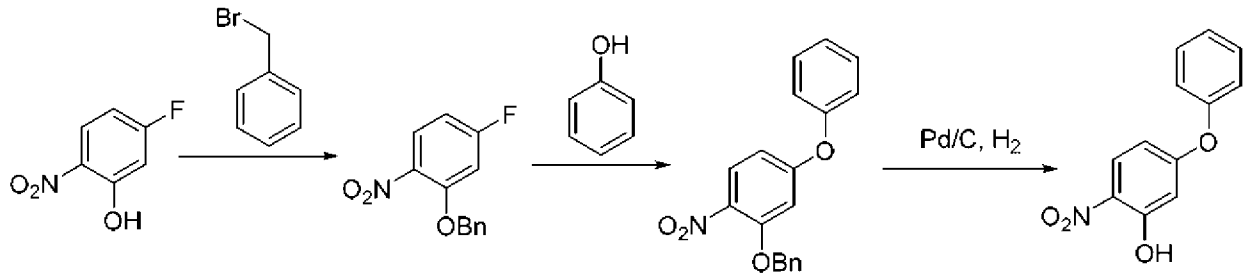


[0731] 步驟1：1-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯：向3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(500 mg，3.6 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加2-溴丙酸三級丁酯(821 mg，3.9 mmol)及Cs_2CO_3 (2.3 g，7.1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之1-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(680 mg，71%)。LCMS m/z = 269.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.57 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0732] 步驟2：2-(5-(甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸：向1-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(300 mg，1.1 mmol)於二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(2M溶液，3

mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h隨後在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(5-(甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸(237 mg，定量)。LCMS m/z = 213.1 $[M+H]^+$。

【0733】 合成2-硝基-5-苯氧基苯酚



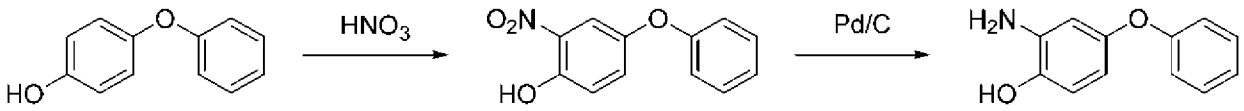
【0734】 步驟1：2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯：在N_2氛圍下向5-氟-2-硝基苯酚(1.0 g，6.37 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.06 g，7.64 mmol)及苯甲基溴(0.83 mL，7.00 mmol)。將反應混合物在60℃下加熱2 h隨後冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(0.8 g，50 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 6.83 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 5.23 (s, 2H)。

【0735】 步驟2：2-(苯甲基氧基)-1-硝基-4-苯氧基苯：在N_2氛圍下向2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(0.5 g，2.02 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.28 g，2.02 mmol)及苯酚(0.19 g，2.02 mmol)。將反應物在100℃下加熱隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之2-(苯甲基氧基)-1-硝基-4-苯氧基苯(0.8 g，62 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 8H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 6.80 (m, 3H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J =

9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H)。

【0736】 **步驟3：2-硝基-5-苯氧基苯酚**：在H_2氛圍下向2-(苯甲基氧基)-1-硝基-4-苯氧基苯(0.4 g，1.73 mmol)於乙醇(4.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，400 mg)。將反應混合物在40℃下加熱隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-胺基-5-苯氧基苯酚(200 mg，57%)，其未經進一步純化即使用。LCMS m/z = 202.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 2H)。

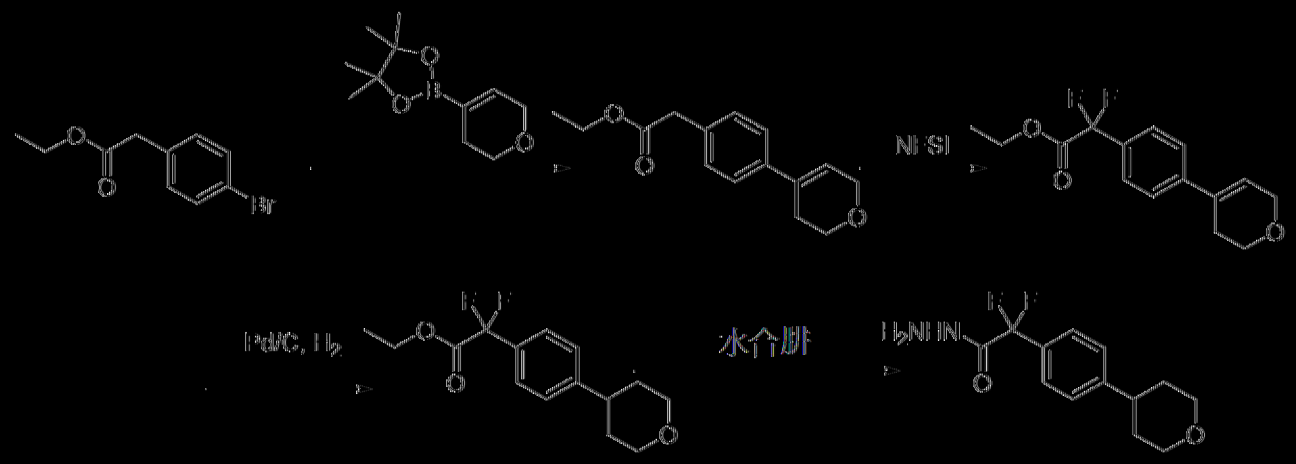
【0737】 **合成2-胺基-4-苯氧基苯酚**



【0738】 **步驟1：2-硝基-4-苯氧基苯酚**：向4-苯氧基苯酚(2 g，10.7 mmol)於AcOH (50 mL)中之溶液中逐滴添加70% HNO_3 (720 mg，10.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min，隨後倒入冰水(100 mL)且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 20:1 - 5:1)純化，得到2-硝基-4-苯氧基苯酚(1.3 g，52%)。LCMS m/z = 459.1 $[M+H]^+$。

【0739】 **步驟2：2-胺基-4-苯氧基苯酚**：向2-硝基-4-苯氧基苯酚(1.3 g，5.6 mmol)於乙醇(8.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (150 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-胺基-4-苯氧基苯酚(1.0 g，91%)，其未經進一步純化即使用。LCMS m/z = 202.1 $[M+H]^+$。

[0740] 合成2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼



[0741] 步驟1：2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯：向2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(5.0 g，20.57 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(5.2 g，24.68 mmol)及碳酸鈉(6.54 g，61.70 mmol)於DME及H_2O (50 mL及10 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (1.19 g，61.70 mmol)。將反應混合物在回流下加熱4小時，隨後用水(80 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 30：1)純化，得到呈黃色固體之2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯(2.9 g，57 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 3H)。

[0742] 步驟2：2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯：在-78℃下在N_2氛圍下向2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯(4.9 g，19.89 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M於THF中，43.76 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌30 min，隨後添加NFSI (13.8 g，43.76 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。使反應

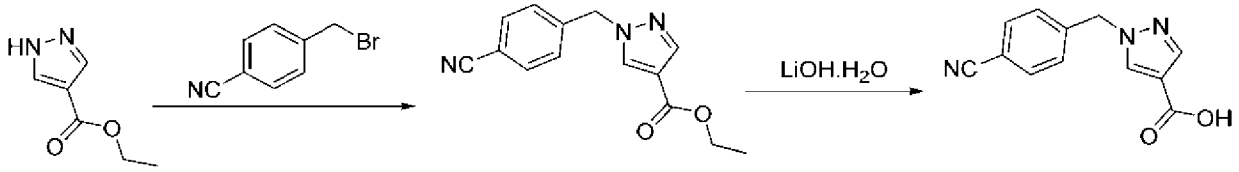
物升溫至室溫且攪拌1 h。反應物用1.0 M HCl (100 mL)淬滅且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 30 : 1)純化，得到呈黃色固體之2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(2.9 g，52 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 4H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 3.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0743】 **步驟3：2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯：**向2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(2.9 g，2.92 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (500 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈白色固體之2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯(2.8 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0744】 **步驟4：2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼：**向2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙酸乙酯(2.8 g，9.86 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加98%水合肼(2.5 g，39.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM/MeOH = 5/1 (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2,2-二氟-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙醯肼(2.2 g，83%)。LCMS m/z = 271.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD)

δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H)。

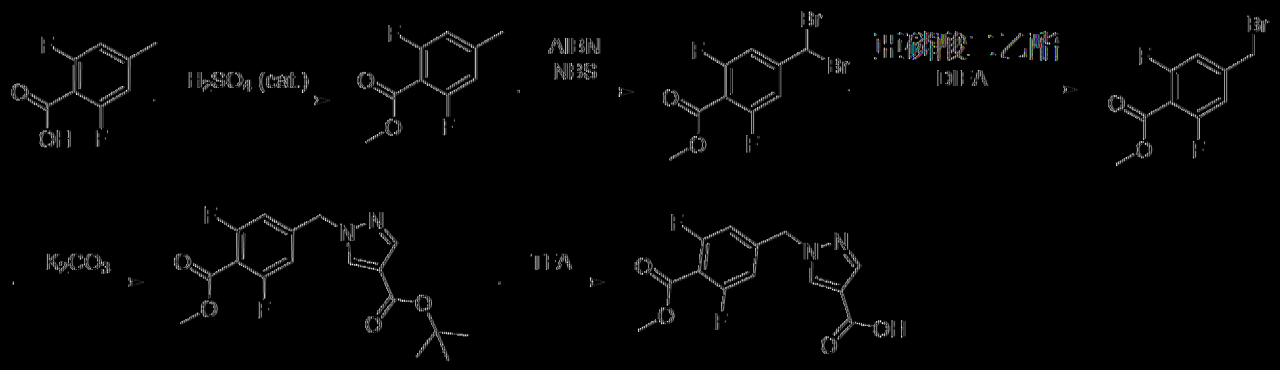
【0745】 合成1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸



【0746】 步驟1：1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯：向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1 g，7.14 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)苯甲腈(1.47 g，7.50 mmol)及K_2CO_3 (2.96 g，21.41 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(60 mL)稀釋且用DCM (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.8 g，定量)。LCMS *m/z* = 256.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0747】 步驟2：1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：向1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(200 mg，0.78 mmol)於MeOH及水(1.6 mL/0.4 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(66 mg，1.57 mmol)。將反應物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(20 mL)稀釋。用1 N HCl將水相調整至pH約1，隨後用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(4-氰基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(120 mg，75%)。LCMS *m/z* = 228.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)。

[0748] 合成1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸



[0749] 步驟1：2,6-二氟-4-甲基苯甲酸甲酯：向2,6-二氟-4-甲基苯甲酸(900 mg，5.23 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (0.1 mL)。將反應混合物在70℃下加熱50小時，隨後用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (70 mL× 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 10:1)純化，得到呈無色油狀物之2,6-二氟-4-甲基苯甲酸甲酯(916 mg，94%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-*d*) δ -111.05。

[0750] 步驟2：4-(二溴甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯：在室溫下向2,6-二氟-4-甲基苯甲酸酯(65mg，0.35 mmol)於CCl_4 (2 mL)中之溶液中添加AIBN (23 mg，0.14 mmol)及NBS (137 mg，0.768 mmol)。將反應混合物在回流下加熱6 h，隨後用水(10 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 25:1 v/v)純化，得到呈無色油狀物之4-(二溴甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(30 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.96 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-*d*) δ -112.55。

[0751] 步驟3：4-(溴甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯：向4-(二溴甲基)-

2,6-二氟苯甲酸甲酯(500 mg，1.45 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加DIEA (282 mg，2.18 mmol)及亞磷酸二乙酯(302 mg，2.18 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/ EtOAc = 25 / 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之4-(溴甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(370 mg，96%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-*d*) δ -109.04。

【0752】 **步驟4：1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯：**向1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(381 mg，2.26 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (522 mg，3.77 mmol)及4-(溴甲基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(500 mg，1.89 mmol)。將反應物在80℃下加熱2 h，隨後經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 3:1)純化，得到呈無色油狀物之1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(410 mg，62%)。LCMS *m/z* = 353.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz，氯仿-*d*) δ -108.39。

【0753】 **步驟5：1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：**向1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(200 mg，0.57 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)且將反應物在室溫下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，得到1-(3,5-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(170 mg，定量)，其直接用於下一步驟中。

LCMS *m/z* = 297.0 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.93 (s, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -110.60。

[0754] 合成1-((6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0755] 步驟1：5-(二溴甲基)吡啶甲酸甲酯：向5-甲基吡啶甲酸甲酯(1.0 g，6.6 mmol)於CCl_4 (20 mL)中之溶液中添加AIBN (0.43 g，2.64 mmol)及NBS (3.5 g，19.7 mmol)且將反應物在回流下加熱5 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 20 / 1)純化，得到呈白色固體之5-(二溴甲基)吡啶甲酸甲酯(970 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

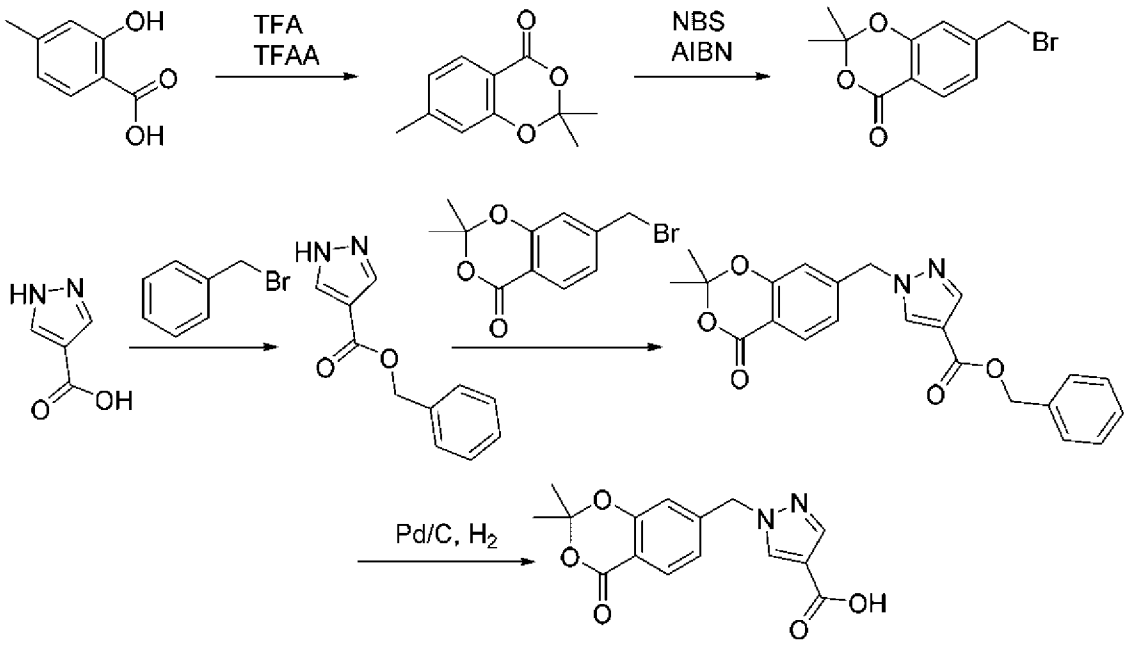
[0756] 步驟2：5-(溴甲基)吡啶甲酸甲酯：向5-(二溴甲基)吡啶甲酸甲酯(0.5 g，1.62 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.31 g，2.43 mmol)及亞磷酸 二乙酯(0.34 g，2.43 mmol)。將反應物在室溫下攪拌14小時，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/ EtOAc = 3 / 1)純化，得到呈白色固體之5-(溴甲

基)吡啶甲酸甲酯(260 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

【0757】 **步驟3：5-((4-((苯甲基氧基)羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶甲酸甲酯**：向5-(溴甲基)吡啶甲酸甲酯(120 mg，0.52 mmol)於MeCN (5.0 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯(126 mg，0.63 mmol)及K_2CO_3 (144 mg，1.04 mmol)。將反應物在室溫下攪拌14 h，隨後用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用二乙醚(20 mL)洗滌，得到呈白色固體之5-((4-((苯甲基氧基)羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(118 mg，65%)。LCMS *m/z* = 351.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

【0758】 **步驟4：1-((6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**：向5-((4-((苯甲基氧基)羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(200 mg，0.57 mmol)於MeOH及DCM (5.0 mL/1.0 mL)之混合物中之溶液中添加10% $Pd(OH)_2$/碳(60 mg)。將反應混合物在H_2氛圍下攪拌3 h，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈白色固體之1-((6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(140 mg，94%)。LCMS *m/z* = 261.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0759】 合成1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸



【0760】 步驟1：2,2,7-三甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮：向2-羥基-4-甲基苯甲酸(5 g，32.9 mmol)於丙酮(6 mL)中之溶液中在0℃下添加TFA (25 mL)且將混合物攪拌5 min。TFAA (15 mL)添加且繼續攪拌3天。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM)純化，得到呈黃色油狀物之2,2,7-三甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮(2.7 g，43%)。LCMS：*m/z* = 192.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (s, 7H)。

【0761】 步驟2：7-(溴甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮：向2,2,7-三甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮(200 mg，1.0 mmol)於CCl_4 (2 mL)中之溶液中添加NBS (221 mg，1.2 mmol)及AIBN (34 mg，0.2 mmol)。將反應物在75℃下加熱4 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4

乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/EtOAc = 15：1)純化，得到呈黃色固體之7-(溴甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮(163 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 9H)。

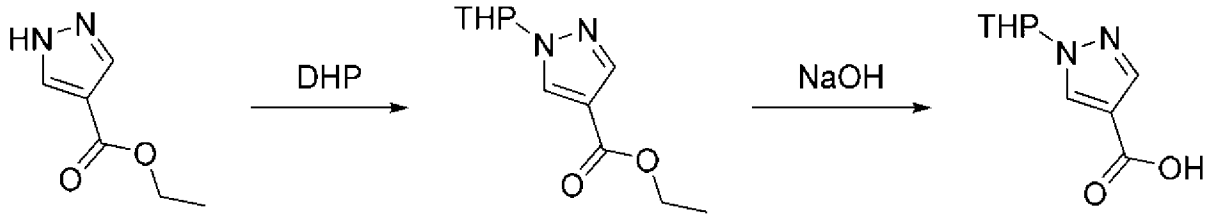
【0762】 **步驟3：1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯：**向1H-吡唑-4-甲酸(1 g，8.9 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$KHCO_3$ (1.1 g，10.7 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加(溴甲基)苯(1.4 g，8.5 mmol)且繼續攪拌隔夜。反應物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯(1.2 g，67%)。LCMS：*m/z* = 202.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.31 (s, 2H)。

【0763】 **步驟4：1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯：**向1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯(80 mg，0.4 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加7-(溴甲基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-4-酮(141 mg，0.5 mmol)及K_2CO_3 (111 mg，0.8 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/ EtOAc = 2：1)純化，得到呈無色油狀物之1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯(99 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 1.71 (s, 6H)。

【0764】 **步驟5：1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜**

環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：向1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸苯甲酯(50 mg，0.1 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (5 mg)。將混合物在H_2氛圍下在室溫下攪拌5 h，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之1-((2,2-二甲基-4-側氧基-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(30 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.72 (s, 6H)。

【0765】 合成1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸

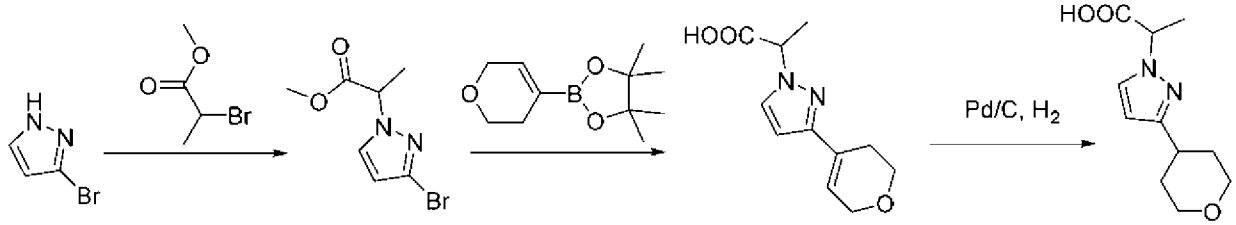


【0766】 步驟1：1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯：向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.0 g，23.78 mmol)於無水THF中之溶液中添加3,4-二氫-2H-哌喃(5.0 g，35.66 mmol)及TFA (2.8 g，24.28 mmol)且將反應物在80℃下加熱隔夜。混合物用水稀釋且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.9 g，定量)。LCMS *m/z* = 225.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 4H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0767】 步驟2：1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸：向1-(四

氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.9 g，8.47 mmol)於THF、水及EtOH (12mL/3 mL/3 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (6.8 g，16.94 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(50 mL)稀釋且用乙醚(30 mL)萃取。收集水層且用1 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸(940 mg，40%)。LCMS *m/z* = 195.1 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.76 - 1.59 (m, 3H)。

【0768】 合成2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

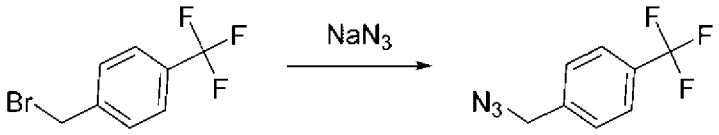


【0769】 步驟1：2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：向3-溴-1H-吡唑(5.0 g，34.02 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (9.4 g，68.04 mmol)及2-溴丙酸甲酯(6.25 g，37.42 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(250 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 3：1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(7.0 g，88%)。LCMS *m/z* = 233.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0770】 **步驟2：2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(1.0 g，4.29 mmol)、K_2CO_3 (1.19 g，8.58 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (312.0 mg，0.429 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)之混合物中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.08 g，5.15 mmol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜。添加10% NaOH水溶液(5 mL)且將反應物在室溫下再攪拌4 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用Et_2O (50 mL × 2)萃取。收集水層且用1M HCl酸化至pH值為約2，隨後用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP管柱純化，得到呈黃色油狀物之2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(800 mg，84%)。LCMS *m/z* = 223.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0771】 **步驟3：2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：**向2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(500 mg，2.25 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (60 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌4 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(420 mg，83%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 225.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 5H)。

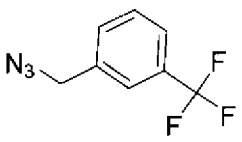
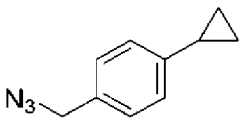
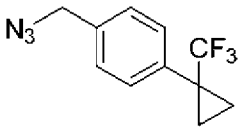
【0772】 合成**1-(疊氮基甲基)-4-(三氟甲基)苯**



【0773】 **步驟1：1-(疊氮基甲基)-4-(三氟甲基)苯：**向1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(200 mg，0.836 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(65.27 mg，1.0 mmol)且將反應物在80℃下加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈白色油狀物之1-(疊氮基甲基)-4-(三氟甲基)苯(114 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H)。

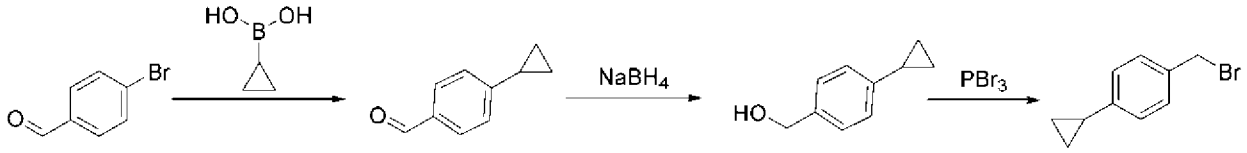
【0774】 **表34**：表**34**中所列出之構建塊由相應鹵化物合成根據針對1-(疊氮基甲基)-4-(三氟甲基)苯所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物。

表34：

實例編號	化合物	**客戶編號**	**^{1}HNMR**	**LCMS**
		**ZJ-1583-035**	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H)。	
		**SJR-1687-107**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。	
		**LL-1544-129**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 1.36 - 1.31 (m,	

			1H), 1.14 - 1.10 (m, 1H)。	

【0775】 合成**1-(溴甲基)-4-環丙基苯**



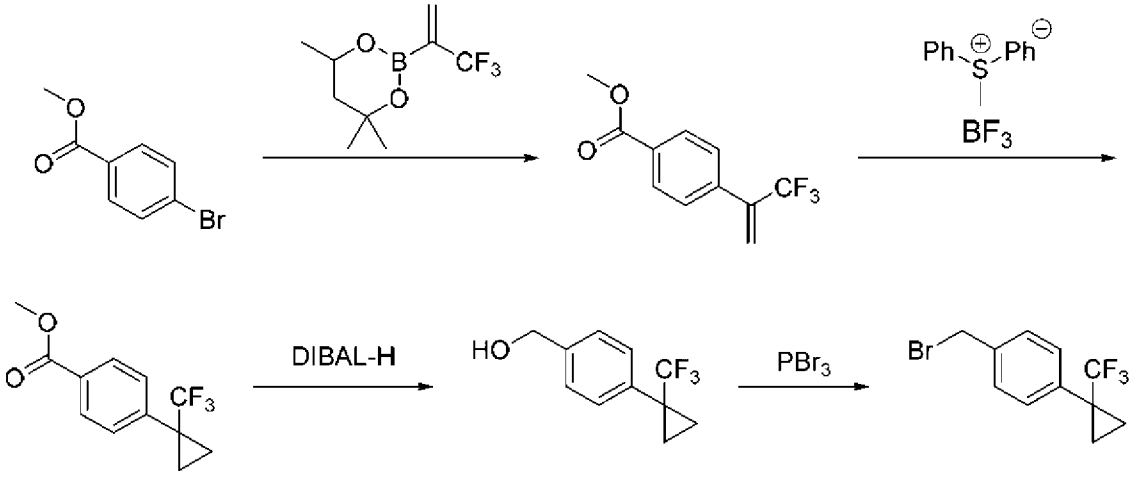
【0776】 **步驟1：4-環丙基苯甲醛**：向4-溴苯甲醛(1.0 g，5.4 mmol)於甲苯及水(9 mL/3 mL)之混合物中之溶液中添加環丙基硼酸(1.2 g，8.11 mmol)、三環己基膦(61 mg，0.2 mmol)及K_2CO_3 (1.5 g，10.81 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (25 mg，0.11 mmol)。將反應物在90℃下加熱隔夜，隨後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 100 : 1，v/v)純化，得到呈白色固體之4-環丙基苯甲醛(736 mg，93%)。LCMS m/z =147.1 $[M+H]^+$。

【0777】 **步驟2：(4-環丙基苯基)甲醇**：向4-環丙基苯甲醛(500 mg，3.42 mmol)於MeOH及THF (2.5 mL/2.5 mL)之混合物中之溶液中添加$NaBH_4$ (130 mg，3.42 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH = 50/1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之(4-環丙基苯基)甲醇(422 mg，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 5.05 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.88 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 2H)。

【0778】 **步驟3：1-(溴甲基)-4-環丙基苯**：在0℃下向(4-環丙基苯基)甲醇(20 mg，0.13 mmol)於Et_2O (0.5 mL)中之溶液中添加PBr_3 (37

mg，0.13 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌2 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之1-(溴甲基)-4-環丙基苯(19.8 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。

【0779】 合成1-(溴甲基)-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯



【0780】 步驟1：4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯：向4-溴苯甲酸甲酯(1.00 g，4.65 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(4 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (538 mg，0.46 mmol)、4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(1.34 g，6.05 mmol)及Na_2CO_3 (986 mg，9.30 mmol)且將反應物在110℃下在微波反應器中加熱1小時。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 25 / 1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(0.90 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.28 - 6.19 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。

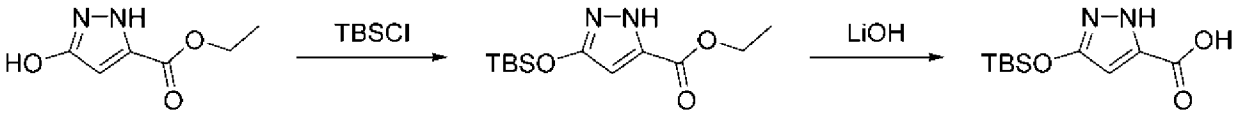
【0781】 **步驟2：4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸甲酯：**在0℃下在N_2氛圍下向4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(800 mg，3.48 mmol)及二苯基(甲基)四氟硼酸銃(1.30 g，4.52 mmol)於新鮮蒸餾的THF (8 mL)中之溶液中添加含NaHMDS之THF (2.0 M, 2.8 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用飽和水溶液NH_4Cl (30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 50/1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸甲酯(100 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 2H)。

【0782】 **步驟3：(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇：**在0℃下在N_2氛圍下向4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸甲酯(500 mg，2.05 mmol)於新鮮蒸餾的THF (8 mL)中之溶液中添加DIBAL-H於THF (1.0 M，4.1 mL，4.1 mmol)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用飽和水溶液NH_4Cl (30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/EtOAc = 20/1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇(350 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H)。

【0783】 **步驟4：1-(溴甲基)-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯：**在0℃下向(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇(10 mg，0.04 mmol)於Et_2O (0.5 mL)中之溶液中添加PBr_3 (13 mg，0.04 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，

隨後移除溶劑，得到呈無色油狀物之1-(溴甲基)-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(10 mg，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 4H), 4.70 (s, 2H), 1.35 - 1.32 (m, 2H), 1.12 (s, 2H)。

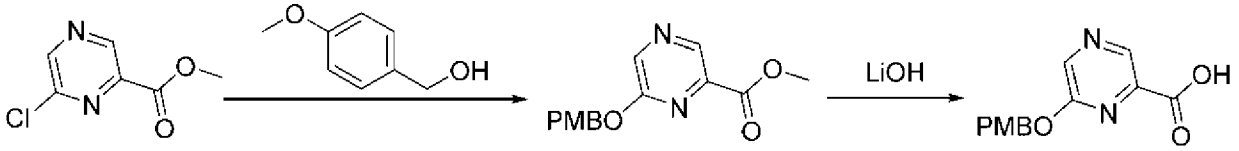
【0784】 合成3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸



【0785】 步驟1：3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯：向3-羥基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(500 mg，3.2 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液中在0℃下添加1H-咪唑(327 mg，4.8 mmol)及TBS-Cl (579 mg，3.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(770 mg，89%)。LCMS *m/z* = 271.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.21 (s, 6H)。

【0786】 步驟2：3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸：向3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(150 mg，0.55 mmol)於THF (1 mL), EtOH (0.5 mL)及水(0.25 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(70 mg，1.66 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後濃縮，得到3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸(134 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 241.1 $[M - H]^-$。

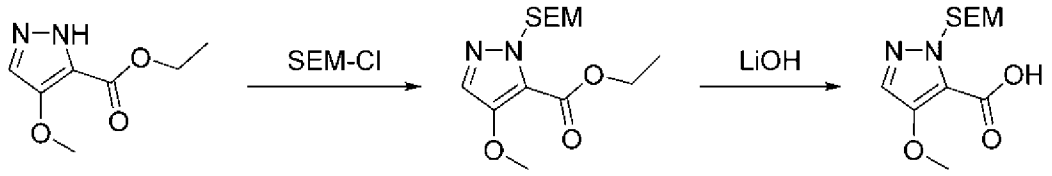
【0787】 合成6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸



【0788】 **步驟1：6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸甲酯：**向6-氯吡啉-2-甲酸甲酯(500 mg，2.89 mmol)及t-BuXphos (246 mg，0.58 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲醇(480 mg，3.48 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (65 mg，0.29 mmol)。將反應物在100℃下加熱4 h隨後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 20：1至10：1)純化，得到呈黃色油狀物之6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸甲酯(226 mg，29%)。LCMS m/z = 275 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 5H)。

【0789】 **步驟2：6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸：**向6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸甲酯(200 mg，0.05 mmol)於THF (2 mL), MeOH (0.5 mL)及H_2O (0.5 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (44 mg，1.82 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。收集水層且用2 M HCl酸化至pH約2，隨後用EtOAc (60 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啉-2-甲酸(127 mg，68%)。LCMS m/z = 261 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

【0790】 **合成4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸**

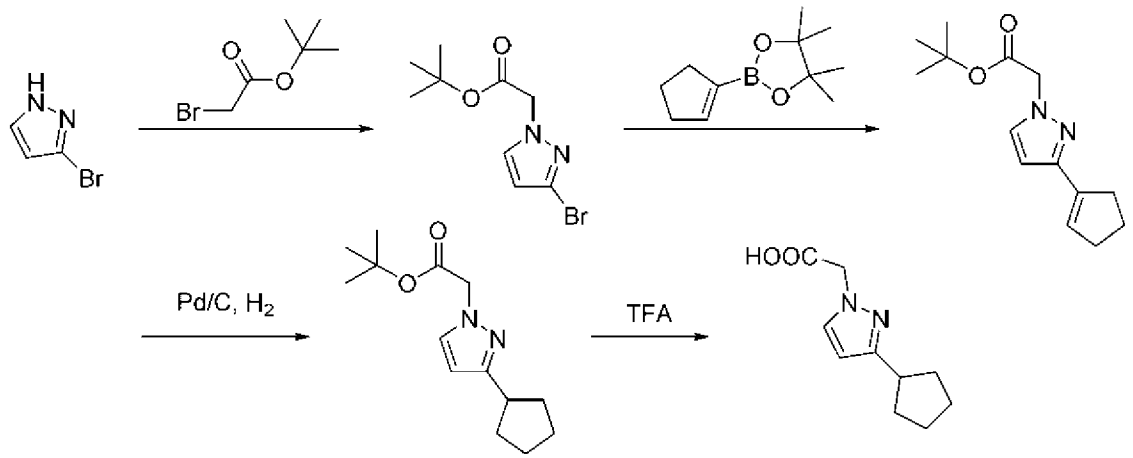


【0791】 **步驟1：4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯：**在0℃下向4-甲氧基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(50 mg，0.29 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加NaH (15 mg，0.32 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.06 mL，0.35 mmol)且使反應物升溫至室溫，隨後攪拌1 h。反應物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質呈無色油狀物之4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(100 mg，100%)。LCMS *m/z* = 301.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H)、-0.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 9H)。

【0792】 **步驟2：4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸：**向4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(100 mg，0.33 mmol)於THF (4 mL), EtOH (1 mL)及H_2O (1 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (28 mg，0.67 mmol)且將反應物在40℃下加熱4 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。用1M HCl將水相酸化至pH約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸(75 mg，83%)。LCMS *m/z* = 273.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.81

(s, 3H), 3.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)、-0.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 9H)。

【0793】 合成2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸



【0794】 步驟1：2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯：向3-溴-1H-吡唑(5.0 g，34.02 mmol)及2-溴乙酸三級丁酯(8.0 g，40.82 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (9.4 g，68.04 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(7.4 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

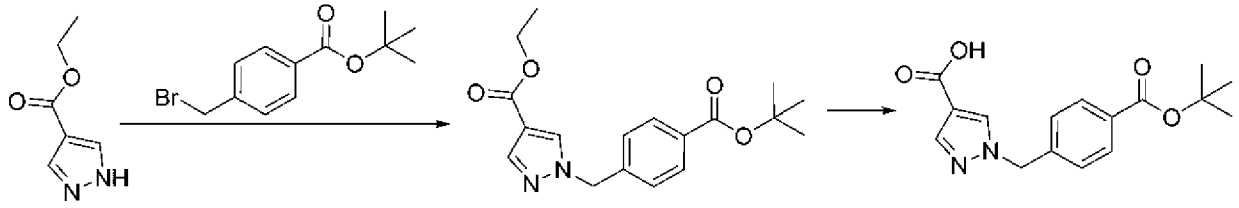
【0795】 步驟2：2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯：向2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(500 mg，1.92 mmol)，2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(560 mg，2.88 mmol)及K_2CO_3 (797 mg，5.77 mmol)於二噁烷及水(2.5 mL/ 0.5 mL)之混合物中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (139.5 mg，0.19 mmol)。將反應物在110℃下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有

機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 25：1)純化，得到呈白色固體之2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(320 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.09 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.60 (td, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 2.43 (tq, J = 7.6, 2.6 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0796】 **步驟3：2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯：**向2-(3-(環戊-1-烯-1-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(1.5 g，6.04 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。將反應物在H_2氛圍下攪拌2 h，隨後催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(1.24 g，82%)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 1.92 (tq, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 6H), 1.41 (s, 9H)。

【0797】 **步驟4：2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸：**向2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(1.5 g，6.00 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)且將反應物在室溫下攪拌6 h。在真空下移除溶劑，得到呈棕色油狀物之2-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙酸(1.2 g，100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0798】 **合成1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**

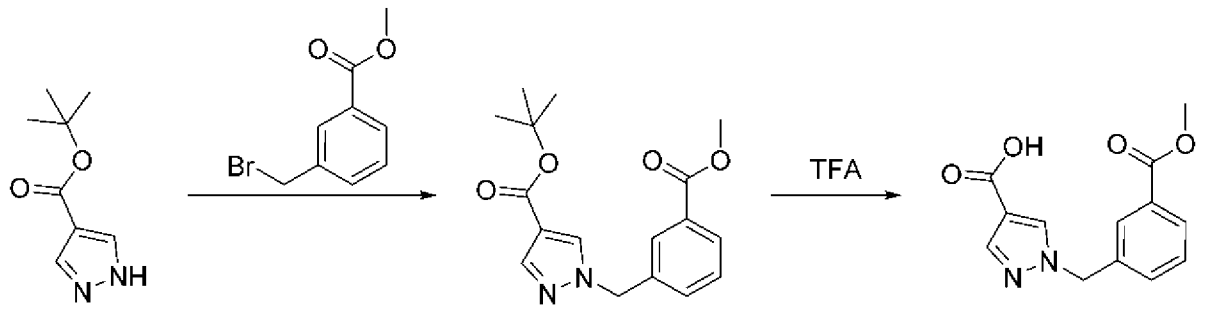


【0799】 **步驟1：1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙**

酯：向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.0 g，7.14 mmol)及4-(溴甲基)苯甲酸三級丁酯(1.9 g，7.14 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.9 g，21.41 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱(40% MeCN/水)純化，得到呈白色固體之1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.1 g，89%)。LCMS m/z = 331.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0800】 **步驟2：1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：**向1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.5 g，4.54 mmol)於THF (4 mL), EtOH (1 mL)及H_2O (1 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (953 mg，0.67 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(70 mL)稀釋且用EtOAc (70 mL)萃取。用1M HCl將水相酸化至pH約2且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈白色固體之1-(4-(三級丁氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(1300 mg，95%)。LCMS m/z = 391.15 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

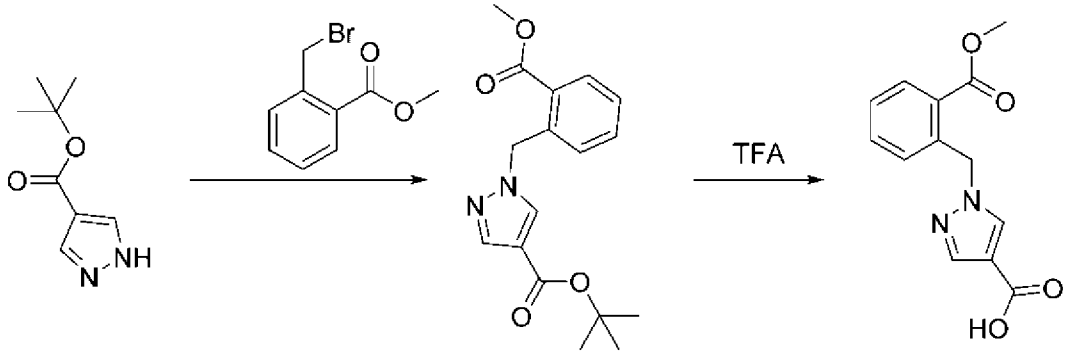
【0801】 **合成1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**



【0802】 **步驟1：1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯：**向3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(200 mg，0.88 mmol)及1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(220 mg，1.32 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (364 mg，2.64 mmol)及KI (2 mg，0.01 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈黃色油狀物之1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(240 mg，91%)。LCMS *m/z* = 317.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

【0803】 **步驟2：1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：**向1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(30 mg，0.095 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(24 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 261.10 $[M+H]^+$。

【0804】 **合成1-(2-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**



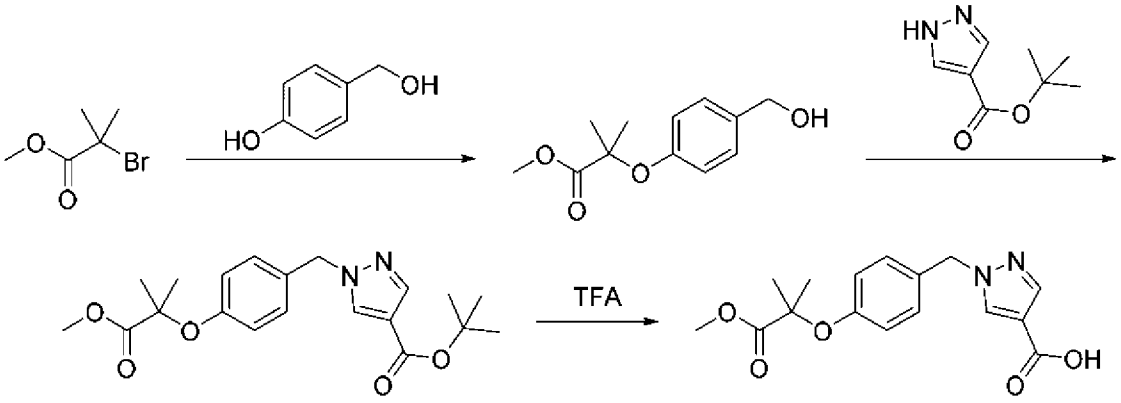
【0805】 根據針對1-(3-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他地方所描述之中間物，1-(2-(甲

氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸由1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯合成。

【0806】 **步驟1：1-(2-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯**LCMS *m/z* = 317.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.01 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【0807】 **步驟2：1-(2-(甲氧基羰基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**LCMS *m/z* =261.1 $[M+H]^+$。

【0808】 **合成1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**



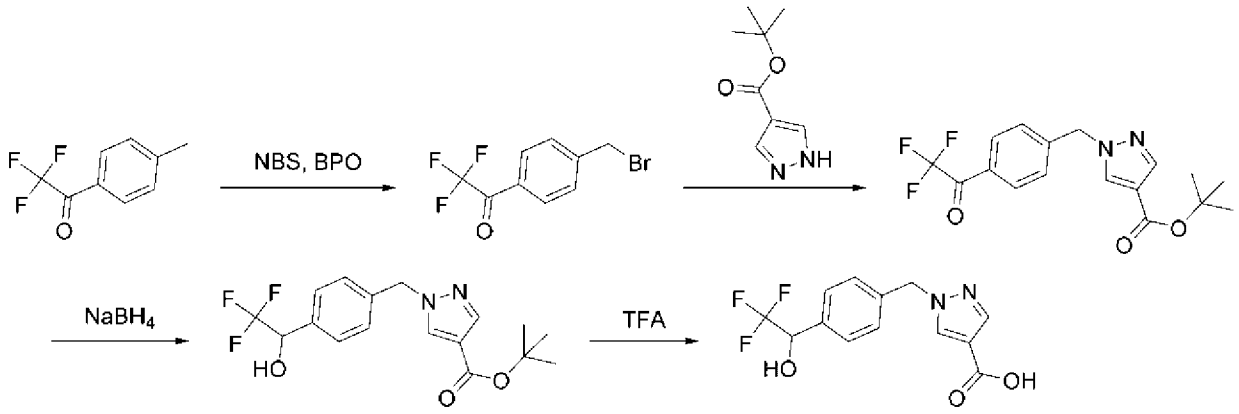
【0809】 **步驟1：2-(4-(羥基甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯：**向4-(羥基甲基)苯酚(3.43 g，27.60 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加2-溴-2-甲基丙酸甲酯(5.0 g，27.60 mmol)及K_2CO_3 (11.45 g，82.90 mmol)。將反應物在80℃下加熱隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 8 : 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(4-(羥基甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯(2.6 g，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* =

8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

【0810】 **步驟2：1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯：**在0℃下在N_2氛圍下向2-(4-(羥基甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯(500 mg，2.23 mmol)及1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(375 mg，2.23 mmol)於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加PPh_3 (585 mg，2.23 mmol)及DIAD (676 mg，3.34 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 2 : 1)純化，得到呈無色油狀物之1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(420 mg，51%)。LCMS m/z = 375.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 15H)。

【0811】 **步驟3：1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：**向1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(100 mg，0.267 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到1-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(85.0mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 319.0 $[M+H]^+$。

【0812】 **合成1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸**



【0813】 **步驟1：1-(4-(溴甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮：**向2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙-1-酮(1 g，5.31 mmol)於CCl_4 (12 mL)中之溶液中添加NBS (1.13 g，6.38 mmol)及BPO (257 mg，1.06 mmol)。將反應物在80℃下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 5：1，v/v)純化，得到呈黃色油狀物之1-(4-(溴甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(800 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4, 2H), 4.51 (s, 2H)。

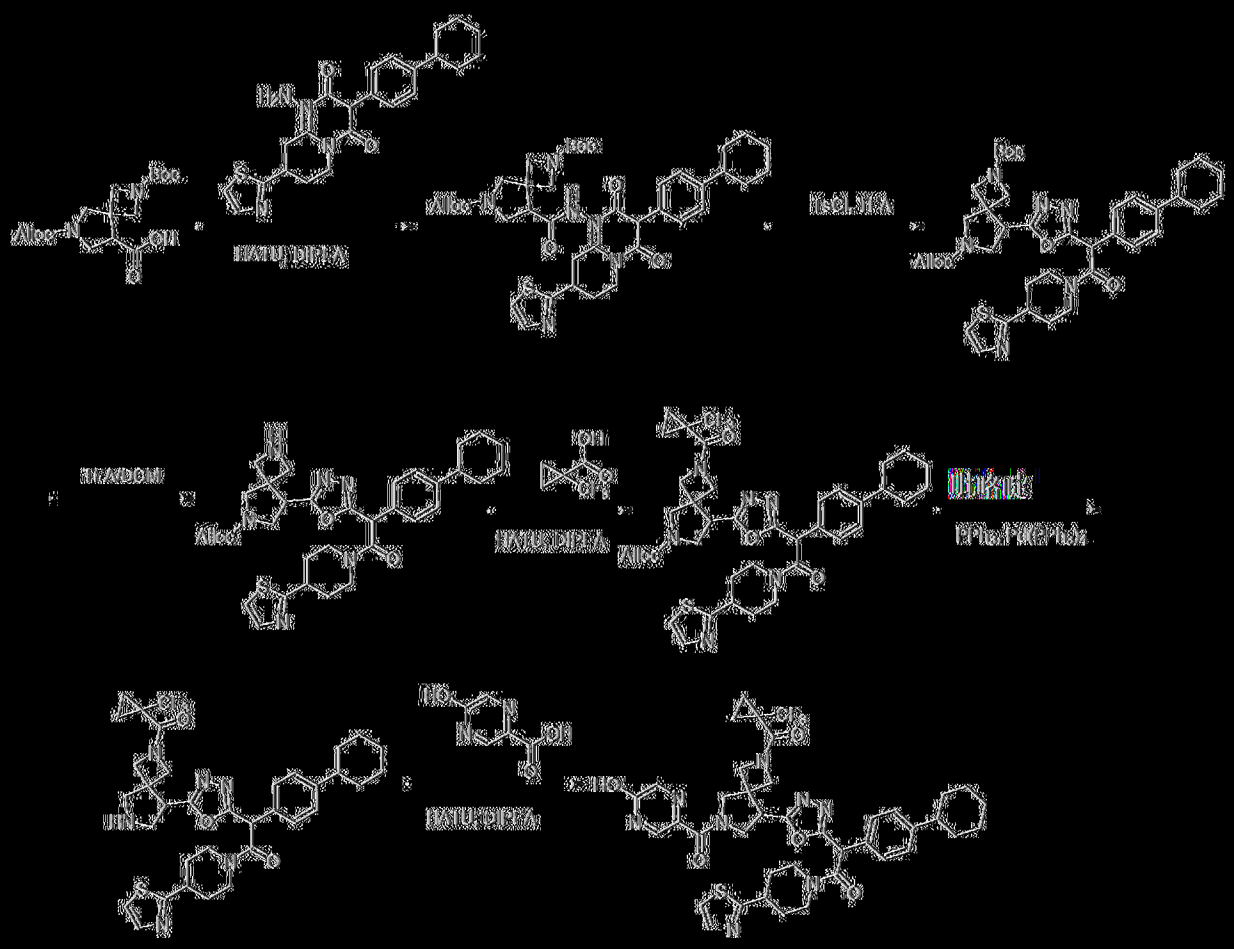
【0814】 **步驟2：1-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯：**向1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(300 mg，1.78 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (739 mg，5.35 mmol)、KI (6 mg，0.04 mmol)及1-(4-(溴甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(600 mg，1.78 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 2：1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之1-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(350 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89

(d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。

【0815】 **步驟3：1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯：**在0℃下向1-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(300 mg，0.85 mmol)於DCE (4 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (40 mg，1.02 mmol)及15滴MeOH。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 2 : 1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(200 mg，66%)。LCMS m/z = 357.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0816】 **步驟4：1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸：**向1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸三級丁酯(90 mg，0.25 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到1-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(76 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 301.1 $[M+H]^+$。

【0817】 **合成2-(4-環己基苯基)-2-(5-(6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(I-109)。(1021148)**



[0818] 步驟1：8-(2-(2-(4-環丁基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：向6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(862 mg，2.53 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加HATU (964 mg，2.53 mmol)及DIPEA (819 mg，6.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20 min。添加2-(4-環丁基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼(900 mg，2.11 mmol)。繼續攪拌2 h。反應物用水(40 mL)稀釋。用DCM (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾。濃縮。所得殘餘物藉由RP管柱(溶離劑：MeCN：H_2O：55%：45%)純化，得到呈白色固體之8-(2-(2-(4-環丁基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (300 mg，19%)。LCMS m/z：749.2

[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 - 10.09 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.41 (m, 9H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.72 (m, 7H), 1.44 - 1.37 (m, 5H), 1.35 (s, 9H)。

【0819】 **步驟2：8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-(2-(2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (50 mg，0.07 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (33.8 mg，0.33 mmol)及TsCl (38.2 mg，0.20 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (20 mg，41%)。LCMS m/z = 731.2 [M+H]$^+$。

【0820】 **步驟3：8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (200 mg，0.27 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到8-(5-(1-(4-環

己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(170 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 631.3 $[M+H]^+$。

【0821】 **步驟4：8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(51 mg，0.33 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (125 mg，0.33 mmol)及DIPEA (106 mg，0.82 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(173 mg，0.27 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(15 mL)稀釋且用DCM (15 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚: EtOAc = 1：1)純化，得到呈無色油狀物之8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(180 mg，86%)。LCMS m/z = 767.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 6.06 - 5.85 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 4H), 3.51 - 3.44 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.74 (m, 5H), 1.49 - 1.22 (m, 11H), 1.12 (s, 2H)。

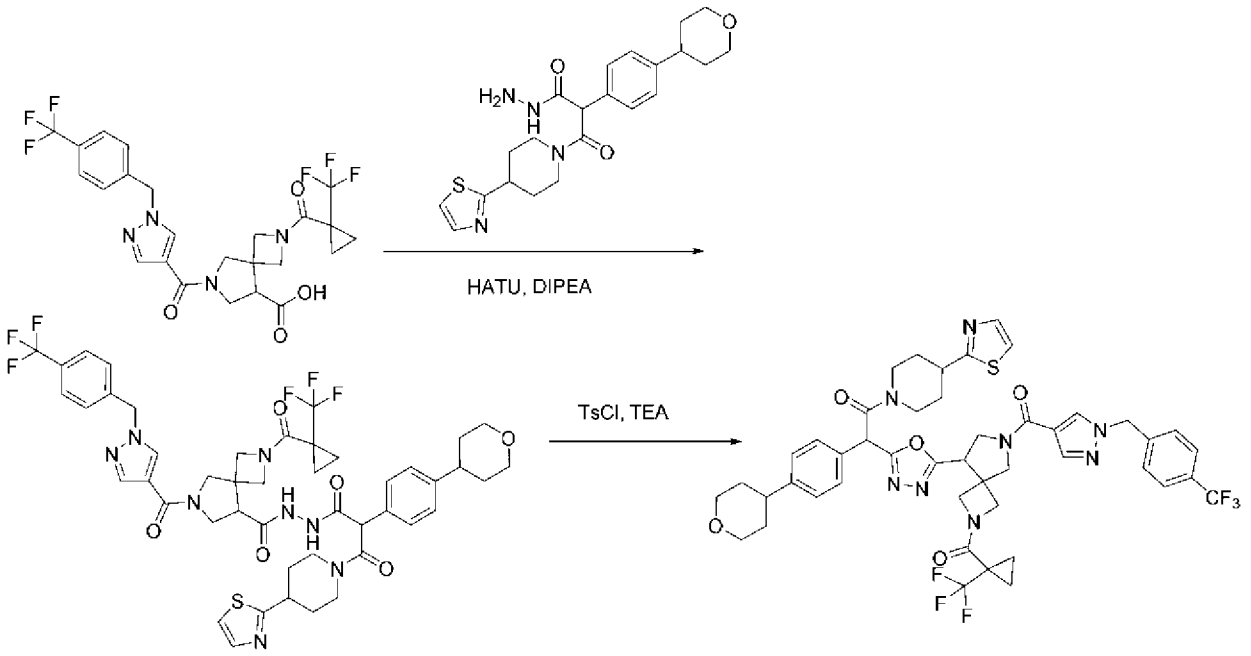
【0822】 **步驟5：2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-**

(5-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮：在0℃下向8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(100 mg，0.13 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (8.6 mg，0.033 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (15.1 mg，0.013 mmol)且將混合物攪拌20 min。添加吡咯啶(11 mg，0.16 mmol)且使反應物升溫至室溫且再攪拌1 h。混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM (5 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(90 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 683.2 $[M+H]^+$。

【0823】 **步驟6：2-(4-環己基苯基)-2-(5-(6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮**：向5-羥基吡啉-2-甲酸(18.3 mg，0.13 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (50 mg，0.13 mmol)及DIPEA (51 mg，0.39 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加8-(5-(1-(4-環己基苯基)-2-側氧基-2-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(89 mg，0.13 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(15 mL)稀釋且用DCM (15 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)-2-(5-(6-(5-羥基吡啉-2-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(6.4 mg，6%)。LCMS m/z = 805.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.09 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.32 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.61 - 3.71 (m, 12H), 3.21 (s, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 7H), 1.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 1.26 - 1.16 (m, 4H)。

【0824】 合成2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(I-216)



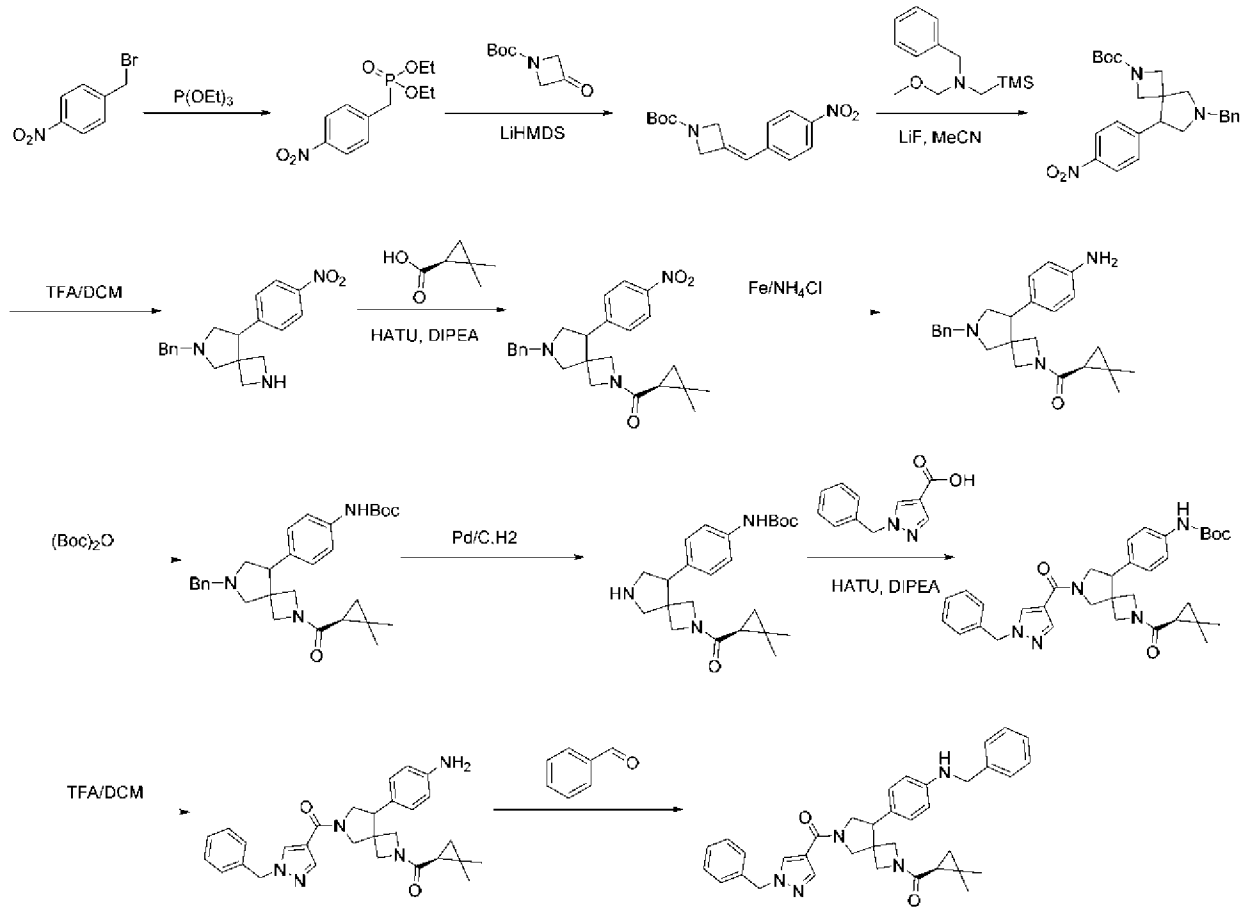
【0825】 步驟1：N'-(3-側氧基-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼： 向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(100mg，0.18 mmol)於DCM (4 mL)

中之溶液中添加HATU (70 mg，0.18 mmol)及DIPEA (71 mg，0.55 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加3-側氧基-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼(78.7 mg，0.18 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈白色固體之N'-(3-側氧基-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(40 mg，23%)。LCMS m/z = 955.2 $[M+H]^+$。

【0826】 **步驟2：2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮**：向N'-(3-側氧基-2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙醯基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-碳醯肼(230 mg，0.24 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (122 mg，1.21 mmol)及TsCl (138 mg，0.72 mmol)。將反應物在室溫下攪拌3 h，隨後在減壓下移除溶劑。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之2-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(100 mg，44%)。LCMS m/z = 937.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.86 (m, 2H), 7.66 - 7.58

(m, 3H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.20 - 3.73 (m, 11H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.65 (m, 3H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.18 (m, 4H)。

合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-93)



【0827】 步驟1：(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯：將1-(溴甲基)-4-硝基苯(5 g，23.14 mmol)於$P(OEt)_3$ (20 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯(4 g，63%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0828】 **步驟2：3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：**在0℃下在N_2氛圍下向(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯(1 g，3.66 mol)及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(940 mg，5.49 mol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1.0 mol於THF中) (4.4 mL，4.39 mmol)。使反應物升溫至室溫2 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：DCM: MeOH = 80: 1)純化，得到呈黃色固體之3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(900 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0829】 **步驟3：6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.45 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加LiF (268 mg，10.34 mmol)且將反應物在80℃下加熱隔夜。混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 3: 1)純化，得到呈紅色油狀物之6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(180 mg，12%)。LCMS *m/z* = 424.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

【0830】 **步驟4：6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛**

烷：向6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.24 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之粗物質6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 324.2 $[M+H]^+$。

【0831】 **步驟5：(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮**：向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(32 mg，0.28 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (132 mg，0.35 mmol)及DIPEA (90 mg，0.70 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg，0.23 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(15 mL)稀釋且用DCM (15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈紅色油狀物之(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(105 mg，24%)。LCMS *m/z* = 420.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

【0832】 **步驟6：(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮**：向(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(420 mg，1.00 mmol)及Fe粉末(285 mg，5.01 mmol)於EtOH (6 mL)中之懸浮液中添加飽和水溶液

NH_4Cl (2 mL)且將反應物在80℃下加熱1 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物重新懸浮於水(30 mL)中且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM: MeOH = 15: 1)純化，得到呈黃色固體之(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(220 mg，56%)。LCMS *m/z* = 390.2 $[M+H]^+$。

【0833】 步驟7：(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：向(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(230 mg，0.59 mmol)於THF及1.0 M NaOH (0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加$(Boc)_2O$ (142 mg，0.65 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg，69%)。LCMS *m/z* = 490.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 4H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.13 - 1.01 (m, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 1H), 0.57 (m, 1H)。

【0834】 步驟8：(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：向(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(10

mg，0.02 mmol)於IPrOH及THF (0.5 mL/ 0.5 mL)之混合物中之溶液中添加10% Pd/C (4 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌4 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(8 mg，100%)。LCMS *m/z* = 400.2 $[M+H]^+$。

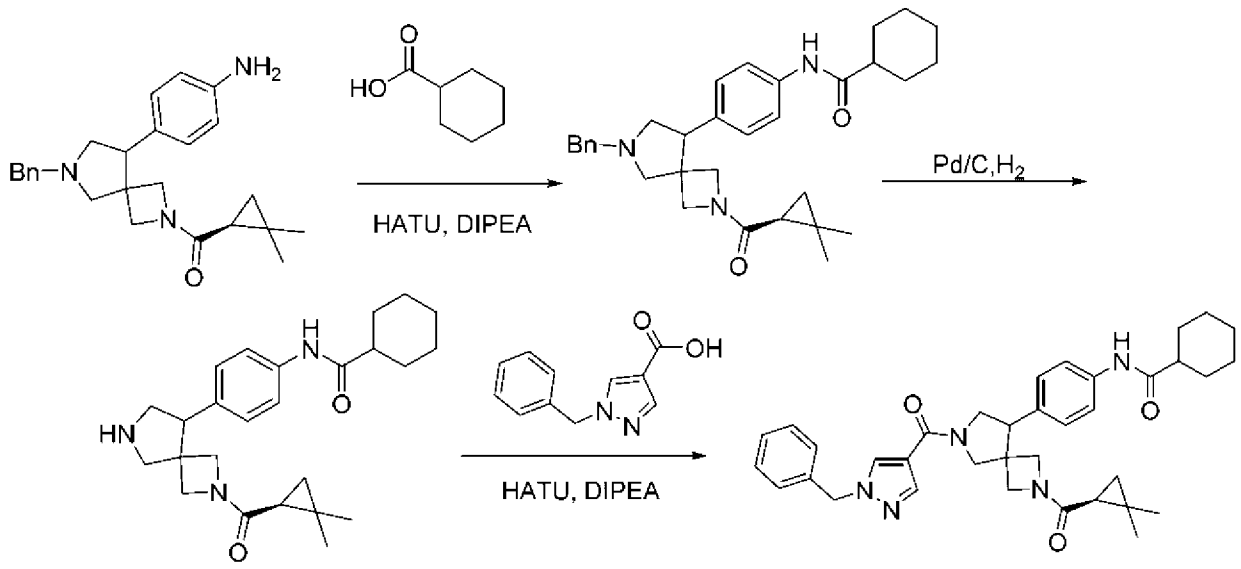
【0835】 **步驟9：(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：**向1-苯甲基-1H-吡唑-4-甲酸(150 mg，0.74 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (282 mg，0.74 mmol)及DIPEA (288 mg，2.23 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(356 mg，0.89 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(105 mg，24%)。LCMS m/z = 584.3 $[M+H]^+$。

【0836】 **步驟10：(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮：**向(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.17 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷

-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(83 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 484.3 $[M+H]^+$。

【0837】 步驟11：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：向(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(82 mg，0.17 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加TEA (0.5 mL × 2)、苯甲醛(36 mg，0.34 mmol)、AcOH (1 mL)及四異丙醇鈦(482 mg，1.70 mmol)。將混合物在回流下加熱隔夜隨後冷卻至室溫。添加$NaBH_4$ (26 mg，0.68 mmol)且繼續攪拌4 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：DCM：MeOH = 10：1)及製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(25 mg，26%)。LCMS *m/z* = 574.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 9H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.27 - 3.79 (m, 8H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 4H), 0.94 (m, 1H), 0.82 (s, 1H), 0.72 - 0.59 (m, 2H)。

【0838】 合成N-(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(I-87)



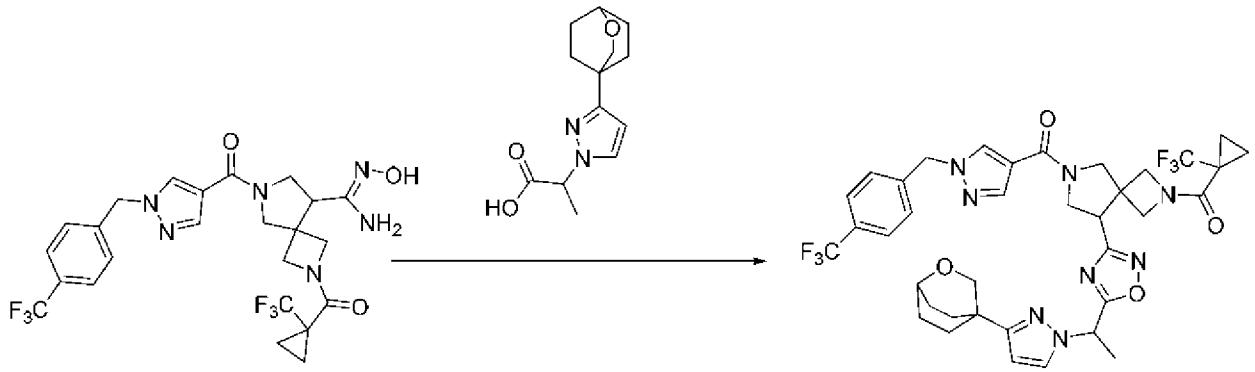
【0839】 步驟1：N-(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺：向環己烷羧酸(18 mg，0.14 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (64 mg，0.17 mmol)及DIPEA (42 mg，0.32 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(50 mg，0.13 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM (5 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之N-(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(27 mg，42%)。LCMS m/z = 500.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.30 (m , 1H), 1.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 5H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H), 0.63 - 0.50 (m, 1H)。

【0840】 **步驟2：N-(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺：**向N-(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(100 mg，0.20 mmol)於EtOAc (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (40 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌24 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之N-(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(81 mg，100%)。LCMS m/z = 410.3 $[M+H]^+$。

【0841】 **步驟3：N-(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺：**向1-苯甲基-1H-吡唑-4-甲酸(50 mg，0.25 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (94 mg，0.25 mmol)及DIPEA (96 mg，0.74 mmol)且將混合物攪拌20 min。添加N-(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(121.5 mg，0.29 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之N-(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)環己烷羧醯胺(60 mg，41%)。LCMS m/z = 594.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 7H), 5.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.34 - 4.05 (m, 4H), 4.04 - 3.84 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.13

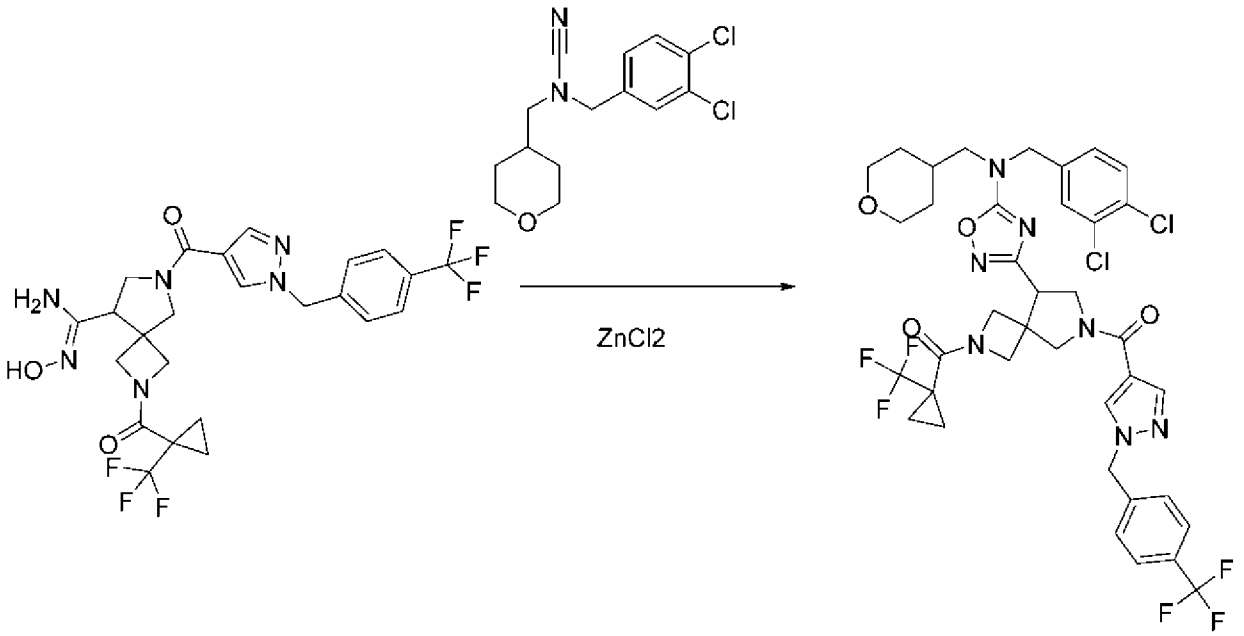
(m, 6H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 1.05 - 1.02 (m, 1H), 0.97 - 0.82 (m, 2H), 0.76 - 0.60 (m, 2H)。

【0842】 合成(8-(5-(1-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(I-217)



【0843】 向2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(25 mg，0.1 mmol)於DMF (0.5 mL)及二噁烷(0.2 mL)之混合物中之溶液中在密封管中添加(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(56 mg，0.1 mmol)及EDCI (29 mg，0.15 mmol)且將反應物在60℃下加熱3 h，使溫度升高至110℃且繼續攪拌5 h。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-(1-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(16.5 mg，43%)。LCMS m/z = 773.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.04 - 5.84 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.53 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 4.02 - 3.76 (m, 5H), 3.73 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 9H), 1.62 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.17 (m, 4H)。

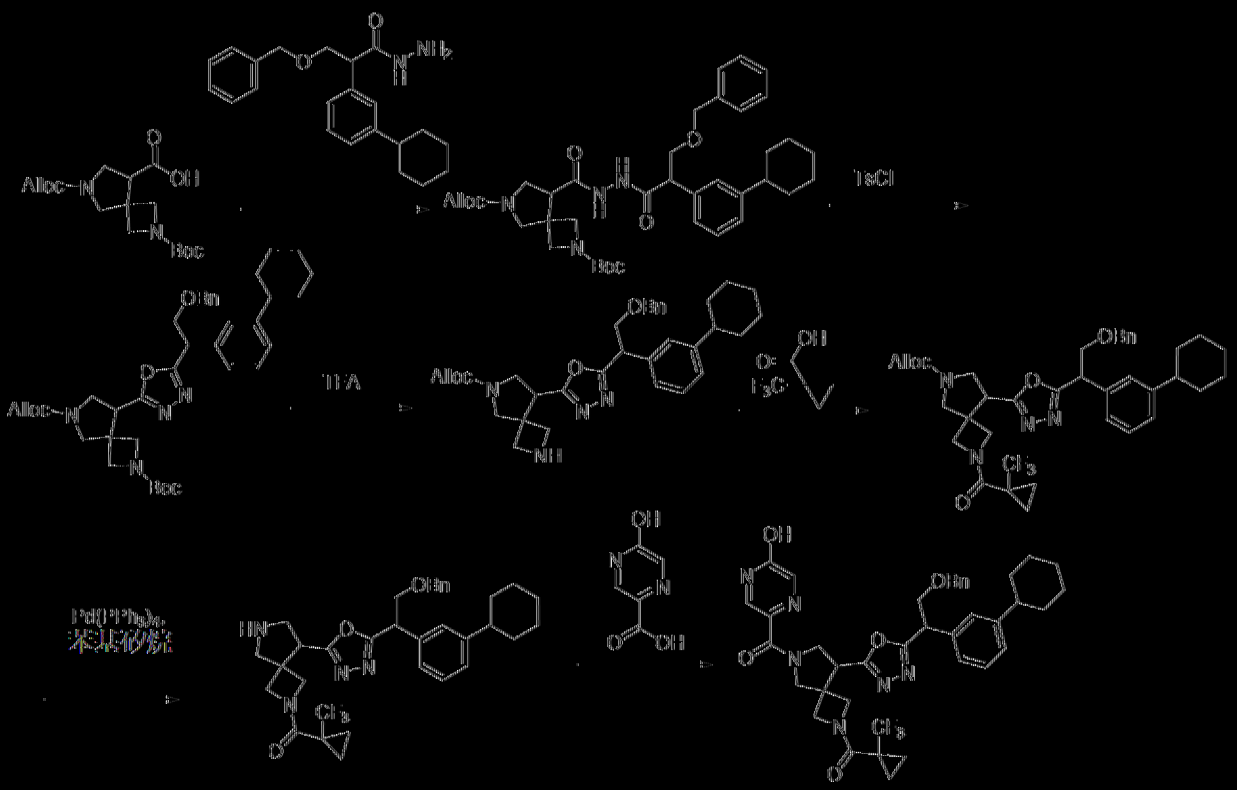
【0844】 **合成(8-(5-((3,4-二氯苯甲基)((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(I-213)**



【0845】 向N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺(240 mg，0.83 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加TsOH (80 mg，0.41 mmol)、(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(466 mg，0.83 mmol)及$ZnCl_2$ (1.0 M於THF中之溶液，0.85 mL，0.85 mmol)。將反應物在50℃下在N_2氛圍下加熱3 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (10 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-((3,4-二氯苯甲基)((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(18.7 mg，3%)。LCMS *m/z* = 840.0[M+H]$^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.69

(m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 5.51 – 5.45 (m, 2H), 4.71 – 4.61 (m, 2H), 4.44 – 3.57 (m, 12H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.29 – 0.89 (m, 7H)。

[0846] 合成(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環丁基苯基)乙基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-溴基吡啶-2-基)甲酮(I-107)



[0847] 步驟1：8-(2-(3-(苯甲基氧基)-2-(3-環丁基苯基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)：向6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(488 mg，1.4 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加HATU (596 mg，1.5 mmol)及DIEA (505 mg，3.9 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加3-(苯甲基氧基)-2-(3-環丁基苯基)丙烷醯肼(460 mg，1.3 mmol)且繼續攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水

洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之8-(2-(3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (500 mg，57%)。LCMS *m/z* = LCMS *m/z* = 675.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 - 7.28 (m, 9H), 6.15 (s, 1H), 5.57 - 5.35 (m, 2H), 5.06 (s, 4H), 4.44-4.21 (m, 3H), 4.18 - 3.74 (m, 9H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 9H), 1.55-1.31 (m, 3H)。

【0848】 **步驟2：8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯)**：向8-(2-(3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙醯基)肼-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (500 mg，0.74 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (374 mg，3.7 mmol)及TsCl (704 mg，3.7 mmol)且將反應物攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 40：1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (420 mg，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 - 7.06 (m, 9H), 5.94 (s, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 2H), 4.65 - 4.53 (m, 4H), 4.19 - 3.66 (m, 12H), 1.90 - 1.71 (m, 6H), 1.50 - 1.36 (m, 14H)。

【0849】 **步驟3：8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (420 mg，0.64 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到呈油狀物之8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(355 mg，100%)。LCMS m/z = 557.1 $[M+H]^+$。

【0850】 **步驟4：8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯**：向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(108 mg，0.7 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (291 mg，0.77 mmol)及DIEA (247 mg，1.9 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(355 mg，0.64 mmol)且繼續攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(180 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 - 7.06 (m, 9H), 6.02 - 5.88 (m, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 4H), 4.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.67 (m, 10H), 2.50 (s, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 9H), 1.37-1.22(m, 2H), 1.14 (s, 3H)

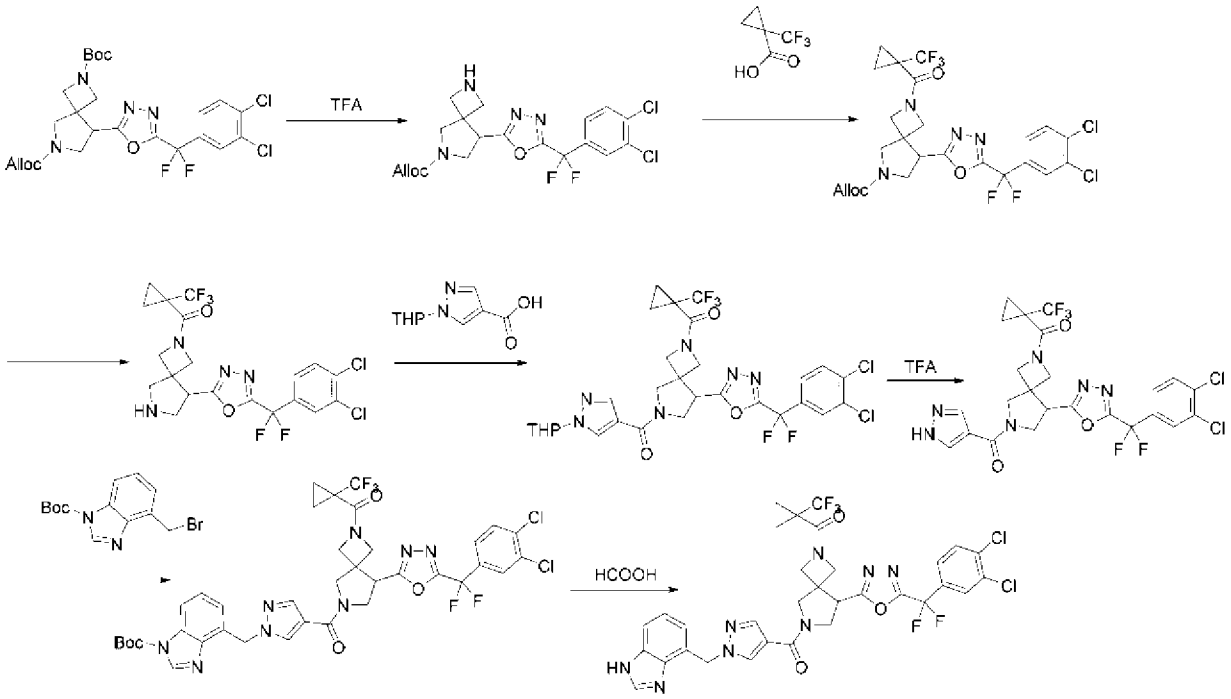
【0851】 **步驟5：(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮**：向8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯

(100 mg，0.14 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (16 mg，0.01 mmol)及苯基矽烷(78 mg，0.72 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(50 mg，57%)。LCMS *m/z* = 608.9$[M+H]^+$。

【0852】 **步驟6：(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(I-107)**：向5-羥基吡啉-2-甲酸(14 mg，0.1 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (38 mg，0.1 mmol)及DIEA (31 mg，0.25 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(50 mg，0.08 mmol)且繼續攪拌3 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之(8-(5-(2-(苯甲基氧基)-1-(3-環己基苯基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(5-羥基吡啉-2-基)甲酮(30 mg，48%)。LCMS *m/z* = 731.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.33 - 7.03 (m, 9H), 4.61 (p, *J* = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.20 - 3.88 (m, 7H), 3.68 - 3.46 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.49-1.33 (m, 5H), 1.20 - 0.89 (m, 4H)。

【0853】 **合成(1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-**

(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-108)



【0854】 **步驟1：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-(三級丁酯) (500 mg，0.89 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加TFA (5.0 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(410 mg，定量)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 459.1[M+H]$^+$。

【0855】 **步驟2：8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：**向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(140 mg，0.96 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (364 mg，0.96 mmol)及DIPEA (337 mg，2.61

mmol)且將混合物攪拌30 min。添加8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(400 mg，0.87 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(DCM：MeOH = 75：1)純化，得到呈黃色油狀物之8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(420 mg，81%)。LCMS m/z = 595.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 6.02 - 5.83 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.46 - 4.00 (m, 4H), 3.96 - 3.86 (m, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 4H)。

【0856】 **步驟3：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(1.36 g，2.28 mmol)於THF (15mL)中之溶液中添加苯基矽烷(1.24 g，11.42 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (264 mg，0.23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (40 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM：MeOH = 30：1)純化，得到呈棕色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(700 mg，60%)。LCMS m/z = 510.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 3.69 -

3.39 (m, 9H), 1.20 (s, 4H)。

【0857】 **步驟4：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮：**向1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸(58 mg，0.29 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加HATU (112 mg，0.29 mmol)及DIPEA (101 mg，0.78 mmol)且將混合物攪拌30 min。添加(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(100 mg，0.20 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物藉由RP-管柱(水: CH_3CN = 30：70)純化，得到呈無色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(72 mg，51%)。LCMS *m/z* = 690.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.01 (m, 10H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.10 - 1.61 (m, 6H), 1.21 (s, 4H)。

【0858】 **步驟5：(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮：**向8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(629 mg，0.91 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加TFA (5.0 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑，且所得殘餘物用水(40 mL)稀釋及用$NaHCO_3$水溶液使鹼性達到pH約

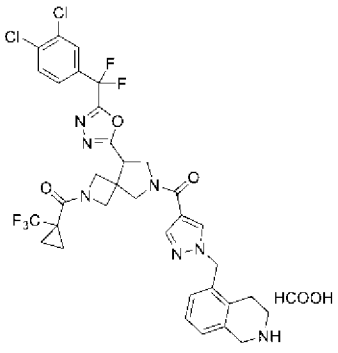
9。水溶液用EtOAc (50 mL × 3)萃取，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(550 mg，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 604.9 $[M+H]^+$。

【0859】 步驟6：4-((4-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級丁酯：向(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(50 mg，0.082 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之溶液中添加碳酸銫(81 mg，0.25 mmol)及4-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級丁酯(27 mg，0.082 mmol)。將反應物在室溫下攪拌3 h，隨後經由矽藻土過濾且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM：MeOH = 15：1)純化，得到呈無色固體之4-((4-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級丁酯(50 mg，72%)。LCMS m/z = 834.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.29 - 3.97 (m, 9H), 1.72 - 1.69 (m, 9H), 1.21 (s, 4H)。

【0860】 步驟7：(1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)

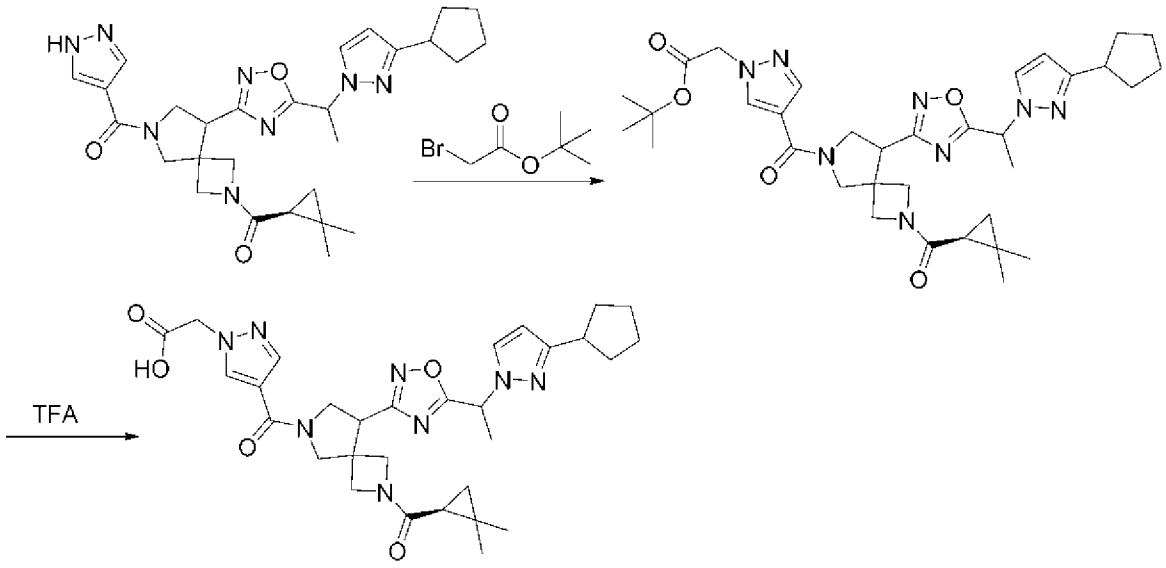
環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-108)：將4-((4-(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.048 mmol)於甲酸(2.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌2 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(水: CH_3CN = 30 : 70)純化，得到呈白色固體之(1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-((3,4-二氯苯基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(16 mg，46%)。LCMS *m/z* = 735.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.35 - 3.88 (m, 9H), 1.20 (s, 4H)。

【0861】 **表35**：根據針對**I-108**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物，表**35**中所列之化合物由以下合成。

實例編號	**化合物**	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-106		^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.42 - 3.86 (m, 10H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.16 (m, 4H)。	*m/z* = 750.1 $[M+H]^+$

【0862】 合成**2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-**

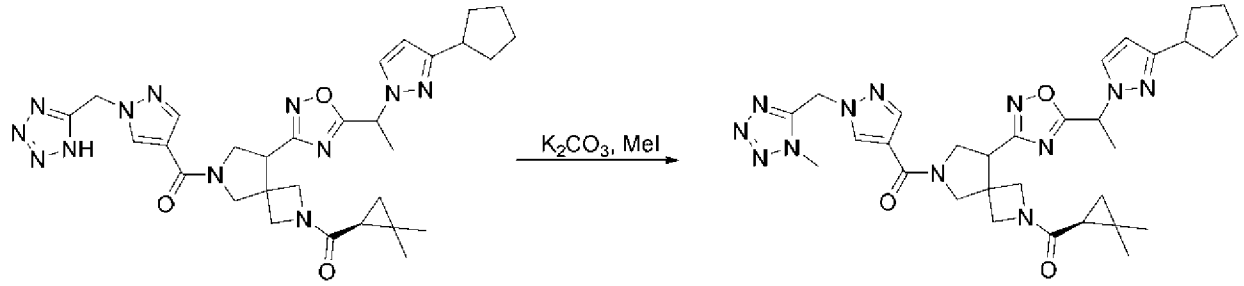
噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(I-110)



【0863】 步驟1：2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯：向(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(30 mg，0.06 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加2-溴乙酸三級丁酯(35 mg，0.18 mmol)及Cs_2CO_3 (98 mg，0.3 mmol)。將反應物在50℃下加熱隔夜，隨後移除溶劑。所得殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈無色油狀物之2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(40 mg，70 %)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.26 - 3.62 (m, 9H), 3.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.76 - 1.61 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.16 - 1.03 (m, 8H), 0.78 - 0.68 (m, 1H)。

【0864】 **步驟2：2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸**：向2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸三級丁酯(40 mg，0.06 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌4 h。混合物藉由RP-管柱純化，得到呈白色固體之2-(4-(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(13 mg，36%)。LCMS：*m/z* = 591.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.40 - 3.85 (m, 9H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.26 (m, 2H), 1.20 - 1.01 (m, 7H), 0.76 (s, 1H)。

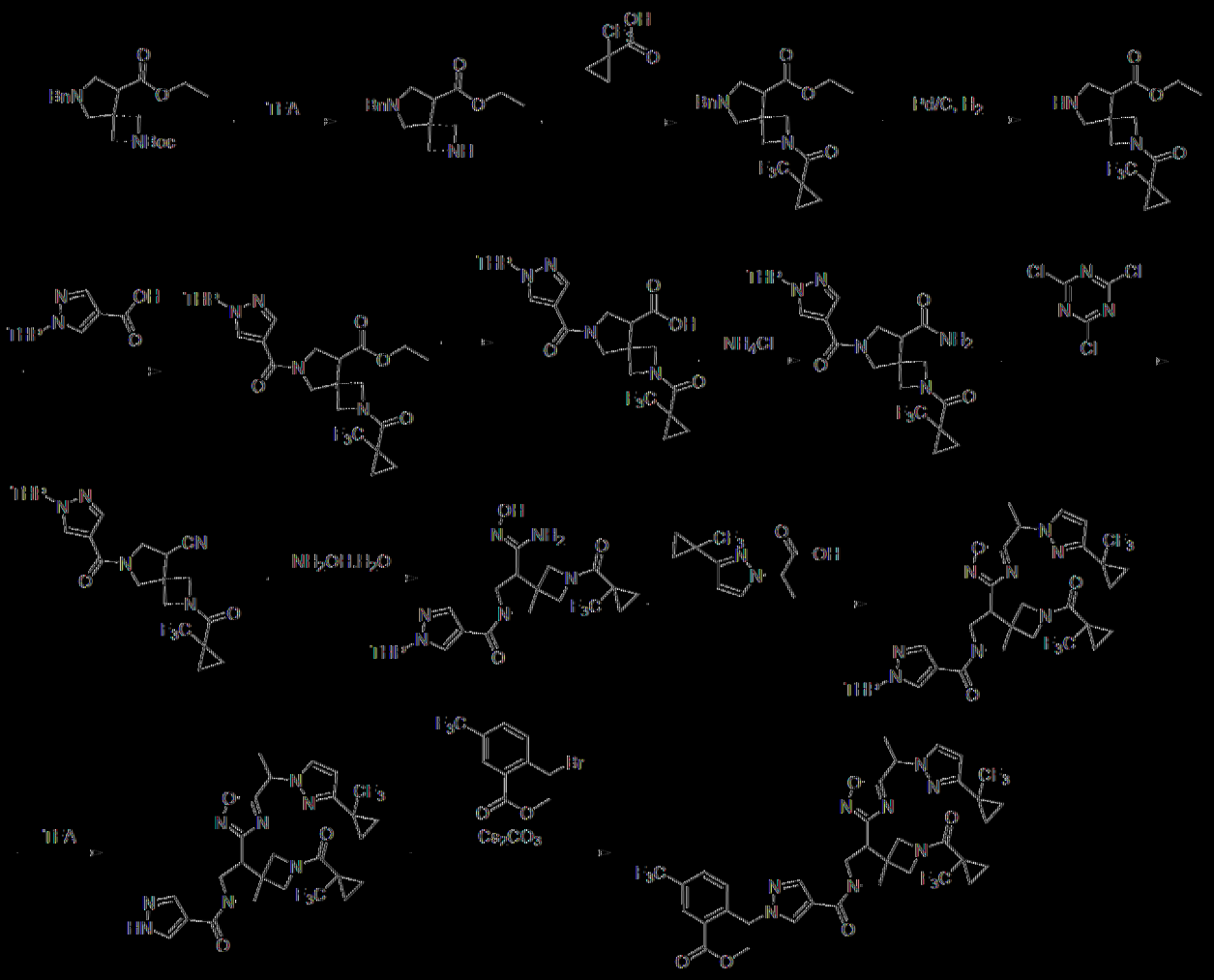
【0865】 **合成(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(I-111)**：



【0866】 **步驟1：(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮**：向(1-((1H-四唑

-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(20 mg，32.5 umol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (14 mg，97.60 umol)及MeI (14 mg，97.60 umol)及將反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-(1-(3-環戊基-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(11 mg，55%)。LCMS *m/z* = 629.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.92 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.94 - 5.78 (m, 2H), 5.70 - 5.67 (m, 1H), 4.41 - 3.80 (m, 12H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 5H), 1.81 - 1.55 (m, 6H), 1.46 - 1.28 (m, 1H), 1.20 - 1.00 (m, 7H), 0.81 - 0.71 (m, 1H)。

【0867】 合成5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(I-219)



[0868] 步驟1：6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(10.0 g，26.7 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TFA (30.0 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(7.33 g，定量)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 274.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31 - 7.11 (m, 5H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.69 - 3.34(m, 4H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 3H)。

[0869] 步驟2：6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(4.53 g，29.4 mmol)於DMF (70 mL)中之溶液中添加HATU (11.17 g，29.39 mmol)

及DIPEA (19.0 mL，106.88 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(7.33 g，26.72 mmol)且將反應物再攪拌2 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(20%水於CH_3CN中)純化，得到呈黃色油狀物之6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(10.8 g，85%)。LCMS m/z = 410.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.41 (m, 5H), 4.48 - 3.39 (m, 13H), 1.20 (dd, J = 15.5, 7.4 Hz, 7H)。

【0870】 **步驟3：2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向6-苯甲基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.2 g，5.35 mmol)於甲醇(3.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (500 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.7 g，定量)，其未經進一步純化即使用。LCMS m/z = 321.3 $[M+H]^+$。

【0871】 **步驟4：6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：**向1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸(1.31 g，6.70 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加HATU (2.55 g，6.70 mmol)及DIPEA (3.24 mL，18.26 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.95 g，6.09 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM:甲醇= 40 : 1)純化，得到呈白色固體之6-(1-(四氫-

2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(2.0 g，85%)。LCMS *m/z* = 499.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.28 - 3.65 (m, 11H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.49 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 7H)。

【0872】 **步驟5：6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：**向6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(1.90 g，3.81 mmol)於THF及H_2O (20 mL/4 mL)之混合物中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (400 mg，9.53 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。反應物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用1M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(1.4 g，80%)。LCMS *m/z* = 471.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.24 - 3.24 (m, 11H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.27 (m, 4H), 1.05 - 1.00 (m, 4H)。

【0873】 **步驟6：6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：**向6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(4.3 g，9.14 mmol)於DMF (4.5mL)中之溶液中添加HATU (5.21 g，13.71 mmol)及DIPEA (3.54 mg，27.42 mmol)且將

混合物在室溫下攪拌30 min。添加NH_4Cl (1.47 g，27.42 mmol)且繼續攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且殘餘物藉由RP-管柱(30%水於CH_3CN中)純化，得到呈白色固體之6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(4.1 g，96%)。LCMS *m/z* = 470.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.36 - 3.60 (m, 11H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.25 - 1.21 (m, 4H)。

【0874】 **步驟7：6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈**：在0℃下向6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(4.1 g，8.73 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吖(1.93 g，10.5 mmol)且將反應物攪拌2 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM :甲醇= 50：1)純化，得到呈白色固體之6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(1.9 g，48%)。LCMS *m/z* = 452.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.34 - 3.46 (m, 11H), 2.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.50 (m, 4H), 1.27 (s, 4H)。水層含有一些脫除保護吡唑。濃縮且藉由RP-管柱(40%水於CH_3CN中)純化，得到呈白色固體之6-(1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(0.58

g，14%)。LCMS m/z = 368.1 $[M+H]^+$。

【0875】 **步驟8：(Z)-N'-羥基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒：**向6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(950 mg，2.1 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加羥胺(50%於水中，1.0 mL)之溶液。將反應混合物在回流下加熱2 h隨後冷卻至室溫且用水(10 mL)稀釋。水溶液用EtOAc (30 mL × 2)萃取且經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(Z)-N'-羥基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(900 mg，90%)。LCMS m/z = 485.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.10 - 3.56 (m, 8H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 7H), 1.21 (s, 4H)。

【0876】 **步驟9：(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：**向2-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(300 mg，0.81 mmol)於DMF及二噁烷(3 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加EDCI (180 mg，0.93 mmol)及(Z)-N'-羥基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(300 mg，0.62 mmol)。將反應物在60℃下加熱6 h，隨後使溫度升高至100℃且繼續攪拌14 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(含40%水之乙腈)純化，得到呈

白色固體之2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(300 mg，70%)。LCMS *m/z* = 697.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.83 - 5.71 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.19 - 3.94 (m, 8H), 3.81 - 3.59 (m, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 6H)。

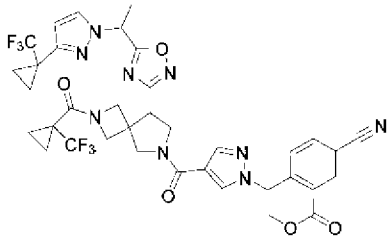
【0877】 **步驟10：(6-(1H-吡唑-4-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮**：向(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(35 mg，0.072 mmol)於DCM (1mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到(6-(1H-吡唑-4-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(35 mg，80%)，其直接用於下一步驟。LCMS *m/z* = 613.2 $[M+H]^+$。

【0878】 **步驟11：5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯**：向6-(1H-吡唑-4-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)

甲酮(150 mg，0.24 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (399 mg，21.22 mmol)及2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(73 mg，0.24 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(含40%水之乙腈)純化，得到呈白色固體之5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(100 mg，50 %)。LCMS *m/z* = 829.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.73 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.18 - 3.83 (m, 11H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 6H)。

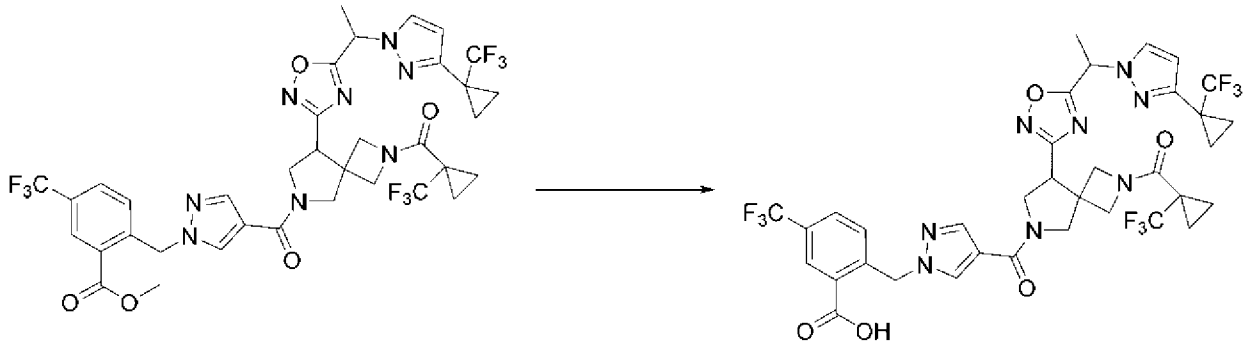
【0879】 **表36**：根據針對**I-219**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物合成表**36**中所列之化合物。

表36：

實例編號	**化合物**	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-215		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.96 - 5.89 (m, 1H), 5.89 - 5.85 (m, 2H), 4.50 - 3.83 (m, 12H), 1.97 - 1.91 (m, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 8H)。	*m/z* = 786.1 $[M+H]^+$

【0880】 **合成5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-**

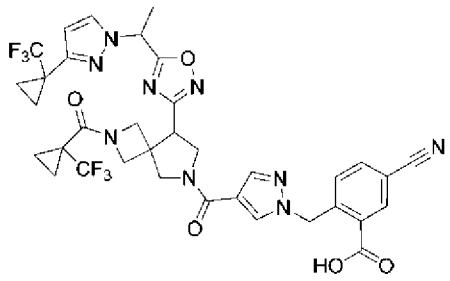
基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(I-218)



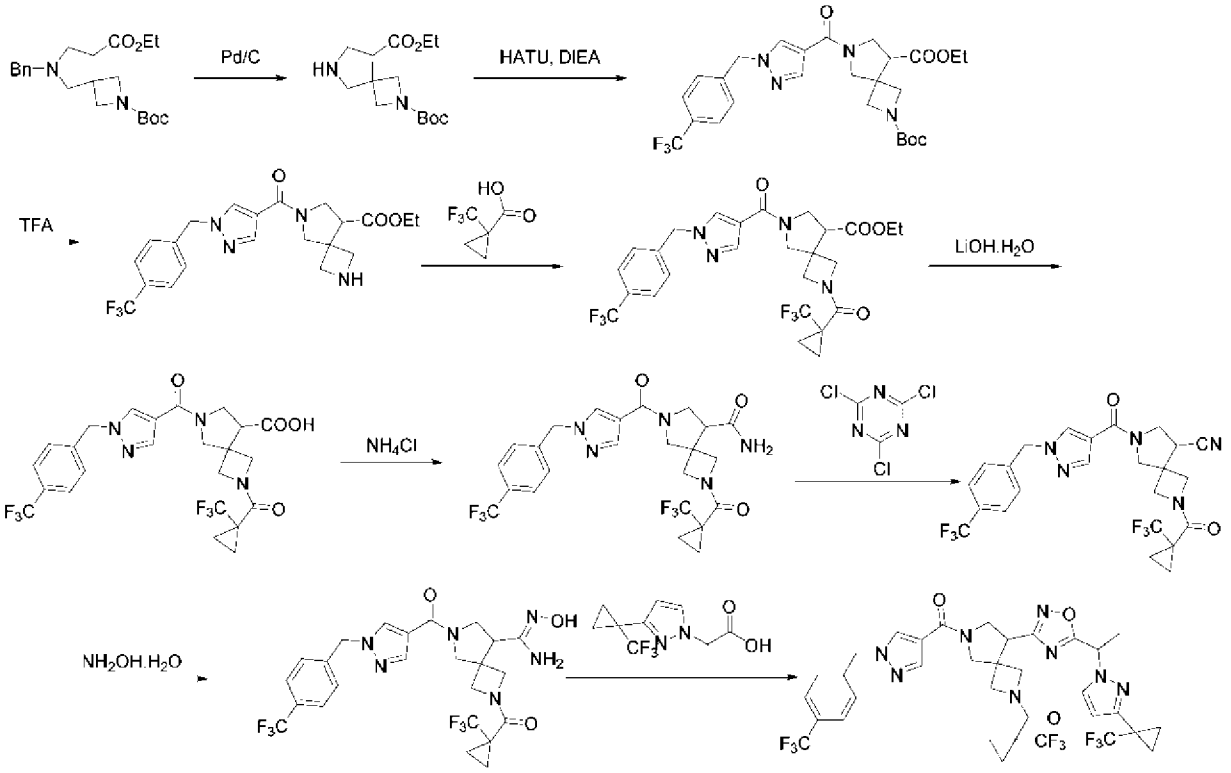
【0881】 步驟1：5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸： 向5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(50 mg，0.06 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加10% NaOH水溶液(1.0 mL)且將反應物在室溫下攪拌3 h。反應物用水(10 mL)稀釋且用乙醚(20 mL)萃取。收集水層，用1M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱(含40%水之乙腈)純化，得到呈白色固體之5-(三氟甲基)-2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(25 mg，50 %)。LCMS m/z = 815.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.76 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 8H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 1.97 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 6H)。

【0882】 **表37**：表**37**中所列出之化合物根據針對**I-218**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物合成。

表37：

實例編號	化合物	^{1}HNMR	LCMS
I-214		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.17 - 6.97 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.96 - 5.82 (m, 3H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.34 - 3.82 (m, 9H), 1.97 - 1.92 (m, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 4H), 1.22 - 1.17 (m, 4H)。	*m/z* = 772.1 $[M+H]^+$

【0883】 **合成(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-223)**



【0884】 **步驟1：2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-**

乙酯：向6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(26.0 g，69.4 mmol)於EtOAc (200 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (10.4 g)且將反應物在50℃下在H_2氛圍下加熱24 h。催化劑藉由過濾矽藻土移除且濃縮濾液，得到2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(19.0 g，定量)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 285.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 3H), 3.12 - 2.81 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 3H)。

【0885】 **步驟2：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯**：向1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(16.0 g，58.0 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加HATU (22.0 g，58.0 mmol)及DIPEA (15.0 g，116 mmol)及將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(15.0 g，52.7 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/EtOAc = 80/1)純化，得到呈白色固體之6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(24 g，86%)。LCMS *m/z* = 537.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.24 - 3.63 (m, 11H), 1.37 (s, 9H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)。

【0886】 **步驟3：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-**

二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯：向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(5.0 g，9.3 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TFA (15 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(4.1 g，定量)，其直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* = 437.2 $[M+H]^+$。

【0887】 **步驟4：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯**：向1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(6.0 g，38.8 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加HATU (14.8 g，38.8 mmol)及DIPEA (13.7 g，105.8 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(15.4 g，35.29 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(150 mL)稀釋且用DCM (200 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 1:1至DCM/MeOH = 80/1)純化，得到呈白色固體之6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(18.5 g，90%)。LCMS *m/z* = 573.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.35 - 3.58 (m, 11H), 1.22 - 1.09 (m, 7H)。

【0888】 **步驟5：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸**：在0℃下向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰

基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸乙酯(560 mg，0.98 mmol)於THF及H_2O (4 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (82 mg，1.96 mmol)於H_2O (1 mL)中之溶液。將反應物在0℃下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用1M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(350 mg，66%)。LCMS *m/z* = 545.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.38 - 3.62 (m, 9H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 3H)。

【0889】 **步驟6：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺**：向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(350 mg，0.64 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中添加HATU (366 mg，0.96 mmol)及DIPEA (248 mg，1.92 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加NH_4Cl (103 mg，1.92 mmol)且繼續攪拌3 h。移除溶劑且殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色固體之6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(260 mg，75%)。LCMS *m/z* = 544.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 20.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.47 - 3.57 (m, 8H), 3.19 -

3.01 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 1H)。

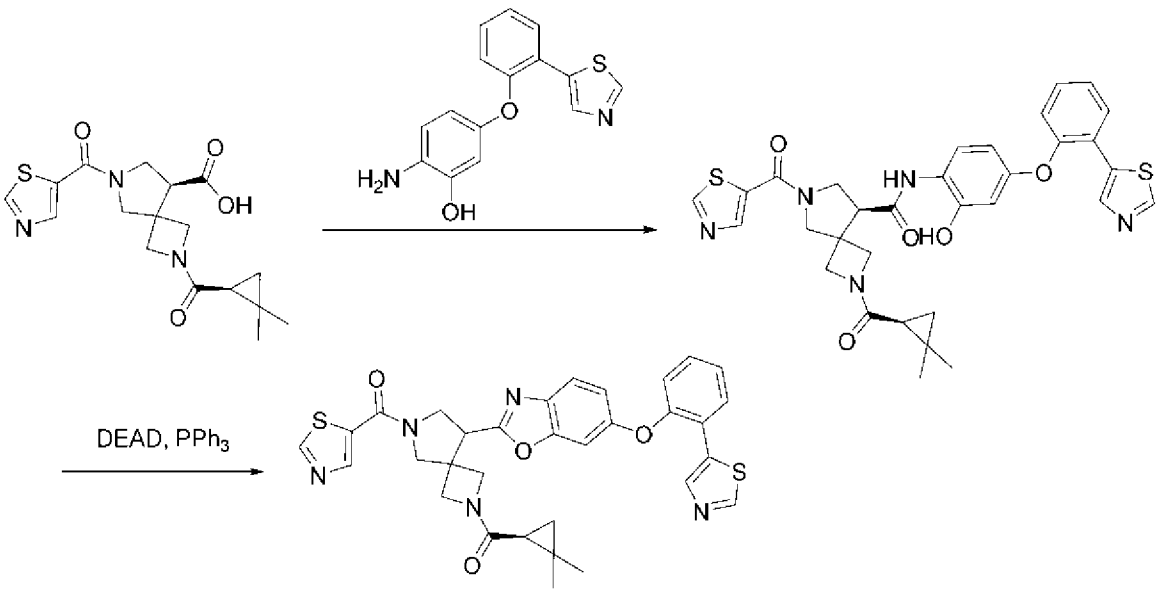
【0890】 **步驟7：6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈：**在0℃下向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(2.0 g，3.68 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吩(746 mg，4.05 mmol)且將反應物攪拌2 h。反應物用水(80 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(1.9 g，定量)。LCMS *m/z* = 526.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.39 - 3.64 (m, 9H), 1.28 - 1.13 (m, 4H)。

【0891】 **步驟8：(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒：**向6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(8.7 g，16.56 mmol)於EtOH (60 mL)中之溶液中添加$NH_2OH.H_2O$ (15.0 g，147.24 mmol)且將反應物在50℃下加熱3 h。混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(9.2 g，定量)。LCMS *m/z* =559.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 11.4

Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.39 - 3.53 (m, 8H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 4H)。

【0892】 **步驟9：(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮**：向2-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(39 mg，0.16 mmol)於DMF及二噁烷(0.5 mL/0.2 mL)之混合物中之溶液中添加EDCI (40 mg，0.21 mmol)及(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(80 mg，0.14 mmol)。將反應混合物在60℃下加熱3小時，隨後使溫度升高至110℃且將反應物攪拌隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(70 mg，65%)。LCMS *m/z* = 771.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.11 - 6.02 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.26 - 3.69 (m, 9H), 1.86 - 1.81 (m, 3H), 1.31 - 1.09 (m, 8H)。

【0893】 **合成(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(6-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(I-221)**

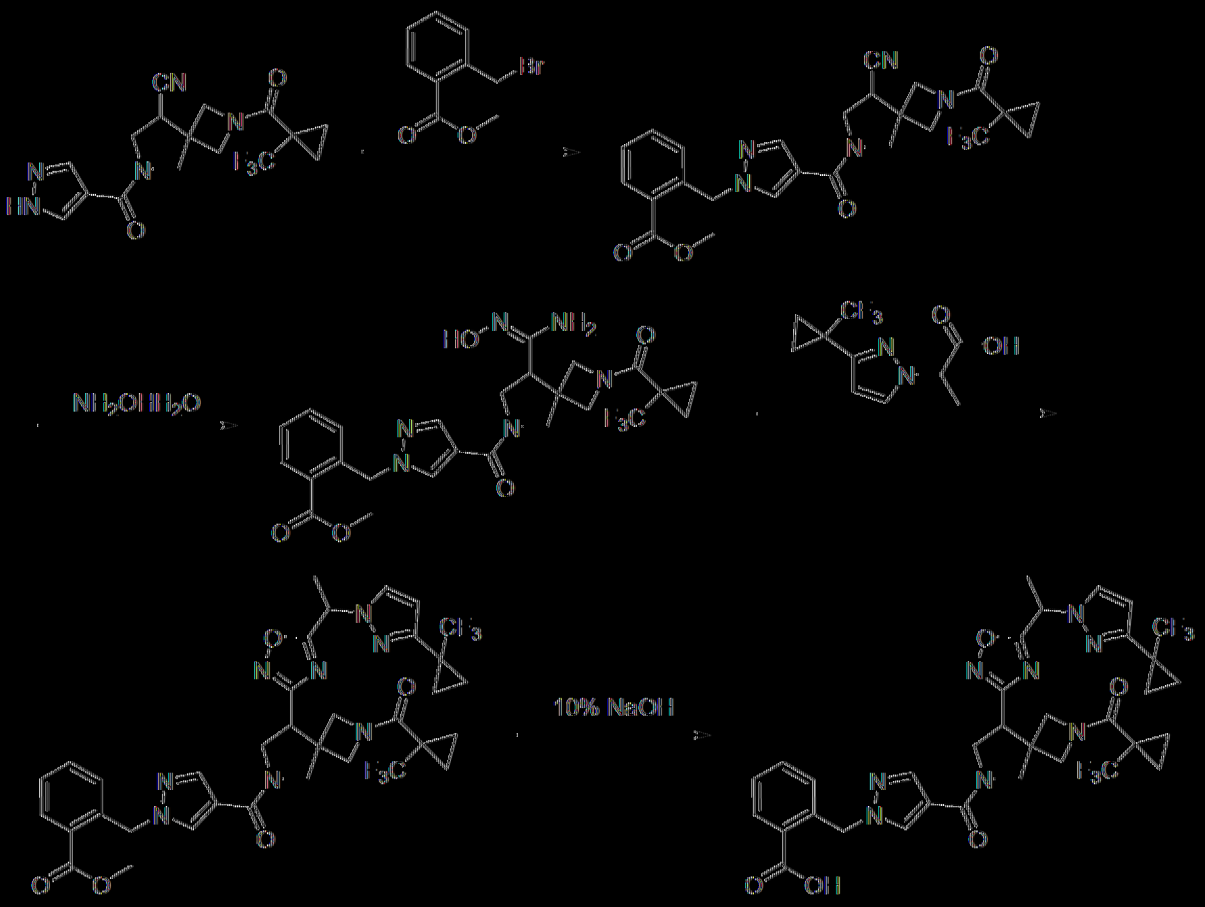


【0894】 步驟1：(S)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-(2-羥基-4-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺：向(S)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(220 mg，0.6 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(187 mg，0.7 mmol)、EDCI (173 mg，0.9 mmol)、HOBt (122 mg，0.9 mmol)及DIEA (233 mg，1.8 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之(S)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-(2-羥基-4-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(75 mg，20%)。LCMS *m/z* = 630.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 4.52 - 3.68 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 3H), 1.02 - 0.97 (m,

1H)。

【0895】 **步驟2：(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(6-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)：** 向(S)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-(2-羥基-4-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯基)-6-(噻唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-羧醯胺(40 mg，0.1 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (32 mg，0.1 mmol)及DEAD (21 mg，0.1 mmol)。將混合物在120℃下在密封管中加熱2 h，隨後移除溶劑且所得殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH=15/1)純化，得到呈白色固體之(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-8-(6-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯并[d]噁唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(噻唑-5-基)甲酮(26 mg，65%)。LCMS *m/z* = 612.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 43.6 Hz, 3H), 4.43 - 3.96 (m, 9H), 1.39 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 39.4 Hz, 1H), 0.57 (s, 1H)。

【0896】 **合成2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(I-220)**



[0897] 步驟1：2-((4-(8-氧基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯：向6-(1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲腈(520 mg，1.42 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(392 mg，2.84 mmol)及2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(357 mg，1.56 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM：MeOH = 50：1)純化，得到呈白色固體之2-((4-(8-氧基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(320 mg，45%)。LCMS m/z = 516.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.39

(m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.68 - 3.92 (m, 8H), 3.92 (s, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 4H)。

【0898】 **步驟2：(E)-2-((4-(8-(N'-羥基甲脒基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯**：向2-((4-(8-氰基-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(250 mg，0.48 mmol)於乙醇(5.0 mL)中之溶液中添加羥胺(50%於水中，1.0 mL)且將反應物在回流下加熱2 h。使反應物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之(E)-2-((4-(8-(N'-羥基甲脒基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(252 mg，94%)。LCMS m/z = 549.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50- 4.92 (m, 8H), 3.91 (s, 3H), 3.09 - 2.89 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 4H)。

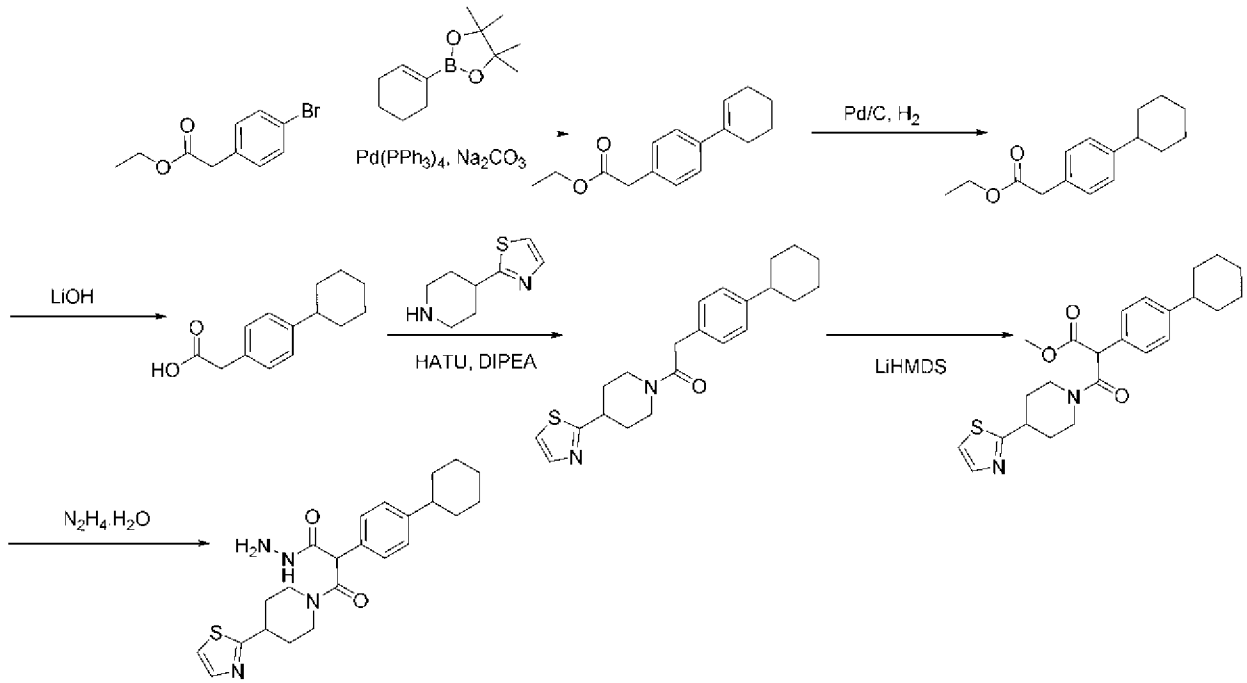
【0899】 **步驟3：2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯**：向2-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(49 mg，0.20 mmol)於DMF及二噁烷(1 mL/0.2 mL)之混合物中之溶液中添加EDCI (52 mg，0.27 mmol)及(E)-2-((4-(8-(N'-羥基甲脒基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.18

mmol)。將混合物在60℃下加熱6 h，隨後加熱至100℃且繼續攪拌14 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物藉由RP-管柱(含40%水之乙腈)純化，得到呈白色固體之2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(90 mg，66%)。LCMS *m/z* = 761.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.47 - 3.99 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.10 - 2.86 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 8H)。

【0900】 **步驟4：2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸**：向2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(65 mg，0.09 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之溶液中添加10% NaOH水溶液(0.1 mL)且將反應物在室溫下攪拌3 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用1M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (150 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱(含40%水之乙腈)純化，得到呈白色固體之2-((4-(2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-8-(5-(1-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸(35 mg，42 %)。LCMS *m/z* = 747.1

[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 4.46 - 3.86 (m, 8H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 4H)。

【0901】 合成2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼



【0902】 步驟1：2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)乙酸乙酯： 向2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(5 g，0.02 mol)於乙二醇二甲醚(12 mL)及水(6 mL)之混合物中之溶液中添加2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(5.1 g，0.02 mol)、Na_2CO_3 (6.4 g，0.06 mol)及$Pd(PPh_3)_4$ (2.4 g，0.002 mol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 80:1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)乙

酸乙酯(1.6 g，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (tt, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.34 (dp, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 2.16 (tt, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0903】 **步驟2：2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯：**向2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)乙酸乙酯(1.65 g，6.76 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (660 mg)且將反應物在35℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯(1.4 g粗物質，84%)，其直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H)。

【0904】 **步驟3：2-(4-環己基苯基)乙酸：**向2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯(1.55 g，6.30 mmol)於THF、水及MeOH (2.0 mL/0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (793 mg，18.89 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)乙酸(1.2 g，87)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 5H), 1.43 - 1.21 (m, 5H)。

【0905】 **步驟4：2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮：**向2-(4-環己基苯基)乙酸(270 mg，1.24 mmol)於DCM (4 mL)中之

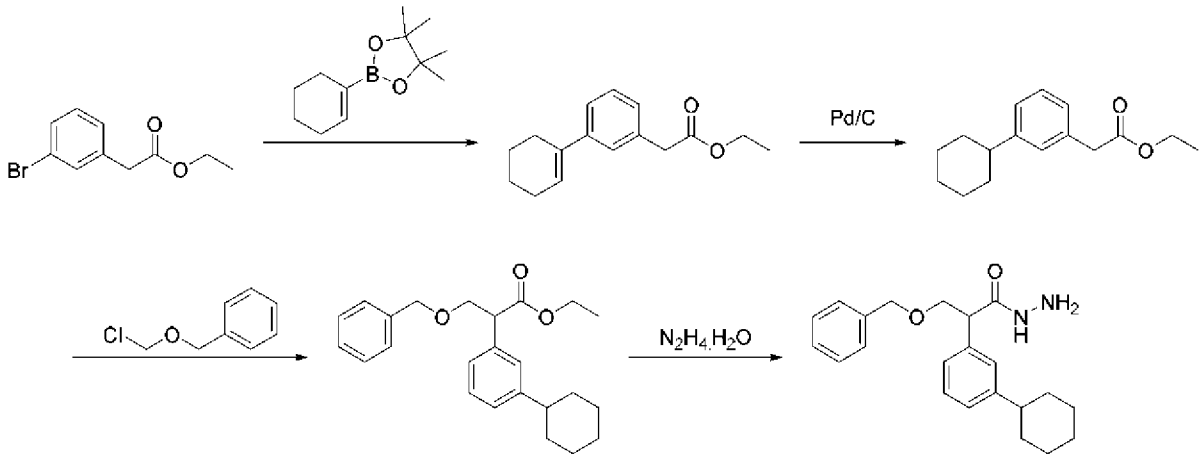
溶液中添加HATU (471 mg，1.24 mmol)及DIPEA (481 mg，3.72 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加2-(哌啶-4-基)噻唑(250 mg，1.49 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱(溶離劑：MeCN: H_2O = 60%: 40%)純化，得到呈黃色固體之2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(210 mg，46%)。LCMS m/z = 369.10 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 4H), 1.69 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.41 (m, 6H), 1.21 (m, 1H)。

【0906】 **步驟5：2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯**：在0℃下在N_2氛圍下向2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(150 mg，0.41 mol)及碳酸二甲酯(81 mg，0.61 mol)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1.0 mol於THF中) (2 mL，2.04 mmol)。將反應物攪拌2.5 h，隨後用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 1: 2)純化，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯(85 mg，49 %)。LCMS m/z = 427.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.4 Hz,

1H), 3.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.54 (m, 7H), 1.43 - 1.16 (m, 7H)。

【0907】 **步驟6：2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼：**向2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯(50 mg，0.12 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合肼(0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼(50 mg，100%)。LCMS m/z = 427.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 7H), 1.56 (m, 1H), 1.36 (s, 5H), 1.13 - 1.01 (m, 1H)。

【0908】 **合成3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼**



【0909】 **步驟1：2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯：**在N_2氛圍下向2-(3-溴苯基)乙酸乙酯(500 mg，2.1 mmol)於二噁烷(4 mL)

及水(1 mL)之混合物中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (119 mg，0.1 mmol)、2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(472 mg，2.2 mmol)及K_2CO_3 (570 mg，4.1 mmol)。將反應物在100℃下加熱5 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:EtOAc = 20 : 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯(320 mg，64%)。^{1}HNMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

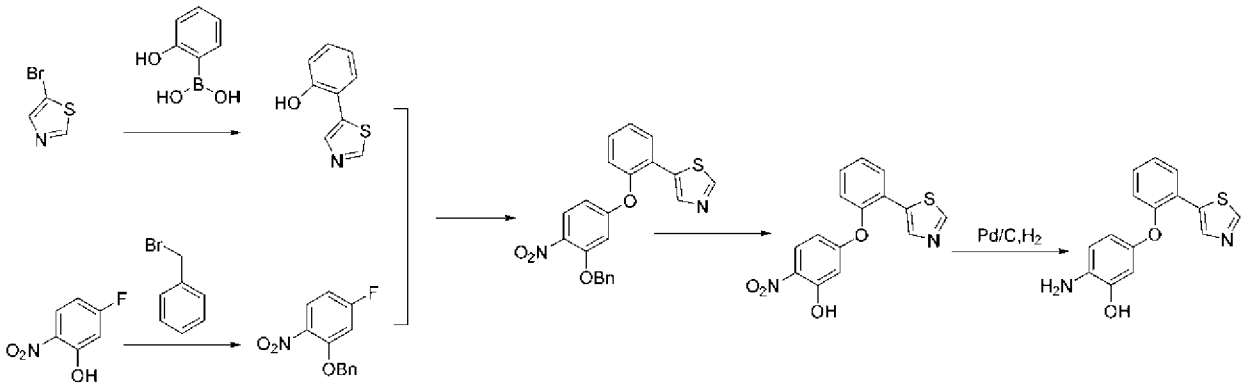
【0910】 **步驟2：2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯：**向2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯(320 mg，1.3 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (10 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌2 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯(320 mg，定量)。^{1}HNMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.22 (m, 8H)。

【0911】 **步驟3：3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯：**向2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯(5 g，20.3 mmol)及((氯甲氧基)甲基)苯(3.4 g，24.4 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中在-78℃下逐滴添加LiHMDS (1 M於THF中，40.6 mL，40.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗

滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由RP-管柱純化，得到呈無色油狀物之3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯(4.7 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.36 - 7.20 (m, 7H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 4.56 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.03 (m, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 6H), 1.47 - 1.32 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0912】 **步驟4：3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼**：向3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯(1 g，2.7 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加水合肼(3.0 mL)。將反應物在100℃下在密封管中加熱1 h，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼(500 mg，52 %)。LCMS *m/z* = 352.7 $[M+H]^+$。

【0913】 **合成2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚**



【0914】 **步驟1：2-(噻唑-5-基)苯酚**：向5-溴噻唑(1 g，6.1 mmol)於二噁烷及水(9/3 mL)之混合物中之溶液中添加(2-羥基苯基)硼酸(919 mg，6.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (352 mg，0.3 mmol)及K_3PO_4 (3.9 g，18.3 mmol)。將反應物在80℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋

且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(噻唑-5-基)苯酚(964 mg，88 %)。LCMS *m/z* =178.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H)。

【0915】 **步驟2：2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯：**向5-氟-2-硝基苯酚(1 g，6.4 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(溴甲基)苯(1.2 g，7.0 mmol)及K_2CO_3 (1.1 g，7.7 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(1.2 g，86 %)。LCMS *m/z* = 247.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)。

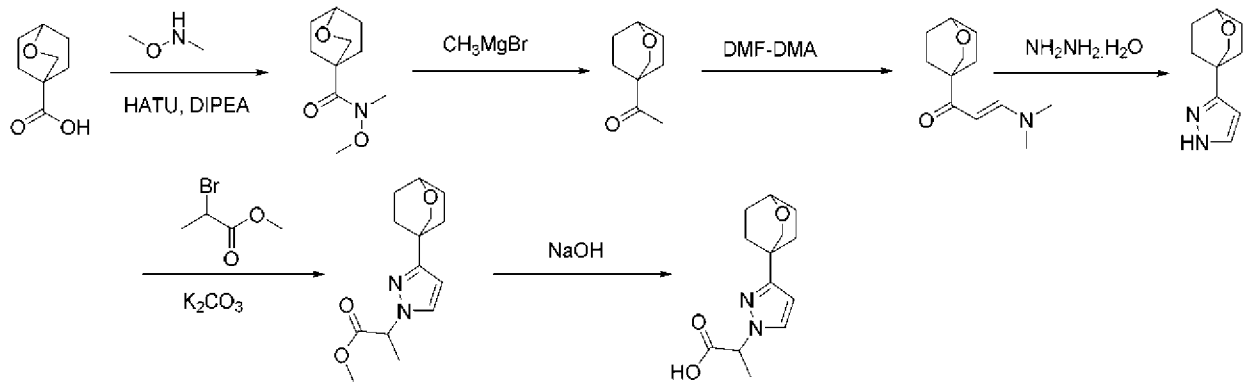
【0916】 **步驟3：5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑：**向2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(1.1 g，4.7 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2-(噻唑-5-基)苯酚(832 mg，4.7 mmol)及K_2CO_3 (650 mg，4.7 mmol)。將反應物在100℃下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚/ EtOAc = 2 / 1)純化，得到呈黃色油狀物之5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑(1.6 g，85%)。LCMS *m/z* = 404.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 7H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m,

1H), 5.15 (s, 2H)。

【0917】 **步驟4：2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚：**向5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑(1.2 g，3.0 mmol)之溶液中添加HBr (48%於AcOH中，10 mL)且將反應物在100℃下加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 4)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(600 mg，64%)。LCMS *m/z* = 314.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

【0918】 **步驟5：2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚：**向2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(600 mg，1.9 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg，1.2 mmol)及將反應物在45℃下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(475 mg，87%)。LCMS *m/z* = 284.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H)。

【0919】 **合成2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸**



【0920】 **步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺**：向N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(350 mg，3.52 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加HATU (1.46 g，3.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲酸(500 mg，3.2 mmol)及DIPEA (1.65 g，12.8 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺(700 mg，100%)。LCMS m/z = 200.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

【0921】 **步驟2：1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮**：在N_2氛圍下在-78℃下向N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺(720 mg，3.6 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加CH_3MgBr (1 M, 36 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用NH_4Cl(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮(460 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 3.92 (s, 2H), 3.82 (m,

1H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 4H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)。

【0922】 **步驟3：(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮**：在密封管中向1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮(160 mg，1.04 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5 mL)且將反應物在100℃下加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮(76 mg，35%)。LCMS m/z = 210.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H)。

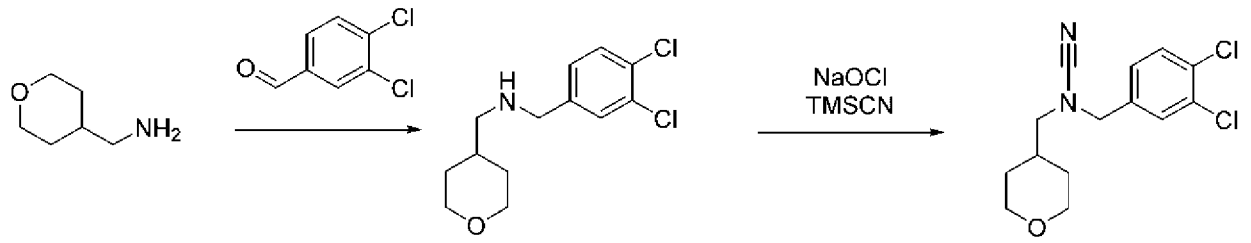
【0923】 **步驟4：3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑**：向(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮(215 mg，1.03 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加水合肼(257 mg，5.14 mmol)且將反應物在80℃下加熱3 h。濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑(100 mg，54%)。LCMS m/z = 179.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

【0924】 **步驟5：2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙**

酸甲酯：向3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑(70 mg，0.39 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (163 mg，1.18 mmol)及2-溴丙酸甲酯(197 mg，1.18 mmol)且將反應物在70℃下加熱3 h。濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 2: 1)純化，得到呈黃色固體之2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(45 mg，43%)。LCMS m/z = 265.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0925】 **步驟6：2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸**：向2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(55 mg，0.21 mmol)於THF、水及MeOH (4 mL/1 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (25 mg，0.62 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(20 mL)稀釋，用1M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(34 mg，65%)。LCMS m/z = 251.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

合成N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺



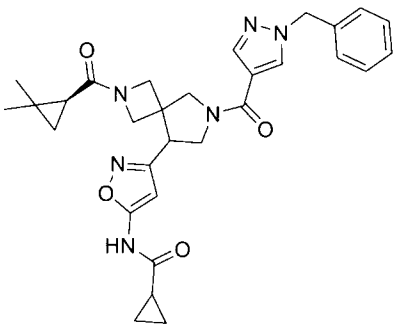
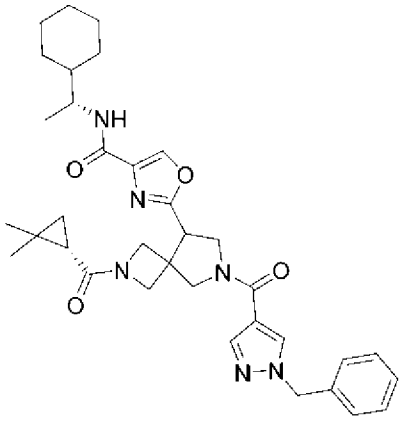
【0926】 **步驟1：N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺：**向(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(2.0 g，17.36 mmol)及3,4-二氯苯甲醛(3.04 g，17.4 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.52 g，126 mmol)。將反應物在室溫下攪拌5h，隨後用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。將水層過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(3.8 g，79%)。LCMS m/z = 274.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 3H)。

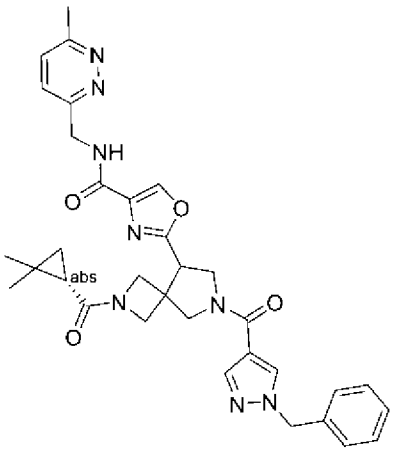
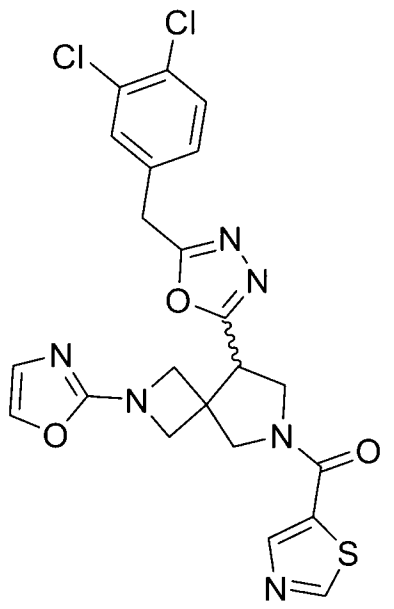
【0927】 **步驟2：N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺：**向NaOCl (4%於H_2O中，20.36 g，10.94 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加TMSCN (960 mg，7.29 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min。添加N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(1.0 g，3.65 mmol)且繼續攪拌24 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，混合物藉由RP管柱(溶離劑：65% MeCN於H_2O中)純化，得到呈紅色油狀物之N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺(240 mg，20%)。LCMS m/z = 299.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m,

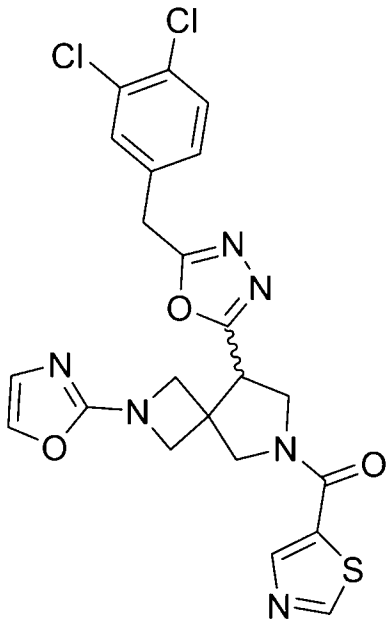
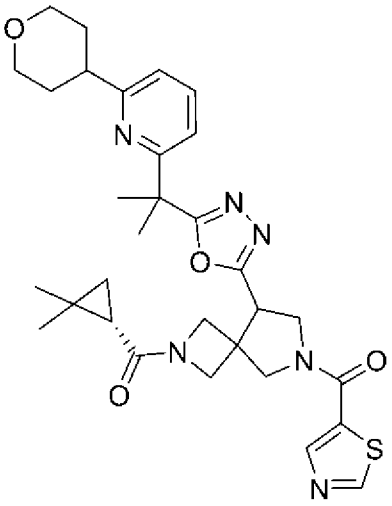
2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H)。

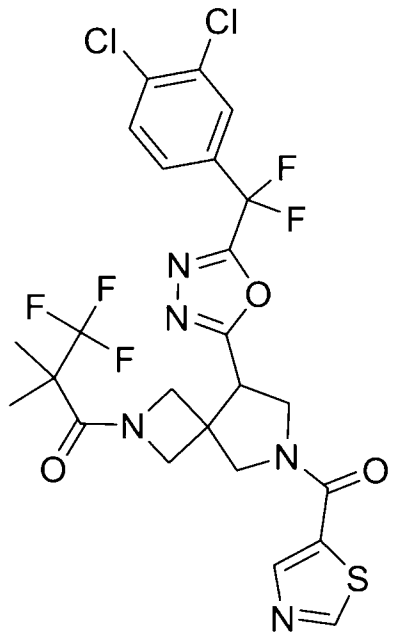
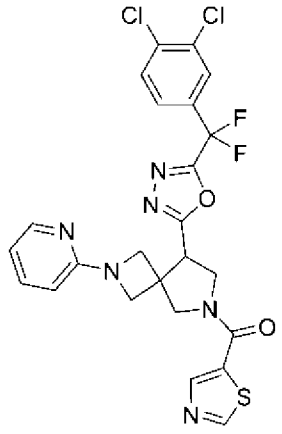
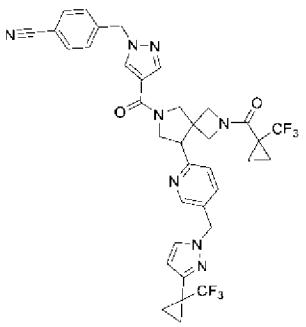
【0928】 **表38**：表**38**中所列之化合物根據針對**I-219**所概述之程序使用適當可商購的試劑及/或其他處所描述之中間物合成。

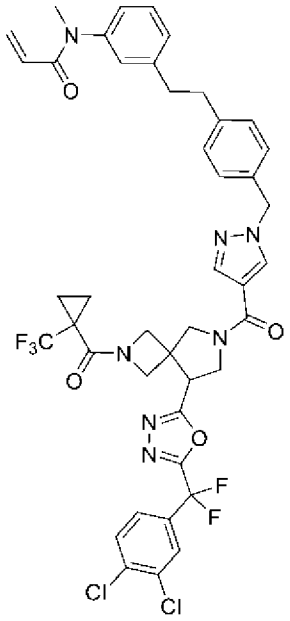
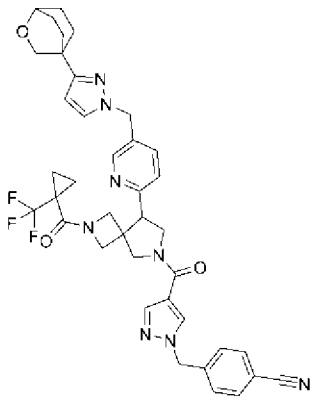
表38：

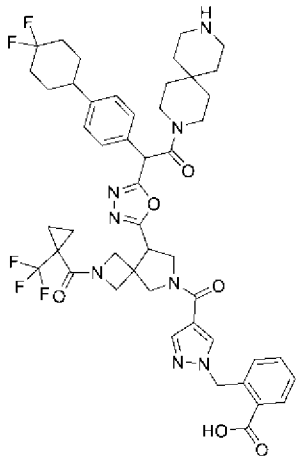
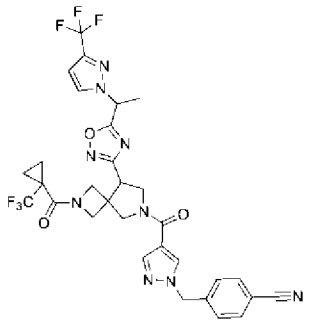
實例編號	化合物	**^{1}HNMR**	**LCMS**
I-7		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 - 7.94 (m, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 6.41 - 5.37 (m, 3H), 4.46 - 3.63 (m, 10H), 1.78 - 1.30 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 4H), 1.01 - 0.97 (m, 3H), 0.94 - 0.68 (m, 4H)。	*m/z* = 543.5 $[M+H]^+$
I-90		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.54 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.39 - 3.74 (m, 10H), 1.64 (d, *J* = 33.0 Hz, 6H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.77 (m, 5H), 0.63 (dd, *J* = 21.4, 6.4 Hz, 1H)。	*m/z* = 613.3 $[M+H]^+$

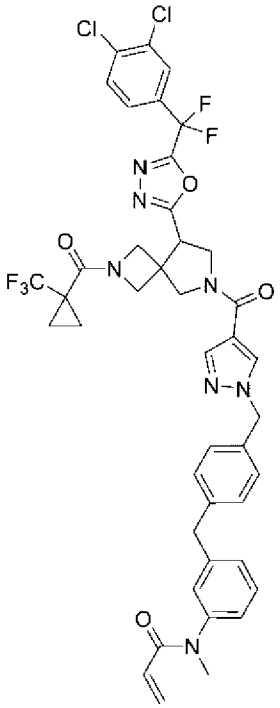
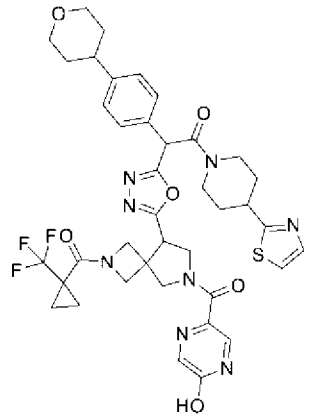
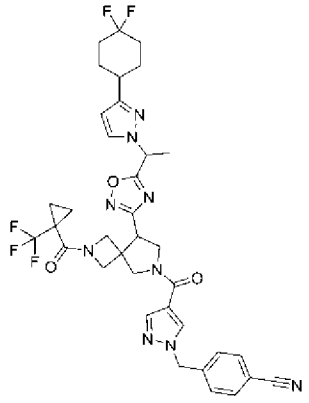
I-10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.67 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.38 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 6H), 3.79 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.35 - 1.34 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.11 - 1.10 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 1H), 0.84 - 0.82 (m, 1H), 0.67 - 0.64 (m, 1H)。	m/z = 609.3 $[M+H]^+$
I-94 (B)		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37 - 3.97 (m, 11H)	*m/z* = 517.1 $[M+H]^+$

I-94 (C)		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 3.96 (m, 11H)。	*m/z* = 517.1 $[M+H]^+$
I-102		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 4H), 4.14 - 3.89 (m, 7H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 10H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.19 - 1.00 (m, 7H), 0.81 - 0.73 (m, 1H)。	*m/z* = 591.3 $[M+H]^+$

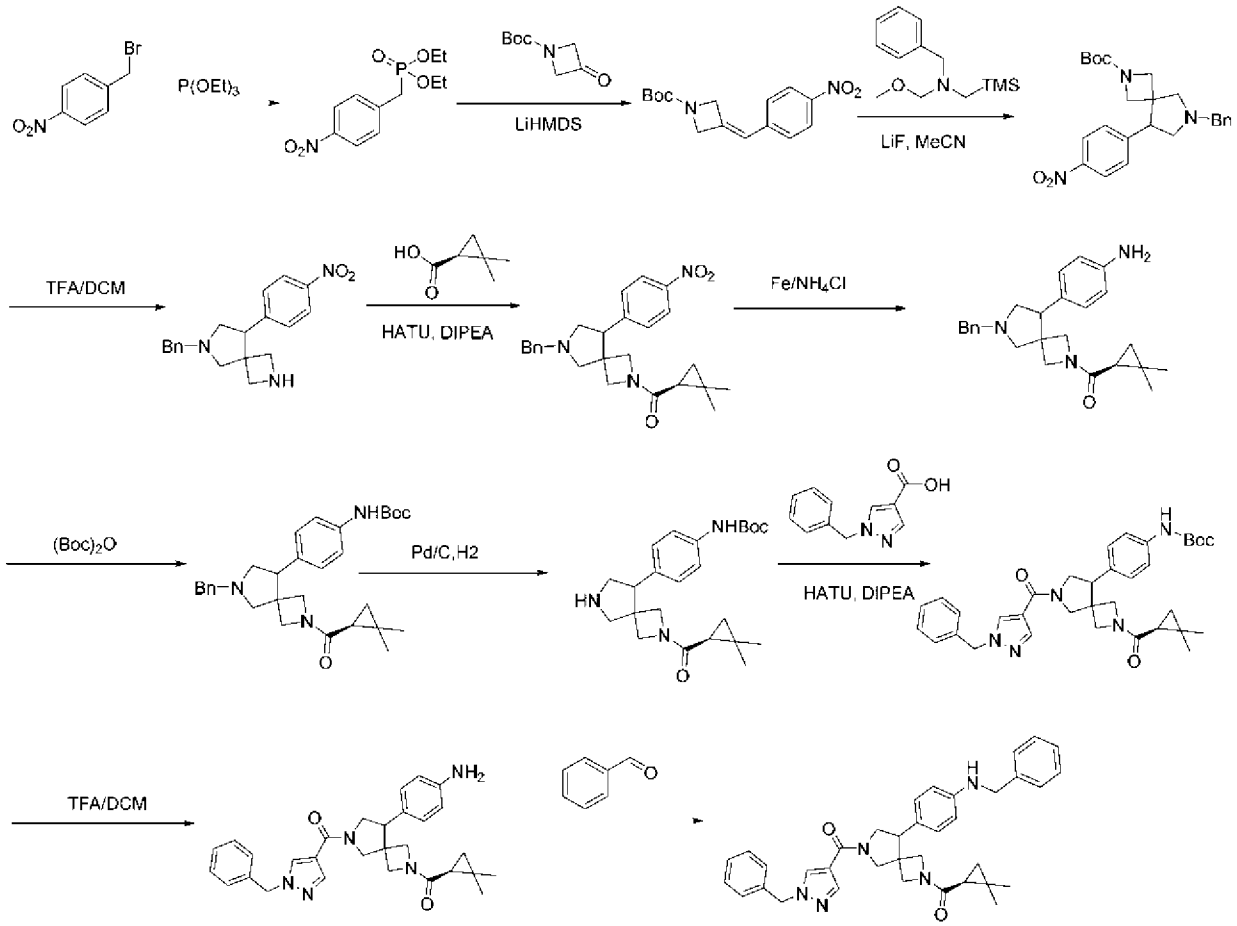
I-57		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 4.70 - 3.96 (m, 9H), 1.37 (s, 6H)。	*m/z* = 624.2 $[M+H]^+$
I-84		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 20.5, 9.3 Hz, 3H), 4.03 (t, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.91 (t, *J* = 13.4 Hz, 3H)。	m/z = 563.1 $[M+H]^+$
I-206		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.49 - 3.79 (m, 9H), 1.41 - 1.24 (m, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 4H)。	*m/z* =723.0 $[M+H]^+$

I-237		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 55.3 Hz, 9H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 1.21 (s, 4H)。	*m/z* =882.4 $[M+H]^+$
I-211		^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.31 - 3.97 (m, 6H), 3.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 3H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.25 - 1.01 (m, 4H)。	*m/z* = 725.3 $[M+H]^+$

I-212		^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.08 - 7.99 (m, 5H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.87 - 5.62 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 6H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.45 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 6H), 1.93 - 1.90 (m, 5H), 1.81 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 1.17 (m, 4H)。	*m/z* = 933.5 $[M+H]^+$
I-207		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.22 - 3.74 (m, 9H), 1.93 - 1.88 (m, 3H), 1.27 - 1.08 (m, 4H)。	*m/z* = 688.1 $[M+H]^+$

I-208		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.33 - 3.78 (m, 11H), 3.33 (s, 3H), 1.22 (s, 4H)。	*m/z* = 868.1 $[M+H]^+$
I-209		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.10 - 5.98 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.85 (m, 12H), 3.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 6H), 1.21 - 1.09 (m, 4H)。	*m/z* = 807.1 $[M+H]^+$
I-210		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.76 (m, 4H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.08 - 5.95 (m, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 2H), 4.45 - 3.70 (m, 9H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 9H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.28 - 1.01 (m, 4H)。	*m/z* = 738.2 $[M+H]^+$

【0929】 合成(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-93)



【0930】 步驟1：(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯：將1-(溴甲基)-4-硝基苯(5 g，23.14 mmol)於$P(OEt)_3$ (20 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯(4 g，63%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0931】 步驟2：3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在0℃下在N_2氛圍下向(4-硝基苯甲基)膦酸二乙酯(1 g，3.66 mol)及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(940 mg，5.49 mol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1.0 mol於THF中) (4.4 mL，4.39 mmol)。使反應

物升溫至室溫2 h，隨後用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：DCM: MeOH = 80: 1)純化，得到呈黃色固體之3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(900 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0932】 **步驟3：6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：**向3-(4-硝基苯亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.45 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加LiF (268 mg，10.34 mmol)且將反應物在80℃下加熱隔夜。混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 3: 1)純化，得到呈紅色油狀物之6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(180 mg，12%)。LCMS m/z = 424.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

【0933】 **步驟4：6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：**向6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.24 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之粗物質6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg，100%)，其直接

用於下一步驟。LCMS m/z = 324.2 $[M+H]^+$。

【0934】 **步驟5：(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向(S)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸(32 mg，0.28 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (132 mg，0.35 mmol)及DIPEA (90 mg，0.70 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg，0.23 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(15 mL)稀釋且用DCM (15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM : MeOH = 20 : 1)純化，得到呈紅色油狀物之(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(105 mg，24%)。LCMS *m/z* = 420.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

【0935】 **步驟6：(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮：**向(6-苯甲基-8-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(420 mg，1.00 mmol)及Fe粉末(285 mg，5.01 mmol)於EtOH (6 mL)中之懸浮液中添加飽和水溶液NH_4Cl (2 mL)且將反應物在80℃下加熱1 h。在真空中移除溶劑且所得殘餘物重新懸浮於水(30 mL)中且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM: MeOH = 15: 1)純化，得到呈黃色固體之(8-(4-胺基

苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(220 mg，56%)。LCMS *m/z* = 390.2 $[M+H]^+$。

【0936】 **步驟7：(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：**向(8-(4-胺基苯基)-6-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)((S)-2,2-二甲基環丙基)甲酮(230 mg，0.59 mmol)於THF及1.0 M NaOH (0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加$(Boc)_2O$ (142 mg，0.65 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg，69%)。LCMS *m/z* = 490.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 4H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.13 - 1.01 (m, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 1H), 0.57 (m, 1H)。

【0937】 **步驟8：(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：**向(4-(6-苯甲基-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(10 mg，0.02 mmol)於IPrOH及THF (0.5 mL/ 0.5 mL)之混合物中之溶液中添加10% Pd/C (4 mg)且將反應物在H_2氛圍下攪拌4 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(8 mg，

100%)。LCMS *m/z* = 400.2 $[M+H]^+$。

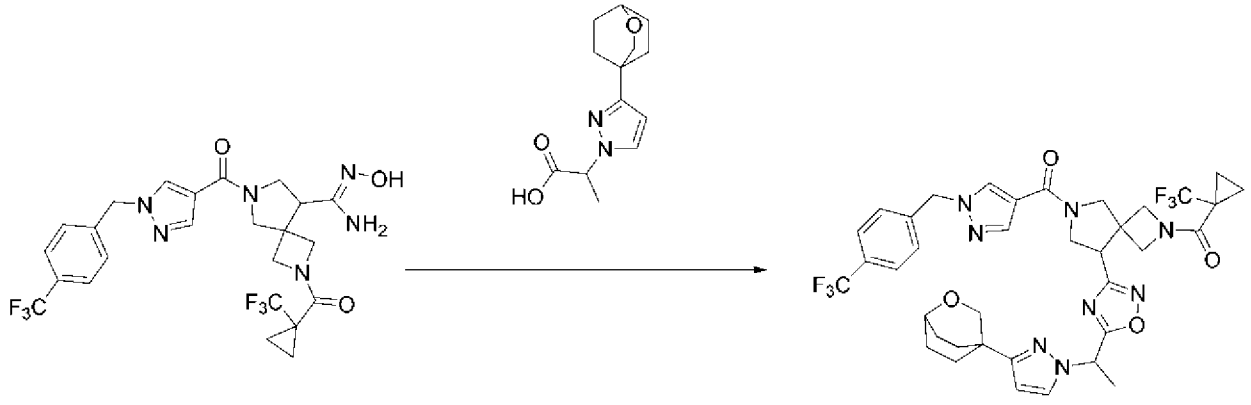
【0938】 **步驟9：(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯：**向1-苯甲基-1H-吡唑-4-甲酸(150 mg，0.74 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (282 mg，0.74 mmol)及DIPEA (288 mg，2.23 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 mins。添加(4-(2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(356 mg，0.89 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈黃色固體之(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(105 mg，24%)。LCMS m/z = 584.3 $[M+H]^+$。

【0939】 **步驟10：(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮：**向(4-(6-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-8-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.17 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到呈紅色油狀物之(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(83 mg，100%)，其直接用於下一步驟。LCMS m/z = 484.3 $[M+H]^+$。

【0940】 **步驟11：(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：**向

(8-(4-胺基苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(82 mg，0.17 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加TEA (0.5 mL × 2)、苯甲醛(36 mg，0.34 mmol)、AcOH (1 mL)及四異丙醇鈦(482 mg，1.70 mmol)。將混合物在回流下加熱隔夜隨後冷卻至室溫。添加$NaBH_4$ (26 mg，0.68 mmol)且繼續攪拌4 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(溶離劑：DCM：MeOH = 10：1)及製備型TLC (溶離劑：DCM：MeOH = 20：1)純化，得到呈白色固體之(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)(8-(4-(苯甲基胺基)苯基)-2-((S)-2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(25 mg，26%)。LCMS *m/z* = 574.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 9H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.27 - 3.79 (m, 8H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 4H), 0.94 (m, 1H), 0.82 (s, 1H)。

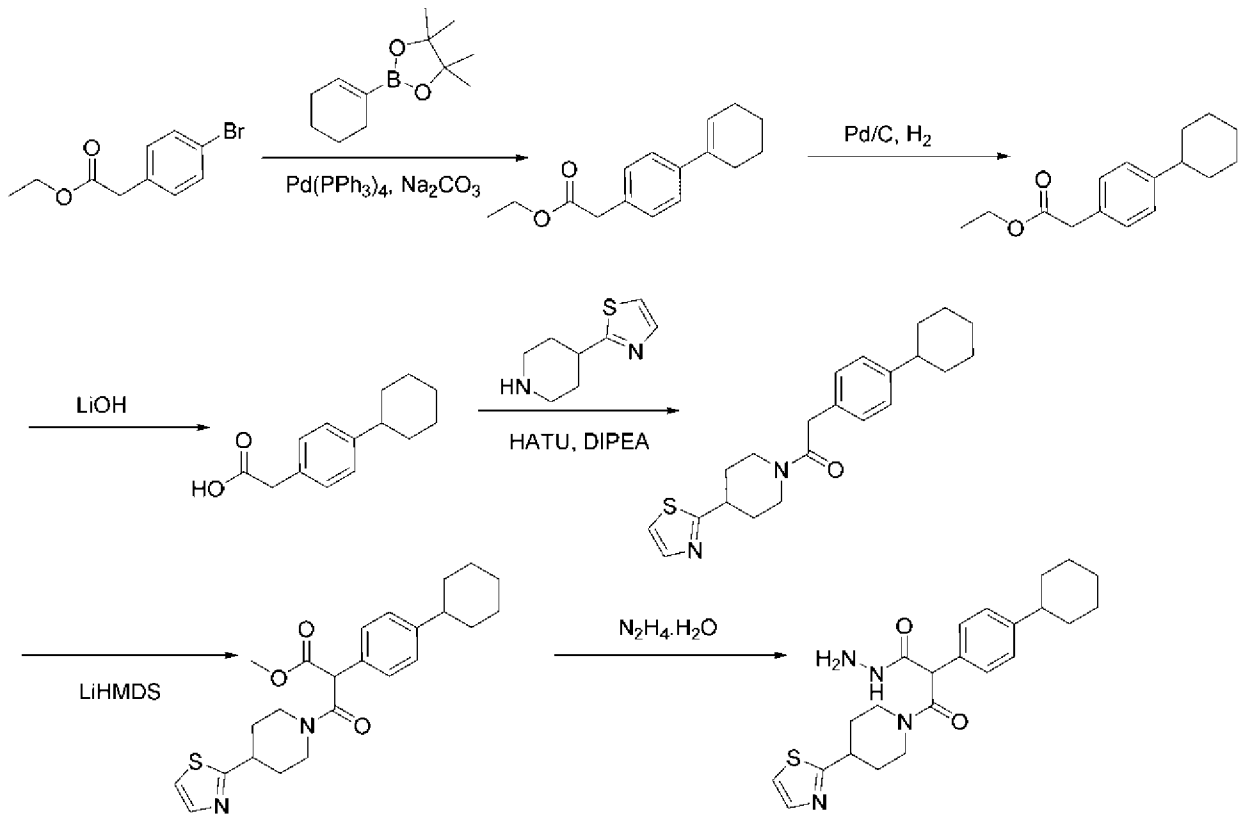
【0941】 合成(8-(5-(1-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(I-217)



【0942】 在密封管中向2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(25 mg，0.1 mmol)於DMF (0.5 mL)及二噁烷(0.2 mL)之混合物中之溶液中添加(Z)-N'-羥基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-羰基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲脒(56 mg，0.1 mmol)及EDCI (29 mg，0.15 mmol)且將反應物在60℃下加熱3 h，使溫度升高至110℃且繼續攪拌5 h。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之(8-(5-(1-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮(16.5 mg，43%)。LCMS m/z = 773.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.04 - 5.84 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.53 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 4.02 - 3.76 (m, 5H), 3.73 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 9H), 1.62 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.17 (m, 4H)。

【0943】 **構建塊：**

2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼



【0944】 **步驟1：2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)乙酸乙酯：**向2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(5 g，0.02 mol)於乙二醇二甲醚(12 mL)及水(6 mL)之混合物中之溶液中添加2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(5.1 g，0.02 mol)、Na_2CO_3 (6.4 g，0.06 mol)及$Pd(PPh_3)_4$ (2.4 g，0.002 mol)。將反應物在100℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚: EtOAc = 80:1，v/v)純化，得到呈無色油狀物之2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)乙酸乙酯(1.6 g，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (tt, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.34 (dp, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 2.16 (tt, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0945】 **步驟2：2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯：**向2-(2',3',4',5'-四氫-

[1,1'-聯苯基]-4-基)乙酸乙酯(1.65 g，6.76 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (660 mg)且將反應物在35℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯(1.4 g粗物質，84%)，其直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H)。

【0946】 **步驟3：2-(4-環己基苯基)乙酸：**向2-(4-環己基苯基)乙酸乙酯(1.55 g，6.30 mmol)於THF、水及MeOH (2.0 mL/0.5 mL/0.5 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (793 mg，18.89 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層，用1 M HCl酸化至pH為約2且用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)乙酸(1.2 g，87)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 5H), 1.43 - 1.21 (m, 5H)。

【0947】 **步驟4：2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮：**向2-(4-環己基苯基)乙酸(270 mg，1.24 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加HATU (471 mg，1.24 mmol)及DIPEA (481 mg，3.72 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 min。添加2-(哌啶-4-基)噻唑(250 mg，1.49 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由RP-管柱(溶離劑：MeCN: H_2O = 60%: 40%)純化，得到呈黃色固

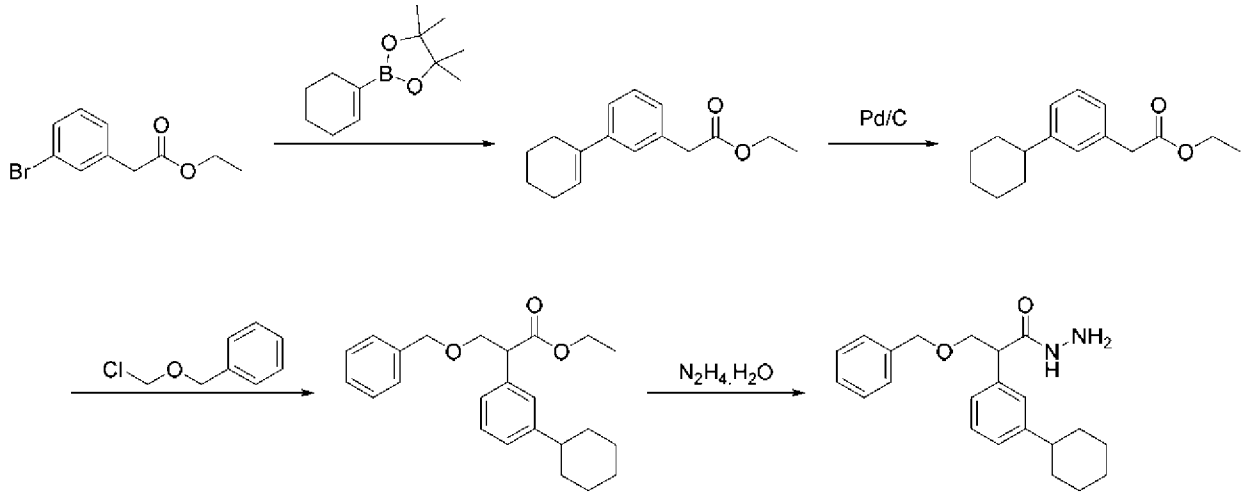
體之2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(210 mg，46%)。LCMS m/z = 369.10 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 4H), 1.69 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.41 (m, 6H), 1.21 (m, 1H)。

【0948】 **步驟5：2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯**：在0℃下在N_2氛圍下向2-(4-環己基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(150 mg，0.41 mol)及碳酸二甲酯(81 mg，0.61 mol)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1.0 mol於THF中) (2 mL，2.04 mmol)。將反應物攪拌2.5 h，隨後用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 1: 2)純化，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯(85 mg，49 %)。LCMS m/z = 427.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.54 (m, 7H), 1.43 - 1.16 (m, 7H)。

【0949】 **步驟6：2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼**：向2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙酸甲酯(50 mg，0.12 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加98%水合

肼(0.5 mL)且將反應物在室溫下攪拌1 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(4-環己基苯基)-3-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙烷醯肼(50 mg，100%)。LCMS m/z = 427.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 7H), 1.56 (m, 1H), 1.36 (s, 5H), 1.13 - 1.01 (m, 1H)。

3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼



【0950】 步驟1：2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯：向2-(3-溴苯基)乙酸乙酯(500 mg，2.1 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)之混合物中之溶液中在N_2氛圍下添加$Pd(PPh_3)_4$ (119 mg，0.1 mmol)、2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(472 mg，2.2 mmol)及K_2CO_3 (570 mg，4.1 mmol)。將反應物在100℃下加熱5 h，隨後用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:

EtOAc = 20 : 1)純化，得到呈無色油狀物之2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯(320 mg，64%)。^{1}HNMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

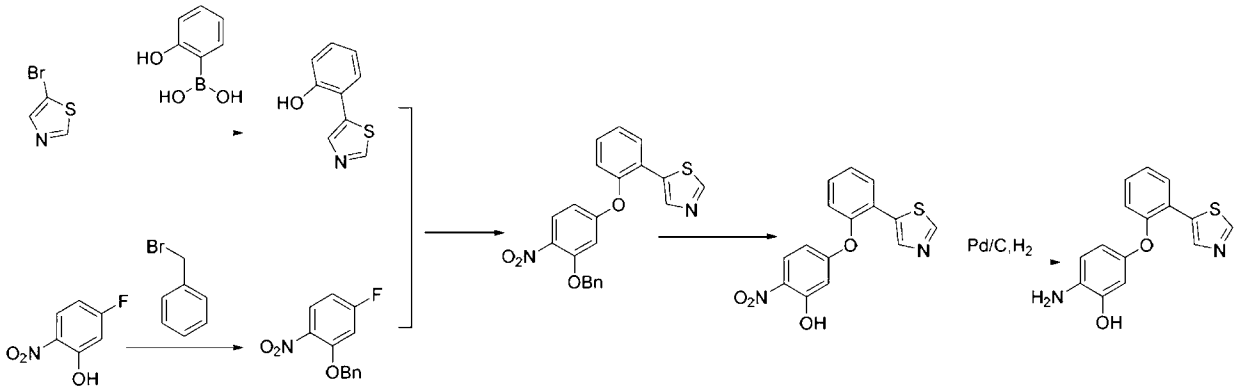
【0951】 **步驟2：2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯：**向2-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-基)乙酸乙酯(320 mg，1.3 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (10 mg)且將反應物在H2氛圍下攪拌2 h。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈無色油狀物之2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯(320 mg，定量)。^{1}HNMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.22 (m, 8H)。

【0952】 **步驟3：3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯：**在-78℃下向2-(3-環己基苯基)乙酸乙酯(5 g，20.3 mmol)及((氯甲氧基)甲基)苯(3.4 g，24.4 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M於THF中，40.6 mL，40.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由RP-管柱純化，得到呈無色油狀物之3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯(4.7 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.36 - 7.20 (m, 7H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 4.56 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.03 (m, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 6H), 1.47 - 1.32 (m, 4H),

1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0953】 **步驟4：3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼**：向3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙酸乙酯(1 g，2.7 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加水合肼(3.0 mL)。將反應物在100℃下加熱1 h在密封管中，隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由RP-管柱純化，得到呈黃色油狀物之3-(苯甲基氧基)-2-(3-環己基苯基)丙烷醯肼(500 mg，52 %)。LCMS *m/z* = 352.7 $[M+H]^+$。

【0954】 **2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚**



【0955】 **步驟1：2-(噻唑-5-基)苯酚**：向5-溴噻唑(1 g，6.1 mmol)於二噁烷及水(9/3 mL)之混合物中之溶液中添加(2-羥基苯基)硼酸(919 mg，6.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (352 mg，0.3 mmol)及K_3PO_4 (3.9 g，18.3 mmol)。將反應物在80℃下在N_2氛圍下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之2-(噻唑-5-基)苯酚(964 mg，88 %)。LCMS *m/z* =178.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H)。

【0956】 **步驟2：2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯：**向5-氟-2-硝基苯酚(1 g，6.4 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(溴甲基)苯(1.2 g，7.0 mmol)及K_2CO_3 (1.1 g，7.7 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3 h，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(1.2 g，86 %)。LCMS *m/z* = 247.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)。

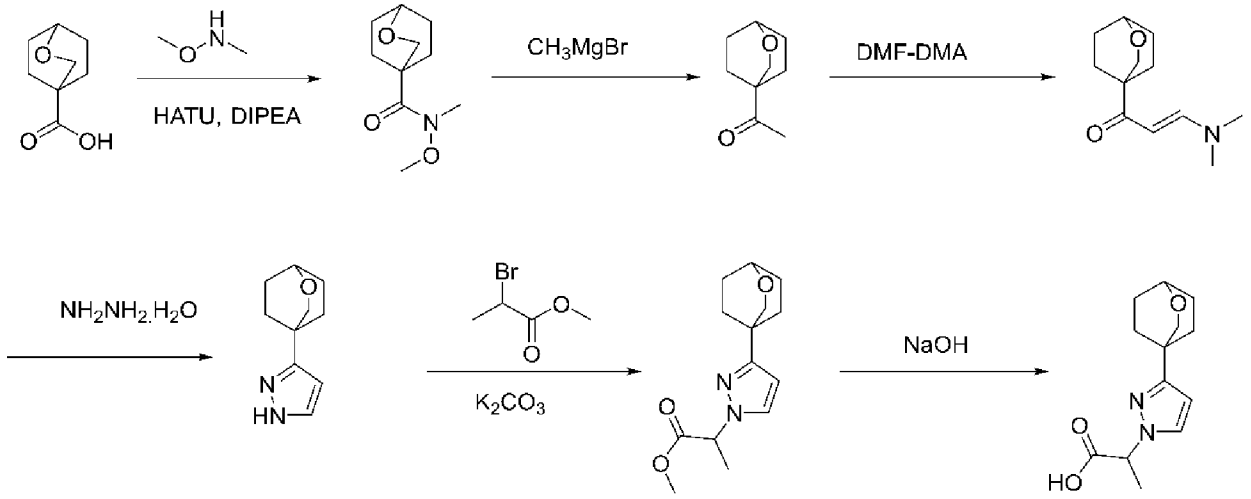
【0957】 **步驟3：5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑：**向2-(苯甲基氧基)-4-氟-1-硝基苯(1.1 g，4.7 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2-(噻唑-5-基)苯酚(832 mg，4.7 mmol)及K_2CO_3 (650 mg，4.7 mmol)。將反應物在100℃下加熱隔夜，隨後用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚/ EtOAc = 2 / 1)純化，得到呈黃色油狀物之5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑(1.6 g，85%)。LCMS *m/z* = 404.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 7H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.15 (s, 2H)。

【0958】 **步驟4：2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚：**向5-(2-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯氧基)苯基)噻唑(1.2 g，3.0 mmol)中之溶液中添加HBr (48%於AcOH中，10 mL)且將反應物在100℃下加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 4)萃取。經合併之有機層用鹽水洗

滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(600 mg，64%)。LCMS *m/z* = 314.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

【0959】 **步驟5：2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚**：向2-硝基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(600 mg，1.9 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg，1.2 mmol)及將反應物在45℃下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。催化劑藉由經由矽藻土過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-胺基-5-(2-(噻唑-5-基)苯氧基)苯酚(475 mg，87%)。LCMS *m/z* = 284.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H)。

【0960】 **2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸**



【0961】 **步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺**：向N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(350 mg，3.52 mmol)於DCM (8 mL)中

之溶液中添加HATU (1.46 g，3.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲酸(500 mg，3.2 mmol)及DIPEA (1.65 g，12.8 mmol)且繼續攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺(700 mg，100%)。LCMS m/z = 200.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

【0962】 **步驟2：1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮：**向N-甲氧基-N-甲基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-羧醯胺(720 mg，3.6 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中在N_2氛圍下在-78℃下添加CH_3MgBr (1 M, 36 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用NH_4Cl(aq) (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮(460 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 3.92 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 4H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)。

【0963】 **步驟3：(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮：**向1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)乙-1-酮(160 mg，1.04 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中在密封管中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5 mL)且將反應物在100℃下加熱隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮(76 mg，35%)。LCMS m/z = 210.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H)。

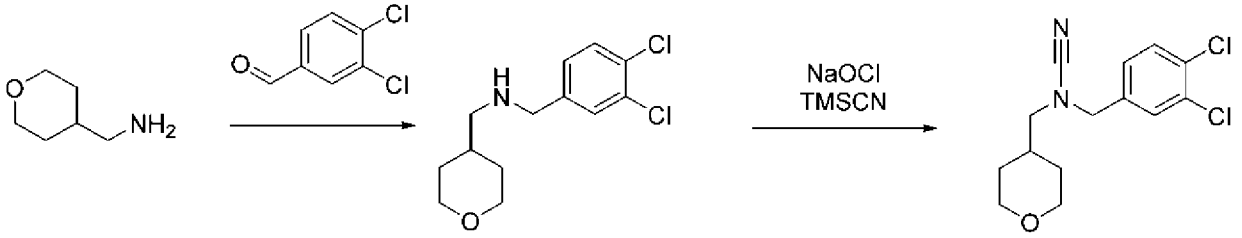
【0964】 **步驟4：3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑：**向(E)-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮(215 mg，1.03 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加水合肼(257 mg，5.14 mmol)且將反應物在80℃下加熱3 h。濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑(100 mg，54%)。LCMS m/z = 179.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

【0965】 **步驟5：2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：**向3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑(70 mg，0.39 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (163 mg，1.18 mmol)及2-溴丙酸甲酯(197 mg，1.18 mmol)且將反應物在70℃下加熱3 h。濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚:EtOAc = 2: 1)純化，得到呈黃色固體之2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(45 mg，43%)。LCMS m/z = 265.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0966】 **步驟6：2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸**：向2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(55 mg，0.21 mmol)於THF、水及MeOH (4 mL/1 mL/1 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (25 mg，0.62 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後用水(20 mL)稀釋，用1M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(3-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(34 mg，65%)。LCMS m/z = 251.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0967】 **N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺**

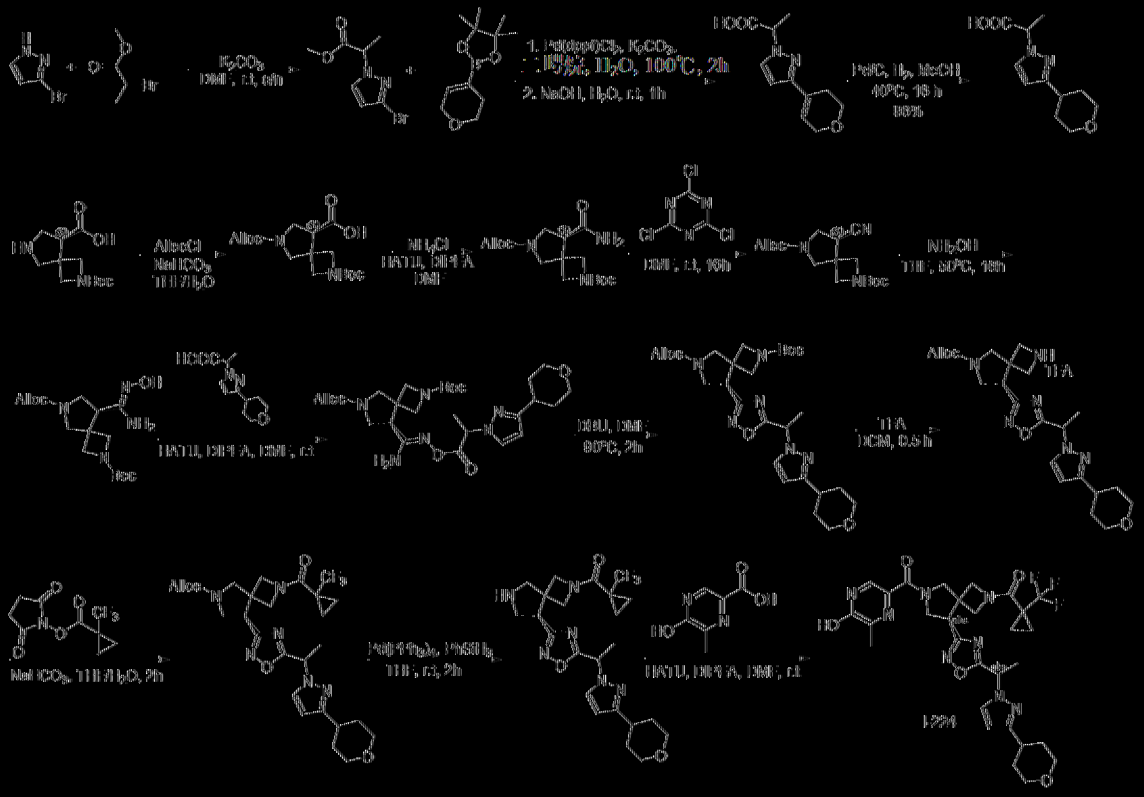


【0968】 **步驟1：N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺**：向(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(2.0 g，17.36 mmol)及3,4-二氯苯甲醛(3.04 g，17.4 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.52 g，126 mmol)。將反應物在室溫下攪拌5h，隨後用水(30 mL)稀釋

且用DCM (30 mL × 2)萃取。將水層過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(3.8 g，79%)。LCMS m/z = 274.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 3H)。

【0969】 **步驟2：N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺：**向NaOCl (4%於H_2O中，20.36 g，10.94 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加TMSCN (960 mg，7.29 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min。添加N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(1.0 g，3.65 mmol)且繼續攪拌24 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，混合物藉由RP管柱(溶離劑：65% MeCN於H_2O中)純化，得到呈紅色油狀物之N-(3,4-二氯苯甲基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)氰胺(240 mg，20%)。LCMS m/z = 299.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H)。

合成(5-羥基-6-甲基吡啡-2-基)((8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-224)：



2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯：向3-溴-1H-吡唑(5.000 g，34.02 mmol)及K_2CO_3 (9.400 g，68.04 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加2-溴丙酸甲酯(6.250 g，37.42 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4 h。將反應混合物倒入水(75 mL)且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷梯度純化，得到呈無色油狀物之2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(6.800 g，83%產率)。

MS：[M+H]+ 234.1

2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：向2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(3.000 g，12.9 mmol)、K_2CO_3 (1.190 g，8.58 mmol)及2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(3.260 g，15.50 mmol)於1,4-二㗁烷(30 mL)-H_2O (6 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.944 g，1.29 mmol) N_2氛圍。將所得混合物在100℃下在N_2

氛圍下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加NaOH水溶液(10%，8 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌1小時。將反應混合物用水(75 mL)稀釋且用TBME (75 mL × 2)萃取。收集水層，用鹽酸(2.0 M)酸化至pH約3且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(2.800 g，95%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS：$[MH]^+$ 223.0。

2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸：向2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(2.800 g，2.25 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，300 mg)。將所得混合物在40℃下在H_2氛圍下攪拌16 h。催化劑經由過濾移除且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(2.700 g，96%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

MS：$[MH]^+$ 225.0。

(S)-6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸：在0℃下向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,8-二羧酸2-(三級丁酯)8-乙酯(3.500 g，13.70 mmol)及$NaHCO_3$ (2.300 g，27.40 mmol)於THF (52 mL)及H_2O (52 mL)之混合物中之溶液中逐滴添加烯丙基氯甲酸酯(2.40 g，20.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析，使用10% MeOH/DCM梯度純化，得到呈無色油狀物之(S)-6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(4.100 g，88%產率)。MS：$[MH]^+$ 341.1

(S)-8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁

酯：在0℃下向(S)-6-((烯丙氧基)羰基)-2-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-8-甲酸(2.700 g，7.94 mmol)、NH_4Cl (1.270 g，23.80 mmol)及DIPEA (3.100 g，23.80 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加HATU (4.520 g，11.90 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(100 mL)且用乙酸乙酯(75 mL x 3)萃取。經合併有機層用水(100 mL)及隨後鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用2% MeOH/DCM梯度純化，得到呈棕色固體之(S)-8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(1.900 g，70 %產率)。MS：$[MH]^+$ 340.1

(S)-8-氰基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯：向(S)-8-胺甲醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(1.300 g，3.83 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯-1,3,5-三吡(1.410 g，7.66 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)且用乙酸乙酯(35 mL x 3)萃取。經合併有機層用水(50 mL)及隨後鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用3% MeOH/DCM梯度純化，得到呈黃色油狀物之(S)-8-氰基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(1.100 g，81%產率)。MS：$[MH]^+$ 322.2

(S,Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯：向(S)-8-氰基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(1.100 g，3.43 mmol)於EtOH (12 mL)中之溶液中添加$NH_2OH{\cdot}H_2O$ (700 mg，13.7 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌3 h。將反應混合物倒入水(50 mL)且用乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取。經合併有機層

用水(35 mL)及隨後鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用5% MeOH/DCM梯度純化，得到呈白色固體之(S,Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(1.100 g，84%)。MS：$[MH]^+$ 355.0

(8R)-8-((Z)-N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯：在0℃下向2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸(0.380 g，1.690 mmol)、(S,Z)-8-(N'-羥基甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯及DIPEA (0.546 g，4.23 mmol)於無水DMF (6 mL)中之溶液中添加HATU (0.695 g，1.83 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物倒入水(30 mL)且用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。經合併有機層用水(35 mL)及隨後鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用DCM-EtOAc-己烷(1:1:2 v/v/v)梯度純化，得到呈黃色油狀物之(8R)-8-((Z)-N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(0.680 g，86產率%)。MS：$[MH]^+$ 561.1

(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯：向(8R)-8-((Z)-N'-((2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯基)氧基)甲脒基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(0.680 g，1.21 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DBU (0.220 g，1.45 mmol)，將所得混合物在90℃下攪拌2 h。將反應混合物用水(50 mL)稀釋

且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM梯度純化，得到呈白色固體之(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(0.450 g，70%產率)。

MS：$[MH]^+$ 543.2

(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯：向(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2,6-二羧酸6-烯丙酯2-三級丁酯(0.450 g，0.83 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將反應物攪拌2 h。在真空下移除溶劑，得到殘餘物，將其溶解於THF (3 mL)及H_2O (3 mL)之混合物中，接著添加2,5-二側氧基吡咯啶-1-基1-(三氟甲基)環丙烷羧酸酯(0.355 g，1.40 mmol)及$NaHCO_3$ (0.392 g，4.67 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (50 mL)及H_2O (30 mL)之間。收集有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用2% MeOH/DCM梯度純化，得到呈無色油狀物之(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(0.460 g，64%兩個步驟)。

MS：$[MH]^+$ 579.1

((8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮：向

(8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸烯丙酯(0.460 g，0.80 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.092 g，0.08 mmol)及苯基矽烷(0.431 g，3.98 mmol)；將所得混合物在氮氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(20 mL)且用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。經合併有機層用水(20 mL)及隨後鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用5% MeOH/DCM梯度純化，得到呈無色油狀物之((8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(0.310 g，79%產率)。MS：$[MH]^+$ 495.2

(5-羥基-6-甲基吡啡-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮：向((8R)-8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(0.032 g，0.06 mmol)、5-羥基-6-甲基吡啡-2-甲酸(0.013 g，0.08 mmol)及DIPEA (0.042 g，0.33 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中在20℃下添加HATU (0.030 g，0.08 mmol)；將所得混合物在20℃下攪拌1 h。將反應混合物倒入水(20 mL)且用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。經合併有機層用水(15 mL)及隨後鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，使用2% MeOH/DCM梯度純化，得到呈白色固體之(5-羥基-6-甲基吡啡-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙

烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(**I-224**) (0.016 g，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.64 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 6.17-6.16 (m, 1H), 5.77-5.70 (m, 1H), 4.43-3.91 (m, 10H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 1.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.19 (br, 4H)。MS：$[MH]^+$ 631.85

以下2種化合物以類似於上文針對以下所描述之程序的方式製備：(5-羥基-6-甲基吡啡-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-224)

呈淡黃色固體之**(5-羥基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-225)** (0.027 g，產率20%)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 4.61-4.31 (m, 4H), 4.04-3.81 (m, 6H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.21-1.95 (m, 4H)。MS：$[MH]^+$ 685.60

呈白色固體之**(6-羥基-5-甲基吡啡-2-基)(8-(5-(1-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮(I-226)** (0.032 g，25%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.03 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.93-5.85 (m, 1H), 4.59-4.20 (m, 5H), 4.04-3.84 (m, 6H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.83-

1.67 (m, 4H), 1.21(d, J = 6.8 Hz, 4H)。MS：$[MH]^+$ 631.55。

實例A1：Caliper分析

【0970】 使用Caliper LabChip® EZ讀取器遷移率變動分析評估在本發明化合物存在下CDK2/週期蛋白E1活性之抑制。在分析中，經活化CDK2/週期蛋白E1催化引起毛細管電泳遷移率差異的經螢光標記肽5-FAM-QSPKKG-CONH2 (PerkinElmer，FL肽18)之磷酸化。量測肽受質及產物，且將轉化率用於測定CDK2/週期蛋白E1之抑制(呈活性%及IC_{50}值形式)。反應物含有50 mM HEPES pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、1 mM EDTA、2 mM DTT、0.01% Brij35、0.5 mg/mL BSA、0.1% DMSO、2.5 nM CDK2/週期蛋白E1(14-475)、100 μM ATP及1.5 μM螢光肽受質。

【0971】 將100% DMSO中之抑制劑之劑量滴定物與含3.25 nM CDK2/週期蛋白E1(14-475)及130 μM ATP之反應緩衝劑組合。培育混合物30分鐘，之後添加螢光肽受質以引發激酶反應。最終條件為2.5 nM CDK2/週期蛋白E1(14-475)、100 μM ATP及1.5 μM螢光肽。在100分鐘後停止反應且添加EDTA (6 mM最終EDTA濃度)。在Caliper LabChip® EZ讀取器II上分析停止之反應。將轉化率標準化得到活性%，相對於化合物濃度進行標繪，且擬合至四參數方程式以測定各化合物之IC_{50}。

【0972】 Caliper分析之結果報導於下**表41**中。IC_{50}低於或等於0.01 μM之化合物標示為「A」。IC_{50}大於0.01 μM且小於或等於0.1 μM之化合物標示為「B」。IC_{50}大於0.1 μM且小於或等於1.0 μM之化合物標示為「C」。IC_{50}大於1.0 μM且小於或等於10.0 μM之化合物標示為「D」。IC_{50}大於10.0 μM之化合物標示為「E」。IC_{50}大於100.0 μM之化合物標示為「F」。

實例A2：IncuCyte Kuramochi分析

【0973】 IncuCyte®分析用於量測所揭示化合物對細胞增殖之作用。在化合物處理之後立即且在72小時後獲取細胞之螢光顯微術影像。使用影像分析軟體獲得隨化合物濃度變化之細胞計數。將經mApple-H2B標記之Kuramochi細胞接種於384孔分析即用培養盤上。將培養盤置於IncuCyte ® (Sartorius)中且在0及72小時時掃描。使用IncuCyte®軟體對各孔中之螢光核數目進行計數。針對DMSO對照孔標準化用遞增化合物濃度(10pts，1/2log稀釋，20 μM最高濃度)處理之孔中的自0至72小時之細胞計數之倍數變化。藉由劑量反應曲線來擬合經標準化之細胞計數，且計算GI50。

【0974】 Kuramochi分析之結果報導於下**表41**中。IC_{50}低於或等於0.5 μM之化合物標示為「A」。IC_{50}大於0.5 μM且小於或等於5.0 μM之化合物標示為「B」。IC_{50}大於5.0 μM且小於或等於10.0 μM之化合物標示為「C」。IC_{50}大於10.0 μM之化合物標示為「D」。

實例A3：ADPGLO (CDK2/E1-37C)：

【0975】 使用ADP-Glo發光激酶分析(Promega)來評估藉由小分子之存在對CDK2/週期蛋白E1活性之抑制。經活化CDK2/週期蛋白E1與其受質組蛋白H1 (SignalChem H10-54N)在激酶反應緩衝液(100 μM ATP、50 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl2、1 mM EDTA、2 mM DTT、0.01% Brij35、0.5 mg/mL BSA)中一起培育。用Envision盤讀取器(PerkinElmer)記錄發光。

【0976】 將100% DMSO中之抑制劑之劑量滴定物與含0.36 nM CDK2/週期蛋白E1之反應緩衝液組合。在37℃下培育混合物60分鐘，之

後添加ATP及組蛋白H1受質以引發激酶反應。最終條件為0.18 nM CDK2/週期素E1、100 μM ATP及1.5 μM組蛋白H1。將反應物在37℃下培育90分鐘，隨後停止且添加ADP-Glo試劑。將此混合物在室溫下培育60分鐘，隨後添加激酶偵測溶液以產生發光。在Envision盤讀取器上分析停止之反應。將轉化率標準化得到活性%，相對於化合物濃度進行標繪，且擬合至四參數方程式以測定各化合物之IC_{50}。

【0977】 ADPGLO分析之結果報導於下**表41**中。IC_{50}低於或等於0.5 μM之化合物標示為「A」。IC_{50}大於0.5 μM且小於或等於5.0 μM之化合物標示為「B」。IC_{50}大於5.0 μM且小於或等於10.0 μM之化合物標示為「C」。IC_{50}大於10.0 μM之化合物標示為「D」。IC_{50}大於100.0 μM之化合物標示為「E」。

表41.分析結果

【0978】 **表41**中指出為「第一異構體」、「第二異構體」、「第三異構體」等之條目展示該化合物之經分離立體異構體或立體異構體之混合物的分析資料，其中特定立體化學被認為為**表8**中之指定為「A」、「B」、「C」、「D」或「E」之立體異構體中之一者。

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-125	F	D	E
I-126	C	D	D
I-127	C	D	C
I-128	C	D	D
I-129	F	D	D
I-130	B	D	B
I-131	A	D	B
I-132	D	D	D
I-133	A	B	A
I-134	C	D	B

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-135	F	D	E
I-136	F	D	E
I-137	D	D	D
I-138	E	D	E
I-139	F	D	E
I-140	E	D	D
I-141	F	D	D
I-142	F	D	D
I-143	F	D	D
I-144	D	D	
I-145	E	D	
I-146	F	D	
I-147	F	D	
I-148	E	D	
I-149	E	D	
I-150	E	D	
I-151第1	E	D	
I-151第2	D	D	
I-152	E	D	
I-153	E	D	
I-154	E	D	
I-155	E	D	
I-156	E	D	
I-157	D	D	
I-158	E	D	
I-159	E	D	
I-160	E	D	
I-161	E	C	
I-162	E	D	
I-163	E	D	
I-164	E	D	
I-165	D	D	
I-166	E	D	
I-167	E	D	
I-168	D	D	
I-169第1	E	C	
I-169第2	E	D	

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-170	E	D	
I-171	E	D	
I-172第1	E		
I-172第2	F	D	D
I-173	E	D	
I-174	D	D	
I-175	E	D	
I-176	D	D	
I-177	E	D	
I-178	E	D	
I-179	E	C	
I-180	E	D	
I-181	E	D	
I-182	E	D	
I-183	E	D	
I-184	E	D	
I-185	E	C	
I-186	E	D	
I-187	E	D	
I-188	D	D	
I-189	D	D	
I-190	E	D	
I-191	D	D	
I-192	D	C	
I-193	D	D	
I-194	C	D	
I-195	D	D	
I-196	E	D	
I-197	E	D	
I-198	B	B	
I-199	E	C	
I-200	E	D	
I-201	C	C	
I-202	E	D	
I-203	E	D	
I-204	E	D	
I-205	E	C	

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-62	B	C	
I-61	B	D	
I-60	E	D	
I-59	E	D	
I-58第1	D		
I-58第2	D	D	
I-57	C	D	
I-56	D	D	
I-55	C	D	
I-54	E	D	
I-53	E	D	
I-52	C	D	
I-51	E	D	
I-50	D	D	
I-48	C	D	
I-49	E	D	
I-47	E	D	
I-46	E	D	
I-45第1	C	D	
I-45第2 222n2nd2ndqa	C	D	D
I-44	D	D	
I-43	D	D	
I-42	D	D	
I-41	E	D	
I-40	C	D	
I-100	C	C	
I-99	E	D	
I-98	E	D	
I-97	C	D	
I-38第1	E	D	
I-38第2	D	D	
I-38第3	E	D	
I-39	C	D	
I-37	D	D	
I-104	C	D	
I-103	E	D	

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-102	B	D	
I-96	B	D	
I-95	B	C	
I-83	C	D	
I-105	E	D	
I-81	D	B	
I-82	C	D	
I-79	D	D	
I-80	E	D	
I-77	D	D	
I-78	C	D	
I-76	C	D	
I-67	D	D	
I-68	C	D	
I-69	C	D	
I-70	D	D	
I-71	D	D	
I-72	D	D	
I-73	C	D	
I-74	D	D	
I-75	C	D	
I-33	D	D	
I-34	D	D	
I-35	C	D	
I-36第1	B	D	
I-36第2	D	D	D
I-36第3	B	D	A
I-36第4	B	D	
I-36第5	A	D	
I-63	D	D	
I-64	B	D	
I-65	D	D	
I-66	C	D	
I-30	D	D	
I-31	C	D	
I-32	C	D	B
I-28	C	D	

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-29	E	D	
I-27	C	D	
I-26	D	D	
I-25	C	D	
I-94第1	E	D	
I-94第2	E	D	
I-94第3	E	D	
I-24	C	C	
I-23	C	D	
I-21	C	D	
I-22	D	D	
I-15	B	C	B
I-16	D	D	
I-17	C	D	
I-18	C	D	
I-19第1	C	D	
I-19第2	D	D	
I-19第3	C	D	
I-101	E	D	
I-20	D	D	
I-12	D	D	
I-13	D	D	
I-14	D	D	
I-93	D	C	
I-92	B	C	
I-91	C	D	
I-10	E	D	
I-11	D	A	
I-90	B	C	
I-89	C	C	
I-9	D	D	
I-88	C	D	
I-87	D	C	
I-86	E	D	
I-8	C	C	
I-7	C	C	
I-85	D	D	

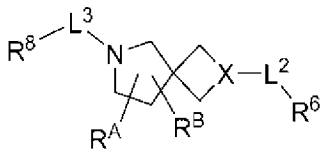
化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)：IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT：IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)：IC50 (μM)
I-6	D	C	
I-4	D	D	
I-5	D	D	
I-3	D	D	
I-2	C	C	
I-2	E	C	
I-84	D	D	
I-1	C	C	
I-106		C	D
I-107		B	A
I-108		C	B
I-109		C	A
I-110		D	C
I-111		C	B
I-112		D	D
I-113		B	B
I-114		D	B
I-115		C	B
I-116		D	D
I-117		D	B
I-118		D	B
I-119		D	B
I-120		D	D
I-121		D	B
I-122		D	C
I-123		D	A
I-124		D	B
I-207		D	D
I-208		D	D
I-209		A	D
I-210		A	B
I-213		C	D
I-214		D	B
I-215		C	B
I-216		B	A
I-217		C	B
I-218		D	D

化合物編號	Caliper分析 (CDK2/CCNE1)： IC50 (μM)	IncuCyte - Kuramochi RB-WT： IC50 (μM)	ADPGLO (CDK2/E1-37C)： IC50 (μM)
I-219		D	D
I-220		D	B
I-221		C	B
I-222		D	D
I-223		C	D
I-224		D	D
I-225		D	C
I-226		D	D

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

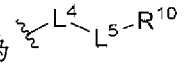
一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為N或CR^B；

R^A為  ；

各R^B獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或鹵素；

L^2為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^2之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-C(S)-、$-C(R)_2-$、$-NRS(O)_2-$、$-S(O)_2NR-$、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或-NRC(O)NR-；

R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^7之例項取代；

R^7之各例項獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

L^3為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^3之0至4個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-NRC(O)NR-或-Cy^2-；

L^4為視情況經取代之伸苯基、視情況經取代之二價5員至6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)或視情況經取代之二價8員至10員雙環伸雜芳基環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；

L^5為共價鍵或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_{1-4}烴鏈，其中L^5之0-2個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-$C(R)_2$-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-、-Cy^2-或-NRC(O)NR-；

R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

R^9之各例項獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、視情況經取代之飽和或不飽和C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1；

R^{10}為氫或選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、7員至12員飽和或部分不飽和雙環碳環、苯基、8員至10員雙環芳族碳環、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、7員至12員飽和或部分不飽和雙環雜環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代；

各Cy^1獨立地為視情況經取代之選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；

各-Cy^2-獨立地為視情況經取代之選自以下之二價環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環伸碳環基、伸苯基、3員至8員飽和或部分不飽和單環伸雜環基環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及5員至6員單環伸雜芳基環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)；及

各R獨立地為氫、鹵素或視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之苯基、視情況經取代之3員至7員飽和或部分不飽和碳環、視情況經取代之3員至7員飽和或部分不飽和雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、視情況經取代之5員至6員雜芳基環(具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，同一個氮原子或碳原子上之兩個R基團與該氮原子或碳原子一起形成視情況經取代之3員至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環(具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，或同一個氮原子上之兩個R基團與該氮原子一起形成視情況經取代之5員至12員飽和或部分不飽和雙環，其為視情況橋連之雙環或螺環(除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中X為N。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中R^B為氫。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^A為**表1**之取代基。

【請求項5】

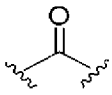
如請求項1至4中任一項之化合物，其中L^2為飽和或不飽和、直鏈或

分支鏈、視情況經取代之二價C_1烴鏈，其中L^2之0-1個亞甲基單元獨立地經以下置換：-O-、-NR-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(S)-。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中L^2為共價鍵。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中L^2為  或-CH_2-。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^6為**表4**之取代基。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^6為視情況經一或多個R^7之例項取代之3員至8員飽和或部分不飽和單環碳環。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^6為視情況經一或多個R^7之例項取代的環丙基。

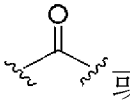
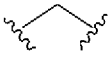
【請求項11】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中-L^2-R^6為**表3**或**表4**之取代基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中L^3為飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、視情況經取代之二價C_1烴鏈，其中L^3之0-1個亞甲基單元獨立地經以下置換：-$S(O)_2$-、-$C(R)_2$-、-C(O)NR-或-C(O)-。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中L^3為  或  。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R^8為選自以下之環基：3員至8員飽和或部分不飽和單環雜環(具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)、5員至6員單環雜芳族環(具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)及8員至10員雙環雜芳族環(具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R^8為選自以下之環基：吡唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯啶基、四氫哌喃基、吡啶基、咪唑基、吲哚基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、哌啶基及吲唑基，其中該環基視情況經一或多個R^9之例項取代。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R^8為視情況經一或多個R^9之例項取代之吡唑基或噻唑基。

【請求項17】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R^8為**表6**之取代基。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^9之各例項獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族基團、視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團或Cy^1。

【請求項19】

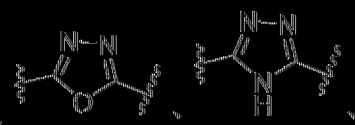
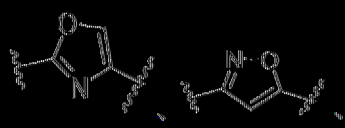
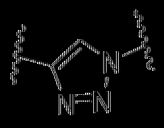
如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^9之各例項獨立地為視情況經取代之C_{1-6}脂肪族-Cy^1基團，其中該Cy^1為視情況經取代之選自以下之

其團：苯基、環己基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、環丙基及四氫哌喃基。

[請求項20]

如請求項1至19中任一項之化合物，其中-L^3-R^8為表5或表6之取代基。

[請求項21]

如請求項1至20中任一項之化合物，其中L^4為  、  或  。

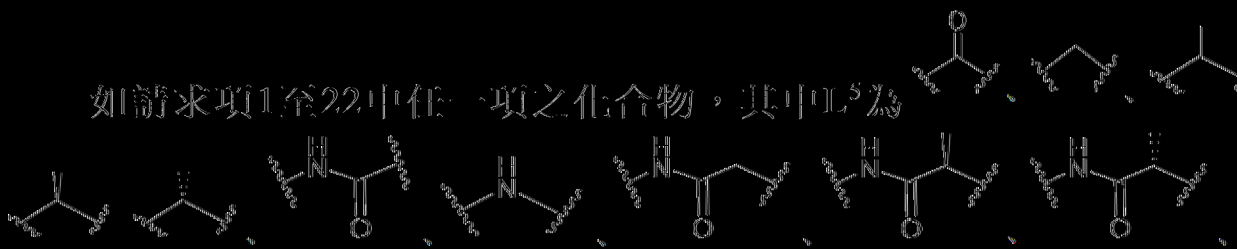
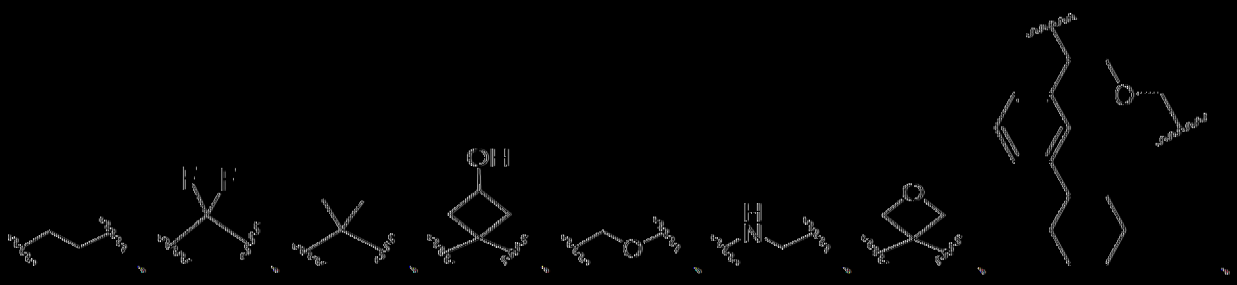
[請求項22]

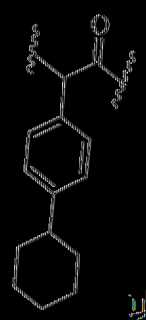
如請求項1至20中任一項之化合物，其中L^4為表2之取代基。

[請求項23]

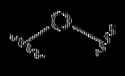
如請求項1至22中任一項之化合物，其中L^5為共價鍵。

[請求項24]

如請求項1至22中任一項之化合物，其中L^5為  、  。



或



。

[請求項25]

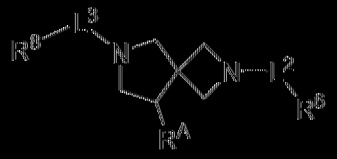
如請求項1至24中任一項之化合物，其中R^{10}為氫。

[請求項26]

如請求項1至24中任一項之化合物，其中R^{10}為表7之取代基。

[請求項27]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式II化合物：

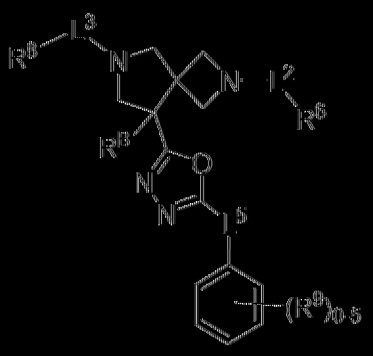


II

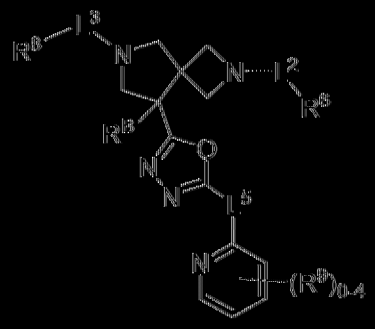
或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項28]

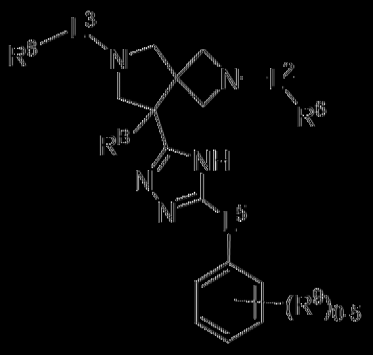
如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式IIIa、IIIb、IIIa'、IIIb'、IIIa''或IIIb''之化合物：



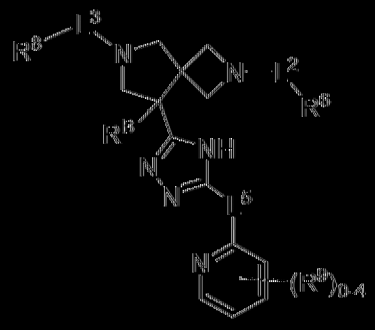
100a



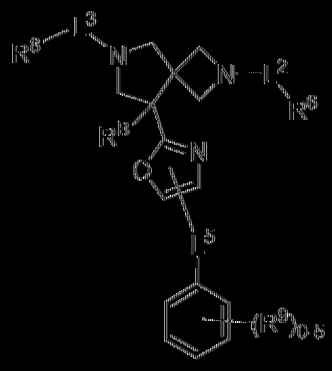
100b



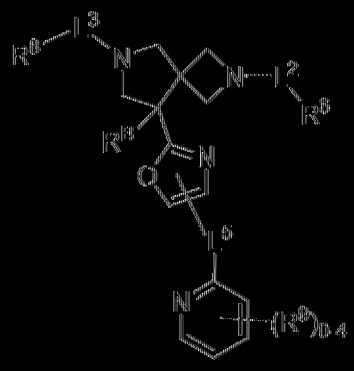
100a'



100b'



100a''

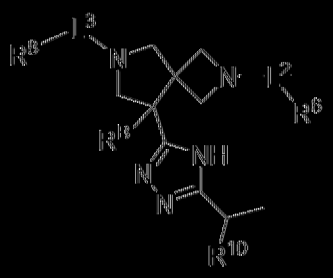


100b''

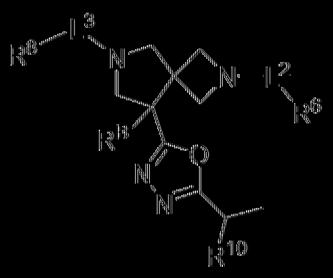
或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項29]

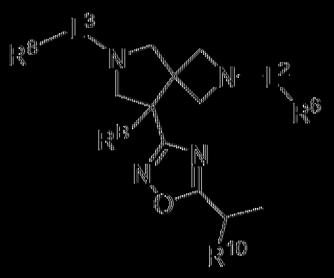
如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式100c、100d、100e、100f、100g、100h、100i、100j、100k、100l、100m、100n、100o、100p、100q、100r、100s、100t、100u、100v、100w、100x、100y或100z之化合物：



IIIe

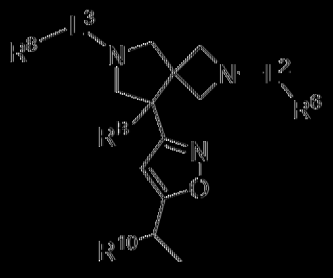


IIId

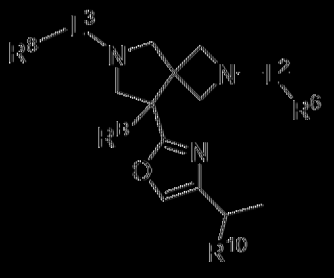


IIIe

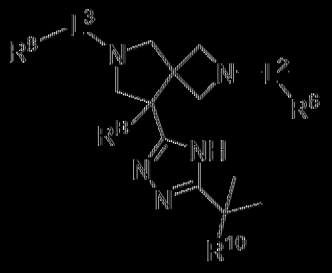
IIIf



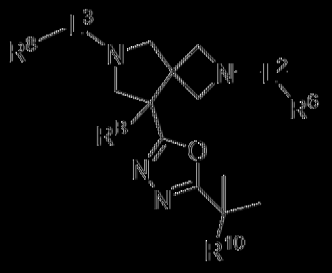
IIIg



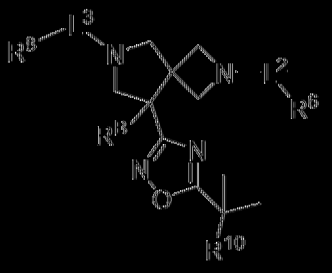
IIIh



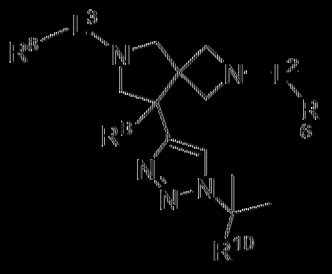
100i



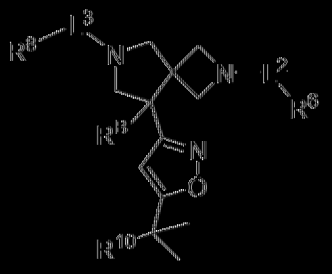
100j



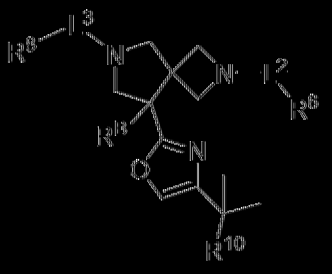
100k



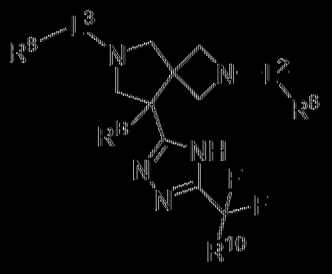
100l



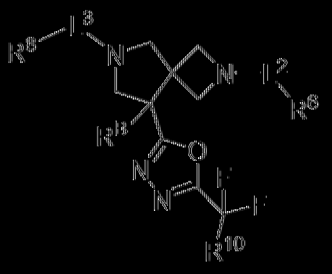
100m



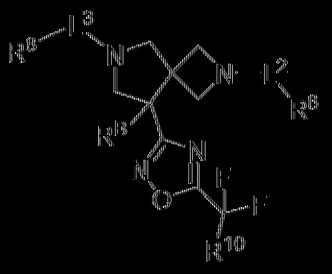
100n



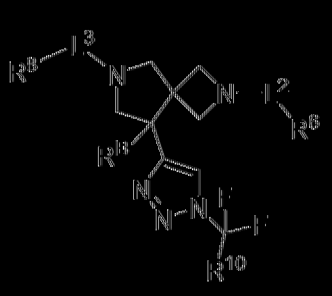
100o



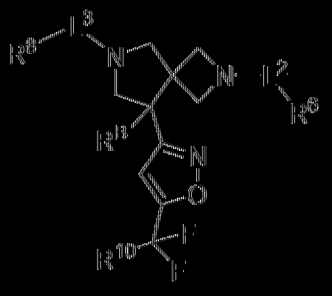
100p



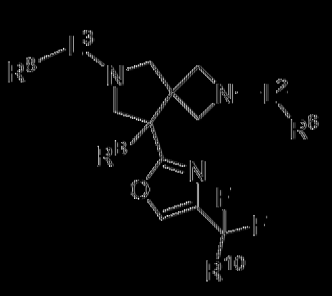
100q



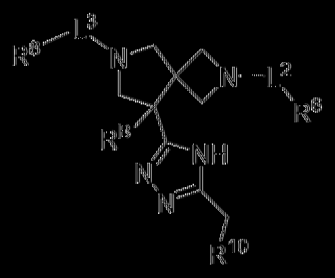
100r



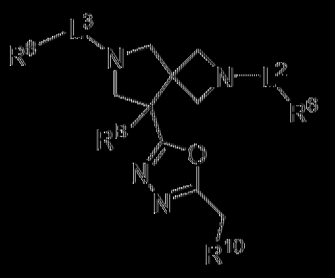
100s



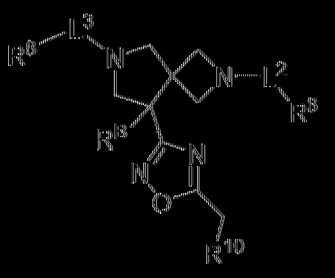
100t



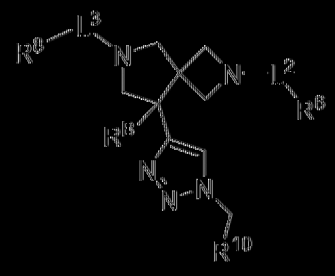
100u



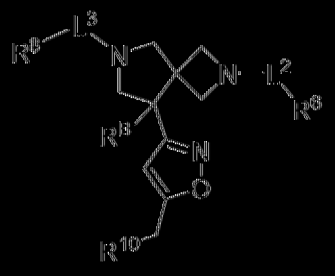
100v



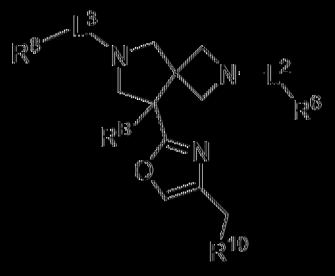
100w



100x



100y

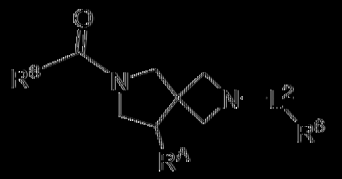


100z

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項30]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式IVa化合物：

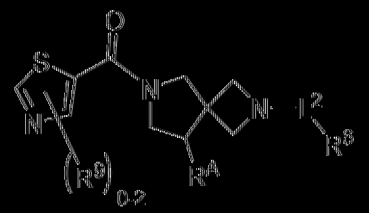


IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項31]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式IVb化合物：

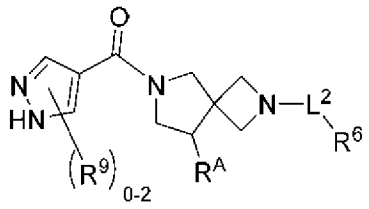


IVb

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項32】

如請求項**1**之化合物，其中該式I化合物為式**IVc**化合物：

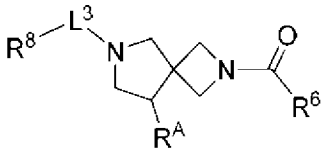


IVc

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項33】

如請求項1之化合物，其中該式**I**化合物為式**Va**化合物：

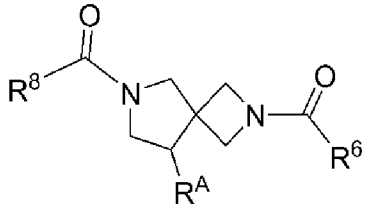


Va

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項34】

如請求項1之化合物，其中該式**I**化合物為式**Vb**化合物：



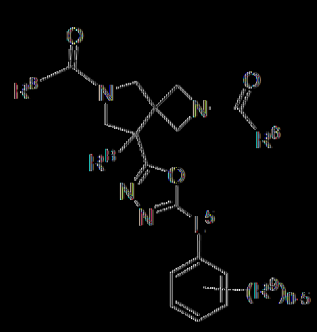
Vb

或其醫藥學上可接受之鹽。

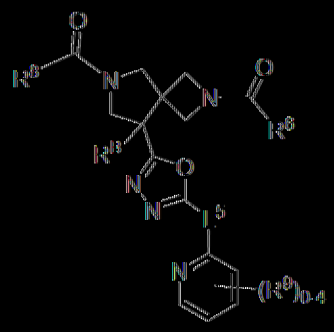
【請求項35】

如請求項1之化合物，其中該式**I**化合物為式**VIa**、**VIb**、**VIc**、**VId**、**VIe**、**VIf**、**VIg**、**VIh**、**VIi**、**VIj**、**VIk**、**VIl**、**VIm**、**VIn**、**VIo**、**VIp**、**VIq**、**VIr**、**VIs**、**VIt**、**VIu**、**VIv**、**VIw**、**VIx**、**VIy**、**VIz**、**VIaa**、

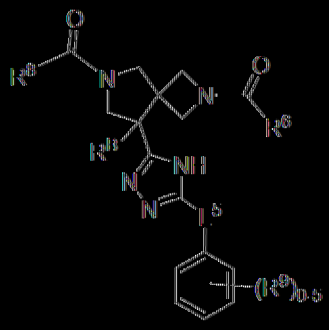
VIbb、VIcc或VIdd之化合物：



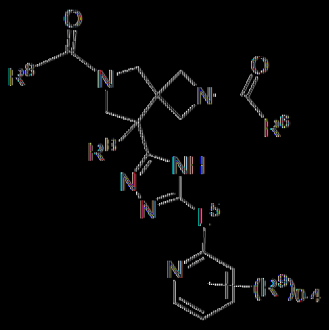
VIa



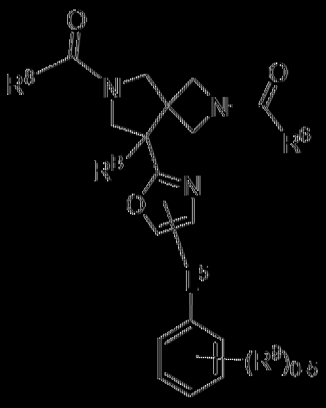
VIb



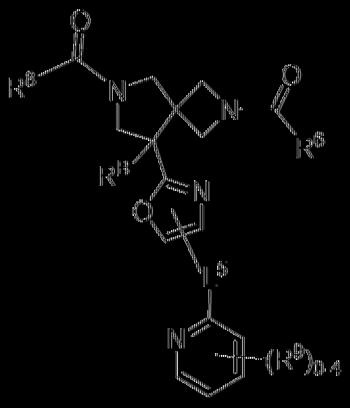
VIc



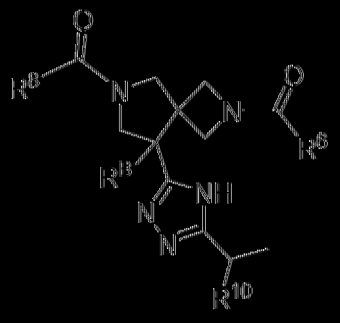
VId



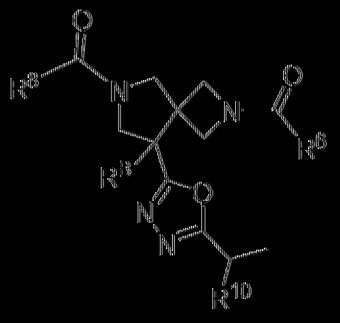
VIe



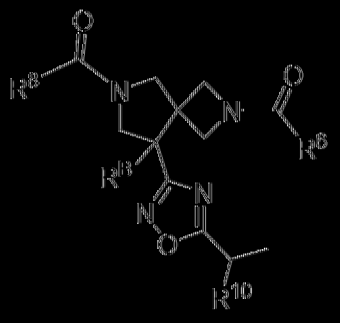
VIf



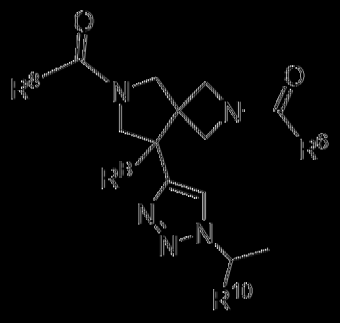
VIg



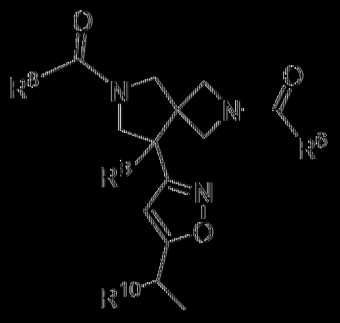
VIh



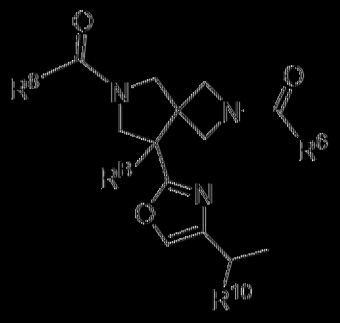
VIi



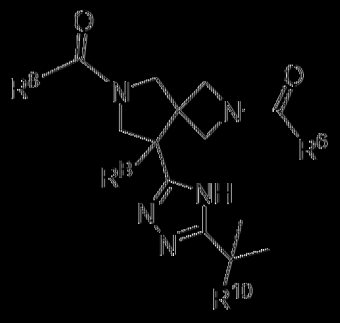
VIj



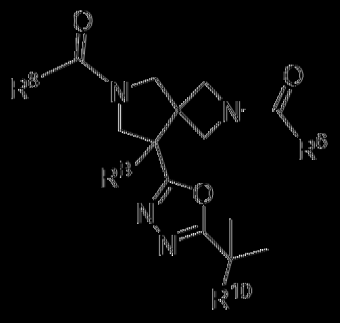
VIk



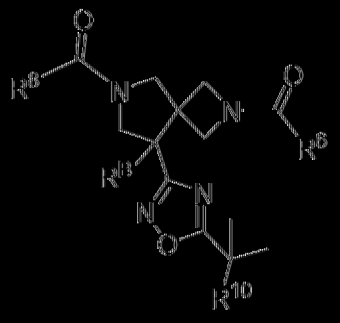
VIl



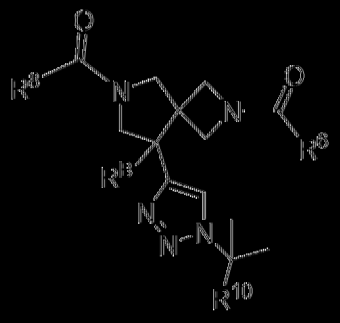
VIm



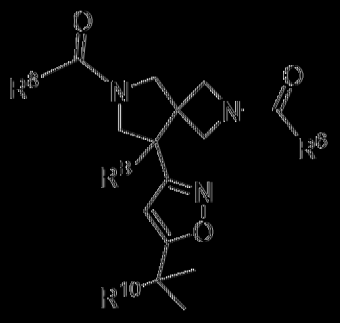
VIn



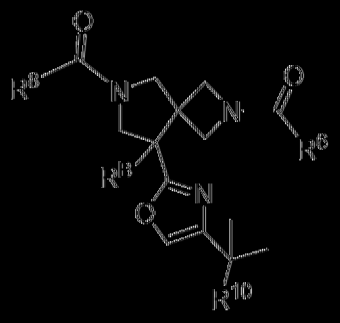
VIo



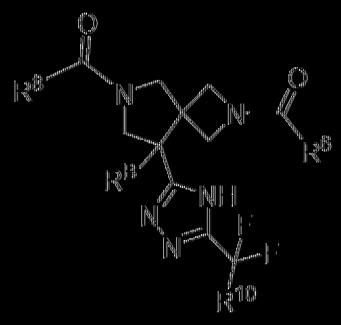
VIp



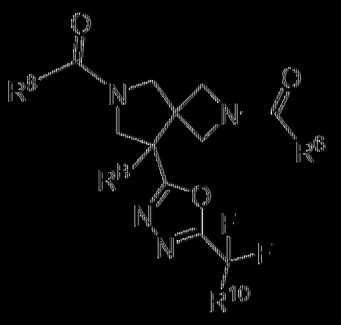
VIq



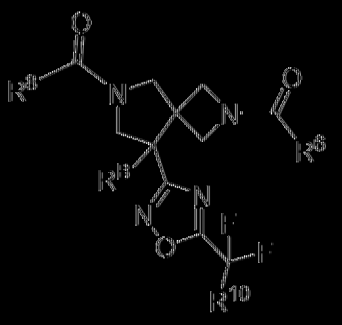
VIr



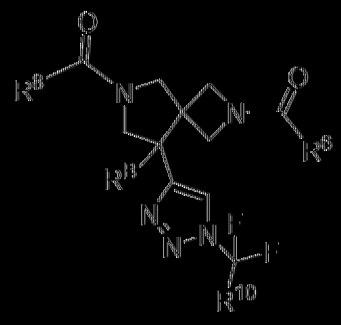
VIs



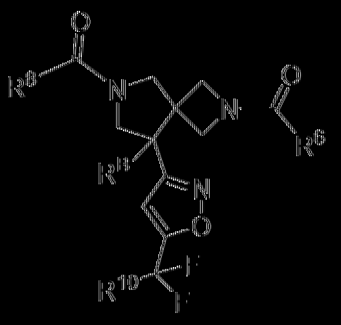
VIt



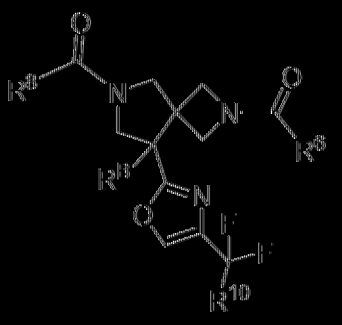
VIu



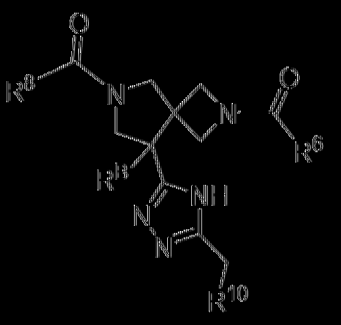
VIv



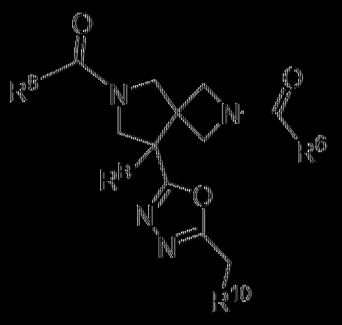
VIw



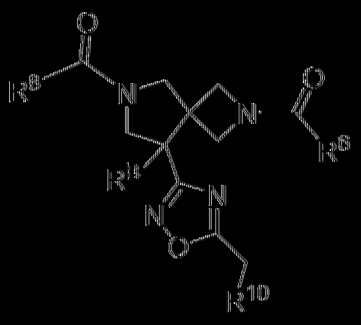
VIx



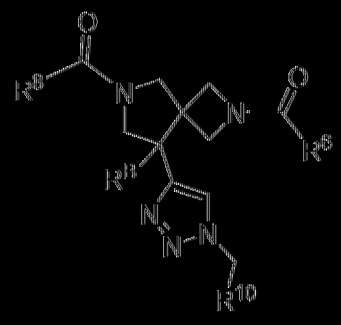
VIy



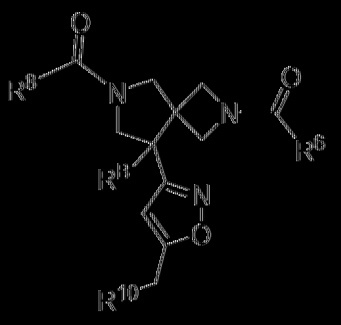
VIz



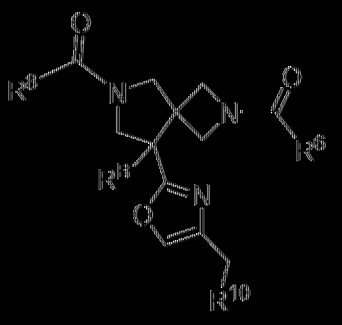
VIaa



VIbb



VIcc



VIdd

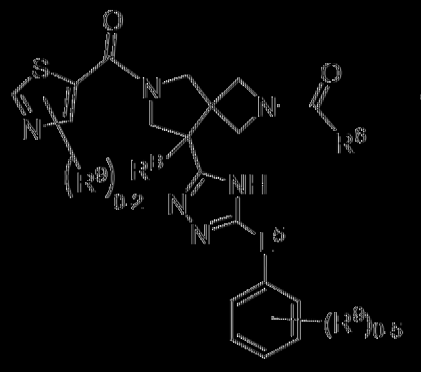
或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項36]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式VIIa、VIIb、VIIc、VIId、VIIe、VIIf、VIIg、VIIh、VIIi、VIIj、VIIk、VIIl、VIIm、VIIn、VIIo、VIIp、VIIq、VIIr、VIIs、VIIt、VIIu、VIIv、VIIw、VIIx、VIIy、VIIz、VIIaa、VIIbb、VIIcc或VIIdd之化合物：

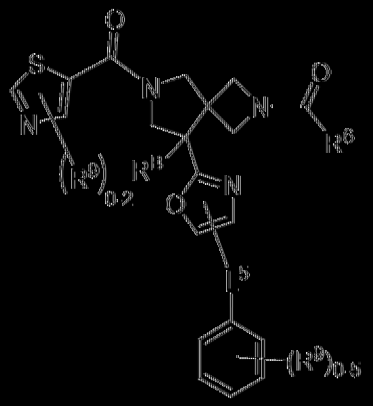
VIIa

VIIb

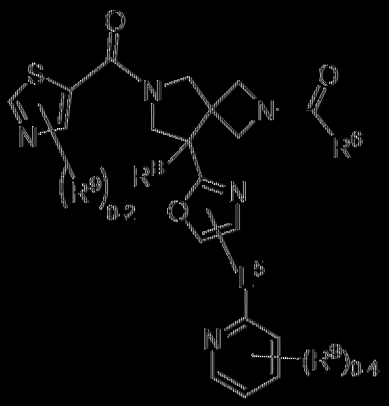


VIIc

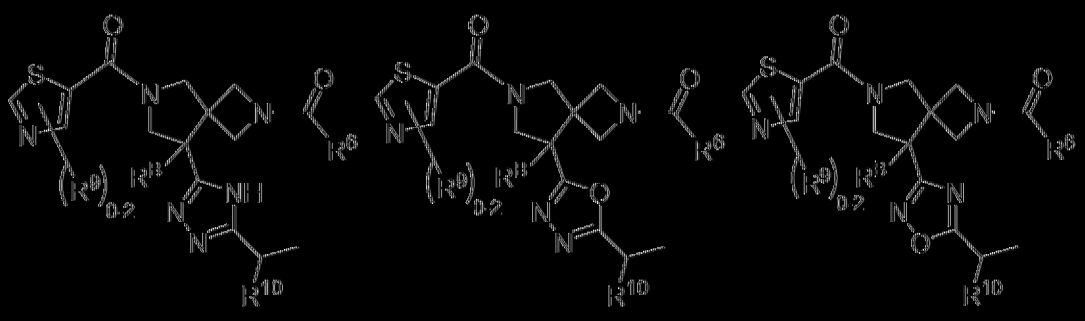
VIId



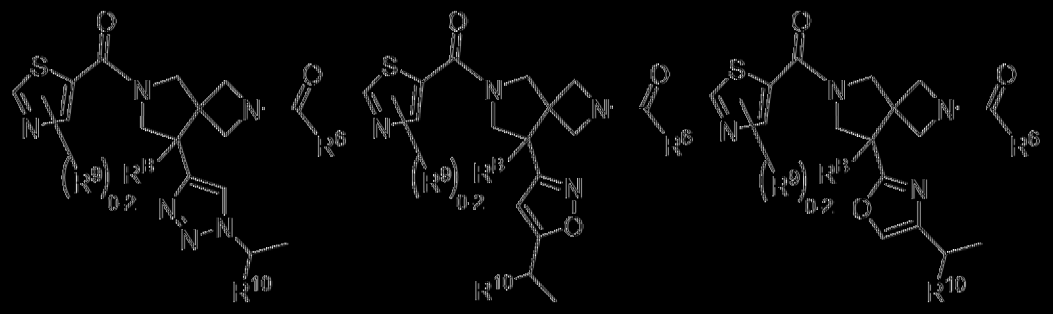
VIIe



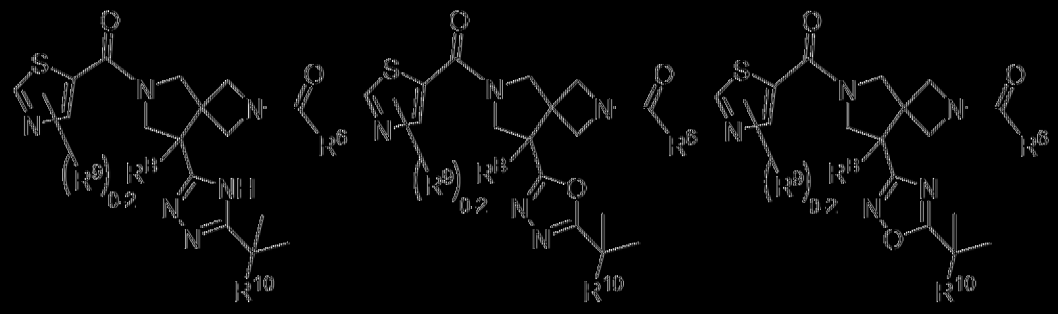
VIIf



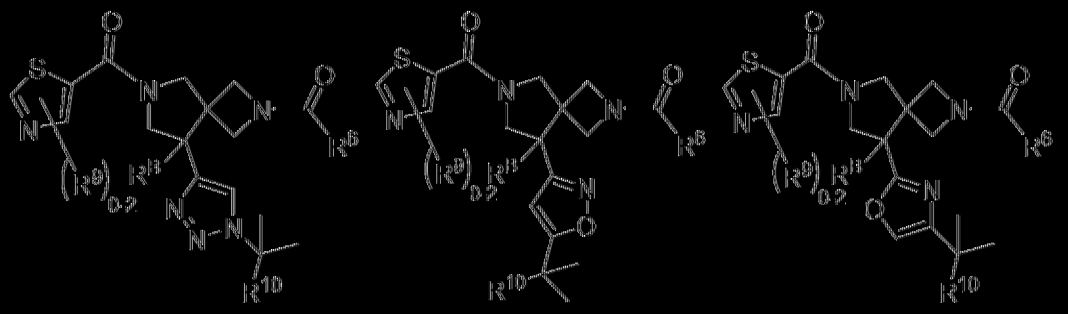
VIIg VIIh VIIi



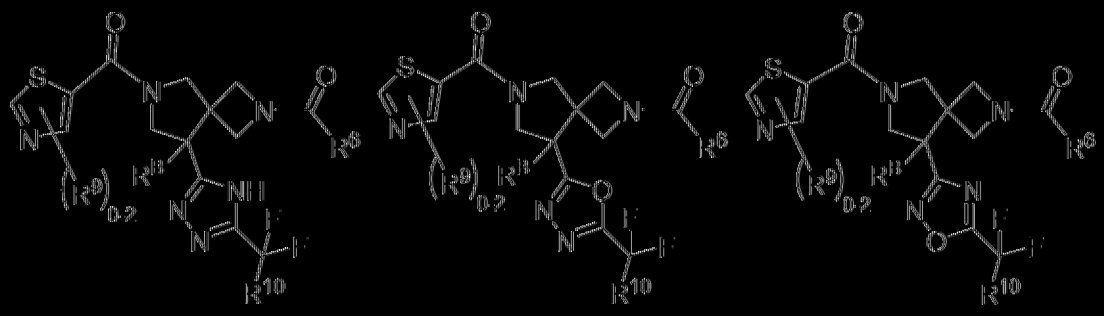
VIIj VIIk VIIl



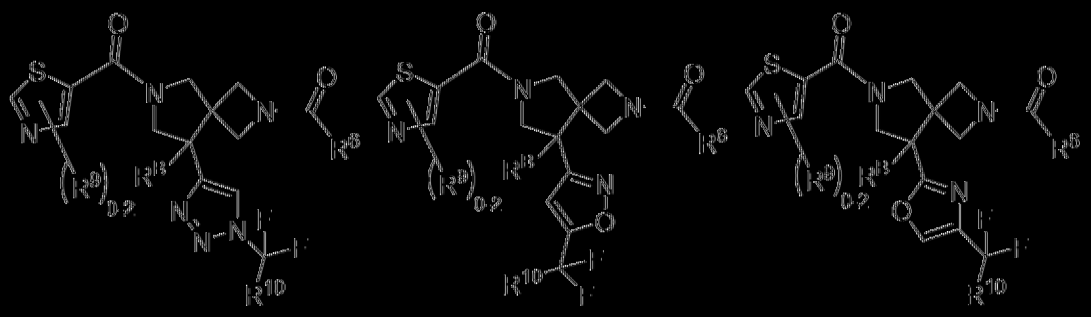
VIIm VIIn VIIo



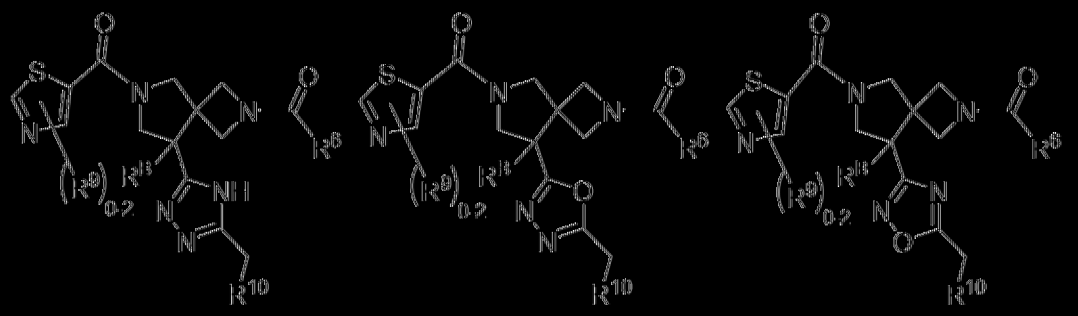
VIIp VIIq VIIr



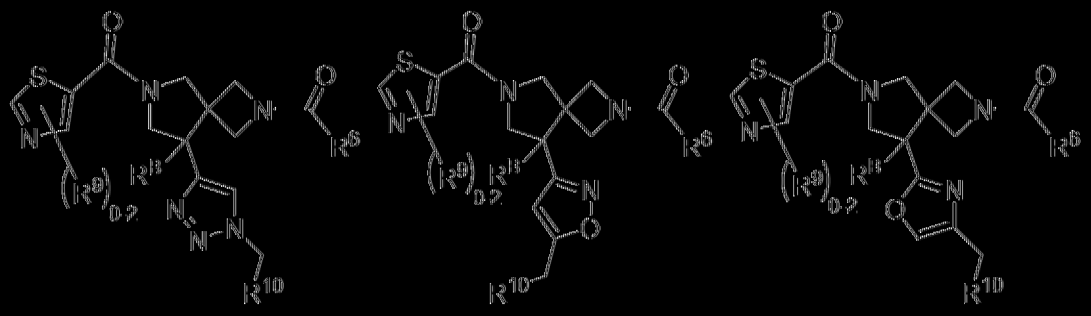
VIIIs VIIIt VIIIu



VIIIv VIIIw VIIIx



VIIIy VIIIz VIIIaa



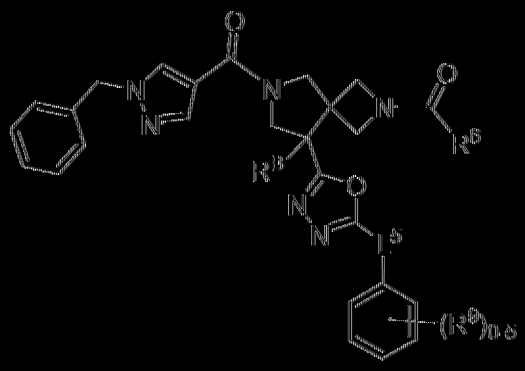
VIIIbb VIIIcc VIIIdd

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項37]

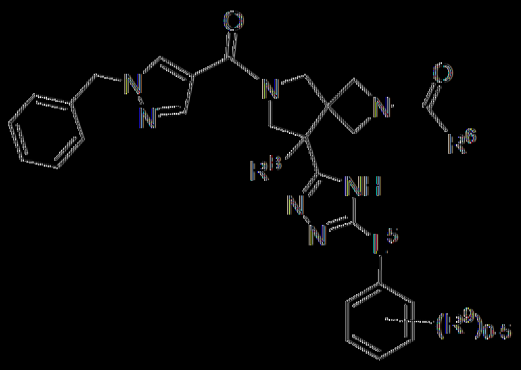
如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式VIIIa、VIIIb、VIIIc、

V100d、V100e、V100f、V100g、V100h、V100i、V100j、V100k、V100l、V100m、V100n、V100o、V100p、V100q、V100r、V100s、V100t、V100u、V100v、V100w、V100x、V100y、V100z、V100aa、V100bb、V100cc或V100dd之化合物：

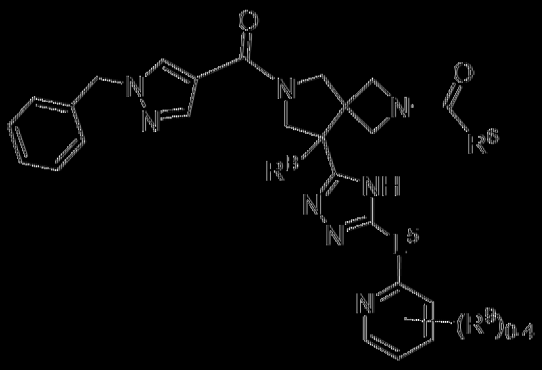


V100a

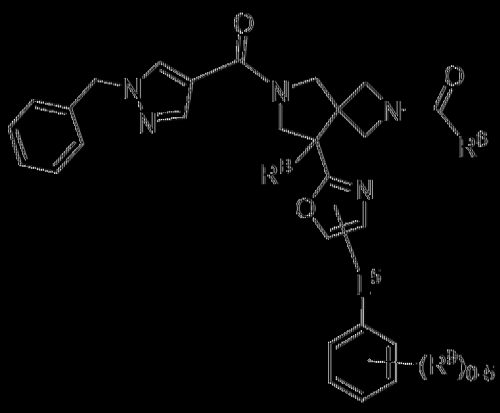
V100b



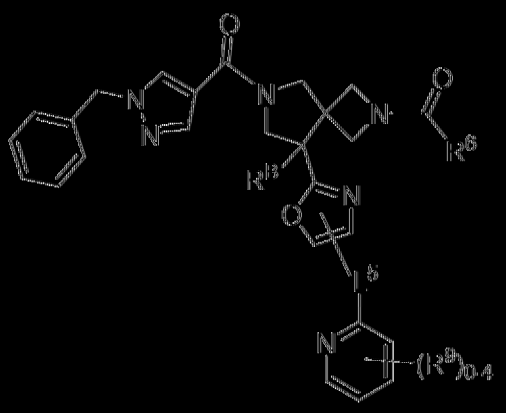
V100c



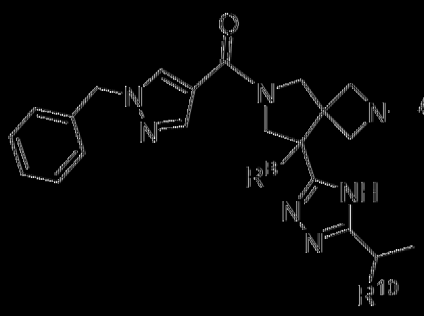
V100d



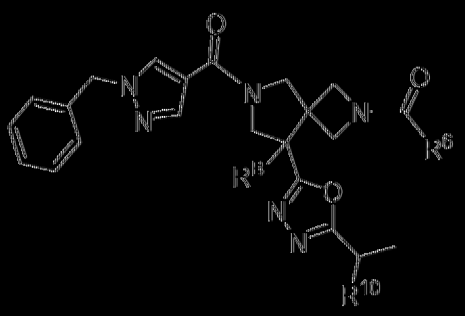
V100e



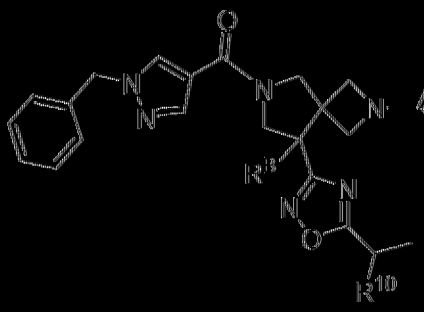
V100f



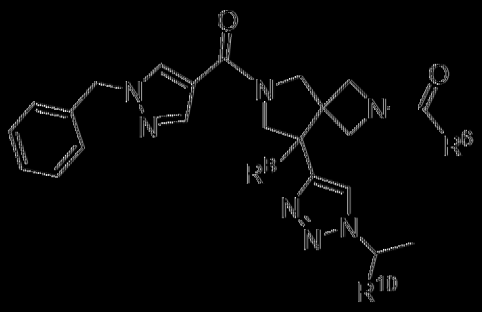
VIIIg



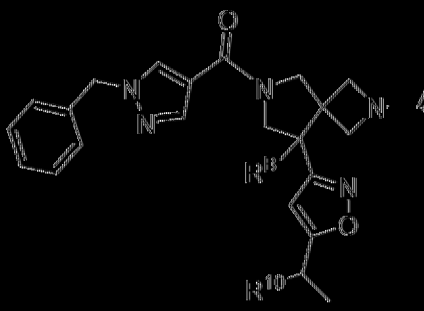
VIIIh



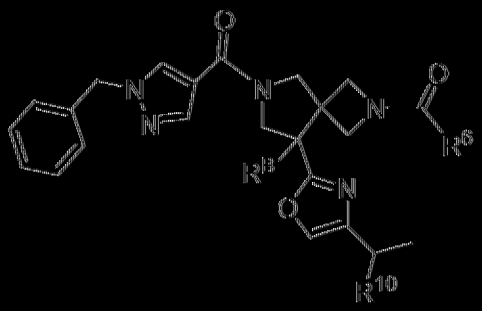
VIIIi



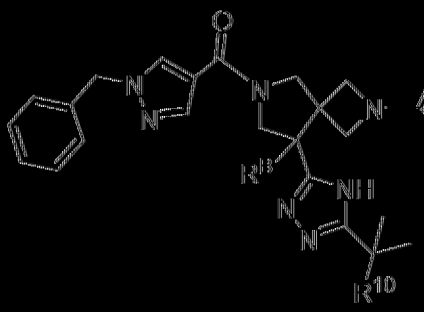
VIIIj



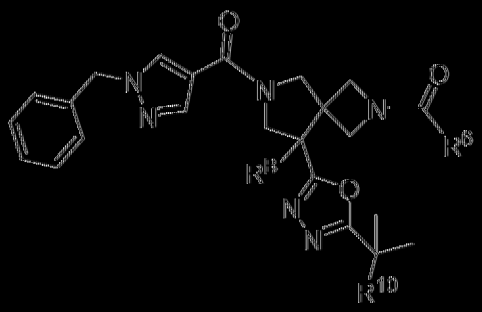
VIIIk



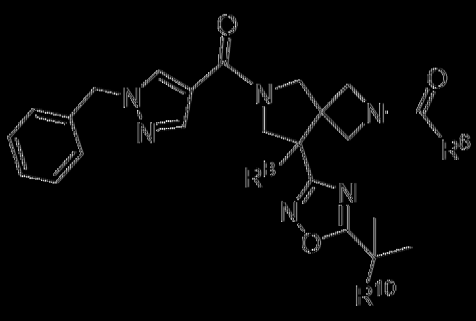
VIIIl



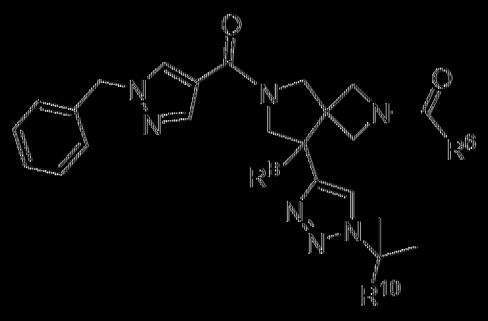
VIIIm



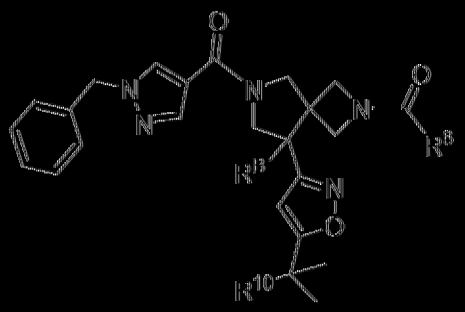
VIIIn



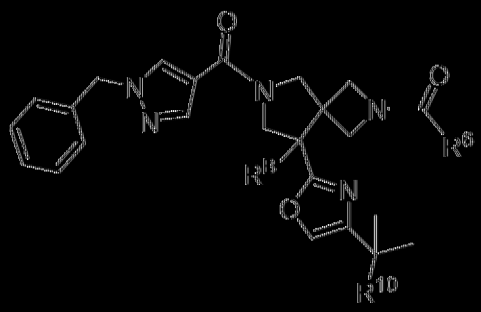
VIIIo



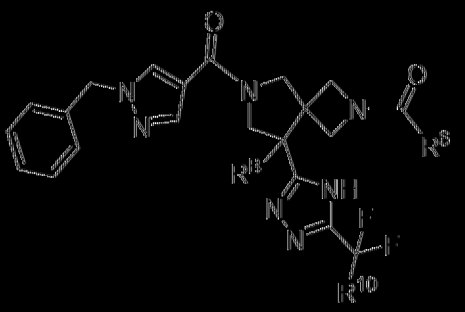
VIIIp



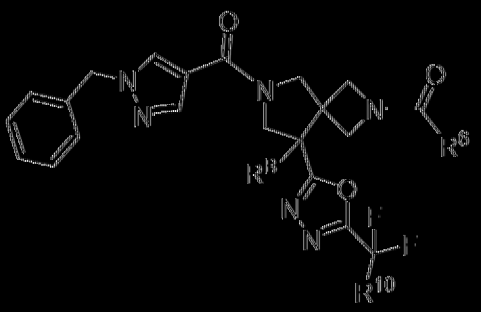
VIIIq



VIIIr

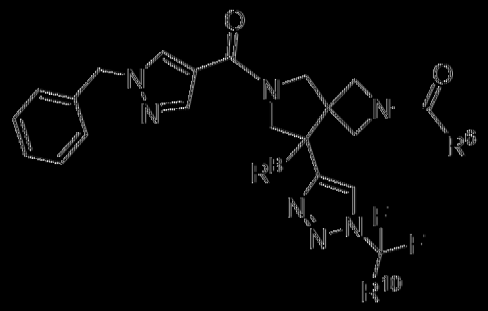


VIIIs

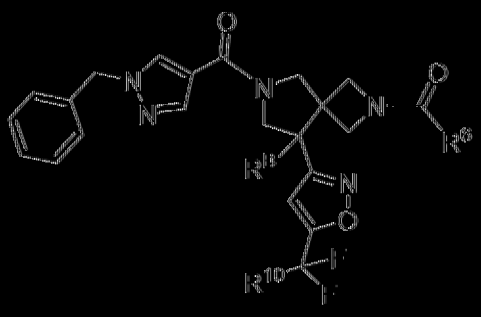


VIIIt

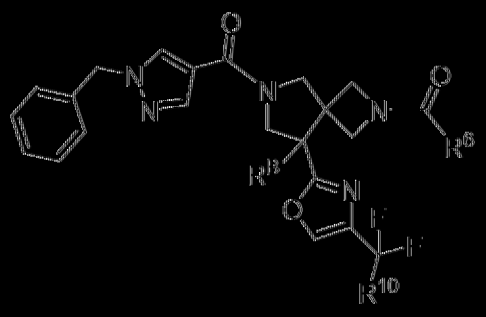
VIIIu



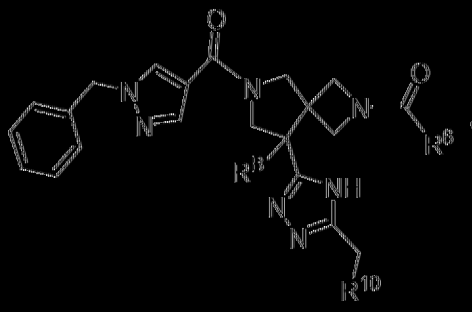
VIIIv



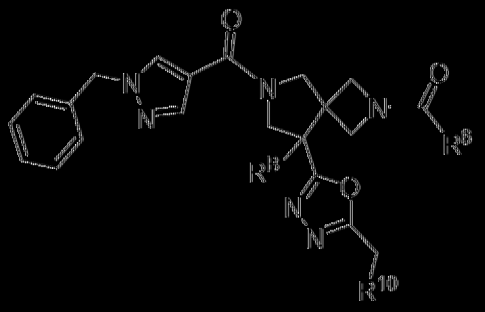
VIIIw



VIIIx

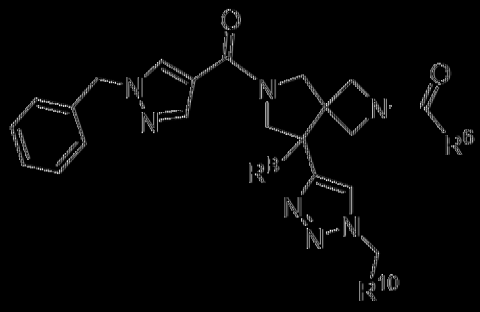


VIIIy

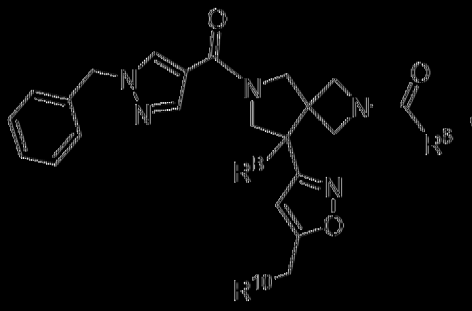


VIIIz

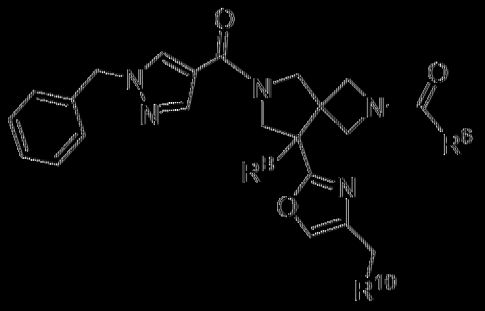
VIIIaa



VIIIbb



VIIIcc



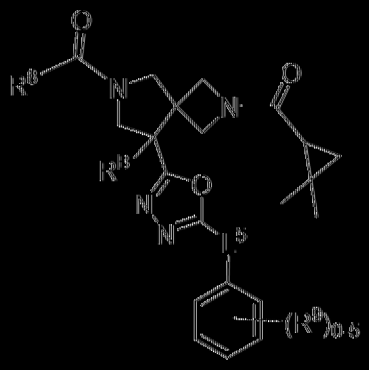
VIIIdd

或其醫藥學上可接受之鹽。

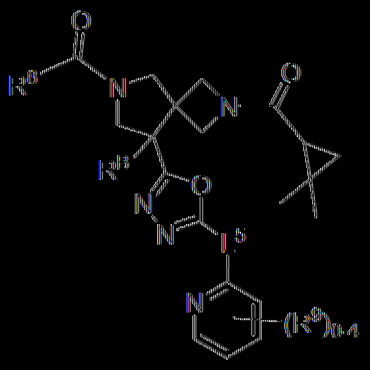
[請求項38]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式IXa、IXb、IXc、IXd、

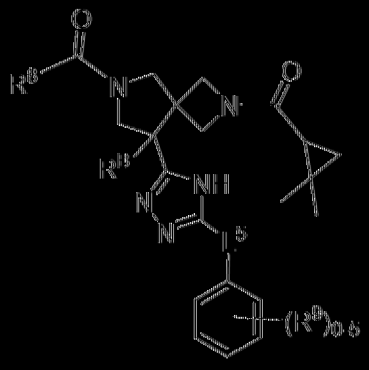
IXc、IXf、IXg、IXh、IXi、IXj、IXk、IXl、IXm、IXn、IXo、IXp、IXq、IXr、IXs、IXt、IXu、IXv、IXw、IXx、IXy、IXz、IXaa、IXbb、IXcc或IXdd之化合物：



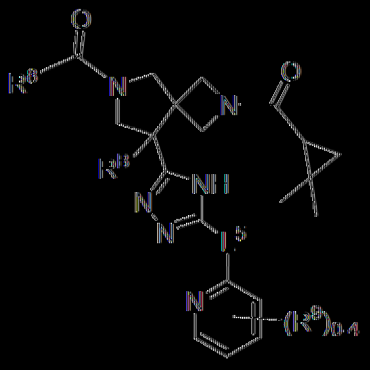
IXa



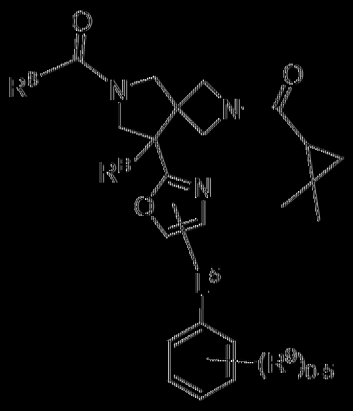
IXb



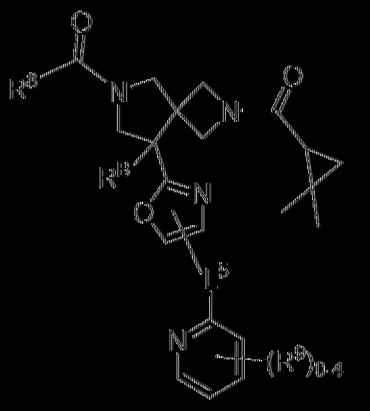
IXc



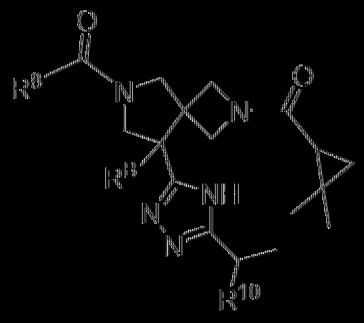
IXd



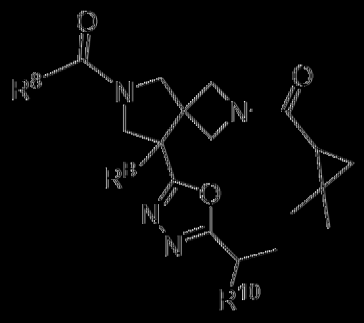
IXe



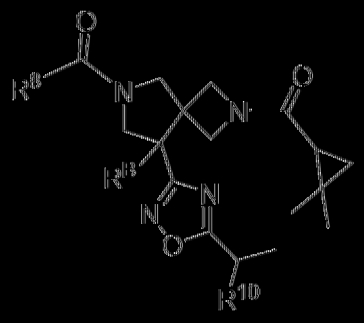
IXf



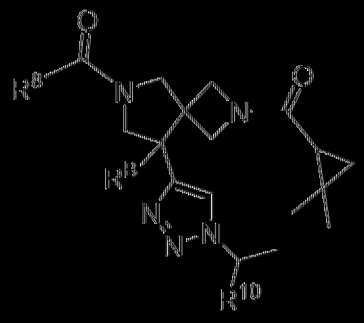
IXg



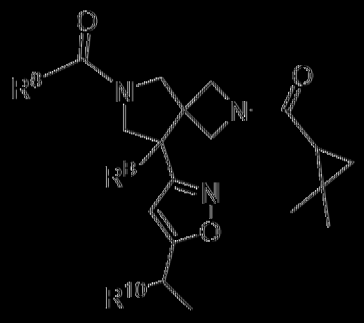
IXh



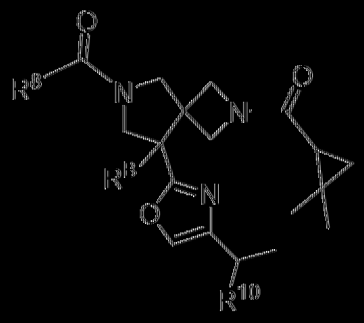
IXi



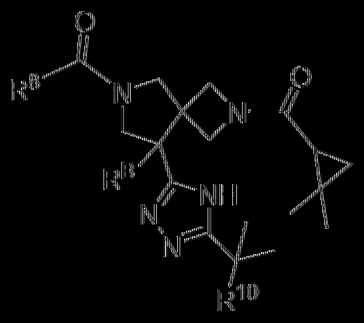
IXj



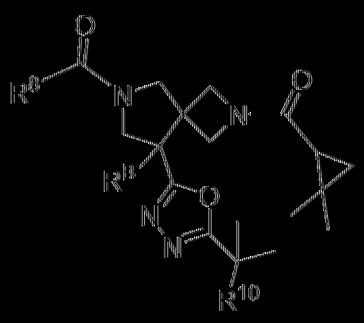
IXk



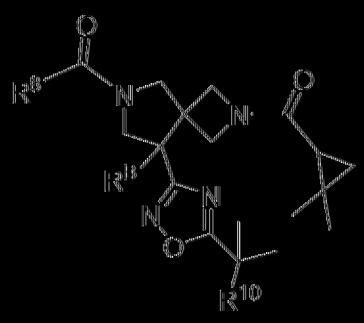
IXl



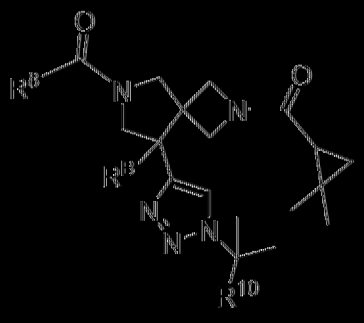
IXm



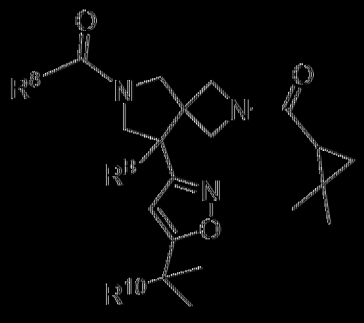
IXn



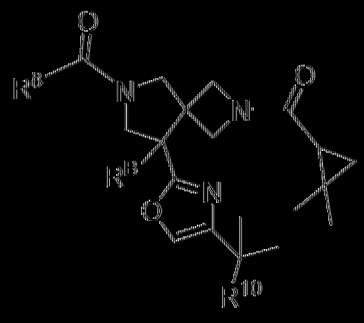
IXo



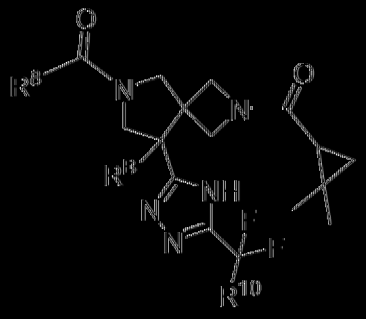
VIp



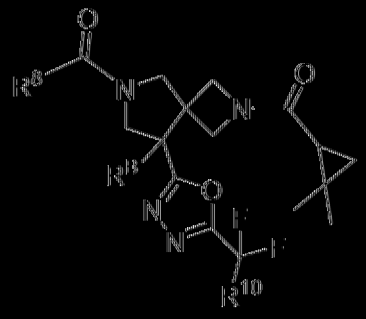
VIq



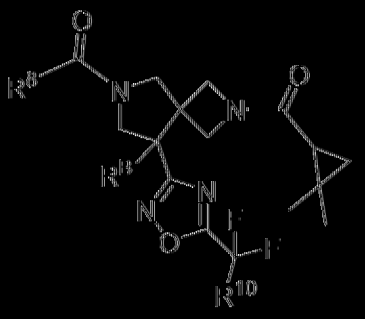
VIr



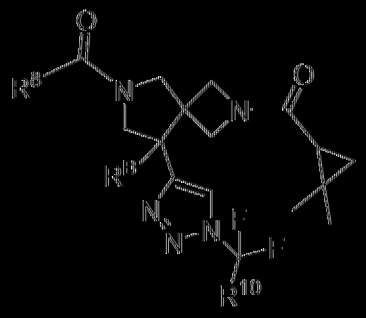
VIs



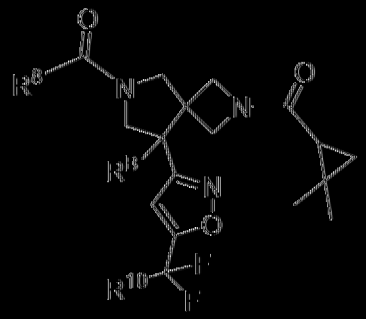
VIt



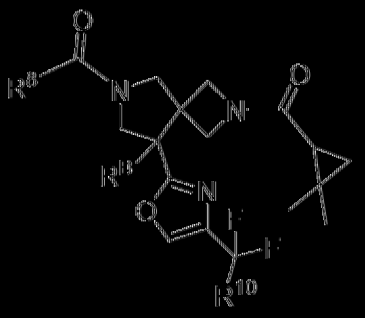
VIu



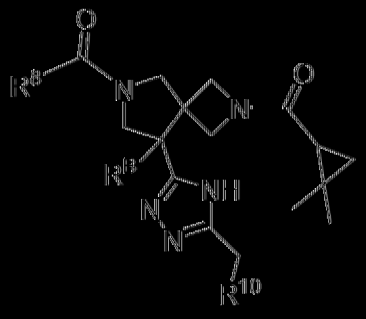
IXv



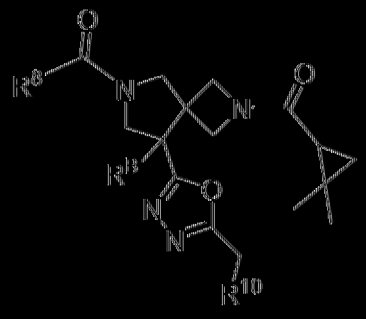
IXw



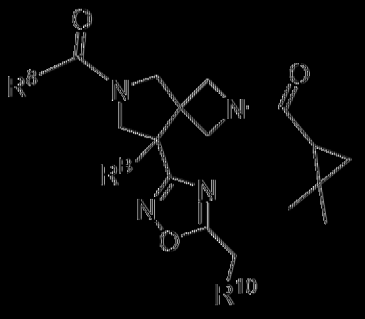
IXx



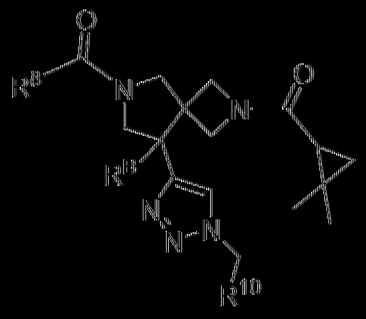
IXy



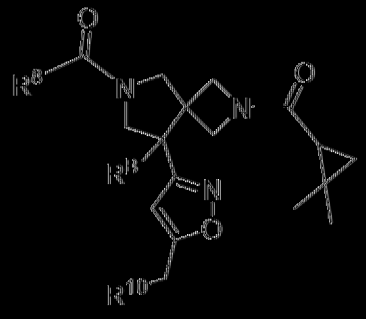
IXz



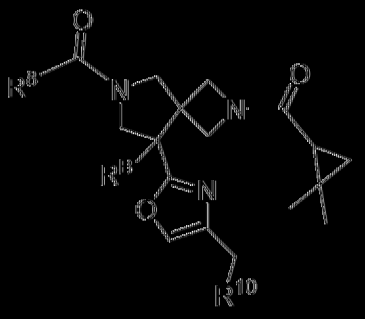
IXaa



IXbb



IXcc



IXdd

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項39]

如請求項1之化合物，其中該化合物為**表8**中之化合物中之一者或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項40】

一種醫藥學上可接受之組合物，其包含如請求項1至39中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、媒劑、佐劑或稀釋劑。

【請求項41】

如請求項40之醫藥學上可接受之組合物，其進一步包含額外治療劑。

【請求項42】

一種抑制週期蛋白依賴型激酶(CDK)之活性的方法，其包含使如請求項1至39中任一項之化合物與該CDK接觸。

【請求項43】

一種治療患者之與CDK2活性相關之疾病或病症的方法，其包含向有需要之患者投與如請求項1至39中任一項之化合物或如請求項40或41之醫藥組合物。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症係選自癌症、骨髓增生病症、自體免疫病症、發炎性病症、病毒感染及纖維化病症。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為癌症。

【請求項46】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為選自以

下之癌症：乳癌、卵巢癌、膀胱癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌、食道癌、頭頸癌、大腸直腸癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、黑色素瘤及甲狀腺癌。

【請求項47】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為肝纖維化。

【請求項48】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為庫欣氏病(Cushing disease)。

【請求項49】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為多囊性腎病。

【請求項50】

如請求項43之方法，其中該與CDK2活性相關之疾病或病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【請求項51】

一種降低雄性生育力的方法，其包含向有需要之患者投與如請求項1至39中任一項之化合物或如請求項40或41之醫藥組合物。