201730190

(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 201730190 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：105143062 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/4188 (2006.01) *A61K31/428 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/438 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/4725 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/12/24 世界智慧財產權組織 PCT/CN2015/098685
2016/10/26 世界智慧財產權組織 PCT/CN2016/103358
2016/11/21 世界智慧財產權組織 PCT/CN2016/106624

(71)申請人：建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國
新鏈遺傳學股份有限公司 (美國) NEWLINK GENETICS CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：曼多卡 羅涵 MENDONCA, ROHAN (US)；帕爾 布蘭登 PARR, BRENDAN (US)；派斯特 理查 PASTOR, RICHARD (US)；裴 中華 PEI, ZHONGHUA (US)；賽勒 班傑明 道格拉斯 SELLERS, BENJAMIN DOUGLAS (US)；甘亞德 李維斯 GAZZARD, LEWIS (GB)；傑派瑞 費洛茲 JAIPURI, FIROZ (IN)；庫瑪 珊傑夫 KUMAR, SANJEEV (IN)；李曉愷 LI, XIAOKAI (CN)；帕弗納 羅希 PAVANA, ROHEETH (IN)；波多里 希瑪 POTTURI, HIMA (IN)；沃瓦達布 凡卡 VELVADAPU, VENKATA (IN)；沃度 傑斯 WALDO, JESSE (US)；張祖輝 ZHANG, ZU-HUI (CN)；林星雨 LIN, XINGYU (CN)；吳 國勝 WU, GUOSHENG (US)；袁 步偉 YUEN, PO-WAI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：0 共 712 頁

(54)名稱

ＴＤＯ２抑制劑

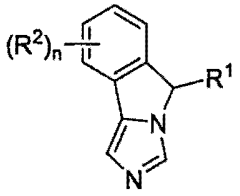
TDO2 INHIBITORS

(57)摘要

本文提供細胞表現之 TDO2 之抑制劑及其醫藥組合物，其可用於調節色胺酸 2,3 雙加氧酶之活性；治療免疫抑制；治療得益於抑制色胺酸降解之醫學病狀；增強包含投與抗癌劑之抗癌治療的有效性；及治療與癌症相關之腫瘤特異性免疫抑制。

Presently provided are inhibitors of cellularly expressed TDO2 and pharmaceutical compositions thereof, useful for modulating an activity of tryptophan 2,3 dioxygenase; treating immunosuppression; treating a medical conditions that benefit from the inhibition of tryptophan degradation; enhancing the effectiveness of an anti-cancer treatment comprising administering an anti-cancer agent; and treating tumor-specific immunosuppression associated with cancer.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

TDO2 抑制劑

TDO2 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制色胺酸 2,3-雙加氧酶(TDO2)之化合物及方法；本發明亦係關於治療由色胺酸缺乏介導之疾病及病症的方法。

【先前技術】

【0002】 色胺酸(Trp)係蛋白質、菸鹼酸及神經傳遞素 5-羥色胺(血清素)之生物合成所需的基本胺基酸。酶吲哚胺 2,3-雙加氧酶 1 (又稱 INDO1 或 IDO1)、吲哚胺-2,3-雙加氧酶 2(INDOL1 或 IDO2)及色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO2)催化 L-色胺酸降解成 N-甲醯基-犬尿胺酸中之第一步驟且為限速步驟。儘管該等酶催化同一反應，但認為 IDO1 及 TDO2 在不同組織中之差異表現及區域化作用介導其不同生物作用。IDO1 通常在胃腸細胞及肺上皮細胞、附睪細胞、胎盤細胞、引流淋巴結中之 pDC 及癌細胞中表現。IDO2 主要在腦和胎盤中表現，但在肝、小腸、脾、胎盤、胸腺、肺、腦、腎及結腸中亦偵測到某些剪接變異體。TDO2 主要在肝中表現，且控制膳食 Trp 轉化成血清素及犬尿胺酸之路徑，且亦在腫瘤及腫瘤細胞株中表現。

【0003】 若干證據表明，IDO1 及 TDO2 涉及免疫耐受性之誘導。有關哺乳動物妊娠、腫瘤抗性、慢性感染及自身免疫疾病之研究顯示，表現 IDO1 之細胞可抑制 T 細胞反應且促進耐受性。在與細胞免疫活化相關之疾病及病症(諸如感染、惡性疾病、自身免疫疾病及 AIDS)中以及在妊娠期間觀察到 Trp 分解代謝之加速。已提出，IDO1 係由 HIV 感染慢性誘導，並由於機會性感染而進一步增加，且 Trp 之慢性損失起始引起惡病質、癡呆及腹瀉之機制且可能起始 AIDS 患者之免疫抑制(Brown 等人, 1991, Adv. Exp. Med. Biol., 294: 425-35)。為此，目前已顯示，在小鼠 HIV 模型中，IDO1 抑制可增加病毒特異性 T 細胞之含量且伴隨降低病毒感染之巨噬細胞之數

量(Portula 等人, 2005, Blood, 106:2382-90)。

【0004】 咸信IDO1在預防子宮中胎兒排斥反應之免疫抑制過程中起到作用。40 多年前，已觀察到在妊娠期間，在遺傳上完全不同之哺乳動物孕體存活，儘管此點可由組織移植免疫學預測(Medawar, 1953, Symp. Soc. Exp. Biol. 7: 320-38)。母體與胎兒之解剖分離以及胎兒之抗原不成熟性無法完全解釋胎兒同種移植物之存活。近期的焦點集中在母體之免疫耐受性。由於 IDO1 係由人合體滋養細胞表現且全身色胺酸濃度在正常妊娠期間下降，故提出假說：在母體-胎兒界面處 IDO1 之表現係防止胎兒同種移植物之免疫排斥反應所必需的。為了測試此假說，將妊娠小鼠(帶有同基因或異基因胎兒)暴露於 1MT，且觀察到所有異基因孕體之 T 細胞誘導之快速排斥反應。因此，藉由分解代謝色胺酸，哺乳動物孕體看來抑制 T 細胞活性且保護其自身不受排斥反應影響，且在鼠類妊娠期間阻斷色胺酸分解代謝使母體 T 細胞激發胎兒同種移植物排斥反應(Munn 等人, 1998, Science 281: 1191-3)。

【0005】 有關基於色胺酸經IDO1降解之腫瘤免疫抗性機制的進一步證據源自於觀察到大多數人腫瘤組成性表現 IDO，且免疫原性小鼠腫瘤細胞表現 IDO1 防止預先免疫接種之小鼠對其產生排斥反應。此效應伴隨腫瘤部位處特異性 T 細胞積累之缺乏，且可藉由用 IDO 抑制劑全身治療小鼠而部分恢復，而不存在明顯毒性。因此，提出藉由同時投與 IDO1 抑制劑可能改善癌症患者之治療性疫苗接種之功效(Uyttenhove 等人, 2003, Nature Med., 9: 1269-74)。亦已顯示，IDO1 抑制劑 1-MT 可與化學治療劑協同作用以減少小鼠體內之腫瘤生長，表明 IDO1 抑制亦可增強習知細胞毒性療法之抗腫瘤活性(Muller 等人, 2005, Nature Med., 11:312-9)。

【0006】 用 TDO2 觀察到類似情形。經顯示，相當大比例之原發性人類腫瘤表現較高量之TDO2或TDO2加IDO1(Pilotte等人, 2012, P.N.A.S)。此外，用 TDO2 抑制劑藥理學抑制 TDO2 活性引起過表現 TDO2 之腫瘤的免疫介導之排斥反應，意味著正如在 IDO1 所見，TDO2 可介導腫瘤促進性免疫抑制作用。

【0007】 正開發 IDO1 之小分子抑制劑來治療或預防 IDO1 相關疾病，

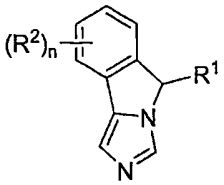
諸如以上所描述之疾病。舉例而言，PCT 公開案 WO 99/29310 報導用於改變 T 細胞介導之免疫性之方法，其包括使用 IDO1 抑制劑，諸如 1-甲基-DL-色胺酸、對-(3-苯并呋喃基)-DL-丙胺酸、對-[3-苯并(b)噻吩基]-DL-丙胺酸及 6-硝基-L-色胺酸改變色胺酸及色胺酸代謝物之局部細胞外濃度(Munn, 1999)。WO 03/087347(另以歐洲專利 1501918 公開)中報導製備用於增強或減弱 T 細胞耐受性之抗原呈遞細胞的方法(Munn, 2003)。WO 2004/094409；WO 2009/073620；WO 2009/132238；WO 2011/056652 及 WO 2012/142237 中進一步報導具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)抑制活性之化合物。具體言之，WO 2012/142237 之化合物涵蓋具有強效 IDO1 抑制活性之一系列三環咪唑并異吲哚。

【發明內容】

【0008】 吾人認識到，根據指示 IDO1 及/或 TDO2 在免疫抑制、腫瘤抗性及/或排斥反應、慢性感染、HIV 感染、AIDS(包括其表現，諸如惡病質、癡呆及腹瀉)、自身免疫疾病或病症(諸如類風濕性關節炎)以及免疫耐受性及子宮中胎兒排斥反應之預防中之作用的實驗資料，需要旨在藉由抑制 IDO1 及/或 TDO2 活性來抑制色胺酸降解的治療劑。當 T 細胞因妊娠、惡性疾病或病毒(諸如 HIV)而受到抑制時，可使用 IDO1 及 TDO2 特異性或雙重抑制劑活化 T 細胞且因此增進 T 細胞活化。IDO1 及/或 TDO2 之抑制亦可為神經或神經精神疾病或病症(諸如抑鬱症)之患者的重要治療策略。本文之化合物、組合物及方法幫助滿足當前有關 IDO1 及 TDO2 調節劑之需求。

【0009】 在本揭示內容中，描述具有不同電子及血紅素結合特性之咪唑并異吲哚相關性新穎結構，其可特異性抑制 IDO1 或 TDO2，或可引起對該等酶中任一種所介導之色胺酸降解的組合抑制作用。

【0010】 在一個態樣中，本發明包含根據式(I)之化合物，



(I)

或其立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR、-NR_2 或-SR；及

R 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，其中

R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$；

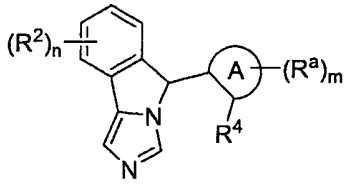
n 為 0、1、2、3 或 4；

R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR、

$-NR_2$ 或-SR；及

R 各自為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0012】 在一個實施例中，本發明包含式(II)之化合物，



(II)

其中

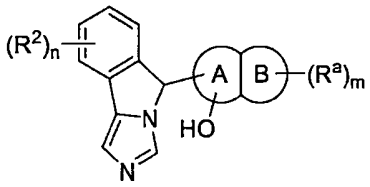
環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基；

m 為 0、1、2、3 或 4；及

R^4 為$-NR_2$ 或-OR。

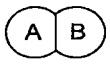
【0013】 在一個實施例中，本發明包含式(II)之化合物，其中 R^4 為-OH。

【0014】 在另一實施例中，本發明包含式(III)之化合物，



(III)

其中

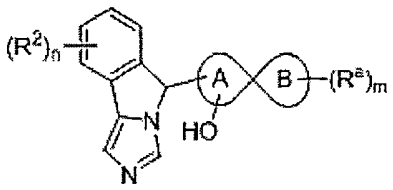

係由環 A 及環 B 組成之稠合雙環系統；

環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

m 為 0、1、2、3 或 4。

【0015】 在另一實施例中，本發明包含式(IV)之化合物，



(IV)

其中

 係由環 A 及環 B 組成之螺環系統，

環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為 C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

m 為 0、1、2、3 或 4。

【0016】 在另一態樣中，提供醫藥組成物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑，以及根據式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物。

【0017】 在另一態樣中，提供醫藥組成物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑；根據式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物；及第二治療劑。

【0018】 在另一態樣中，提供一種套組，其包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑；根據式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物；及第二治療劑。

【0019】 在另一態樣中，提供以下方法：

a) 用於調節無細胞系統中或細胞中(離體或活體內)IDO1 或 TDO2 之活性的方法，其包括使 IDO1 或 TDO2 與調節有效量之根據式(I)之化合物，或包含根據式(I)之化合物之醫藥組成物接觸；

b) 用於治療有需要之受試者之 IDO1 或 TDO2 介導之免疫抑制的方法，其包括投與有效抑制量之根據式(I)之化合物，或包含根據式(I)之化合物之醫藥組成物；

c) 用於治療得益於抑制由 IDO1 及/或 TDO2 介導之色胺酸降解之醫學病狀的方法，其包括投與有效量之根據式(I)之化合物，或包含根據式(I)之化合物之醫藥組成物；

d) 用於增強抗癌治療之有效性的方法，其包括投與抗癌劑及根據式(I)之化合物，或包含根據式(I)之化合物之醫藥組成物；及

e) 用於治療與癌症相關之免疫抑制的方法，其包括投與有效量之根據式(I)之化合物，或包含根據式(I)之化合物之醫藥組成物。

【0020】 在另一態樣中，本發明包含本文所定義之任一種化合物或物質之用途，其係用於製造供治療得益於抑制 IDO1 或 TDO2 之酶活性之醫學

病狀的藥物。

【0021】 在另一態樣中，本發明包含本文所定義之任一種化合物或物質，其係用於抑制 IDO1 或 TDO2 之酶活性及治療得益於抑制 IDO1 或 TDO2 之酶活性的醫學病狀。

【0022】 在另一態樣中，本發明包含本文所定義之任一種化合物或物質的用途，其係用於治療與癌症、感染性疾病或病毒感染相關之免疫抑制。

【圖式簡單說明】

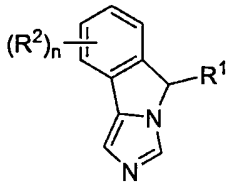
無

【實施方式】

【0023】 本發明之目的係開發抑制 TDO2 酶活性之小分子。IDO1 與 IDO2 胺基酸序列之間之比對揭露介導血色素及受質結合之高度保守特徵。即使 IDO1 與 IDO2 或 IDO1 與 TDO2 之間之胺基酸序列一致性並不特別高，但藉由 IDO1 及 TDO2 突變誘發及藉由結晶學分析確定對於催化活性很重要之重要殘基在 IDO1、IDO2 與 TDO2 之間高度保守，表明在色胺酸雙加氧機制中結構及功能之類似性。儘管在活性位點存在此等結構相似性，但 IDO1 及 TDO2 具有不同受質特異性，其中 TDO2 幾乎僅對 L-Trp 及在吲哚基之 5 位及 6 位經取代之 L-Trp 衍生物具有特異性，而 IDO1 可接受諸如 D-Trp、色胺、血清素及 1-甲基-L-Trp 之多種受質並加氧。在 IDO1 及 TDO2 活性位點中之此等微小結構差異確定，該兩種蛋白質對相同酶抑制劑分子顯示不同反應，其中一些抑制劑顯示 TDO2 特異性反應，其他顯示 IDO1 特異性反應，而一些現實 IDO1 及 TDO2 之雙重抑制。此外，特定類別之小分子抑制劑對 IDO1 及 TDO2 之特異性抑制作用取決於 IDO1 及 TDO2 活性是否使用了採用重組純化之 IDO1 或 TDO2 蛋白質或者細胞內表現之 IDO1 或 TDO2 蛋白質之生物分析進行量測。舉例而言，當針對純化之重組蛋白及細胞表現之 IDO1，或針對重組純化之 TDO2 蛋白質進行測試時，專利申請案 WO2012142237 及 WO2014159248 中描述之化合物顯示出強效 IDO1 抑制作用。然而，當針對細胞內表現之 TDO2 進行測試時，該類別之化合物顯示效力之 10-100 倍之明顯降低。因此，該等化合物不太可能在活體內促成 TDO2 之顯著抑制。為此，本發明描述在細胞生物分析及活體內顯示

強效 TDO2 抑制作用之一類新穎分子。

【0024】 在一個態樣中，本發明提供式(I)之化合物，



(I)

或其立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-1} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR、-NR_2 或-SR；及

R 各自為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

其限制條件為：

(a) 當 R^1 為 3-7 員雜環基時，該 3-7 員雜環基中不含-NH-；及

(b) 當 R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基時，R^1 在鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子上，或在與該鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子相鄰之碳原子上經-NR_2 或-OH 取代。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，其中

R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N(R)$_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$OR、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N(R)$_2$；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR、-NR_2 或-SR；及

R 各自為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

其限制條件為：

(a) 當 R^1 為 3-7 員雜環基時，該 3-7 員雜環基中不含-NH-，及

(b) 當 R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基時，R^1 在鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子上，或在與該鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子相鄰之碳原子上經-NR_2 或-OH 取代。

【0026】 本發明另外包含式(I)之亞屬及種類，其為具有結構式(I)之種類及種屬之任何組合，n、R^1 及 R^2 如以下所定義。因此，舉例而言，本發明亦包含結構式(I)之化合物之亞屬，其中 n 係如以下(1c)中所定義，R^1 係如以下(2h)中所定義，且 R^2 係如以下(3k)中所定義。

【0027】 n 係選自以下群組(1a) - (1k)之一：

(1a) n 為 1、2、3 或 4。

(1b) n 為 0、1、2 或 3。

(1c) n 為 0、1 或 2。

(1d) n 為 0 或 1。

(1e) n 為 1 或 2。

(1f) n 為 2 或 3。

(1g) n 為 1。

(1h) n 為 2。

(1i) n 為 3。

(1j) n 為 4。

(1k) n 為 0。

【0028】 **R^2 係選自以下群組(2a) - (2t)之一：**

(2a) R^2 獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR 或-NR_2。

(2b) R^2 獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-OR 或-NR_2。

(2c) R^2 獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基或-OR。

(2d) R^2 獨立地為鹵素、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基或-OR。

(2e) R^2 獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR。

(2f) R^2 獨立地為鹵素、C_{1-6} 烷基或-OR。

(2g) R^2 獨立地為鹵素或-OR。

(2h) R^2 獨立地為 C_{1-6} 烷基或-OR。

(2i) R^2 獨立地為-OR。

(2j) R^2 獨立地為鹵素、甲基或-OR。

(2k) R^2 獨立地為鹵素、甲基、-OH 或-OMe。

(2l) R^2 獨立地為氯、氟、甲基或-OR。

(2m) R^2 獨立地為氯、氟、甲基、-OH 或-OMe。

(2n) R^2 獨立地為氯、氟、甲基或-OH。

(2o) R^2 獨立地為氟、甲基或-OH。

(2p) R^2 獨立地為氟或-OH。

(2q) R^2 獨立地為氟或甲基。

(2r) R^2 為氟。

(2s) R^2 為甲基。

(2t) R^2 為-OH。

【0029】 **R^1 係選自以下群組(3a) - (3cccc)之一：**

(3a) R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$。

(3b) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況與芳基或雜芳基稠合；或

其中該 C_{4-6} 環烷基視情況經=(螺-C_4 環烷基)或=(螺-(4 員雜環基))取代。

(3c) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況與芳基或雜芳基稠合；或

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況經=(螺-C_4 環烷基)或=(螺-(4 員雜環基))取代。

(3d) 群組**(3a)**，其中 R^1 為環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基或哌啶基，

其中該環戊基視情況與苯基稠合，該環己基視情況與吡啶基或苯基稠合，且該哌啶基視情況與吡咯啶基或苯基稠合；或

其中該環丁基視情況經=(螺-環丁基)或=(螺-氮雜環丁烷基)取代。

(3e) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(3f) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-10} 環烷基。

(3g) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{5-8} 橋接雙環。

(3h) 群組**(3a)**，其中 R^1 為環丁基或環戊基。

(3i) 群組**(3a)**，其中 R^1 為環丁基。

(3j) 群組**(3a)**，其中 R^1 為環戊基。

(3k) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基。

(3l) 群組**(3a)**，其中 R^1 為吡咯啶基或哌啶基。

(3m) 群組**(3a)**，其中 R^1 為吡咯啶基。

(3n) 群組**(3a)**，其中 R^1 為哌啶基。

(3o) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基係與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3p) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3q) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3r) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3s) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與芳基、雜芳基或 3-7 員雜環基稠合。

(3t) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與芳基、雜芳基或 C_{3-7} 環烷基稠合。

(3u) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與芳基稠合。

(3v) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與雜芳基稠合。

(3w) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與 C_{3-7} 環烷基稠合。

(3x) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基與 3-7 員雜環基稠合。

(3y) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3z) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3aa) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合。

(3bb) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與芳基、雜芳基或 3-7 員雜環基稠合。

(3cc) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與芳基、雜芳基或 C_{3-7} 環烷基稠合。

(3dd) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與芳基稠合。

(3ee) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與雜芳基稠合。

(3ff) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與 C_{3-7} 環烷基稠合。

(3gg) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基與 3-7 員雜環基稠合。

(3hh) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基經=(螺-C_{3-8} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代。

(3ii) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基經=(螺-C_{3-7} 環烷基)取代。

(3jj) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 C_{3-8} 環烷基，

其中該 C_{3-8} 環烷基經=(螺-(3-7 員雜環基))取代。

(3kk) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基經=(螺-C_{3-7} 環烷基)取代。

(3ll) 群組**(3a)**，其中 R^1 為 3-7 員雜環基，

其中該 3-7 員雜環基經=(螺-(3-7 員雜環基))取代。

(3mm) 群組**(3b) -(3ll)**中之任一者，其中 R^1 經至少一個選自-OR 及-NR_2 之 R^a 基團取代。

(3nn) 群組**(3b) -(3ll)**中之任一者，其中 R^1 經至少一個選自-OR 之 R^a 基團取代。

(3oo) 群組**(3b) -(3ll)**中之任一者，其中 R^1 經至少一個選自-NR_2 之 R^a 基團取代。

(3pp) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$。

(3qq) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$。

(3rr) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR 及-OC(O)N$(R)_2$。

(3ss) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$。

(3tt) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR 及-$S(O)_2$N$(R)_2$。

(3uu) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR 及-$S(O)_2$N$(R)_2$。

(3vv) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-OR、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR 及-$S(O)_2$N$(R)_2$。

(3ww) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR

及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3xx) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、-$S(O)_2R$ 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3yy) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個、兩個或三個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR、-$S(O)_2R$ 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3zz) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR、-$S(O)_2R$ 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3aaa) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3bbb) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2R$。

(3ccc) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基及-OR。

(3ddd) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：甲基、乙基、丙基、-異丙基、-OMe 及-OH。

(3eee) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：甲基及乙基。

(3fff) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR、-$S(O)_2R$ 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3ggg) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2N(R)_2$。

(3hhh) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2R$。

(3iii) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：C_{1-6} 烷基及-OR。

(3jjj) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：甲基、乙基、丙基、-異丙基、-OMe 及-OH。

(3kkk) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個獨立地選自以下之

R^a 基團取代：甲基及乙基。

(3lll) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個甲基取代。

(3mmm) 群組**(3b) -(3oo)**中之任一者，其中 R^1 經一個乙基取代。

(3nnn) R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及-N(R)C(O)N$(R)_2$。

(3ooo) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況與芳基或雜芳基稠合；或

其中該 C_4 環烷基視情況經=(螺-C_4 環烷基)或=(螺-(4 員雜環基))取代。

(3ppp) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況與芳基或雜芳基稠合；或

其中該 C_{4-6} 環烷基或 5-6 員雜環基視情況經=(螺-C_4 環烷基)或=(螺-(4 員雜環基))取代。

(3qqq) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

(3rrr) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

(3sss) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為甲基、乙基、丙基或丁基。

(3ttt) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為甲基、乙基或丁基。

(3uuu) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為甲基或乙基。

(3vvv) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為甲基。

(3www) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為乙基。

(3xxx) 群組**(3nnn)**，其中 R^1 為丁基。

(3yyy) 群組**(3nnn)- (3xxx)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選

自以下之 R^a 基團取代：鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_3 環烷基或-OR。

(3zzz) 群組**(3nnn)- (3xxx)**中之任一者，其中 R^1 經 C_3 環烷基及-OH 取代。

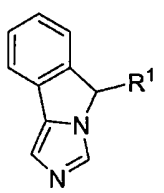
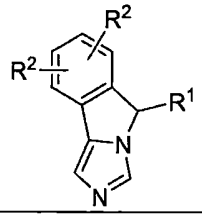
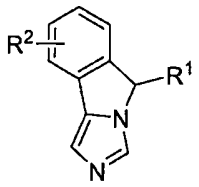
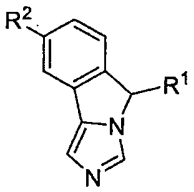
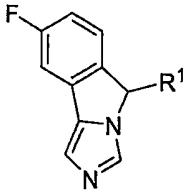
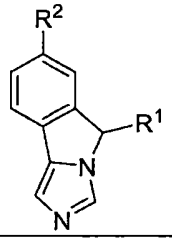
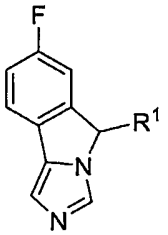
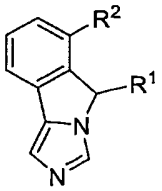
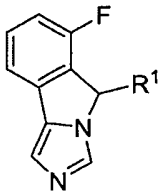
(3aaaa) 群組**(3nnn)- (3xxx)**中之任一者，其中 R^1 經一個或兩個-OH 取代。

(3bbbb) 群組**(3nnn)- (3xxx)**中之任一者，其中 R^1 經一個-OH 取代。

(3cccc) 群組**(3nnn)- (3xxx)**中之任一者，其中 R^1 經兩個-OH 取代。

【0030】 本發明另外包含式(I)之亞屬及種類，其為具有結構式(I)之種類及種屬之任何組合，該結構式(I)可為式(Ia)-(Ii)中之任一種，其中 n、R^2 及 R^1 如以下所定義。因此，舉例而言，本發明亦包含結構式(Ie)之化合物之亞屬，其中 n 係如以上(1g)中所定義，且 R^2 係如以上(2r)中所定義。

【0031】 **結構式 I 係式(Ia) - (Ii)之一：**

		
(Ia)	**(Ib)**	**(Ic)**
		
(Id)	**(Ie)**	**(If)**
		
(Ig)	**(Ih)**	**(Ii)**

【0032】 本發明此態樣之特定實施例包括具有式(I)及(Ia) – (Ii)中之任一種之化合物，其各自如以下各列中所定義，其中每一條目係如以上所定義之群組編號(例如(2r)係指 R^2 為氟)，「X」指示該變數係由實施例中之另一基團定義(例如，在以下實施例**(1)-X** 中，R^1 在式(X)中定義)且虛線「-」

指示該變數係如關於式(I)或(Ia) – (Ii)所定義或根據適用變數定義**(1a)-(3cccc)**中任一種定義[例如，當關於 $\mathbf{R^2}$ 之條目為虛線時，其可如關於式(I) – (IVi)所定義，或為定義**(2a)-(2t)**中之任一種]：

	(I)	**n**	**R^2**	**R^1**
(1)-1	(I)	(1a)	(2a)	(3e)
(1)-2	(I)	(1a)	(2b)	(3f)
(1)-3	(I)	(1a)	(2f)	(3k)
(1)-4	(I)	(1a)	(2h)	(3u)

	(I)	**n**	**R^2**	**R^1**
(1)-5	(I)	(1a)	(2k)	(3v)
(1)-6	(I)	(1a)	(2n)	(3e)
(1)-7	(I)	(1b)	(2a)	(3ee)
(1)-8	(I)	(1b)	(2b)	(3ii)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-9	(I)	(1b)	(2f)	(3jj)
(1)-10	(I)	(1b)	(2h)	(3kk)
(1)-11	(I)	(1b)	(2k)	(3ll)
(1)-12	(I)	(1b)	(2n)	(3mm)
(1)-13	(I)	(1c)	-	(3nn)
(1)-14	(I)	(1c)	(2b)	(3oo)
(1)-15	(I)	-	(2f)	(3e)
(1)-16	(I)	(1c)	(2h)	(3f)
(1)-17	(I)	(1c)	(2k)	(3k)
(1)-18	(I)	(1c)	(2n)	(3u)
(1)-19	(I)	(1e)	(2a)	(3mm)
(1)-20	(I)	(1e)	-	(3nn)
(1)-21	(I)	(1e)	(2f)	(3oo)
(1)-22	(I)	(1e)	(2h)	(3kk)
(1)-23	(I)	(1e)	(2k)	(3e)
(1)-24	(I)	(1e)	(2n)	(3f)
(1)-25	(I)	(1f)	(2a)	(3k)
(1)-26	(I)	(1f)	(2b)	(3u)
(1)-27	(I)	(1f)	(2f)	(3nn)
(1)-28	(I)	-	(2h)	(3oo)
(1)-29	(I)	(1f)	(2k)	(3v)
(1)-30	(I)	(1f)	-	(3e)
(1)-31	(Ia)	X	X	(3ee)
(1)-32	(Ia)	X	X	(3ii)
(1)-33	(Ia)	X	X	(3jj)
(1)-34	(Ia)	X	X	(3kk)
(1)-35	(Ia)	X	X	(3mm)
(1)-36	(Ia)	X	X	(3nn)
(1)-37	(Ia)	X	X	(3f)
(1)-38	(Ia)	X	X	(3k)
(1)-39	(Ia)	X	X	(3u)
(1)-40	(Ia)	X	X	(3k)
(1)-41	(Ia)	X	X	(3u)
(1)-42	(Ia)	X	X	(3v)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-43	(Ia)	X	X	(3e)
(1)-44	(Ia)	X	X	(3ee)
(1)-45	(Ia)	X	X	(3e)
(1)-46	(Ia)	X	X	(3f)
(1)-47	(Ia)	X	X	-
(1)-48	(Ia)	X	X	(3u)
(1)-49	(Ia)	X	X	(3mm)
(1)-50	(Ia)	X	X	(3nn)
(1)-51	(Ia)	X	X	(3oo)
(1)-52	(Ia)	X	X	(3mm)
(1)-53	(Ia)	X	X	(3nn)
(1)-54	(Ia)	X	X	(3u)
(1)-55	(Ia)	X	X	(3v)
(1)-56	(Ia)	X	X	(3e)
(1)-57	(Ia)	X	X	(3ee)
(1)-58	(Ia)	X	X	-
(1)-59	(Ia)	X	X	(3f)
(1)-60	(Ib)	X	(2a)	(3k)
(1)-61	(Ib)	X	(2b)	(3u)
(1)-62	(Ib)	X	(2f)	(3kk)
(1)-63	(Ib)	X	(2h)	(3mm)
(1)-64	(Ib)	X	(2k)	(3nn)
(1)-65	(Ib)	X	(2n)	(3u)
(1)-66	(Ib)	X	(2a)	(3v)
(1)-67	(Ib)	X	(2b)	(3e)
(1)-68	(Ib)	X	-	(3ee)
(1)-69	(Ib)	X	(2h)	(3mm)
(1)-70	(Ib)	X	(2k)	(3nn)
(1)-71	(Ib)	X	(2n)	(3f)
(1)-72	(Ib)	X	(2b)	-
(1)-73	(Ib)	X	(2f)	(3u)
(1)-74	(Ib)	X	(2h)	(3jj)
(1)-75	(Ib)	X	(2b)	(3kk)
(1)-76	(Ib)	X	(2f)	(3u)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-77	(Ib)	X	(2h)	-
(1)-78	(Ib)	X	(2b)	(3e)
(1)-79	(Ib)	X	(2f)	(3ee)
(1)-80	(Ib)	X	(2h)	(3e)
(1)-81	(Ib)	X	(2a)	(3f)
(1)-82	(Ib)	X	(2b)	(3k)
(1)-83	(Ib)	X	(2f)	(3u)
(1)-84	(Ib)	X	(2h)	(3ll)
(1)-85	(Ib)	X	(2k)	(3mm)
(1)-86	(Ib)	X	-	(3nn)
(1)-87	(Ib)	X	(2b)	(3oo)
(1)-88	(Ib)	X	(2f)	(3u)
(1)-89	(Ib)	X	(2h)	(3v)
(1)-90	(Ib)	X	(2b)	(3e)
(1)-91	(Ic)	X	(2f)	(3ee)
(1)-92	(Ic)	X	(2h)	-
(1)-93	(Ic)	X	(2k)	(3nn)
(1)-94	(Ic)	X	(2n)	(3kk)
(1)-95	(Ic)	X	(2b)	(3ll)
(1)-96	(Ic)	X	(2f)	(3mm)
(1)-97	(Ic)	X	(2h)	(3nn)
(1)-98	(Ic)	X	(2b)	(3oo)
(1)-99	(Ic)	X	-	(3kk)
(1)-100	(Ic)	X	(2f)	(3mm)
(1)-101	(Ic)	X	(2h)	(3nn)
(1)-102	(Ic)	X	(2a)	(3f)
(1)-103	(Ic)	X	(2b)	(3k)
(1)-104	(Ic)	X	(2f)	-
(1)-105	(Ic)	X	(2h)	(3k)
(1)-106	(Ic)	X	(2k)	(3u)
(1)-107	(Ic)	X	(2n)	(3v)
(1)-108	(Ic)	X	(2b)	(3e)
(1)-109	(Ic)	X	(2f)	(3ee)
(1)-110	(Ic)	X	(2h)	(3mm)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-111	(Ic)	X	(2b)	(3nn)
(1)-112	(Ic)	X	(2f)	(3ll)
(1)-113	(Ic)	X	(2h)	(3mm)
(1)-114	(Ic)	X	(2k)	(3nn)
(1)-115	(Ic)	X	(2n)	(3oo)
(1)-116	(Ic)	X	(2a)	(3ii)
(1)-117	(Ic)	X	(2b)	(3jj)
(1)-118	(Ic)	X	(2f)	(3kk)
(1)-119	(Ic)	X	(2h)	(3e)
(1)-120	(Ic)	X	-	(3f)
(1)-121	(Id)	X	(2n)	(3k)
(1)-122	(Id)	X	(2f)	(3u)
(1)-123	(Id)	X	(2h)	(3k)
(1)-124	(Id)	X	(2k)	(3u)
(1)-125	(Id)	X	(2n)	(3v)
(1)-126	(Id)	X	(2k)	(3e)
(1)-127	(Id)	X	(2n)	-
(1)-128	(Id)	X	(2f)	(3e)
(1)-129	(Id)	X	(2h)	(3f)
(1)-130	(Id)	X	-	(3k)
(1)-131	(Id)	X	(2n)	(3u)
(1)-132	(Id)	X	(2a)	(3jj)
(1)-133	(Id)	X	-	(3kk)
(1)-134	(Id)	X	(2f)	-
(1)-135	(Id)	X	(2h)	(3nn)
(1)-136	(Id)	X	(2k)	(3jj)
(1)-137	(Id)	X	(2n)	(3kk)
(1)-138	(Id)	X	(2a)	(3k)
(1)-139	(Id)	X	(2b)	(3u)
(1)-140	(Id)	X	(2f)	(3v)
(1)-141	(Id)	X	-	(3e)
(1)-142	(Id)	X	(2k)	(3ee)
(1)-143	(Id)	X	(2n)	(3mm)
(1)-144	(Id)	X	(2a)	(3nn)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-145	(Id)	X	(2b)	(3e)
(1)-146	(Id)	X	-	(3kk)
(1)-147	(Id)	X	(2h)	(3ll)
(1)-148	(Id)	X	(2k)	(3mm)
(1)-149	(Id)	X	(2n)	(3nn)
(1)-150	(Id)	X	(2n)	-
(1)-151	(Ie)	X	X	(3v)
(1)-152	(Ie)	X	X	(3e)
(1)-153	(Ie)	X	X	(3ee)
(1)-154	(Ie)	X	X	(3e)
(1)-155	(Ie)	X	X	(3f)
(1)-156	(Ie)	X	X	(3k)
(1)-157	(Ie)	X	X	(3u)
(1)-158	(Ie)	X	X	(3kk)
(1)-159	(Ie)	X	X	(3ll)
(1)-160	(Ie)	X	X	(3mm)
(1)-161	(Ie)	X	X	(3nn)
(1)-162	(Ie)	X	X	-
(1)-163	(Ie)	X	X	(3ii)
(1)-164	(Ie)	X	X	(3jj)
(1)-165	(Ie)	X	X	(3kk)
(1)-166	(Ie)	X	X	(3mm)
(1)-167	(Ie)	X	X	(3nn)
(1)-168	(Ie)	X	X	(3ii)
(1)-169	(Ie)	X	X	(3jj)
(1)-170	(Ie)	X	X	(3kk)
(1)-171	(Ie)	X	X	(3mm)
(1)-172	(Ie)	X	X	(3nn)
(1)-173	(Ie)	X	X	(3ll)
(1)-174	(Ie)	X	X	-
(1)-175	(Ie)	X	X	(3nn)
(1)-176	(Ie)	X	X	(3oo)
(1)-177	(Ie)	X	X	(3e)
(1)-178	(Ie)	X	X	(3ee)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-179	(Ie)	X	X	(3mm)
(1)-180	(Ie)	X	X	-
(1)-181	(If)	X	(2a)	(3f)
(1)-182	(If)	X	(2b)	(3k)
(1)-183	(If)	X	-	(3u)
(1)-184	(If)	X	(2h)	(3ll)
(1)-185	(If)	X	(2k)	(3mm)
(1)-186	(If)	X	(2n)	-
(1)-187	(If)	X	(2f)	(3oo)
(1)-188	(If)	X	-	(3kk)
(1)-189	(If)	X	(2k)	(3e)
(1)-190	(If)	X	(2n)	(3e)
(1)-191	(If)	X	(2a)	(3f)
(1)-192	(If)	X	(2b)	(3k)
(1)-193	(If)	X	(2f)	(3u)
(1)-194	(If)	X	(2h)	(3v)
(1)-195	(If)	X	(2k)	(3e)
(1)-196	(If)	X	(2n)	(3ee)
(1)-197	(If)	X	(2f)	(3kk)
(1)-198	(If)	X	(2h)	(3ll)
(1)-199	(If)	X	(2k)	(3mm)
(1)-200	(If)	X	(2n)	(3nn)
(1)-201	(If)	X	(2f)	(3oo)
(1)-202	(If)	X	(2h)	(3mm)
(1)-203	(If)	X	(2k)	(3nn)
(1)-204	(If)	X	(2n)	(3ii)
(1)-205	(If)	X	(2a)	(3jj)
(1)-206	(If)	X	(2b)	(3kk)
(1)-207	(If)	X	(2f)	-
(1)-208	(If)	X	(2h)	(3nn)
(1)-209	(If)	X	(2k)	(3e)
(1)-210	(If)	X	-	(3kk)
(1)-211	(Ig)	X	X	(3ll)
(1)-212	(Ig)	X	X	(3mm)

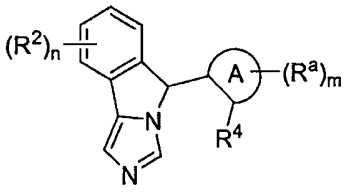
	(I)	n	R^2	R^1
(1)-213	(Ig)	X	X	(3nn)
(1)-214	(Ig)	X	X	(3oo)
(1)-215	(Ig)	X	X	(3mm)
(1)-216	(Ig)	X	X	(3nn)
(1)-217	(Ig)	X	X	(3k)
(1)-218	(Ig)	X	X	-
(1)-219	(Ig)	X	X	(3v)
(1)-220	(Ig)	X	X	(3e)
(1)-221	(Ig)	X	X	(3ee)
(1)-222	(Ig)	X	X	(3kk)
(1)-223	(Ig)	X	X	(3ll)
(1)-224	(Ig)	X	X	(3mm)
(1)-225	(Ig)	X	X	(3nn)
(1)-226	(Ig)	X	X	(3oo)
(1)-227	(Ig)	X	X	(3jj)
(1)-228	(Ig)	X	X	-
(1)-229	(Ig)	X	X	(3e)
(1)-230	(Ig)	X	X	(3e)
(1)-231	(Ig)	X	X	(3kk)
(1)-232	(Ig)	X	X	(3ll)
(1)-233	(Ig)	X	X	(3mm)
(1)-234	(Ig)	X	X	(3nn)
(1)-235	(Ig)	X	X	(3oo)
(1)-236	(Ig)	X	X	(3kk)
(1)-237	(Ig)	X	X	(3e)
(1)-238	(Ig)	X	X	(3f)
(1)-239	(Ig)	X	X	(3k)
(1)-240	(Ig)	X	X	(3u)
(1)-241	(Ih)	X	(2b)	(3u)
(1)-242	(Ih)	X	-	(3v)
(1)-243	(Ih)	X	(2h)	-
(1)-244	(Ih)	X	(2k)	(3ee)
(1)-245	(Ih)	X	(2n)	(3ii)
(1)-246	(Ih)	X	(2f)	(3jj)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-247	(Ih)	X	(2h)	(3kk)
(1)-248	(Ih)	X	(2k)	(3e)
(1)-249	(Ih)	X	-	(3f)
(1)-250	(Ih)	X	(2a)	(3k)
(1)-251	(Ih)	X	(2b)	(3mm)
(1)-252	(Ih)	X	(2f)	(3nn)
(1)-253	(Ih)	X	(2h)	(3oo)
(1)-254	(Ih)	X	(2k)	(3e)
(1)-255	(Ih)	X	(2n)	(3k)
(1)-256	(Ih)	X	(2f)	(3u)
(1)-257	(Ih)	X	(2h)	(3v)
(1)-258	(Ih)	X	(2k)	(3e)
(1)-259	(Ih)	X	(2n)	(3ee)
(1)-260	(Ih)	X	(2f)	(3ii)
(1)-261	(Ih)	X	(2h)	-
(1)-262	(Ih)	X	(2k)	(3kk)
(1)-263	(Ih)	X	(2n)	(3e)
(1)-264	(Ih)	X	-	(3f)
(1)-265	(Ih)	X	(2b)	(3k)
(1)-266	(Ih)	X	(2f)	(3kk)
(1)-267	(Ih)	X	(2h)	(3e)
(1)-268	(Ih)	X	(2k)	(3f)
(1)-269	(Ih)	X	(2n)	(3k)
(1)-270	(Ih)	X	-	(3u)
(1)-271	(Ii)	X	X	(3ll)
(1)-272	(Ii)	X	X	(3mm)
(1)-273	(Ii)	X	X	(3nn)
(1)-274	(Ii)	X	X	(3oo)
(1)-275	(Ii)	X	X	(3v)
(1)-276	(Ii)	X	X	(3e)
(1)-277	(Ii)	X	X	(3ee)
(1)-278	(Ii)	X	X	(3e)
(1)-279	(Ii)	X	X	(3f)
(1)-280	(Ii)	X	X	(3k)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-281	(Ii)	X	X	(3u)
(1)-282	(Ii)	X	X	(3mm)
(1)-283	(Ii)	X	X	(3nn)
(1)-284	(Ii)	X	X	(3k)
(1)-285	(Ii)	X	X	(3u)
(1)-286	(Ii)	X	X	(3v)
(1)-287	(Ii)	X	X	(3e)
(1)-288	(Ii)	X	X	(3ee)
(1)-289	(Ii)	X	X	(3ii)
(1)-290	(Ii)	X	X	(3jj)
(1)-291	(Ii)	X	X	(3kk)
(1)-292	(Ii)	X	X	(3e)
(1)-293	(Ii)	X	X	-
(1)-294	(Ii)	X	X	(3k)
(1)-295	(Ii)	X	X	(3ll)
(1)-296	(Ii)	X	X	(3mm)
(1)-297	(Ii)	X	X	(3nn)
(1)-298	(Ii)	X	X	(3oo)

	(I)	n	R^2	R^1
(1)-299	(Ii)	X	X	(3mm)
(1)-300	(Ii)	X	X	(3nn)
(1)-301	(Ia)	X	X	(3nnn)
(1)-302	(Ia)	X	X	(3ooo)
(1)-303	(Ia)	X	X	(3ppp)
(1)-304	(Ia)	X	X	(3qqq)
(1)-305	(Ia)	X	X	(3rrr)
(1)-306	(Ia)	X	X	(3sss)
(1)-307	(Ia)	X	X	(3ttt)
(1)-308	(Ia)	X	X	(3uuu)
(1)-309	(Ia)	X	X	(3vvv)
(1)-310	(Ia)	X	X	(3www)
(1)-311	(Ia)	X	X	(3xxx)
(1)-312	(Ia)	X	X	(3yyy)
(1)-313	(Ia)	X	X	(3zzz)
(1)-314	(Ia)	X	X	(3aaaa)
(1)-315	(Ia)	X	X	(3bbbb)
(1)-316	(Ia)	X	X	(3cccc)

【0033】 在一個實施例中，本發明包含式(II)之化合物，



(II)

其中

環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基；

m 為 0、1、2、3 或 4；及

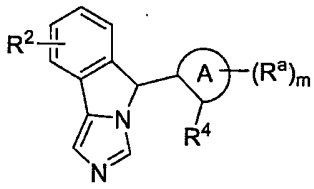
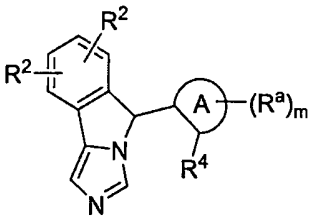
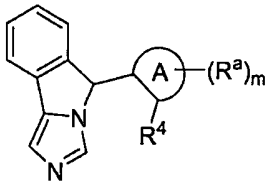
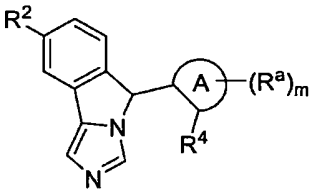
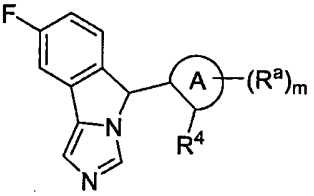
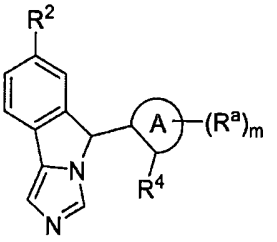
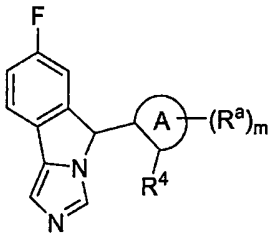
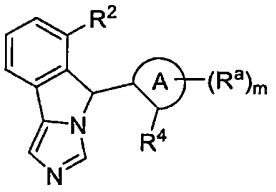
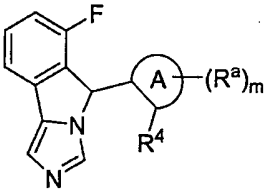
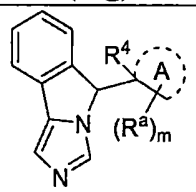
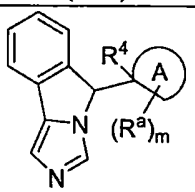
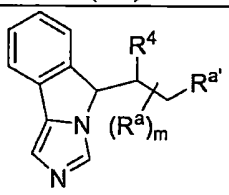
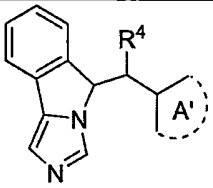
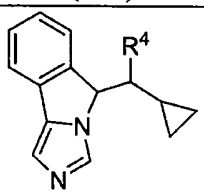
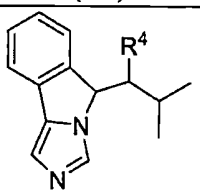
R^4 為-NR_2 或-OR。

【0034】 在一個實施例中，本發明包含式(II)之化合物，其中 R^4 為-OH。

【0035】 本發明另外包含式(II)之亞屬，其中所選取代基為一或多個結構式(II)之任何及全部組合，R^2、R^a、m 及環 A 如本文所定義，包括(但不

限於)以下各式：

【0036】 **結構式 I 係式(IIa) - (IIi)之一：**

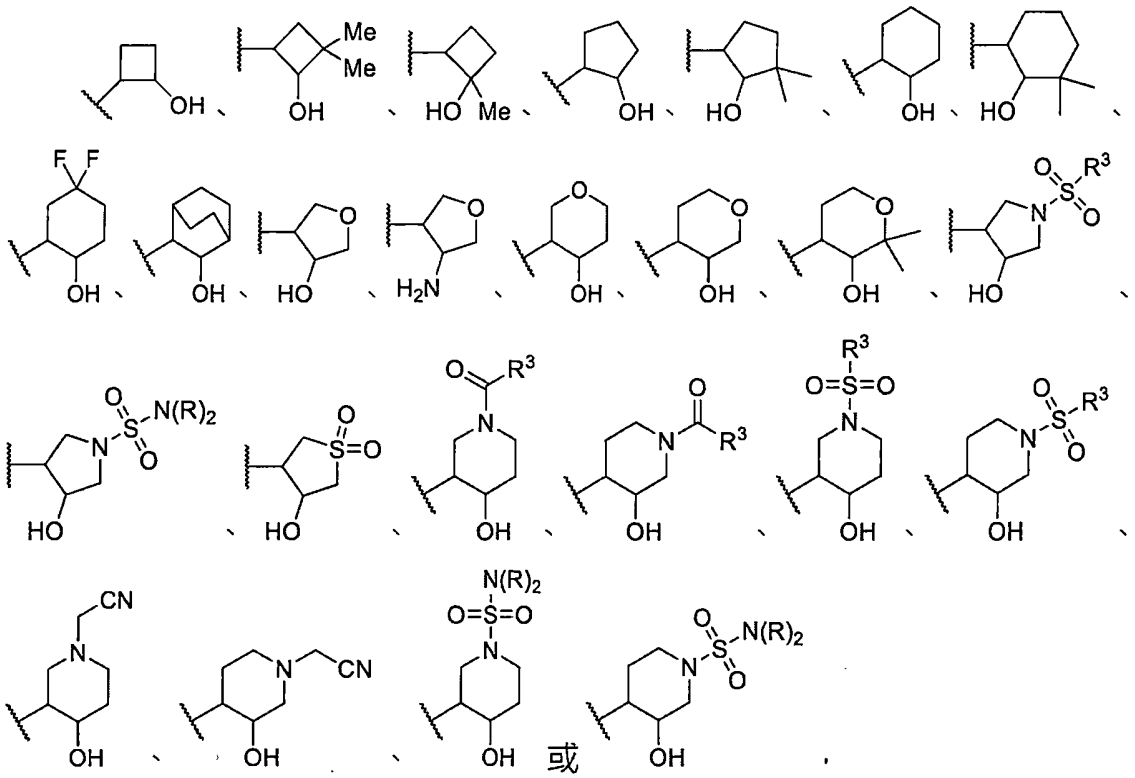
		
(IIa)	**(IIb)**	**(IIc)**
		
(IId)	**(IIe)**	**(IIf)**
		
(IIg)	**(IIh)**	**(IIi)**
		
(IIj)	**(IIk)**	**(III)**
		
(IIm)	**(IIn)**	**(IIo)**

【0037】 **環 A 係選自以下群組(4a) - (4ccc)之一：**

(4a) 環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中 m 為 0、1、2 或 3，R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$，且 R 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

(4b) 環 A 為：



其中

R 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為甲基、乙基或-O-丁基。

(4c) 群組**(4a)**，其中環 A 為 C_{4-6} 環烷基或 4-6 員雜環基。

(4d) 群組**(4a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基。

(4e) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

(4f) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丁基、環戊基或環己基。

(4g) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丁基或環己基。

(4h) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丁基或環戊基。

(4i) 群組**(4b)**，其中環 A 為環戊基或環己基。

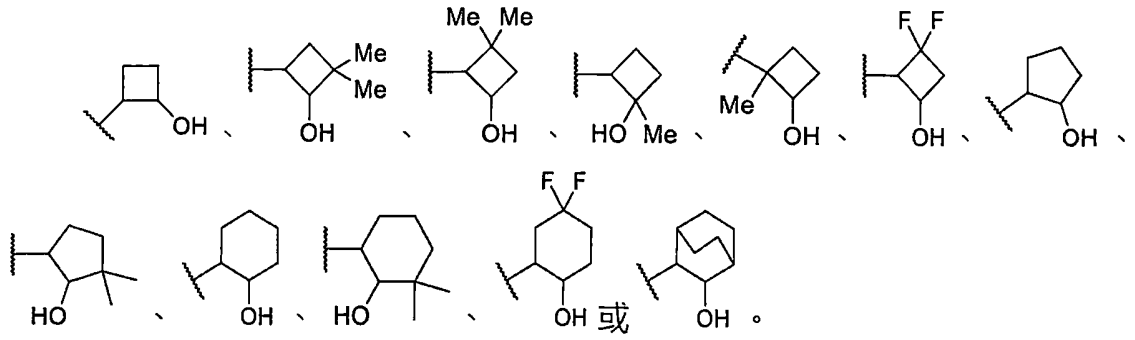
(4j) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丙基。

(4k) 群組**(4b)**，其中環 A 為環丁基。

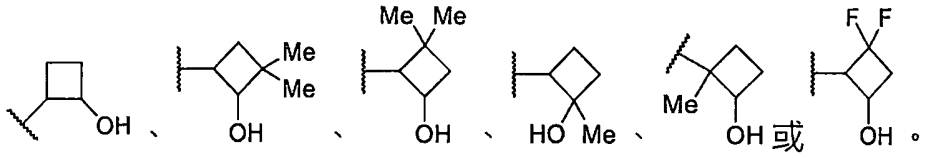
(4l) 群組**(4b)**，其中環 A 為環戊基。

(4m) 群組**(4b)**，其中環 A 為環己基。

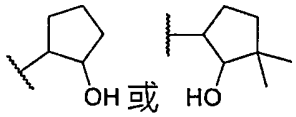
(4n) 環 A 為：



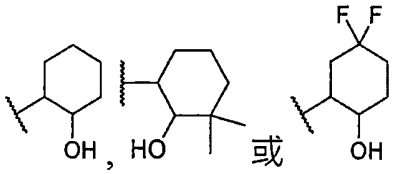
(4o) 環 A 為：



(4p) 環 A 為：



(4q) 環 A 為：



(4r) 群組**(4a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基。

(4s) 群組**(4p)**，其中環 A 為氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基。

(4t) 群組**(4p)**，其中環 A 為氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基。

(4u) 群組**(4p)**，其中環 A 為氮雜環丁烷基或吡咯啶基。

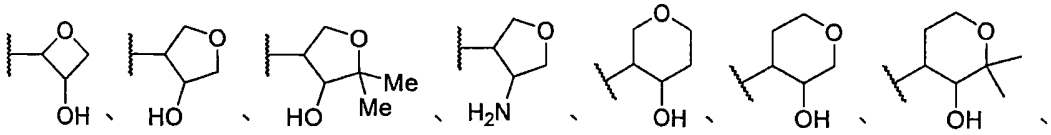
(4v) 群組**(4p)**，其中環 A 為氮雜環丁烷基或哌啶基。

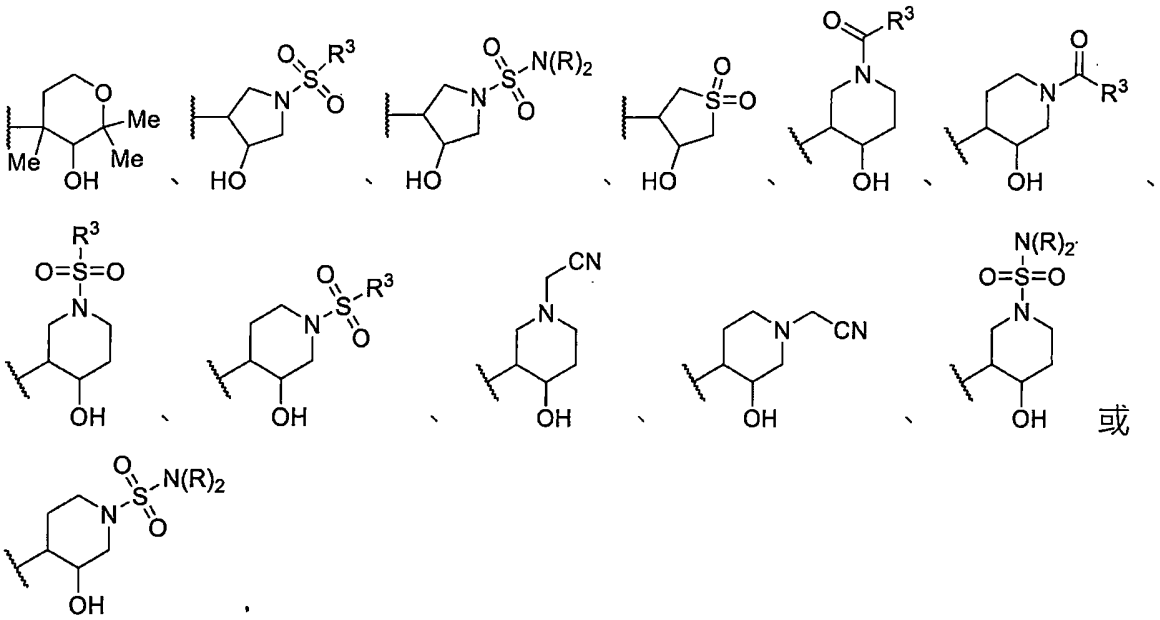
(4w) 群組**(4p)**，其中環 A 為吡咯啶基或哌啶基。

(4x) 群組**(4p)**，其中環 A 為吡咯啶基。

(4y) 群組**(4p)**，其中環 A 為哌啶基。

(4z) 環 A 為：

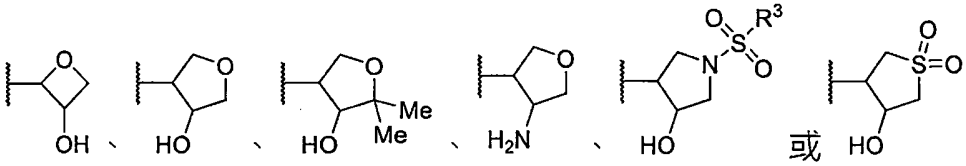




其中

R^3為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

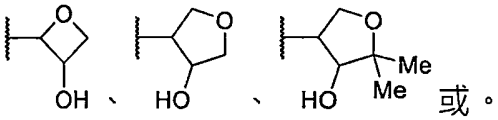
(4aa) 環 A 為：



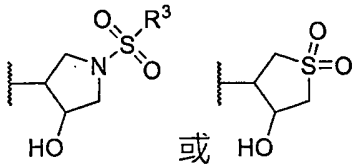
其中

R^3為甲基、乙基、丙基或丁基。

(4bb) 環 A 為：



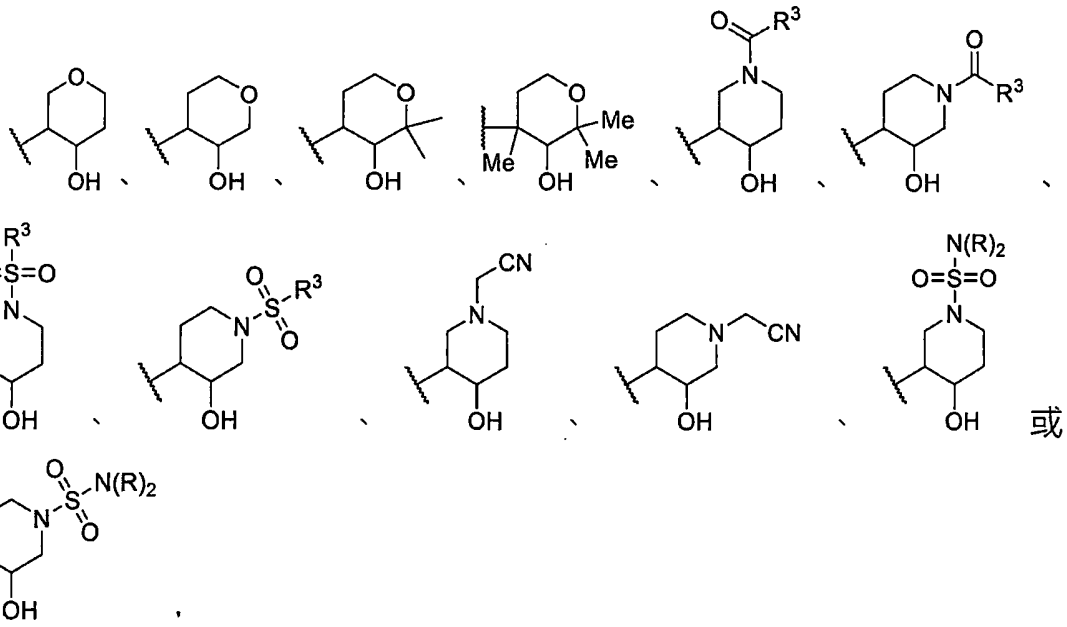
(4cc) 環 A 為：



其中

R^3為甲基、乙基、丙基或丁基。

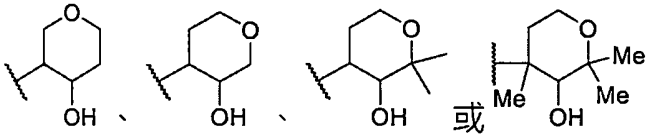
(4dd) 環 A 為：



其中

R^3為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

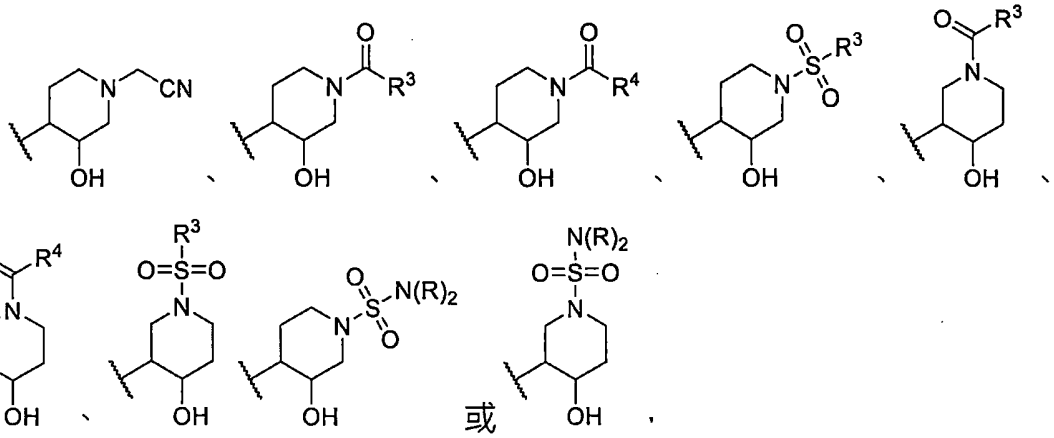
(4ee) 環 A 為：



其中

R^3為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

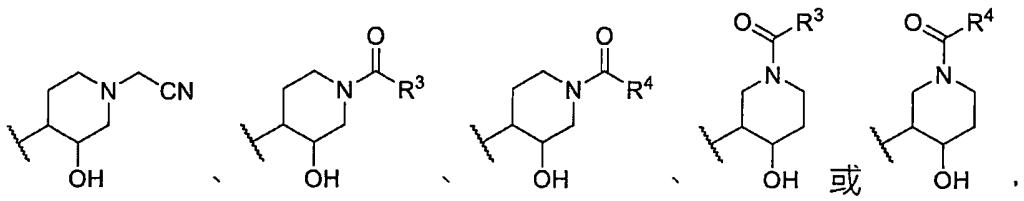
(4ff) 環 A 為：



其中

R^3為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

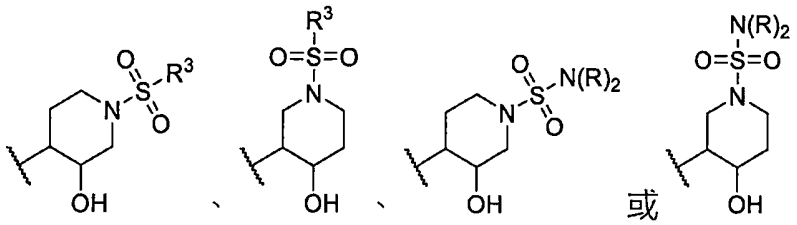
(4gg) 環 A 為：



其中

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

(4hh) 環 A 為：



其中

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

(4ii) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(4jj) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自氯、氟、甲基、-OH、$-S(O)_2$ 乙基、$-S(O)_2NMe_2$ 及 $-S(O)_2NH_2$。

(4kk) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1 或 2，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(4ll) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基及-OR。

(4mm) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自氟、甲基及-OH。

(4nn) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(4oo) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 2，且兩個 R^a 均為甲基。

(4pp) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 2，且兩個 R^a 均為氟。

(4qq) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自甲基及-OH。

(4rr) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(4ss) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(4tt) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2R$。

(4uu) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(4vv) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自甲基及-OH。

(4ww) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

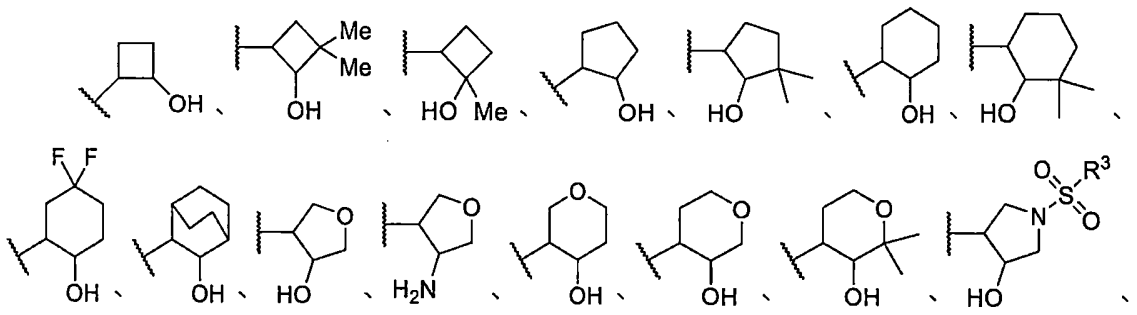
(4xx) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為 C_{1-6} 烷基。

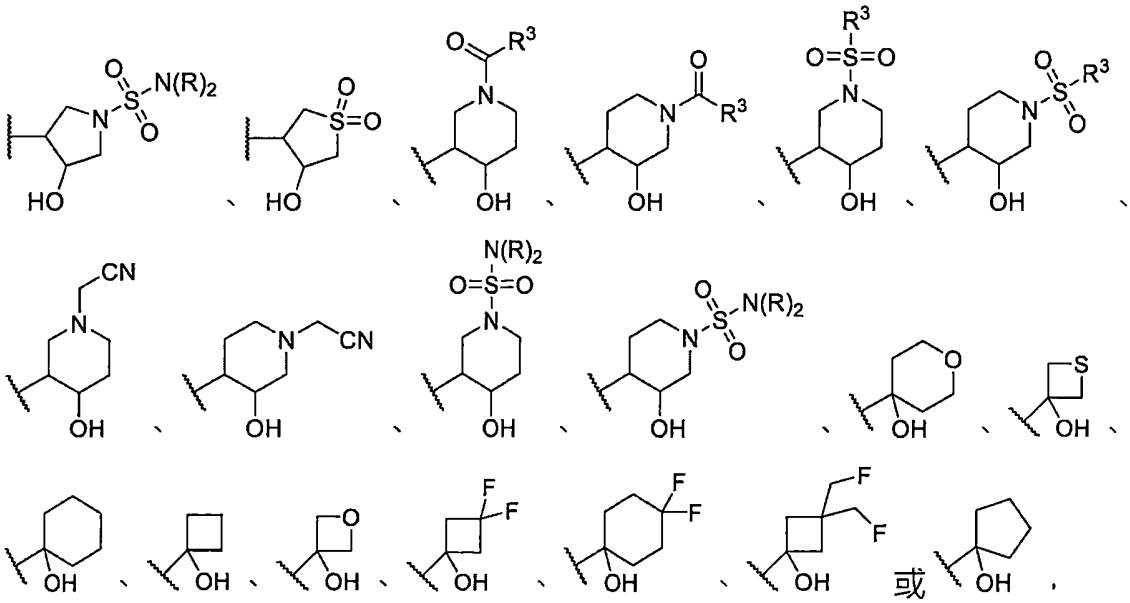
(4yy) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基或乙基。

(4zz) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基。

(4aaa) 群組**(4c) -(4m)**或**(4r) -(4y)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為 -OMe 或-OH。

(4bbb) 環 A 為：



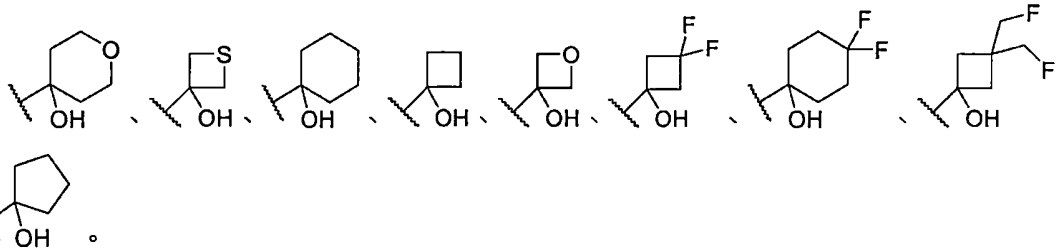


其中

R 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

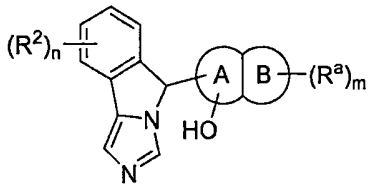
R^3 為甲基、乙基或-O-丁基。

(4ccc) 環 A 為：



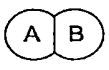
。

【0038】 在另一實施例中，本發明包含式(III)之化合物，



(III)

其中


係由環 A 及環 B 組成之稠合雙環系統；

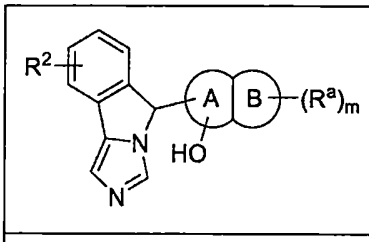
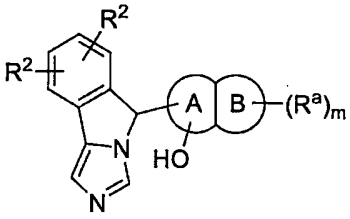
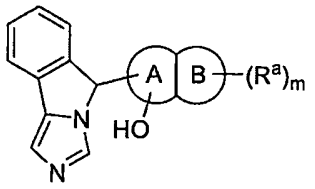
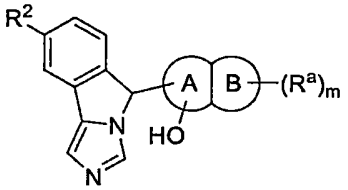
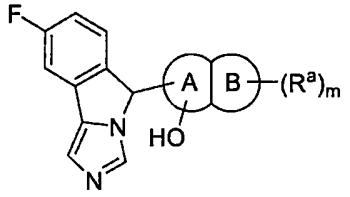
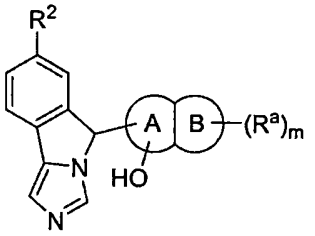
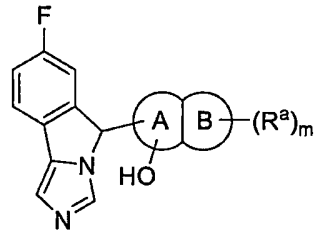
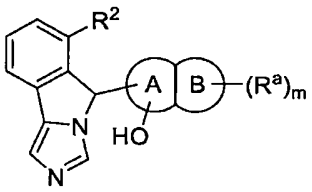
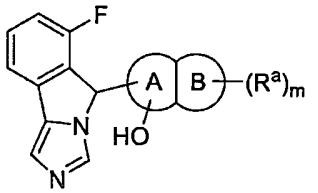
環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

m 為 0、1、2、3 或 4。

【0039】 本發明另外包含式(III)之亞屬，其中所選取代基為一或多個結構式(III)之任何及全部組合，R^2、R^a、m、環 A 及環 B 如本文所定義，包括(但不限於)以下各式：

【0040】 **結構式 I 係式(IIIa) - (IIIi)之一：**

		
(IIIa)	**(IIIb)**	**(IIIc)**
		
(IIId)	**(IIIe)**	**(IIIf)**
		
(IIIg)	**(IIIh)**	**(IIIi)**

【0041】 **環 A/B 係選自以下群組(5a) - (5vv)之一：**

(5a) 環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中 m 為 0、1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5b) 群組**(5a)**，其中環 A 為 C_{5-6} 環烷基，且環 B 為芳基或雜芳基。

(5c) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為芳基或雜芳基。

(5d) 群組**(5a)**，其中環 A 為 C_{5-6} 環烷基，且環 B 為苯基或吡啶基。

(5e) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為苯基或吡啶基。

(5f) 群組**(5a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(5g) 群組**(5a)**，其中環 A 為環丙基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(5h) 群組**(5a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(5i) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(5j) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為芳基或雜芳基。

(5k) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為芳基。

(5l) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為苯基。

(5m) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基，且環 B 為雜芳基。

(5n) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基或環己基，且環 B 為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或嗒嗪基。

(5o) 群組**(5a)**，其中環 A 為環戊基，且環 B 為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或嗒嗪基。

(5p) 群組**(5a)**，其中環 A 為環己基，且環 B 為雜芳基。

(5q) 群組**(5a)**，其中環 A 為環己基，且環 B 為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或嗒嗪基。

(5r) 群組**(5a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(5s) 群組**(5a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為芳基或雜芳基。

(5t) 群組**(5a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為芳基。

(5u) 群組**(5a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為雜芳基。

(5v) 群組**(5a)**，其中環 A 為哌啶基，且環 B 為芳基。

(5w) 群組**(5a)**，其中環 A 為哌啶基，且環 B 為雜芳基。

(5x) 群組**(5b)** -**(5w)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5y) 群組**(5b)** -**(5w)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自甲基、-OH、$-S(O)_2$ 乙基、$-S(O)_2NMe_2$ 及 $-S(O)_2NH_2$。

(5z) 群組**(5b)** -**(5w)**中之任一者，其中 m 為 1 或 2，且 R^a 各自獨立地選

自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5aa) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(5bb) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自甲基及-OH。

(5cc) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(5dd) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自甲基及-OH。

(5ee) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5ff) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5gg) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2R$。

(5hh) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(5ii) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自甲基及-OH。

(5jj) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(5kk) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為 C_{1-6} 烷基。

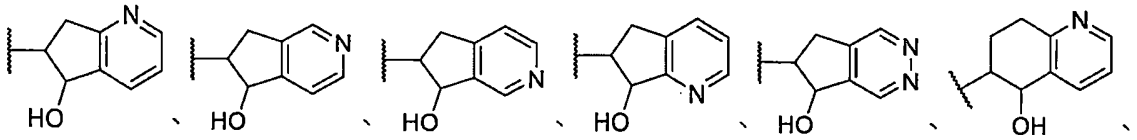
(5ll) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基或乙基。

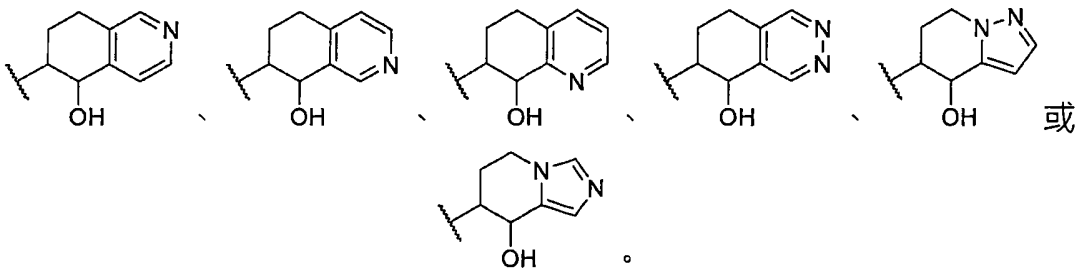
(5mm) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基。

(5nn) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為-OMe 或-OH。

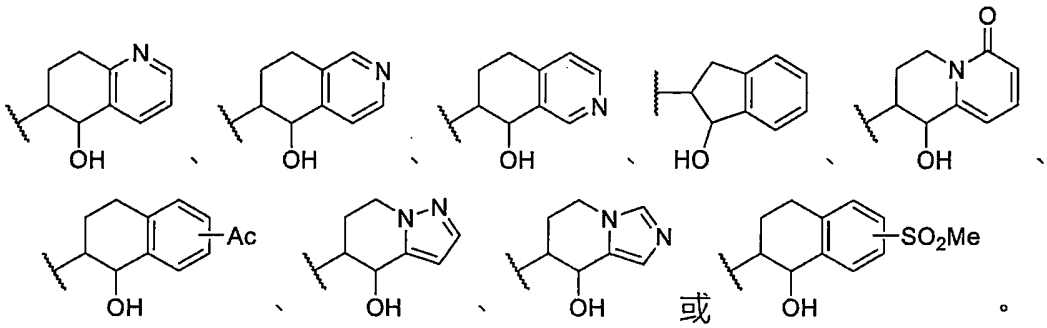
(5oo) 群組**(5b) -(5w)**中之任一者，其中 m 為 0。

(5pp) 環 A 與 B 組合形成：

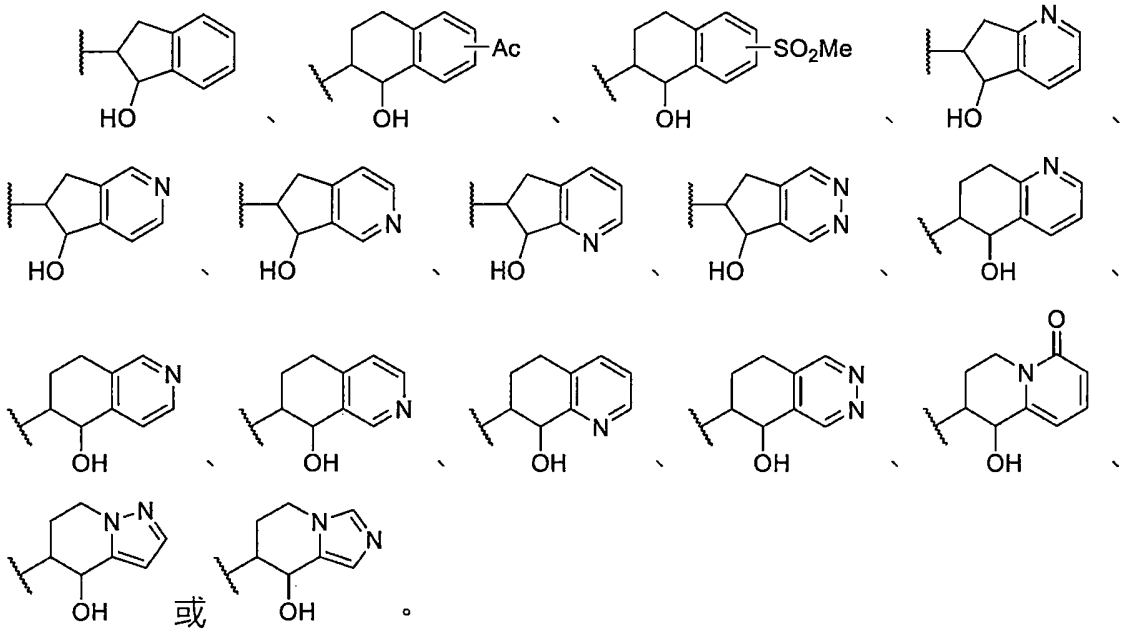




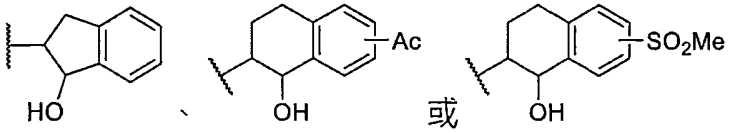
(5qq) 環 A 與 B 組合形成：



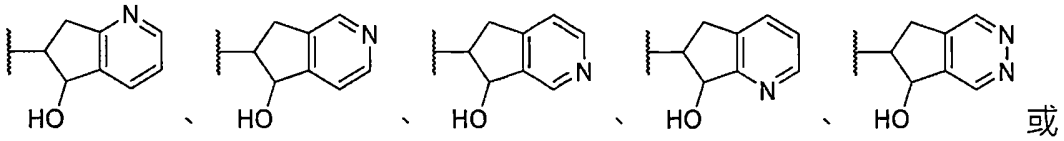
(5rr) 環 A 與 B 組合形成：

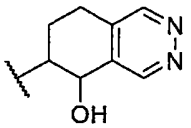


(5ss) 環 A 與 B 組合形成：



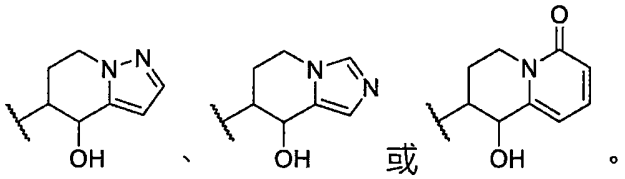
(5tt) 環 A 與 B 組合形成：





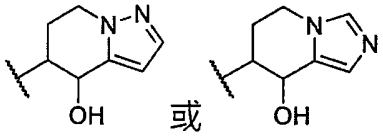
。

(5uu) 環 A 與 B 組合形成：



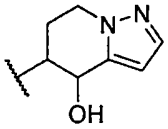
。

(5vv) 環 A 與 B 組合形成：



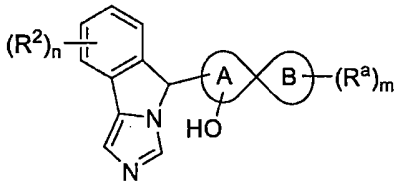
。

(5ww) 環 A 與 B 組合形成：



。

【0042】 在另一實施例中，本發明包含式(IV)之化合物，



(IV)

其中


係由環 A 及環 B 組成之螺環系統，

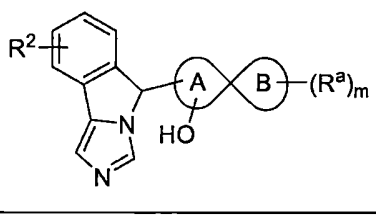
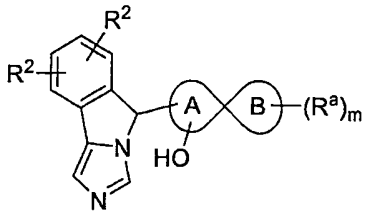
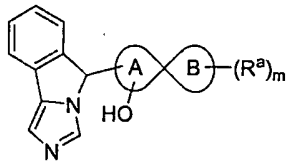
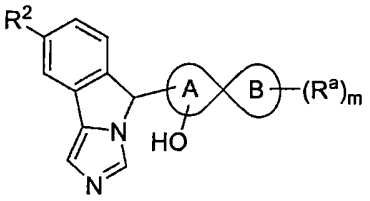
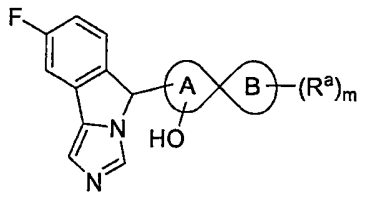
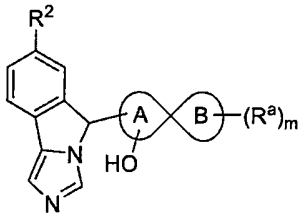
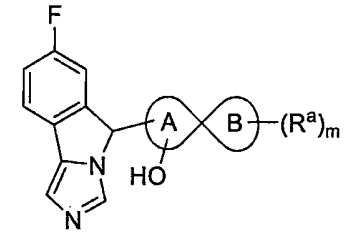
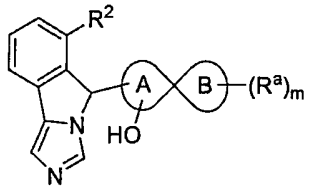
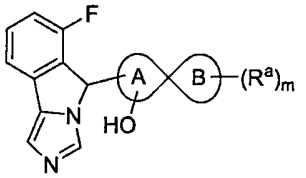
環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為 C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

m 為 0、1、2、3 或 4。

【0043】 本發明另外包含式(IV)之亞屬，其中所選取代基為一或多個結構式(IV)之任何及全部組合，R^2、R^a、m、環 A 及環 B 如本文所定義，包括(但不限於)以下各式：

【0044】 **結構式 I 係式(IVa) - (IVi)之一：**

		
(IVa)	**(IVb)**	**(IVc)**
		
(IVd)	**(IVe)**	**(IVf)**
		
(IVg)	**(IVh)**	**(IVi)**

【0045】 **環 A/B 係選自以下群組(6a) - (6yy)之一：**

(6a) 環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中 m 為 0、1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6b) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{4-5} 環烷基或 4-6 員雜環基，且環 B 為 C_{4-6} 環烷基或 4-6 員雜環基。

(6c) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(6d) 群組**(6a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(6e) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，且環 B 為 C_{3-7} 環烷基。

(6f) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基，且環 B 為 3-7 員雜環基。

(6g) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基。

(6h) 群組**(6a)**，其中環 A 為 C_{3-8} 環烷基，且環 B 為 3-7 員雜環基。

(6i) 群組**(6a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基。

(6j) 群組**(6a)**，其中環 A 為 3-7 員雜環基，且環 B 為 3-7 員雜環基。

(6k) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基。

(6l) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 C_{3-8} 環烷基。

(6m) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為環丁基。

(6n) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 3-7 員雜環基。

(6o) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 4-6 員雜環基。

(6p) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 4 員雜環基。

(6q) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 5 員雜環基。

(6r) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為 6 員雜環基。

(6s) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基或四氫哌喃基。

(6t) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或四氫哌喃基。

(6u) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為氮雜環丁烷基或氧雜環丁烷基。

(6v) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為哌啶基或四氫哌喃基。

(6w) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為氮雜環丁烷基或哌啶基。

(6x) 群組**(6a)**，其中環 A 為環丁基，且環 B 為氧雜環丁烷基或四氫哌喃基。

(6y) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6z) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1、2 或 3，且 R^a 各自獨立地選自氯、氟、甲基、-OH、$-S(O)_2$ 乙基、$-S(O)_2NMe_2$ 及 $-S(O)_2NH_2$。

(6aa) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1 或 2，且 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6bb) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自

鹵素、C_{1-6}烷基及-OR。

(6cc) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 3，且 R^a 各自獨立地選自氟、甲基及-OH。

(6dd) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(6ee) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 2，且 R^a 各自獨立地選自甲基及-OH。

(6ff) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 2，且兩個 R^a 均為甲基。

(6gg) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 2，且兩個 R^a 均為氟。

(6hh) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6ii) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6jj) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及 $-S(O)_2R$。

(6kk) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基及-OR。

(6ll) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自甲基及-OH。

(6mm) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 係選自 C_{1-6} 烷基、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

(6nn) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為 C_{1-6} 烷基。

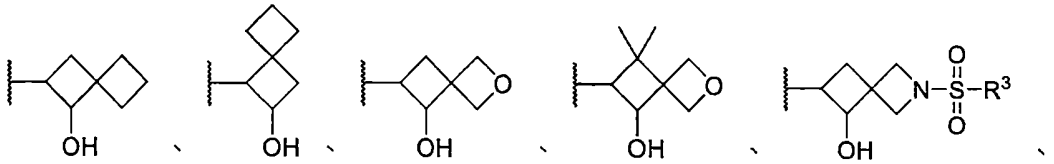
(6oo) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基或乙基。

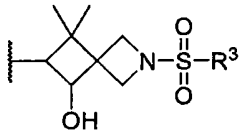
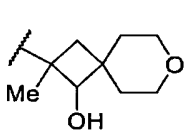
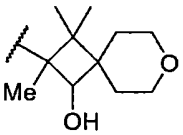
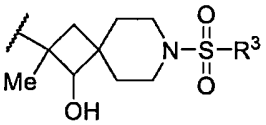
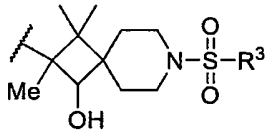
(6pp) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為甲基。

(6qq) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 1，且 R^a 為-OMe 或-OH。

(6rr) 群組**(6b) -(6x)**中之任一者，其中 m 為 0。

(6ss) 環 A 與 B 組合形成：

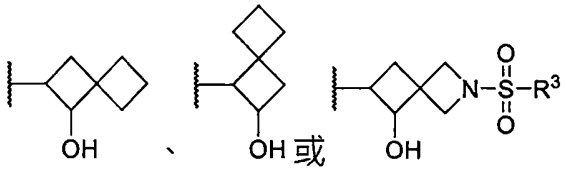



、

、

、

或

，

其中

R^3為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

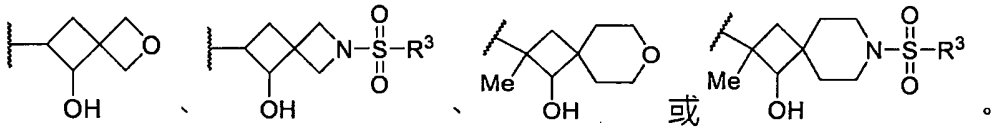
(6tt) 環 A 與 B 組合形成：


，

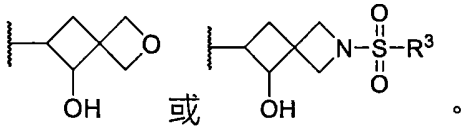
其中

R^3為-O-丁基。

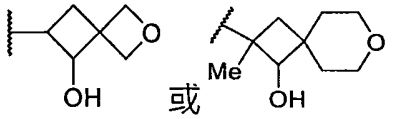
(6uu) 環 A 與 B 組合形成：


。

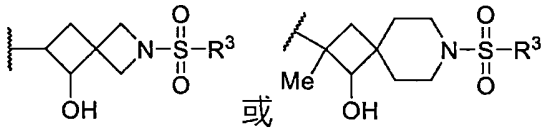
(6vv) 環 A 與 B 組合形成：


。

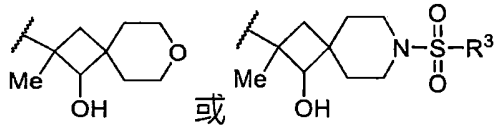
(6ww) 環 A 與 B 組合形成：


。

(6xx) 環 A 與 B 組合形成：


。

(6yy) 環 A 與 B 組合形成：


。

【0046】 本發明此態樣之特定實施例包括具有式(II)、(IIa) – (IIi)、(III)、(IIIa) – (IIIi)、(IV)及(IVa) – (IVi)中之任一種之化合物，其各自如以下各列中所定義，其中每一條目係如以上所定義之群組編號(例如(2r)係指 R^2 為氟)，「X」指示該變數係由實施例中之另一基團定義(例如，在以下實施例**(2)-X**中，環 A 在式(X)中定義)且虛線「-」指示該變數係如關於式(I) – (IVi)所定義或根據適用變數定義**(1a)-(6xx)**中任一種定義[例如，當關於 $\mathbf{R^2}$ 之條目為虛線時，其可如關於式(II) – (IVi)所定義，或為定義**(2a)-(2t)**中之任一種]：

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-1	(IIa)	(2a)	(4a)
(2)-2	(IIa)	(2b)	(4b)
(2)-3	(IIa)	(2f)	(4c)
(2)-4	(IIa)	(2h)	(4d)
(2)-5	(IIa)	(2k)	(4n)
(2)-6	(IIa)	(2n)	(4r)
(2)-7	(IIa)	(2s)	(4z)
(2)-8	(IIa)	(2t)	(4dd)
(2)-9	(IIa)	(2a)	(4ff)
(2)-10	(IIa)	(2b)	(4kk)
(2)-11	(IIa)	(2f)	(4b)
(2)-12	(IIa)	(2h)	(4c)
(2)-13	(IIa)	(2k)	(4d)
(2)-14	(IIa)	(2n)	(4n)
(2)-15	(IIa)	(2s)	(4r)
(2)-16	(IIa)	(2a)	(4a)
(2)-17	(IIa)	(2b)	(4b)
(2)-18	(IIa)	(2b)	(4c)
(2)-19	(IIa)	(2f)	(4d)
(2)-20	(IIa)	(2h)	(4n)
(2)-21	(IIb)	(2k)	(4r)
(2)-22	(IIb)	(2s)	(4z)
(2)-23	(IIb)	(2t)	(4dd)
(2)-24	(IIb)	(2a)	(4ff)
(2)-25	(IIb)	(2a)	(4kk)
(2)-26	(IIb)	(2b)	(4n)
(2)-27	(IIb)	(2f)	(4r)
(2)-28	(IIb)	(2h)	(4n)
(2)-29	(IIb)	(2k)	(4r)
(2)-30	(IIb)	(2a)	(4a)
(2)-31	(IIb)	(2b)	(4b)
(2)-32	(IIb)	(2t)	(4c)
(2)-33	(IIb)	(2a)	(4d)
(2)-34	(IIb)	(2s)	(4n)
(2)-35	(IIb)	(2t)	(4r)
(2)-36	(IIb)	(2a)	(4z)
(2)-37	(IIb)	(2b)	(4dd)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-38	(IIb)	(2f)	(4ff)
(2)-39	(IIb)	(2s)	(4kk)
(2)-40	(IIb)	(2t)	(4c)
(2)-41	(IIc)	X	(4d)
(2)-42	(IIc)	X	(4n)
(2)-43	(IIc)	X	(4r)
(2)-44	(IIc)	X	(4z)
(2)-45	(IIc)	X	(4dd)
(2)-46	(IIc)	X	(4ff)
(2)-47	(IIc)	X	(4kk)
(2)-48	(IIc)	X	(4b)
(2)-49	(IIc)	X	(4c)
(2)-50	(IIc)	X	(4d)
(2)-51	(IIc)	X	(4r)
(2)-52	(IIc)	X	(4b)
(2)-53	(IIc)	X	(4c)
(2)-54	(IIc)	X	(4d)
(2)-55	(IIc)	X	(4c)
(2)-56	(IIc)	X	(4d)
(2)-57	(IIc)	X	(4n)
(2)-58	(IIc)	X	(4r)
(2)-59	(IIc)	X	(4z)
(2)-60	(IIc)	X	(4dd)
(2)-61	(IId)	(2a)	(4ff)
(2)-62	(IId)	(2b)	(4kk)
(2)-63	(IId)	(2f)	(4n)
(2)-64	(IId)	(2h)	(4r)
(2)-65	(IId)	(2k)	(4b)
(2)-66	(IId)	(2n)	(4c)
(2)-67	(IId)	(2s)	(4d)
(2)-68	(IId)	(2t)	(4n)
(2)-69	(IId)	(2a)	(4r)
(2)-70	(IId)	(2b)	(4b)
(2)-71	(IId)	(2f)	(4c)
(2)-72	(IId)	(2h)	(4d)
(2)-73	(IId)	(2k)	(4c)
(2)-74	(IId)	(2n)	(4d)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-75	(IId)	(2s)	(4n)
(2)-76	(IId)	(2a)	(4r)
(2)-77	(IId)	(2b)	(4z)
(2)-78	(IId)	(2b)	(4dd)
(2)-79	(IId)	(2f)	(4ff)
(2)-80	(IId)	(2h)	(4b)
(2)-81	(IIe)	X	(4c)
(2)-82	(IIe)	X	(4d)
(2)-83	(IIe)	X	(4n)
(2)-84	(IIe)	X	(4r)
(2)-85	(IIe)	X	(4b)
(2)-86	(IIe)	X	(4c)
(2)-87	(IIe)	X	(4d)
(2)-88	(IIe)	X	(4n)
(2)-89	(IIe)	X	(4r)
(2)-90	(IIe)	X	(4z)
(2)-91	(IIe)	X	(4a)
(2)-92	(IIe)	X	(4b)
(2)-93	(IIe)	X	(4c)
(2)-94	(IIe)	X	(4d)
(2)-95	(IIe)	X	(4n)
(2)-96	(IIe)	X	(4r)
(2)-97	(IIe)	X	(4z)
(2)-98	(IIe)	X	(4dd)
(2)-99	(IIe)	X	(4ff)
(2)-100	(IIe)	X	(4kk)
(2)-101	(IIIa)	(2a)	(5a)
(2)-102	(IIIa)	(2b)	(5b)
(2)-103	(IIIa)	(2f)	(5c)
(2)-104	(IIIa)	(2h)	(5i)
(2)-105	(IIIa)	(2k)	(5r)
(2)-106	(IIIa)	(2n)	(5p)
(2)-107	(IIIa)	(2s)	(5x)
(2)-108	(IIIa)	(2t)	(5gg)
(2)-109	(IIIa)	(2a)	(5oo)
(2)-110	(IIIa)	(2b)	(5b)
(2)-111	(IIIa)	(2f)	(5c)
(2)-112	(IIIa)	(2h)	(5i)
(2)-113	(IIIa)	(2k)	(5r)
(2)-114	(IIIa)	(2n)	(5x)
(2)-115	(IIIa)	(2s)	(5gg)
(2)-116	(IIIa)	(2a)	(5oo)
(2)-117	(IIIa)	(2b)	(5c)
(2)-118	(IIIa)	(2b)	(5i)
(2)-119	(IIIa)	(2f)	(5r)
(2)-120	(IIIa)	(2h)	(5gg)
(2)-121	(IIIb)	(2k)	(5oo)
(2)-122	(IIIb)	(2s)	(5b)
(2)-123	(IIIb)	(2t)	(5c)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-124	(IIIb)	(2a)	(5i)
(2)-125	(IIIb)	(2a)	(5r)
(2)-126	(IIIb)	(2b)	(5p)
(2)-127	(IIIb)	(2f)	(5x)
(2)-128	(IIIb)	(2h)	(5gg)
(2)-129	(IIIb)	(2k)	(5oo)
(2)-130	(IIIb)	(2a)	(5x)
(2)-131	(IIIb)	(2b)	(5gg)
(2)-132	(IIIb)	(2t)	(5oo)
(2)-133	(IIIb)	(2a)	(5vv)
(2)-134	(IIIb)	(2s)	(5x)
(2)-135	(IIIb)	(2t)	(5a)
(2)-136	(IIIb)	(2a)	(5b)
(2)-137	(IIIb)	(2b)	(5c)
(2)-138	(IIIb)	(2f)	(5i)
(2)-139	(IIIb)	(2s)	(5r)
(2)-140	(IIIb)	(2t)	(5ww)
(2)-141	(IIIc)	X	(5x)
(2)-142	(IIIc)	X	(5gg)
(2)-143	(IIIc)	X	(5oo)
(2)-144	(IIIc)	X	(5c)
(2)-145	(IIIc)	X	(5i)
(2)-146	(IIIc)	X	(5r)
(2)-147	(IIIc)	X	(5oo)
(2)-148	(IIIc)	X	(5c)
(2)-149	(IIIc)	X	(5i)
(2)-150	(IIIc)	X	(5r)
(2)-151	(IIIc)	X	(5p)
(2)-152	(IIIc)	X	(5x)
(2)-153	(IIIc)	X	(5gg)
(2)-154	(IIIc)	X	(5oo)
(2)-155	(IIIc)	X	(5b)
(2)-156	(IIIc)	X	(5c)
(2)-157	(IIIc)	X	(5i)
(2)-158	(IIIc)	X	(5r)
(2)-159	(IIIc)	X	(5vv)
(2)-160	(IIIc)	X	(5ww)
(2)-161	(IIId)	(2a)	(5gg)
(2)-162	(IIId)	(2b)	(5oo)
(2)-163	(IIId)	(2f)	(5c)
(2)-164	(IIId)	(2h)	(5i)
(2)-165	(IIId)	(2k)	(5r)
(2)-166	(IIId)	(2n)	(5gg)
(2)-167	(IIId)	(2s)	(5oo)
(2)-168	(IIId)	(2t)	(5c)
(2)-169	(IIId)	(2a)	(5i)
(2)-170	(IIId)	(2b)	(5r)
(2)-171	(IIId)	(2f)	(5p)
(2)-172	(IIId)	(2h)	(5x)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-173	(IIId)	(2k)	(5gg)
(2)-174	(IIId)	(2n)	(5oo)
(2)-175	(IIId)	(2s)	(5c)
(2)-176	(IIId)	(2a)	(5i)
(2)-177	(IIId)	(2b)	(5r)
(2)-178	(IIId)	(2b)	(5a)
(2)-179	(IIId)	(2f)	(5b)
(2)-180	(IIId)	(2h)	(5c)
(2)-181	(IIIe)	X	(5i)
(2)-182	(IIIe)	X	(5r)
(2)-183	(IIIe)	X	(5p)
(2)-184	(IIIe)	X	(5x)
(2)-185	(IIIe)	X	(5gg)
(2)-186	(IIIe)	X	(5oo)
(2)-187	(IIIe)	X	(5c)
(2)-188	(IIIe)	X	(5i)
(2)-189	(IIIe)	X	(5r)
(2)-190	(IIIe)	X	(5c)
(2)-191	(IIIe)	X	(5i)
(2)-192	(IIIe)	X	(5r)
(2)-193	(IIIe)	X	(5b)
(2)-194	(IIIe)	X	(5c)
(2)-195	(IIIe)	X	(5i)
(2)-196	(IIIe)	X	(5r)
(2)-197	(IIIe)	X	(5vv)
(2)-198	(IIIe)	X	(5ww)
(2)-199	(IIIe)	X	(5gg)
(2)-200	(IIIe)	X	(5oo)
(2)-201	(IVa)	(2a)	(6a)
(2)-202	(IVa)	(2b)	(6b)
(2)-203	(IVa)	(2f)	(6c)
(2)-204	(IVa)	(2h)	(6g)
(2)-205	(IVa)	(2k)	(6k)
(2)-206	(IVa)	(2n)	(6m)
(2)-207	(IVa)	(2s)	(6u)
(2)-208	(IVa)	(2t)	(6ss)
(2)-209	(IVa)	(2a)	(6tt)
(2)-210	(IVa)	(2b)	(6b)
(2)-211	(IVa)	(2f)	(6c)
(2)-212	(IVa)	(2h)	(6g)
(2)-213	(IVa)	(2k)	(6c)
(2)-214	(IVa)	(2n)	(6g)
(2)-215	(IVa)	(2s)	(6ss)
(2)-216	(IVa)	(2a)	(6tt)
(2)-217	(IVa)	(2b)	(6b)
(2)-218	(IVa)	(2b)	(6m)
(2)-219	(IVa)	(2f)	(6u)
(2)-220	(IVa)	(2h)	(6ss)
(2)-221	(IVb)	(2k)	(6tt)

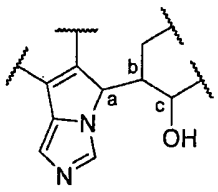
	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-222	(IVb)	(2s)	(6b)
(2)-223	(IVb)	(2t)	(6g)
(2)-224	(IVb)	(2a)	(6a)
(2)-225	(IVb)	(2a)	(6b)
(2)-226	(IVb)	(2b)	(6c)
(2)-227	(IVb)	(2f)	(6g)
(2)-228	(IVb)	(2h)	(6k)
(2)-229	(IVb)	(2k)	(6m)
(2)-230	(IVb)	(2a)	(6u)
(2)-231	(IVb)	(2b)	(6ss)
(2)-232	(IVb)	(2t)	(6tt)
(2)-233	(IVb)	(2a)	(6b)
(2)-234	(IVb)	(2s)	(6c)
(2)-235	(IVb)	(2t)	(6g)
(2)-236	(IVb)	(2a)	(6k)
(2)-237	(IVb)	(2b)	(6m)
(2)-238	(IVb)	(2f)	(6u)
(2)-239	(IVb)	(2s)	(6ss)
(2)-240	(IVb)	(2t)	(6tt)
(2)-241	(IVc)	X	(6b)
(2)-242	(IVc)	X	(6c)
(2)-243	(IVc)	X	(6g)
(2)-244	(IVc)	X	(6ss)
(2)-245	(IVc)	X	(6tt)
(2)-246	(IVc)	X	(6b)
(2)-247	(IVc)	X	(6m)
(2)-248	(IVc)	X	(6u)
(2)-249	(IVc)	X	(6a)
(2)-250	(IVc)	X	(6b)
(2)-251	(IVc)	X	(6c)
(2)-252	(IVc)	X	(6g)
(2)-253	(IVc)	X	(6k)
(2)-254	(IVc)	X	(6m)
(2)-255	(IVc)	X	(6u)
(2)-256	(IVc)	X	(6ss)
(2)-257	(IVc)	X	(6tt)
(2)-258	(IVc)	X	(6ss)
(2)-259	(IVc)	X	(6tt)
(2)-260	(IVc)	X	(6b)
(2)-261	(IVd)	(2a)	(6u)
(2)-262	(IVd)	(2b)	(6a)
(2)-263	(IVd)	(2f)	(6b)
(2)-264	(IVd)	(2h)	(6c)
(2)-265	(IVd)	(2k)	(6g)
(2)-266	(IVd)	(2n)	(6k)
(2)-267	(IVd)	(2s)	(6m)
(2)-268	(IVd)	(2t)	(6u)
(2)-269	(IVd)	(2a)	(6ss)
(2)-270	(IVd)	(2b)	(6tt)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-271	(IVd)	(2f)	(6ss)
(2)-272	(IVd)	(2h)	(6tt)
(2)-273	(IVd)	(2k)	(6b)
(2)-274	(IVd)	(2n)	(6k)
(2)-275	(IVd)	(2s)	(6m)
(2)-276	(IVd)	(2a)	(6u)
(2)-277	(IVd)	(2b)	(6ss)
(2)-278	(IVd)	(2b)	(6tt)
(2)-279	(IVd)	(2f)	(6b)
(2)-280	(IVd)	(2h)	(6g)
(2)-281	(IVe)	X	(6ss)
(2)-282	(IVe)	X	(6tt)
(2)-283	(IVe)	X	(6b)
(2)-284	(IVe)	X	(6c)
(2)-285	(IVe)	X	(6g)
(2)-286	(IVe)	X	(6k)
(2)-287	(IVe)	X	(6m)
(2)-288	(IVe)	X	(6u)
(2)-289	(IVe)	X	(6ss)
(2)-290	(IVe)	X	(6tt)
(2)-291	(IVe)	X	(6k)
(2)-292	(IVe)	X	(6m)
(2)-293	(IVe)	X	(6u)
(2)-294	(IVe)	X	(6b)
(2)-295	(IVe)	X	(6c)
(2)-296	(IVe)	X	(6g)
(2)-297	(IVe)	X	(6k)
(2)-298	(IVe)	X	(6m)
(2)-299	(IVe)	X	(6u)
(2)-300	(IVe)	X	(6ss)
(2)-301	(IIj)	X	(4a)
(2)-302	(IIj)	X	(4c)
(2)-303	(IIj)	X	(4f)
(2)-304	(IIj)	X	(4g)
(2)-305	(IIj)	X	(4k)
(2)-306	(IIj)	X	(4l)
(2)-307	(IIj)	X	(4m)
(2)-308	(IIj)	X	(4bbb)
(2)-309	(IIj)	X	(4ccc)
(2)-310	(IIk)	X	(4a)
(2)-311	(IIk)	X	(4c)
(2)-312	(IIk)	X	(4f)
(2)-313	(IIk)	X	(4g)
(2)-314	(IIk)	X	(4k)
(2)-315	(IIk)	X	(4l)
(2)-316	(IIk)	X	(4m)
(2)-317	(IIk)	X	(4bbb)
(2)-318	(IIk)	X	(4ccc)
(2)-319	(III)	X	(4a)

	(I)	R^2	A 或 A/B
(2)-320	(III)	X	(4c)
(2)-321	(III)	X	(4f)
(2)-322	(III)	X	(4g)
(2)-323	(III)	X	(4k)
(2)-324	(III)	X	(4l)
(2)-325	(III)	X	(4m)
(2)-326	(III)	X	(4bbb)
(2)-327	(III)	X	(4ccc)
(2)-328	(IIm)	X	(4a)
(2)-329	(IIm)	X	(4c)
(2)-330	(IIm)	X	(4f)
(2)-331	(IIm)	X	(4g)
(2)-332	(IIm)	X	(4k)
(2)-333	(IIm)	X	(4l)
(2)-334	(IIm)	X	(4m)
(2)-335	(IIm)	X	(4bbb)
(2)-336	(IIm)	X	(4ccc)
(2)-337	(IIn)	X	(4a)
(2)-338	(IIn)	X	(4c)
(2)-339	(IIn)	X	(4f)
(2)-340	(IIn)	X	(4g)
(2)-341	(IIn)	X	(4k)
(2)-342	(IIn)	X	(4l)
(2)-343	(IIn)	X	(4m)
(2)-344	(IIn)	X	(4bbb)
(2)-345	(IIn)	X	(4ccc)
(2)-346	(IIo)	X	(4a)
(2)-347	(IIo)	X	(4c)
(2)-348	(IIo)	X	(4f)
(2)-349	(IIo)	X	(4g)
(2)-350	(IIo)	X	(4k)
(2)-351	(IIo)	X	(4l)
(2)-352	(IIo)	X	(4m)
(2)-353	(IIo)	X	(4bbb)
(2)-354	(IIo)	X	(4ccc)

【0047】 本發明另外包含式(I)之亞屬，其中式(I)、(Ia) - (Ii)、(II)、(IIa) - (IIi)、(III)、(IIIa) - (IIIi)、(IV)或(IVa) - (IVi)中之任一結構具有以下構形 **1 -27** 中之任一者之立體異構體構形，其中每一立體異構碳原子之立體化學係指定為外消旋(「-」) 「*S*」或「*R*」:

【0048】 **結構式 I 係立體異構體構形(1) - (27)之一：**



構形	a	b	c
1	*S*	-	-
2	*R*	-	-
3	-	*S*	-
4	-	*R*	-
5	-	-	*S*
6	-	-	*R*
7	*S*	*S*	-
8	*S*	*R*	-
9	*R*	*S*	-
10	*R*	*R*	-
11	-	*S*	*S*
12	-	*S*	*R*
13	-	*R*	*S*
14	-	*R*	*R*
15	*S*	-	*S*
16	*S*	-	*R*
17	*R*	-	*S*
18	*R*	-	*R*
19	*S*	*S*	*S*
20	*S*	*S*	*R*
21	*S*	*R*	*S*
22	*S*	*R*	*R*
23	*R*	*S*	*S*
24	*R*	*S*	*R*
25	*R*	*R*	*S*
26	*R*	*R*	*R*
27	-	-	-

【0049】 在一個實施例中，本揭示內容之化合物在以上標為「a」之位置處呈 S 立體構形。舉例而言，該等化合物具有構形 1、7、8、15、16 或 19-22 之立體構形。

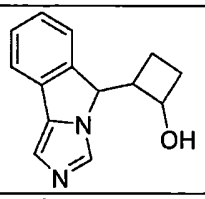
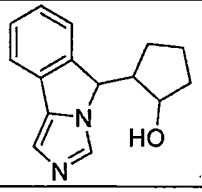
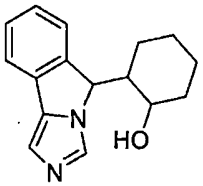
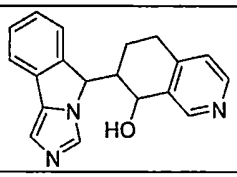
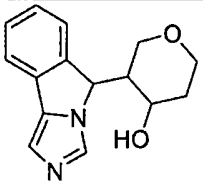
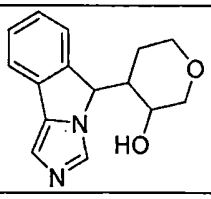
【0050】 在另一實施例中，本揭示內容之化合物在以上標為「a」之位置處呈 *R* 立體構形。舉例而言，該等化合物具有構形 2、9、10、17、18 或 23-26 之立體構形。

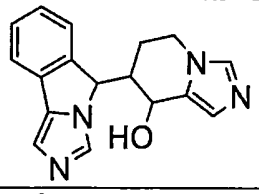
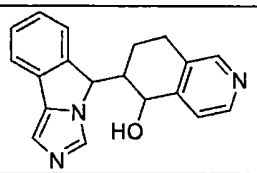
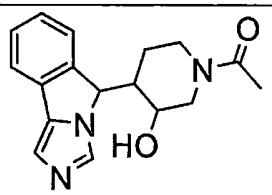
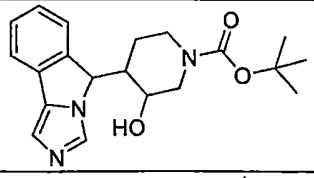
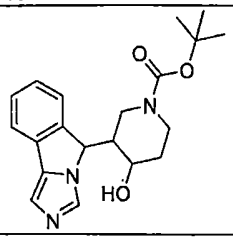
【0051】 在一個實施例中，本揭示內容之化合物係呈構形 20 之立體構形。

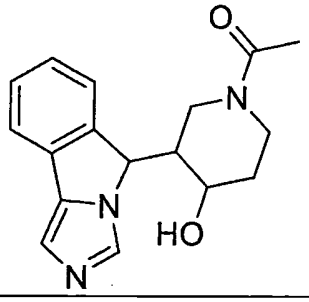
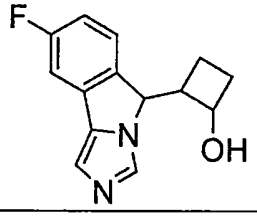
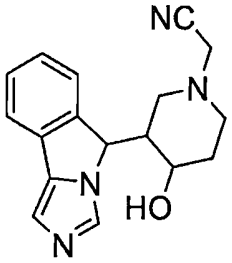
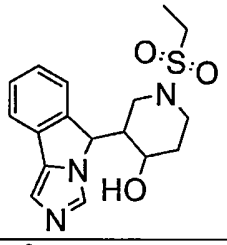
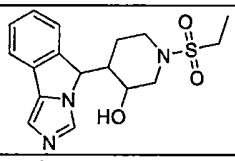
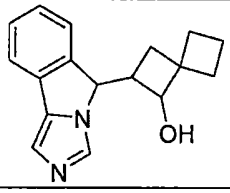
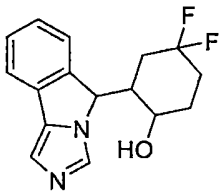
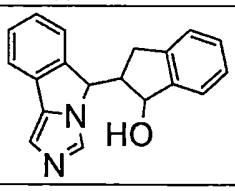
【0052】 在另一實施例中，本揭示內容之化合物係呈構形 19 之立體構形。

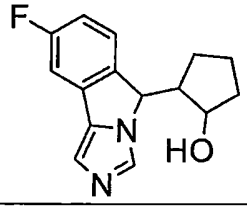
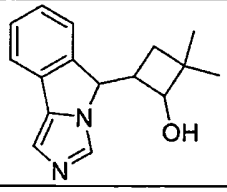
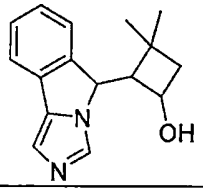
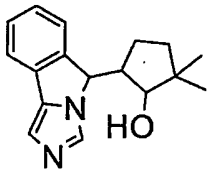
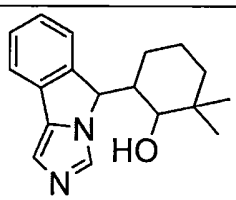
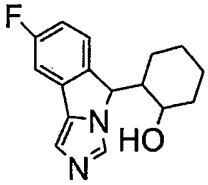
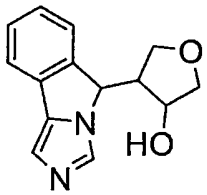
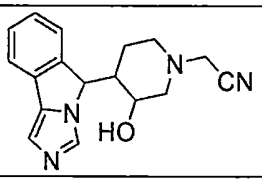
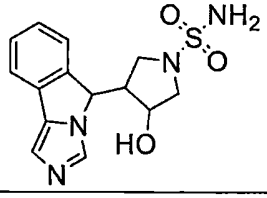
【0053】 在另一實施例中，R 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。在其它實施例中，R 獨立地為氫、甲基、乙基或三氟甲基。

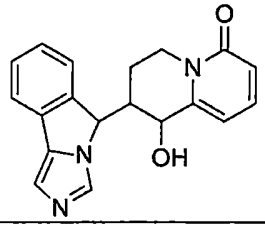
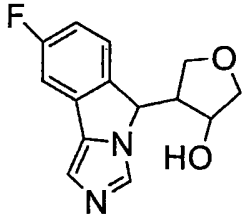
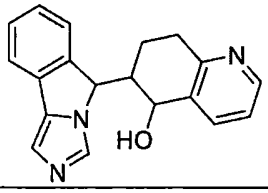
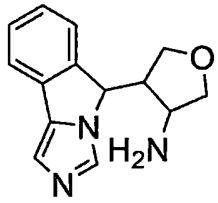
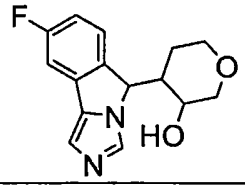
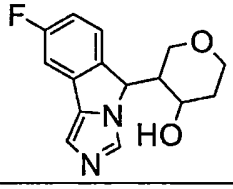
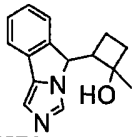
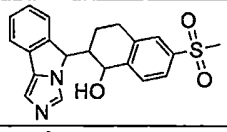
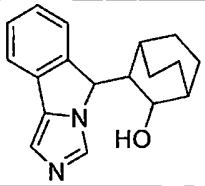
【0054】 在另一態樣中，本揭示內容提供以下化合物：

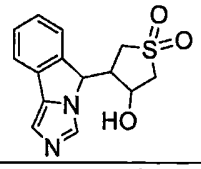
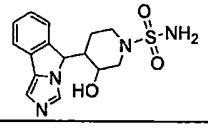
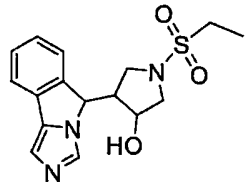
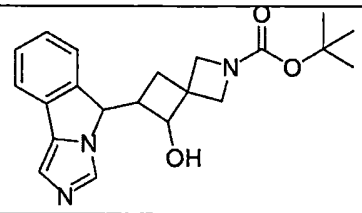
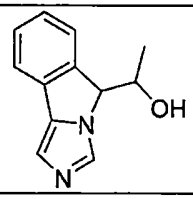
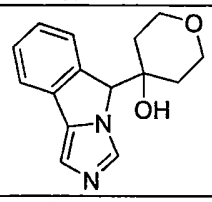
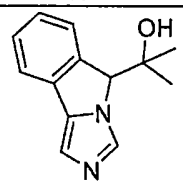
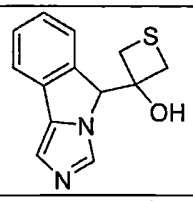
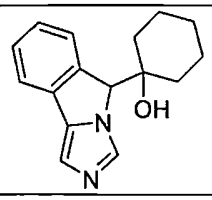
編號	結構
1	
2	
3	
4	
5	
6	

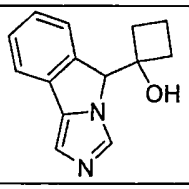
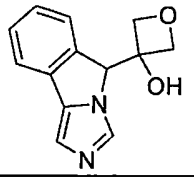
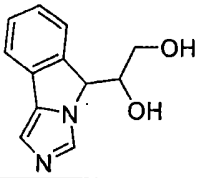
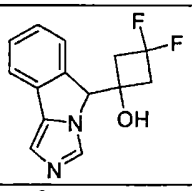
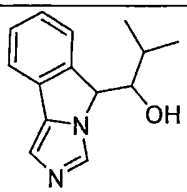
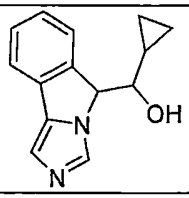
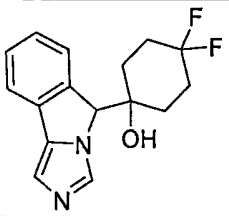
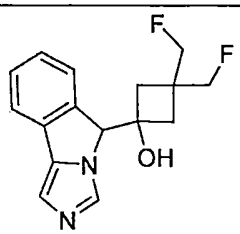
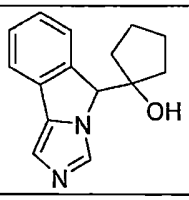
編號	結構
7	
8	
9	
10	
11	

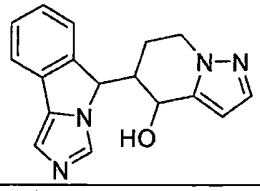
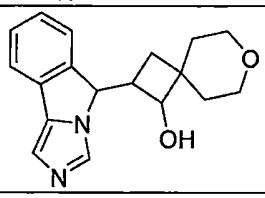
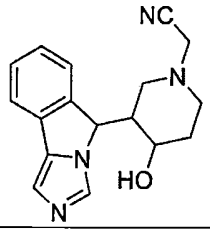
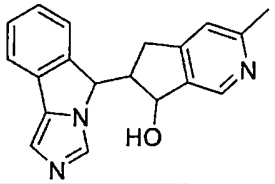
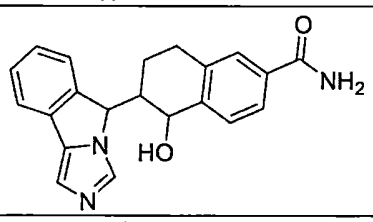
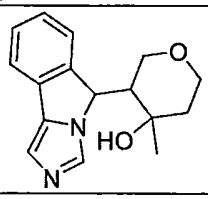
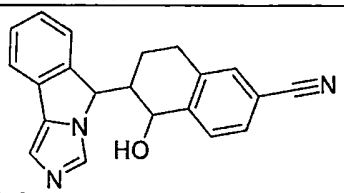
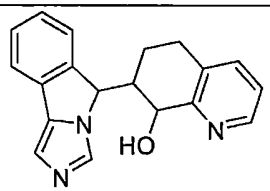
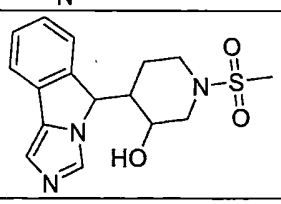
編號	結構
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

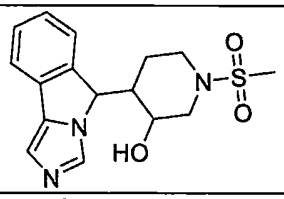
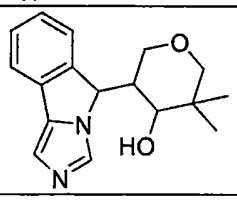
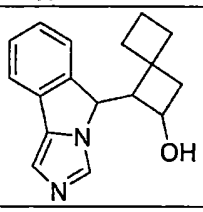
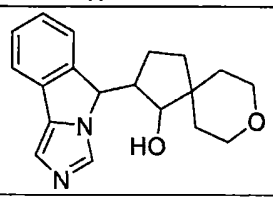
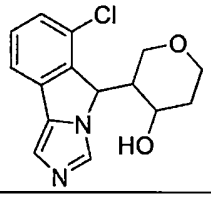
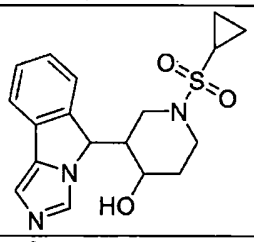
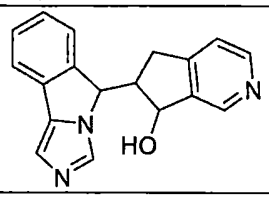
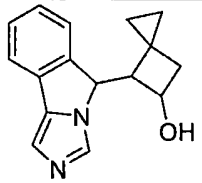
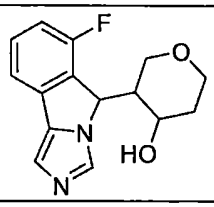
編號	結構
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

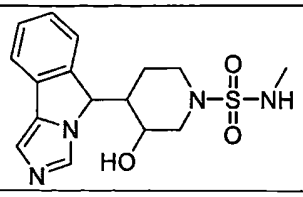
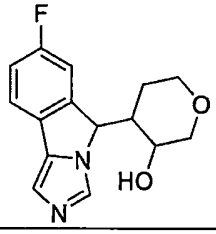
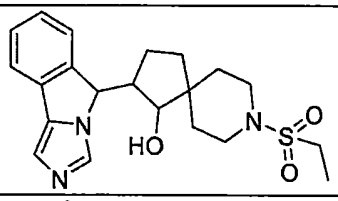
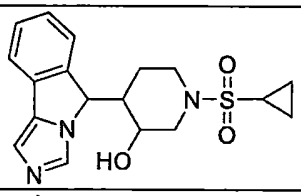
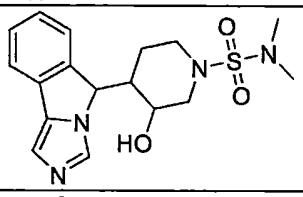
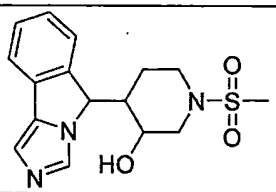
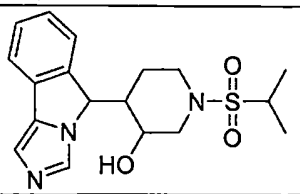
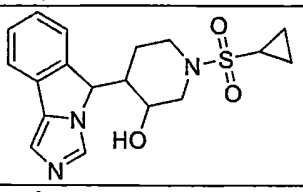
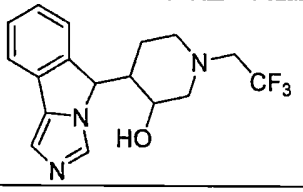
編號	結構
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

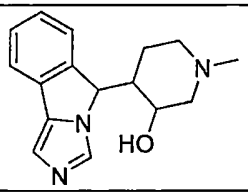
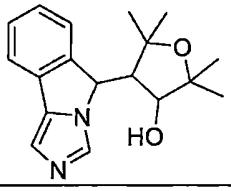
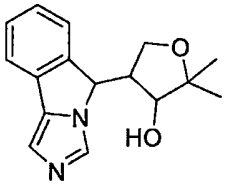
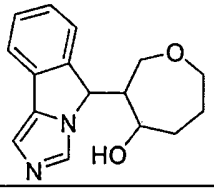
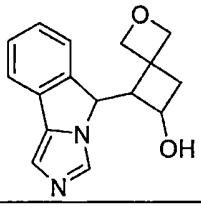
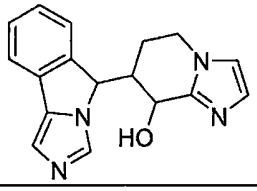
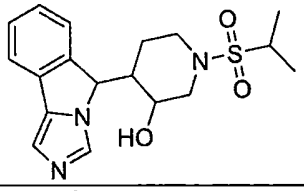
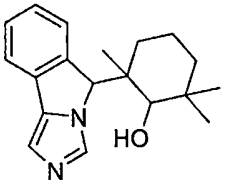
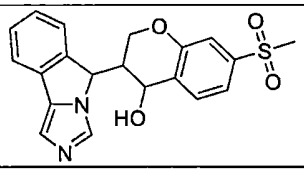
編號	結構
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

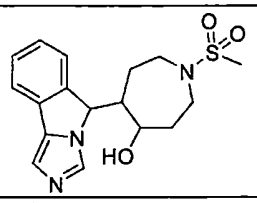
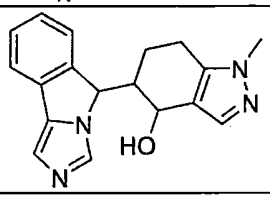
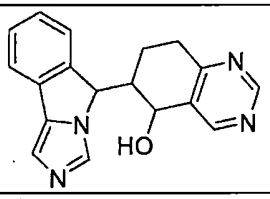
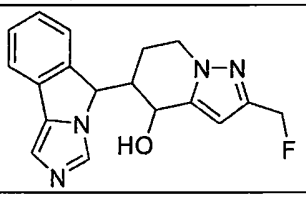
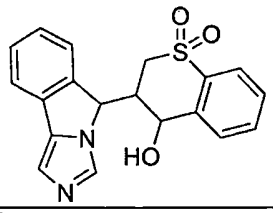
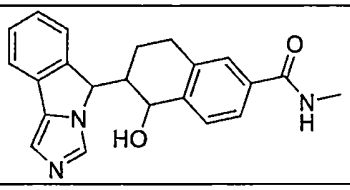
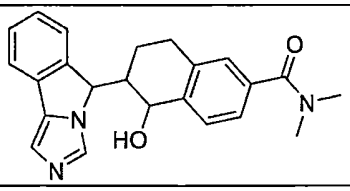
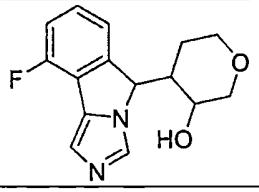
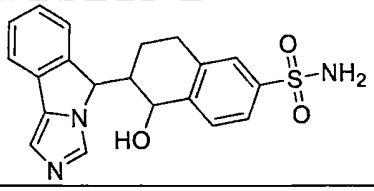
編號	結構
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

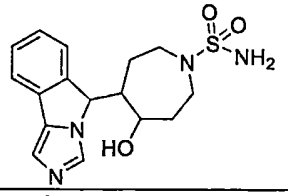
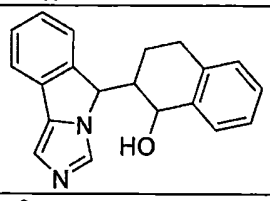
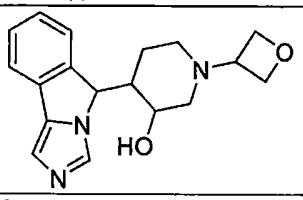
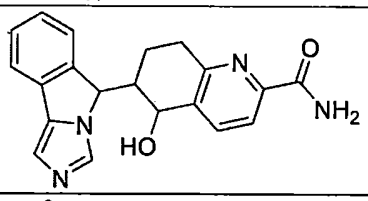
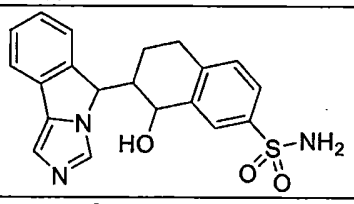
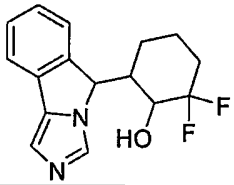
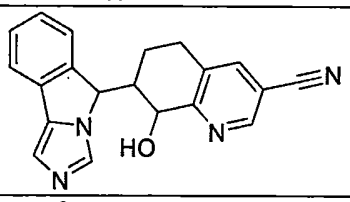
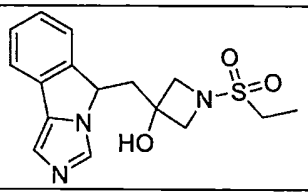
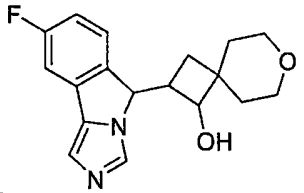
編號	結構
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

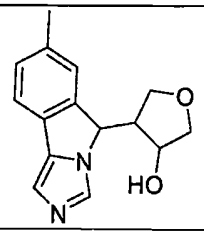
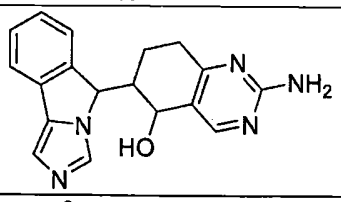
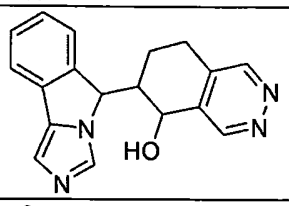
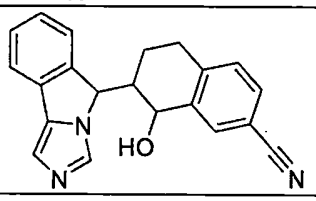
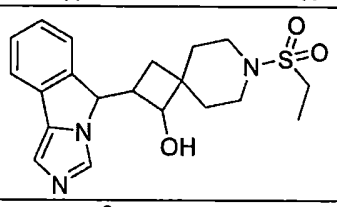
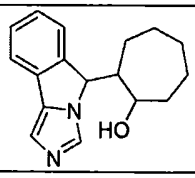
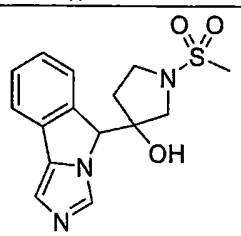
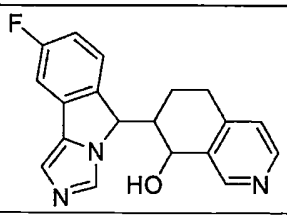
編號	結構
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

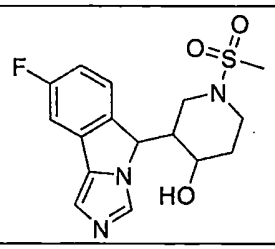
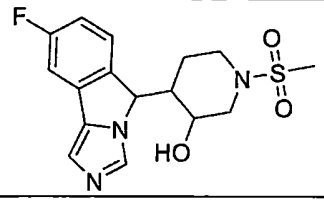
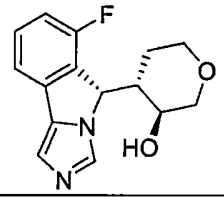
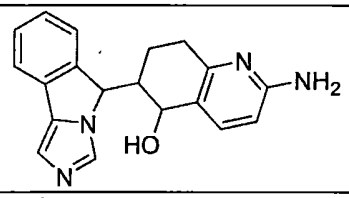
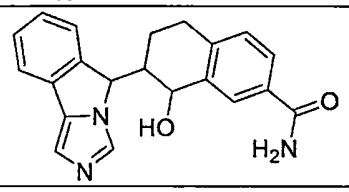
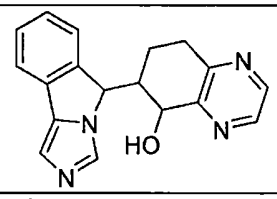
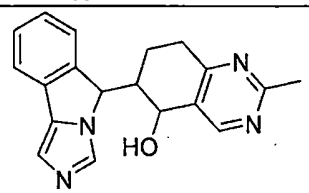
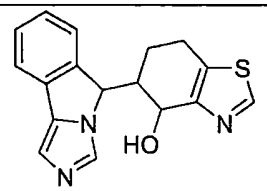
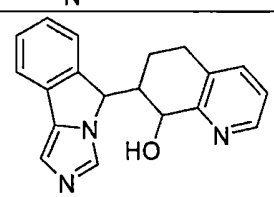
編號	結構
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

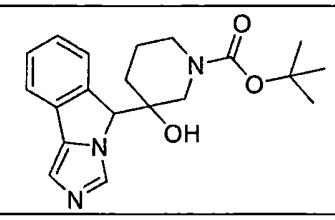
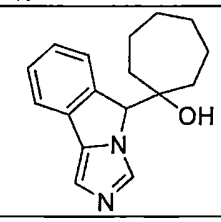
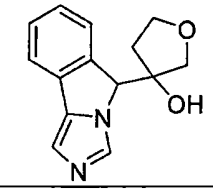
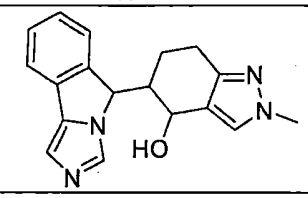
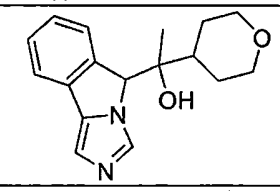
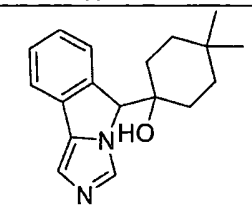
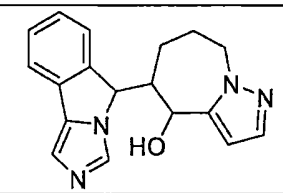
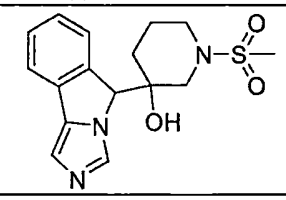
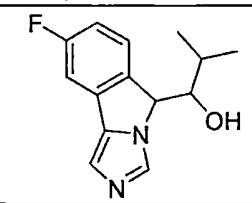
編號	結構
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

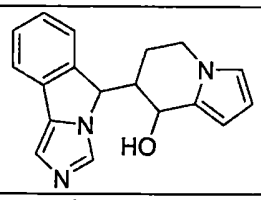
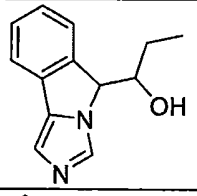
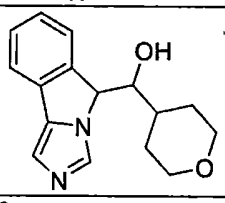
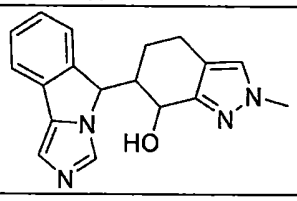
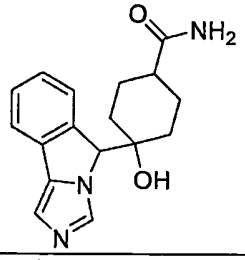
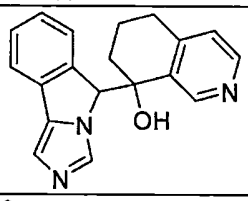
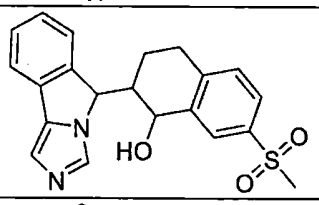
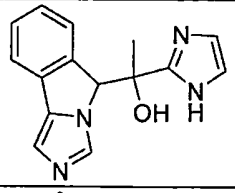
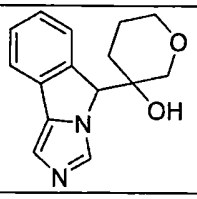
編號	結構
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

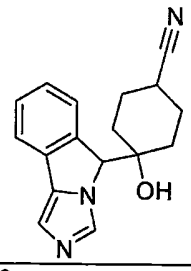
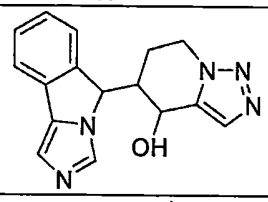
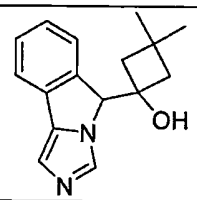
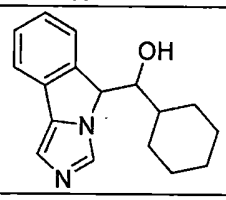
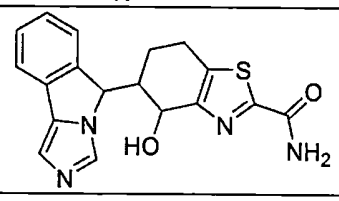
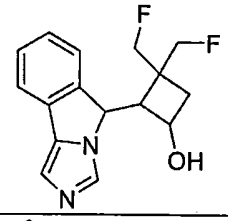
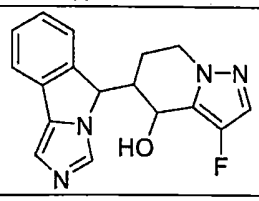
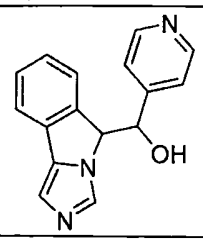
編號	結構
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

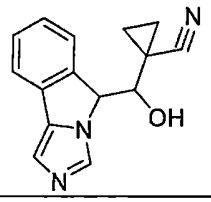
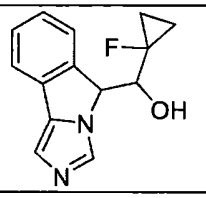
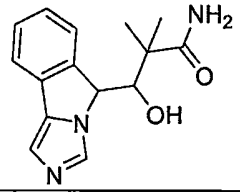
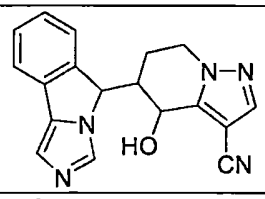
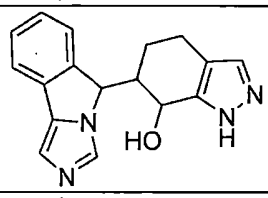
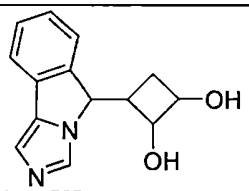
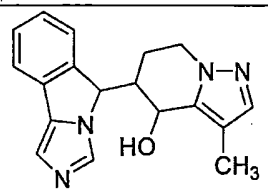
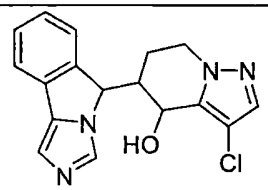
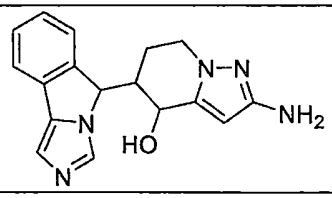
編號	結構
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

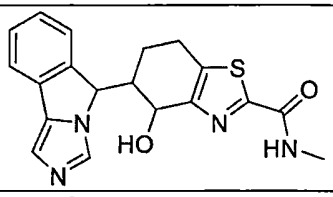
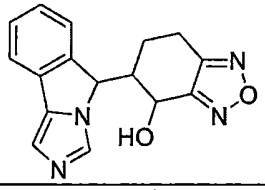
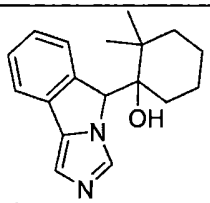
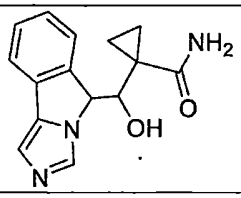
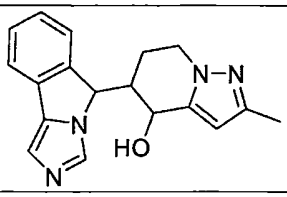
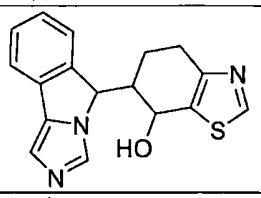
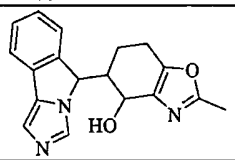
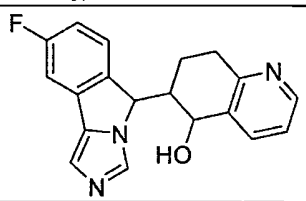
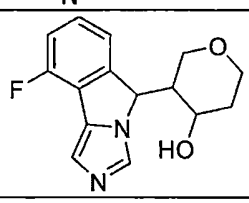
編號	結構
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

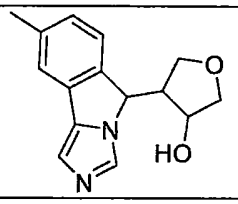
編號	結構
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

編號	結構
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

編號	結構
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

編號	結構
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

編號	結構
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

編號	結構
171	

或其醫藥學上可接受之鹽，或其對映異構體或非對映異構體，或其外消旋混合物。

【0055】 在另一態樣中，本揭示內容提供呈立體異構體構形 1-27 中每一者之化合物 1-41 及 56：

編號	構形
1	1
1	2
1	3
1	4
1	5
1	6
1	7
1	8
1	9
1	10
1	11
1	12
1	13
1	14
1	15
1	16
1	17
1	18
1	19
1	20
1	21
1	22
1	23
1	24
1	25
1	26
1	27
2	1
2	2
2	3
2	4
2	5
2	6
2	7
2	8
2	9
2	10
2	11
2	12
2	13
2	14
2	15

編號	構形
2	16
2	17
2	18
2	19
2	20
2	21
2	22
2	23
2	24
2	25
2	26
2	27
3	1
3	2
3	3
3	4
3	5
3	6
3	7
3	8
3	9
3	10
3	11
3	12
3	13
3	14
3	15
3	16
3	17
3	18
3	19
3	20
3	21
3	22
3	23
3	24
3	25
3	26
3	27
4	1
4	2
4	3

編號	構形
4	4
4	5
4	6
4	7
4	8
4	9
4	10
4	11
4	12
4	13
4	14
4	15
4	16
4	17
4	18
4	19
4	20
4	21
4	22
4	23
4	24
4	25
4	26
4	27
5	1
5	2
5	3
5	4
5	5
5	6
5	7
5	8
5	9
5	10
5	11
5	12
5	13
5	14
5	15
5	16
5	17
5	18

編號	構形
5	19
5	20
5	21
5	22
5	23
5	24
5	25
5	26
5	27
6	1
6	2
6	3
6	4
6	5
6	6
6	7
6	8
6	9
6	10
6	11
6	12
6	13
6	14
6	15
6	16
6	17
6	18
6	19
6	20
6	21
6	22
6	23
6	24
6	25
6	26
6	27
7	1
7	2
7	3
7	4
7	5
7	6

編號	構形
7	7
7	8
7	9
7	10
7	11
7	12
7	13
7	14
7	15
7	16
7	17
7	18
7	19
7	20
7	21
7	22
7	23
7	24
7	25
7	26
7	27
8	1
8	2
8	3
8	4
8	5
8	6
8	7
8	8
8	9
8	10
8	11
8	12
8	13
8	14
8	15
8	16
8	17
8	18
8	19
8	20
8	21

編號	構形
8	22
8	23
8	24
8	25
8	26
8	27
9	1
9	2
9	3
9	4
9	5
9	6
9	7
9	8
9	9
9	10
9	11
9	12
9	13
9	14
9	15
9	16
9	17
9	18
9	19
9	20
9	21
9	22
9	23
9	24
9	25
9	26
9	27
10	1
10	2
10	3
10	4
10	5
10	6
10	7
10	8
10	9
10	10
10	11
10	12
10	13
10	14
10	15
10	16

編號	構形
10	17
10	18
10	19
10	20
10	21
10	22
10	23
10	24
10	25
10	26
10	27
11	1
11	2
11	3
11	4
11	5
11	6
11	7
11	8
11	9
11	10
11	11
11	12
11	13
11	14
11	15
11	16
11	17
11	18
11	19
11	20
11	21
11	22
11	23
11	24
11	25
11	26
11	27
12	1
12	2
12	3
12	4
12	5
12	6
12	7
12	8
12	9
12	10
12	11

編號	構形
12	12
12	13
12	14
12	15
12	16
12	17
12	18
12	19
12	20
12	21
12	22
12	23
12	24
12	25
12	26
12	27
13	1
13	2
13	3
13	4
13	5
13	6
13	7
13	8
13	9
13	10
13	11
13	12
13	13
13	14
13	15
13	16
13	17
13	18
13	19
13	20
13	21
13	22
13	23
13	24
13	25
13	26
13	27
14	1
14	2
14	3
14	4
14	5
14	6

編號	構形
14	7
14	8
14	9
14	10
14	11
14	12
14	13
14	14
14	15
14	16
14	17
14	18
14	19
14	20
14	21
14	22
14	23
14	24
14	25
14	26
14	27
15	1
15	2
15	3
15	4
15	5
15	6
15	7
15	8
15	9
15	10
15	11
15	12
15	13
15	14
15	15
15	16
15	17
15	18
15	19
15	20
15	21
15	22
15	23
15	24
15	25
15	26
15	27
16	1

編號	構形
16	2
16	3
16	4
16	5
16	6
16	7
16	8
16	9
16	10
16	11
16	12
16	13
16	14
16	15
16	16
16	17
16	18
16	19
16	20
16	21
16	22
16	23
16	24
16	25
16	26
16	27
17	1
17	2
17	3
17	4
17	5
17	6
17	7
17	8
17	9
17	10
17	11
17	12
17	13
17	14
17	15
17	16
17	17
17	18
17	19
17	20
17	21
17	22
17	23

編號	構形
17	24
17	25
17	26
17	27
18	1
18	2
18	3
18	4
18	5
18	6
18	7
18	8
18	9
18	10
18	11
18	12
18	13
18	14
18	15
18	16
18	17
18	18
18	19
18	20
18	21
18	22
18	23
18	24
18	25
18	26
18	27
19	1
19	2
19	3
19	4
19	5
19	6
19	7
19	8
19	9
19	10
19	11
19	12
19	13
19	14
19	15
19	16
19	17
19	18

編號	構形
19	19
19	20
19	21
19	22
19	23
19	24
19	25
19	26
19	27
20	1
20	2
20	3
20	4
20	5
20	6
20	7
20	8
20	9
20	10
20	11
20	12
20	13
20	14
20	15
20	16
20	17
20	18
20	19
20	20
20	21
20	22
20	23
20	24
20	25
20	26
20	27
21	1
21	2
21	3
21	4
21	5
21	6
21	7
21	8
21	9
21	10
21	11
21	12

編號	構形
21	13
21	14
21	15
21	16
21	17
21	18
21	19
21	20
21	21
21	22
21	23
21	24
21	25
21	26
21	27
22	1
22	2
22	3
22	4
22	5
22	6
22	7
22	8
22	9
22	10
22	11
22	12
22	13
22	14
22	15
22	16
22	17
22	18
22	19
22	20
22	21
22	22
22	23
22	24
22	25
22	26
22	27
23	1
23	2
23	3
23	4
23	5

編號	構形
23	6
23	7
23	8
23	9
23	10
23	11
23	12
23	13
23	14
23	15
23	16
23	17
23	18
23	19
23	20
23	21
23	22
23	23
23	24
23	25
23	26
23	27
24	1
24	2
24	3
24	4
24	5
24	6
24	7
24	8
24	9
24	10
24	11
24	12
24	13
24	14
24	15
24	16
24	17
24	18
24	19
24	20
24	21
24	22
24	23
24	24
24	25

編號	構形
24	26
24	27
25	1
25	2
25	3
25	4
25	5
25	6
25	7
25	8
25	9
25	10
25	11
25	12
25	13
25	14
25	15
25	16
25	17
25	18
25	19
25	20
25	21
25	22
25	23
25	24
25	25
25	26
25	27
26	1
26	2
26	3
26	4
26	5
26	6
26	7
26	8
26	9
26	10
26	11
26	12
26	13
26	14
26	15
26	16
26	17
26	18

編號	構形
26	19
26	20
26	21
26	22
26	23
26	24
26	25
26	26
26	27
27	1
27	2
27	3
27	4
27	5
27	6
27	7
27	8
27	9
27	10
27	11
27	12
27	13
27	14
27	15
27	16
27	17
27	18
27	19
27	20
27	21
27	22
27	23
27	24
27	25
27	26
27	27
28	1
28	2
28	3
28	4
28	5
28	6
28	7
28	8
28	9
28	10
28	11

編號	構形
28	12
28	13
28	14
28	15
28	16
28	17
28	18
28	19
28	20
28	21
28	22
28	23
28	24
28	25
28	26
28	27
29	1
29	2
29	3
29	4
29	5
29	6
29	7
29	8
29	9
29	10
29	11
29	12
29	13
29	14
29	15
29	16
29	17
29	18
29	19
29	20
29	21
29	22
29	23
29	24
29	25
29	26
29	27
30	1
30	2
30	3
30	4

編號	構形
30	5
30	6
30	7
30	8
30	9
30	10
30	11
30	12
30	13
30	14
30	15
30	16
30	17
30	18
30	19
30	20
30	21
30	22
30	23
30	24
30	25
30	26
30	27
31	1
31	2
31	3
31	4
31	5
31	6
31	7
31	8
31	9
31	10
31	11
31	12
31	13
31	14
31	15
31	16
31	17
31	18
31	19
31	20
31	21
31	22
31	23
31	24

編號	構形
31	25
31	26
31	27
32	1
32	2
32	3
32	4
32	5
32	6
32	7
32	8
32	9
32	10
32	11
32	12
32	13
32	14
32	15
32	16
32	17
32	18
32	19
32	20
32	21
32	22
32	23
32	24
32	25
32	26
32	27
33	1
33	2
33	3
33	4
33	5
33	6
33	7
33	8
33	9
33	10
33	11
33	12
33	13
33	14
33	15
33	16
33	17

編號	構形
33	18
33	19
33	20
33	21
33	22
33	23
33	24
33	25
33	26
33	27
34	1
34	2
34	3
34	4
34	5
34	6
34	7
34	8
34	9
34	10
34	11
34	12
34	13
34	14
34	15
34	16
34	17
34	18
34	19
34	20
34	21
34	22
34	23
34	24
34	25
34	26
34	27
35	1
35	2
35	3
35	4
35	5
35	6
35	7
35	8
35	9
35	10

編號	構形
35	11
35	12
35	13
35	14
35	15
35	16
35	17
35	18
35	19
35	20
35	21
35	22
35	23
35	24
35	25
35	26
35	27
36	1
36	2
36	3
36	4
36	5
36	6
36	7
36	8
36	9
36	10
36	11
36	12
36	13
36	14
36	15
36	16
36	17
36	18
36	19
36	20
36	21
36	22
36	23
36	24
36	25

編號	構形
36	26
36	27
37	1
37	2
37	3
37	4
37	5
37	6
37	7
37	8
37	9
37	10
37	11
37	12
37	13
37	14
37	15
37	16
37	17
37	18
37	19
37	20
37	21
37	22
37	23
37	24
37	25
37	26
37	27
38	1
38	2
38	3
38	4
38	5
38	6
38	7
38	8
38	9
38	10
38	11
38	12
38	13

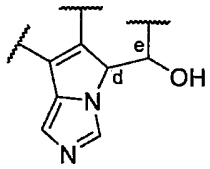
編號	構形
38	14
38	15
38	16
38	17
38	18
38	19
38	20
38	21
38	22
38	23
38	24
38	25
38	26
38	27
39	1
39	2
39	3
39	4
39	5
39	6
39	7
39	8
39	9
39	10
39	11
39	12
39	13
39	14
39	15
39	16
39	17
39	18
39	19
39	20
39	21
39	22
39	23
39	24
39	25
39	26
39	27
40	1

編號	構形
40	2
40	3
40	4
40	5
40	6
40	7
40	8
40	9
40	10
40	11
40	12
40	13
40	14
40	15
40	16
40	17
40	18
40	19
40	20
40	21
40	22
40	23
40	24
40	25
40	26
40	27
41	1
41	2
41	3
41	4
41	5
41	6
41	7
41	8
41	9
41	10
41	11
41	12
41	13
41	14
41	15
41	16

編號	構形
41	17
41	18
41	19
41	20
41	21
41	22
41	23
41	24
41	25
41	26
41	27
56	1
56	2
56	3
56	4
56	5
56	6
56	7
56	8
56	9
56	10
56	11
56	12
56	13
56	14
56	15
56	16
56	17
56	18
56	19
56	20
56	21
56	22
56	23
56	24
56	25
56	26
56	27

【0056】 本發明另外包含式(I)之亞屬，其中式(I)、(I)或(IIj) - (IIo)中之任一結構具有以下構形 **28 -36** 中之任一者之立體異構體構形，其中每一立體異構碳原子之立體化學係指定為外消旋(「-」) 「*S*」或「*R*」：

【0057】 **結構式 I 係立體異構體構形(28) - (36)之一：**



構形	d	e
28	*S*	-
29	*R*	-
30	-	*S*
31	-	*R*
32	-	-
33	*S*	*S*
34	*S*	*R*
35	*R*	*S*
36	*R*	*R*

【0058】 在另一態樣中，本揭示內容提供呈立體異構體構形 28-36 中每一者之化合物 42-55：

編號	構形
42	28
42	29
42	30
42	31
42	32
42	33
42	34
42	35
42	36
43	28
43	29
43	30
43	31
43	32
43	33
43	34
43	35
43	36
44	28
44	29
44	30

編號	構形
44	31
44	32
44	33
44	34
44	35
44	36
45	28
45	29
45	30
45	31
45	32
45	33
45	34
45	35
45	36
46	28
46	29
46	30
46	31
46	32
46	33

編號	構形
46	34
46	35
46	36
47	28
47	29
47	30
47	31
47	32
47	33
47	34
47	35
47	36
48	28
48	29
48	30
48	31
48	32
48	33
48	34
48	35
48	36

編號	構形
49	28
49	29
49	30
49	31
49	32
49	33
49	34
49	35
49	36
50	28
50	29
50	30
50	31
50	32
50	33
50	34
50	35
50	36
51	28
51	29
51	30

編號	構形
51	31
51	32
51	33
51	34
51	35
51	36
52	28
52	29
52	30
52	31
52	32
52	33
52	34
52	35
52	36
53	28
53	29
53	30
53	31
53	32
53	33

編號	構形
53	34
53	35
53	36
54	28
54	29

編號	構形
54	30
54	31
54	32
54	33
54	34

編號	構形
54	35
54	36
55	28
55	29
55	30

編號	構形
55	31
55	32
55	33
55	34
55	35

編號	構形
55	36

【0059】 在另一態樣中，本揭示內容提供一種根據前述態樣中之任一個之化合物，該化合物包括一或多種穩定同位素。穩定同位素可代替任何原子，例如氫，且可包括任何穩定同位素，例如氘。

【0060】 在另一態樣中，本揭示內容提供根據本發明前述態樣中之任一者或其任何實施例之化合物及包含該等化合物及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組成物。

【0061】 在另一態樣中，本發明提供用於治療有需要之受試者的色胺酸 2,3-雙加氧酶(TDO2)介導之免疫抑制的方法，其包括投與有效色胺酸 2,3-雙加氧酶抑制量之根據本發明前述態樣中任一者或其任何實施例之化合物或醫藥組成物。

【0062】 在一個實施例中，該免疫抑制與癌症相關。

【0063】 在一個實施例中，該免疫抑制係與癌症相關之腫瘤特異性免疫抑制。

【0064】 在另一實施例中，該免疫抑制為與癌症相關，其中該癌症為結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、直腸癌、頭癌或頸癌，或淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

【0065】 在另一態樣中，本發明提供如以上所定義的前述態樣中之任一者(及其任何實施例)所描述之化合物的用途，其係用於製備供治療得益於 IDO1 或 TDO2 酶活性抑制之醫學病狀的藥物。此態樣中涵蓋之醫學病狀包括本文所述之所有病狀。

【0066】 在另一態樣中，本發明提供如以上所定義的前述態樣中之任一者(及其任何實施例)所描述之化合物的用途，其係用於製備刺激 T 細胞增殖或逆轉無反應性或免疫抑制之免疫狀態的藥物。

【0067】 在另一態樣中，本發明提供如以上所定義的前述態樣中之任一者(及其任何實施例)所描述之化合物的用途，其係用於製備供治療與癌症

或病毒感染有關之免疫抑制的藥物。

【0068】 在一個實施例中，本發明提供如以上所定義的前述態樣中之任一者(及其任何實施例)所描述之化合物的用途，其係用於製備供治療與癌症有關之腫瘤特異性免疫抑制的藥物。較佳地，該癌症為結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、直腸癌或頭頸癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤及類似癌症。

定義

【0069】 本文使用之術語可在之前及/之後加單一虛線「-」或雙虛線「=」，用以指示所述取代基與其母體部分之間之鍵的鍵級；單一虛線指示單鍵且雙虛線指示雙鍵或在螺-取代基情況下指示一對單鍵。在無單一虛線或雙虛線存在之情況下，應瞭解，單鍵係在取代基與其母體部分之間形成；另外，除非虛線另外指示，否則預期取代基係「自左至右」閱讀。舉例而言，C_1-C_6 烷氧基羰基氧基及-OC(O)C_1-C_6 烷基指示相同官能基；類似地，芳基烷基、芳基烷基-及-烷基芳基指示相同官能基。

【0070】 另外，熟習此項技術者應熟悉且根據其在兩個其他部分之間呈現之連接，本文中之某些術語可用作單價及二價連接基團。舉例而言，烷基可為單價基團或二價基團；在後一情形中，熟習此項技術者將顯而易見，額外氫原子自單價烷基移除以提供適合二價部分。

【0071】 如本文所使用，術語「烯基」意謂含有 2 至 10 個碳(除非另外說明)且含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴。烯基之代表性實例包括(但不限於)乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基、3-癸烯基及 3,7-二甲基辛-2,6-二烯基。

【0072】 如本文所使用，術語「烷氧基」意謂經由氧原子附接至母體分子部分的如本文所定義之烷基。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

【0073】 除非另外說明，否則如本文所使用，術語「烷基」意謂含有 1 至 10 個碳原子之直鏈或分支鏈烴。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正

戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。當「烷基」為兩個其他部分之間之連接基團時，則其亦可為直鏈或分支鏈的；實例包括(但不限於)-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CHC(CH_3)$-、-$CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$-。

【0074】 如本文所使用，術語「芳基」意謂苯基(亦即，單環芳基)或含有至少一個苯環之雙環系統，或在芳族雙環系統中僅含有碳原子之芳族雙環。雙環芳基可為薁基、萘基，或與單環環烷基、單環環烯基或單環雜環基稠合之苯基。雙環芳基係經由雙環系統之苯基部分內所含之任何碳原子或者萘環或薁環內之任何碳原子附接至母體分子部分。雙環芳基之稠合單環環烷基或單環雜環基視情況經一個或兩個側氧基及/或硫雜基團取代。雙環芳基之代表性實例包括(但不限於)薁基、萘基、二氫茚-1-基、二氫茚-2-基、二氫茚-3-基、二氫茚-4-基、2,3-二氫吲哚-4-基、2,3-二氫吲哚-5-基、2,3-二氫吲哚-6-基、2,3-二氫吲哚-7-基、茚-1-基、茚-2-基、茚-3-基、茚-4-基、二氫萘-2-基、二氫萘-3-基、二氫萘-4-基、二氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2H-色烯-2-酮-5-基、2H-色烯-2-酮-6-基、2H-色烯-2-酮-7-基、2H-色烯-2-酮-8-基、異吲哚啉-1,3-二酮-4-基、異吲哚啉-1,3-二酮-5-基、茚-1-酮-4-基、茚-1-酮-5-基、茚-1-酮-6-基、茚-1-酮-7-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁烷-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁烷-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪 3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪 3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪 3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪 3(4H)-酮-8-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-8-基、喹唑啉-4(3H)-酮-5-基、喹唑啉-4(3H)-酮-6-基、喹唑啉-4(3H)-酮-7-基、喹唑啉-4(3H)-酮-8-基、喹喏啉-2(1H)-酮-5-基、喹喏啉-2(1H)-酮-6-基、喹喏啉-2(1H)-酮-7-基、喹喏啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基及苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些實施例中，雙環芳基為(i)萘基或(ii)與 5 或 6 員單環環烷基、5 或 6 員單環環烯基或 5 或 6 員單環雜環基稠合之

苯環，其中該稠合之環烷基、環烯基及雜環基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。

【0075】 如本文所使用，術語「芳基烷基」、「-烷基芳基」及「芳基烷基-」意謂經由如本文所定義之烷基附接至母體分子部分的如本文所定義之芳基。芳基烷基之代表性實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基及2-萘-2-基乙基。

【0076】 如本文所使用，術語「氰基」及「腈」意謂-CN基團。

【0077】 如本文所使用，術語「環烷基」意謂單環或雙環環烷基環系統。單環系統為含有3至10個碳原子之環狀烴基，其中此類基團可為飽和或不飽和的，但不為芳族基團。在某些實施例中，環烷基為完全飽和的。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。雙環環烷基換系統為橋接單環或稠合雙環。橋接單環含有單環環烷基環，其中該單環之兩個不相鄰碳原子藉由一個碳原子與另外三個碳原子之間之伸烷基橋(亦即，形式-$(CH_2)_w$-之橋接基團，其中w為1、2、3或4)連接。雙環系統之代表性實例包括(但不限於)雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷、雙環[4.2.1]壬烷及金剛烷。稠合雙環環烷基環系統含有與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基稠合之單環環烷基環。橋接或稠合雙環環烷基經由單環環烷基環內所含任何碳原子附接至母體分子部分。環烷基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。在某些實施例中，稠合雙環環烷基為與苯環、5或6員單環環烷基、5或6員單環環烯基、5或6員單環雜環基或5或6員單環雜芳基稠合之5或6員單環環烷基環，其中該稠合雙環環烷基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。

【0078】 如本文所使用，「環烯基」係指單環或雙環環烯基環系統。單環系統為含有3至10個碳原子之環狀烴基，其中此類基團為不飽和的(亦即，含有至少一個環形碳-碳雙鍵)，但不為芳族基團。單環系統之實例包括環戊烯基及環己烯基。雙環環烯基環為橋接單環或稠合雙環。橋接單環含有單環環烯基環，其中該單環之兩個不相鄰碳原子藉由一個碳原子與另外

三個碳原子之間之伸烷基橋(亦即，形式-$(CH_2)_w$-之橋接基團，其中 w 為 1、2、3 或 4)連接。雙環環烯基之代表性實例包括(但不限於)降冰片烯基及雙環[2.2.2]辛-2-烯基。稠合雙環環烯基環系統含有與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基稠合之單環環烯基環。橋接或稠合雙環環烯基經由單環環烯基環內所含任何碳原子附接至母體分子部分。環烯基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。

【0079】 如本文所使用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂-Cl、-Br、-I 或-F。

【0080】 如本文所使用，術語「鹵烷基」意謂經由如本文所定義之烷基附接至母體分子部分的至少一個如本文所定義之鹵素。鹵烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基及 2-氯-3-氟戊基。

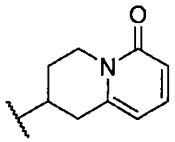
【0081】 如本文所使用，術語「雜芳基」意謂含有至少一個雜芳族環之單環雜芳基或雙環系統。單環雜芳基可為 5 或 6 員環。5 員環由兩個雙鍵及一個、兩個、三個或四個氮原子及視情況存在之一個氧原子或硫原子組成。6 員環由三個雙鍵及一個、兩個、三個或四個氮原子組成。5 或 6 員雜芳基經由雜芳基內所含任何碳原子或任何氮原子連接至母體分子部分。單環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基及三嗪基。雙環雜芳基由與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基稠合之單環雜芳基組成。雙環雜芳基之稠合環烷基或雜環基部分視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。當雙環雜芳基含有稠合環烷基、環烯基或雜環基環時，則該雙環雜芳基經由該雙環系統之單環雜芳基部分內所含任何碳或氮原子連接至母體分子部分。當雙環雜芳基為與苯環或單環雜芳基稠合之單環雜芳基時，則雙環雜芳基經由該雙環系統內之任何碳原子或氮原子連接至母體分子部分。雙環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑

基、苯并氧雜噻二唑基、苯并噻唑基苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氫喹啉-2-基、5,6-二氫異喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、萘啶基、喹啉基、噁唭基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-4-基、5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]噁二唑基及 6,7-二氫苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)-酮基。在某些實施例中，稠合雙環雜芳基為與苯環、5 或 6 員單環環烷基、5 或 6 員單環環烯基、5 或 6 員單環雜環基或 5 或 6 員單環雜芳基稠合之 5 或 6 員單環雜芳基環，其中該稠合之環烷基、環烯基及雜環基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。

【0082】 如本文所使用，術語「雜芳基烷基」及「-烷基雜芳基」意謂經由如本文所定義之烷基附接至母體分子部分的如本文所定義之雜芳基。雜芳基烷基之代表性實例包括(但不限於)呋喃-3-基甲基、1H-咪唑-2-基甲基、1H-咪唑-4-基甲基、1-(吡啶-4-基)乙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、嘧啶-5-基甲基、2-(嘧啶-2-基)丙基、噻吩-2-基甲基及噻吩-3-基甲基。

【0083】 如本文所使用，術語「雜環基」意謂單環雜環或雙環雜環。單環雜環為含有至少一個獨立地選自由 O、N 及 S 組成之群之雜原子的 3、4、5、6 或 7 員環，其中該環為飽和或不飽和的，但不為芳族基團。3 或 4 員環含有 1 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。5 員環可含有零個或一個雙鍵及一個、兩個或三個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。6 或 7 員環可含有零個、一個或兩個雙鍵及一個、兩個或三個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。單環雜環經由單環雜環內所含任何碳原子或任何氮原子連接至母體分子部分。單環雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氮呯基、氮雜環丙烷基、二氮呯基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉基(硫代嗎啉碸)、硫代哌喃基及三噻烷基。雙環雜環為與苯基、單環環烷基、單

環環烯基、單環雜環或單環雜芳基稠合之單環雜環。經由雜原子稠合之雙環雜環可根據本揭示內容之環 A/B 慣例歸類為雜原子在環 A 抑或環 B 中之情形。舉例而言，6,7,8,9-四氫-4H-喹嗪-4-酮-基：



【0084】 可歸類為環 A=C_6 環烷基且環 B= 經側氧基取代之 6 員雜環基，或 A = 6 員雜環基且環 B=經側氧基取代之 C_6 環烯基。雙環雜環經由雙環系統之單環雜環部分內所含任何碳原子或任何氮原子連接至母體分子部分。雙環雜環之代表性實例包括(但不限於)2,3-二氫苯并呋喃-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-3-基、吲哚啉-1-基、吲哚啉-2-基、吲哚啉-3-基、2,3-二氫苯并噻吩-2-基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫-1H-吲哚基及八氫苯并呋喃基。雜環基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。在某些實施例中，雙環雜環基為與苯環、5 或 6 員單環環烷基、5 或 6 員單環環烯基、5 或 6 員單環雜環基或 5 或 6 員單環雜芳基稠合之 5 或 6 員單環雜環基環，其中該雙環雜環基視情況經一個或兩個基團取代，該一個或兩個基團獨立地為側氧基或硫雜。

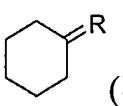
【0085】 如本文所使用，術語「羥基」意謂-OH 基團。

【0086】 如本文所使用，術語「硝基」意謂-NO_2 基團。

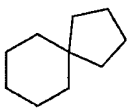
【0087】 如本文所使用，術語「側氧基」意謂=O 基團。

【0088】 如本文所使用，術語「飽和」意謂所提及之化學結構不含任何碳-碳多鍵。舉例而言，如本文所定義之飽和環烷基包括環己基、環丙基及類似基團。

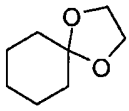
【0089】 如本文所使用，術語「螺」係指由經取代原子及在該原子上之兩個可用可取代位置形成的環狀部分。舉例而言，部分諸如



(其中 R 為螺-環烷基=基團)包括化合物諸如



，其中螺-環戊基係藉由兩個單鍵附接至母體環己基環之 R 基團。類似地，當 R 為螺-

雜環基時，此類化合物包括  ，其中螺-1,3-二氧雜環戊烷基環係藉由兩個單鍵附接至母體環己基環之 R 基團。

【0090】 如本文所使用，術語「硫雜」意謂=S 基團。

【0091】 如本文所使用，術語「不飽和」意謂所提及之化學結構含有至少一個碳-碳多鍵，但不為芳族基團。舉例而言，如本文所定義之不飽和環烷基包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基及類似基團。

【0092】 如本文所使用，術語「細胞」擬指在活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自諸如哺乳動物之生物體切下之組織樣品的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為在諸如哺乳動物之生物體中存活之細胞。

【0093】 如本文所使用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中將所述部分集合在一起。舉例而言，使 TDO2 酶與化合物「接觸」包括向具有 TDO2 之個體或患者(諸如人類)投與本文所描述之化合物，以及例如將化合物引入包括含 TDO2 酶之細胞或純化製劑之樣品中。

【0094】 如本文所使用，術語「個體」或「患者」可互換使用，指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0095】 如本文所使用，短語「治療有效量」係指引起研究人員、獸醫、醫學博士或其他臨床醫生在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。

【0096】 在某些實施例中，治療有效量可為這樣一種量，其適於(1)預防疾病；例如預防易患上疾病、病狀或病症但尚未經歷或展示該疾病之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症；

(2) 抑制疾病；例如，抑制正經歷或展示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症；或

(3) 改善疾病；例如改善正經歷或展示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即，逆轉該病理及/或症狀)，諸如降低疾病

之嚴重程度。

【0097】 如此處所使用，術語「治療(treatment/treating)」意謂(i)改善所提及之疾病狀態，例如改善正經歷或展示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即，逆轉或改善該病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度；或(ii)引起所提及之生物作用(例如，TDO2 調節或色胺酸降解抑制)。

【0098】 具有潛在 TDO2 介導之免疫抑制之疾病改善的表現可能需要同時或依序投與另外的治療劑，諸如在癌症之情況下的抗腫瘤劑，或在病毒性疾病之情況下的抗逆轉錄病毒劑。舉例而言，當以單一藥劑使用時，投與 TDO2 抑制劑治療癌症並不總是會產生直接抗腫瘤作用。然而，當與化學治療藥物(抗腫瘤劑)組合時，所觀察到的抗腫瘤作用高於每一單獨藥劑之作用的總和。

【0099】 如本文所使用，術語「催化袋」、「催化位點」、「活性位點」共同且不易區分地指酶中含有負責受質結合(電荷、疏水性、空間位阻)之胺基酸殘基及充當質子供體或受體或者負責結合輔因子且參與化學反應催化之催化性胺基酸殘基的區域。

【0100】 如本文所使用，短語「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受之酸及鹼加成鹽及溶劑合物。此類醫藥學上可接受之鹽包括酸鹽，酸諸如鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、氫碘酸，烷酸，諸如乙酸、$HOOC-(CH_2)_n-COOH$(其中 n 為 0-4)及類似酸。無毒醫藥鹼加成鹽包括諸如鈉、鉀、鈣、銨之鹼及類似鹼之鹽。熟習此項技術者將瞭解多種無毒醫藥學上可接受之加成鹽。

使用方法

【0101】 本文所描述之化合物及醫藥組成物可調節酶色胺酸 2,3-雙加氧酶(TDO2)之活性。術語「調節」擬指降低酶或受體之活性的能力。因此，本文所描述之化合物可用於調節 TDO2 之方法中，該方法係藉由使該酶與任一種或多種本文所描述之化合物或組成物接觸實現。在一些實施例中，本文所描述之化合物可充當 TDO2 抑制劑。在其他實施例中，可使用

本文所描述之化合物，藉由投與調節(例如抑制)量之本文所描述之化合物來調節需要調節 TDO2 之細胞或個體中該酶之活性。

【0102】 另外提供在含有表現 TDO2 之細胞之系統(諸如組織、活生物體或細胞培養物)中抑制色胺酸之降解及防止產生 N-甲醯基犬尿胺酸之方法。在一些實施例中，改變(例如增加)哺乳動物中細胞外色胺酸含量之方法包括投與有效量的本文所提供之化合物或醫藥組成物。量測色胺酸含量及色胺酸降解之方法係此項技術中之常規方法。

【0103】 另外提供藉由向患者投與有效量的本文所述之化合物或組成物來抑制該患者之免疫抑制(諸如 TDO2 介導之免疫抑制)的方法。TDO2 介導之免疫抑制與例如癌症、腫瘤生長、轉移、感染性疾病(例如病毒感染)、病毒複製等有關。

【0104】 另外提供藉由向患者投與有效量的本文所述之化合物或組成物來治療該患者的與癌症相關之腫瘤特異性免疫抑制的方法。可用本文之方法治療的與癌症相關之示例性腫瘤特異性免疫抑制包括與結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤及類似癌症有關之免疫抑制。

【0105】 舉例而言，正經歷或已完成化學療法及/或放射療法過程以治療疾病狀態，諸如癌症之患者可得益於向該患者投與治療有效量的本文所述之化合物或組成物用於抑制由該疾病狀態及/或其治療引起之免疫抑制。

【0106】 另外提供治療與個體(例如患者)中 TDO2 活性或表現(包括異常活性及/或過表現)有關之疾病的方法，其係藉由向需要此治療之個體投與治療有效量或劑量的本文所描述之化合物或其醫藥組成物。示例性疾病可包括與 TDO2 酶之表現或活性(諸如過表現或異常活性)直接或間接有關的任何疾病、病症或病狀。TDO2 相關性疾病亦可包括可藉由調節酶活性預防、改善或治癒的任何疾病、病症或病狀。

【0107】 TDO2 相關性疾病之實例包括癌症、病毒感染(諸如 HIV 感染)、抑鬱、神經退化性病症(諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及亨廷頓氏病(Huntington's disease))、外傷、年齡相關白內障、器官移植(例如器官

移植物排斥反應)及自身免疫疾病，包括哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性腸病、牛皮癬及全身性紅斑狼瘡。可用本文之方法治療的示例性癌症包括結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤及類似癌症。

組合療法

【0108】 一或多種用於治療方法中之另外的醫藥劑，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、放射、抗腫瘤疫苗及抗病毒疫苗、細胞因子療法(例如 IL2、GM-CSF 等)及/或吲哚胺 2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑可與本文所描述之化合物及醫藥組成物組合用於治療 TDO2 相關性疾病、病症或病狀(如上文所述)或用於增強諸如癌症之疾病狀態或病狀之治療的有效性。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一劑型中，或該等藥劑可作為獨立劑型同時或依序投與。

【0109】 當與本發明之 TDO2 抑制劑組合時，預期構成針對特定癌症類型或感染性疾病之標準護理的治療劑將有益。舉例而言，對於腫瘤之情形，較佳該腫瘤對化學治療劑之細胞毒性作用敏感以便刺激抗原之釋放，從而最終介導免疫反應，藉由向組合治療中添加 TDO2 抑制劑將增強此免疫反應。熟習此項技術者將瞭解如何基於每一腫瘤之臨床特徵及其對不同抗腫瘤劑之已知敏感性來選擇此類化學治療劑。

【0110】 預期適於與本文所述之化合物組合使用的抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0111】 示例性適合 NRTI 包括齊多夫定(zidovudine，AZT)；去羥肌苷(didanosine，ddI)；紮西他濱(zalcitabine，ddC)；司他夫定(stavudine，d4T)；拉米夫定(lamivudine，3TC)；阿巴卡韋(abacavir，1592U89)；阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)[bis(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir，BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]；β-L-FD4 (又稱 β-L-D4C 及 β-L-2',3'-雙脫氧-5-氟-胞苷)；DAPD ((-)-β-D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷)；及羅德喏辛(lodenosine，FddA)。典型的適合 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine；BI-RG-587)；地拉韋定(delaviradine；BHAP, U-90152)；依法韋侖(efavirenz；

DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)；及(+)-酮內酯類香豆素 A (NSC-675451)及 B。典型的適合蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir；Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir；ABT-538)；茚地那韋(indinavir；MK-639)；奈非那韋(nelfnavir；AG-1343)；安普那韋(amprenavir；141W94)；拉西那韋(lasinavir；BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)及 Yissum 計劃號 11607。

【0112】 適合化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括(但不限於)氮芥、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(Cytoxan™))、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、*哌泊溴烷*(pipobroman)、三伸乙基-三聚氰胺(triethylene-melamine)、三伸乙基硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫斯汀(carmustine)、洛莫斯汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0113】 適合化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0114】 適合化學治療劑或其他抗癌劑另外包括例如某些天然產物及其衍生物(例如，長春花生物鹼(vinca alkaloids)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素)，諸如長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素 D(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、ara-C、太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Taxol™)、多西他賽(docetaxel)、米拉黴素(mithramycin)、脫氧柯福黴素(deoxyco-formycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN-a))、依託泊苷

(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0115】 其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、環磷醯胺、異環磷醯胺及屈洛昔芬(droloxafine)。

【0116】 細胞毒性劑亦適合，諸如表鬼臼毒素；抗腫瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴嗪(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；亞葉酸；替加氟(tegafur)；及造血生長因子。

【0117】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin)；針對諸如 CTLA-4、4-1BB 及 PD-1 之共刺激分子之抗體；或針對細胞因子(IL-10、TGF-β 等)的抗體。

【0118】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移者，諸如針對趨化因子受體(包括 CCR2、CCR4 及 CCR6)之拮抗劑。

【0119】 其他抗癌劑亦包括增強免疫系統者，諸如過繼 T 細胞療法。

【0120】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。

【0121】 用於安全且有效地投與該等化學治療劑之大部分的方法係熟習此項技術者已知的。此外，其投與描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR, 例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, N.J.)中，其揭示內容以引用之方法整體併入本文中。

醫藥調配物及劑型

【0122】 本文所描述之醫藥組成物一般包含本文所述之化合物與醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。此類組成物實質上不含非醫藥學上可接受之組分，亦即，含有的非醫藥學上可接受之組分之量低於美國法規要求在本申請提交之時所允許的量。在此態樣之一些實施例中，若將化合物溶解或懸浮於水中，則該組成物另外視情況包含另外的醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在其他實施例中，本文所述之醫藥組成物為固體醫藥組成物(例如錠劑、膠囊等)。

【0123】 該等組成物可以醫藥領域熟知之方式製備，且取決於需要局

部抑或全身治療及有待治療之區域，可藉由多種途徑投與。投與可為表面(包括眼部及黏膜，包括鼻內、引導及直腸遞送)、肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括利用噴霧器；氣管內、鼻內、表皮及經皮)、眼、口或非經腸投與。用於經眼遞送之方法可包括表面投與(滴眼液)、結膜下、眼周或玻璃體內注射或藉由球囊導管或經手術置放於結膜囊中之眼用插入物引入。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投與。非經腸投與可為單一推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於表面投與之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗液、乳膏、凝膠、滴液、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末狀或油性基劑、增稠劑及類似物可為必要或所需的。

【0124】 另外，醫藥組成物可含有作為活性成分之一或多種上文所述之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在製備本文所述之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，用賦形劑稀釋或封閉在諸如呈膠囊、小藥囊、紙或其他容器之形式的載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組成物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或在液體介質中)、含有例如以重量計至多 10%之活性化合物之軟膏、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝之散劑。

【0125】 在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前經研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨成小於 200 目之粒度。若活性化合物為實質上溶於水的，則粒度可藉由研磨加以調整以提供在調配物中實質上均一地分佈，例如約 40 目。

【0126】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；

及調味劑。本文所述之組成物可經調配以在藉由此項技術中已知之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲的釋放。

【0127】 該等組成物可調配成單位劑型，每一劑量含有約 5 至約 100 mg，更通常約 10 至約 30 mg 活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於人類受試者及其他哺乳動物的物理離散單元，每一單元含有經計算以產生所需治療作用之預定量的活性材料以及適合醫藥賦形劑。

【0128】 活性化合物可在較寬劑量範圍內有效且一般以醫藥有效量投與。然而，應瞭解，實際投與之化合物量通常將由醫師根據相關情況決定，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個體患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似情況。

【0129】 對於製備固體組成物，諸如錠劑，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述化合物之均質混合物的固體預配製物組成物。當提及此等預配製物組成物為均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組成物中，由此使該組成物能容易地再分成相等的有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預配製物接著再分成含有例如 0.1 至約 500 mg 本文所述化合物活性成分之上述類型的單位劑型。

【0130】 錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式混配以提供一種提供較長作用之益處的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者為在前者之上之封裝之形式。兩種組分可藉由腸衣層隔開，該腸衣層用於阻止在胃中崩解且允許內部組分完整通過十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於此類腸衣層或包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0131】 可併入化合物及組成物以經口或經注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及用食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0132】 供吸入或吹入之組成物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所述的適合醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組成物係經口或鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身作用。組成物可使用惰性

氣體霧化。霧化溶液可自噴霧裝置直接吸入或可將噴霧裝置附接至面罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0133】 投與患者之化合物或組成物的量將取決於投與之物質、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及類似因素而變化。就治療應用而言，可將組成物以足以治癒或至少部分停滯疾病及其併發症之症狀的量投與已患上疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之病狀以及主治醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及類似因素之判斷。

【0134】 投與患者之組成物可為上述醫藥組成物之形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術滅菌或可經無菌過濾。水溶液可經包裝而以原樣使用或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，前述某些賦形劑、載劑或穩定劑之使用將使得引起醫藥鹽。

【0135】 化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及病狀以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組成物中本文所述化合物之比例或濃度可取決於包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑在內的多種因素而變化。舉例而言，本文所述之化合物可以含有約0.1至約10% w/v化合物之水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約1 μg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相關生物功效、賦形劑之調配物及其投藥途徑之變數。有效劑量可由自活體外或動物模型測試系統得到之劑量-反應曲線外推。

【0136】 本文所述之化合物亦可與一或多種另外之活性成分組合調配，該等活性成分可包括任何醫藥劑，諸如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強及、免疫抑制劑、消炎劑及類似藥劑。

【0137】 提供以下實例用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本揭示內容。熟習此項技術者將易於認識到，多種非關鍵參數可經改變或修改

以得到基本上相同之結果。根據一或多種本文所述之分析發現以下示例性化合物為 TDO2 抑制劑。

套組

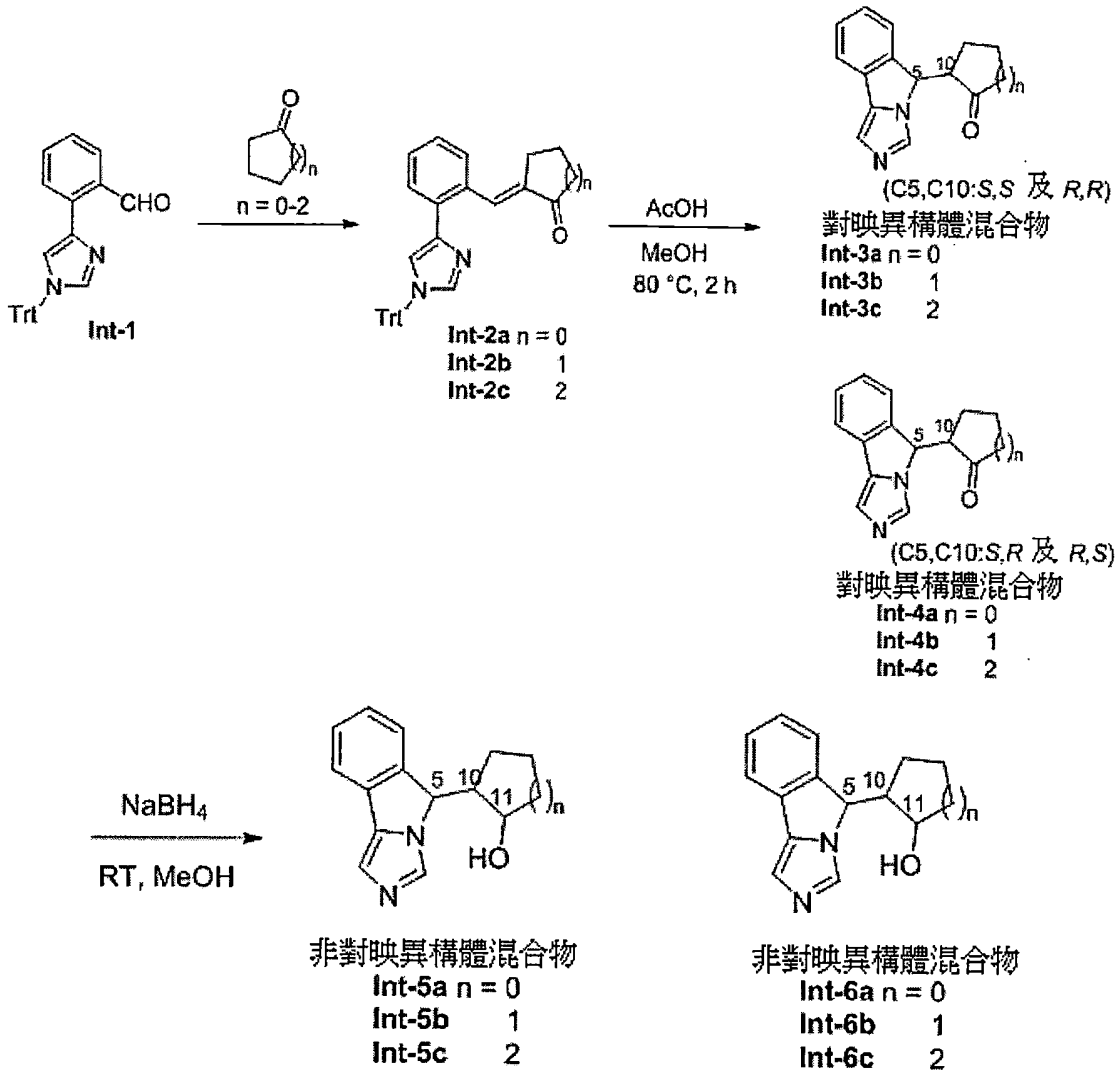
【0138】 亦包括例如可用於治療或預防 TDO2 相關疾病或病症、肥胖症、糖尿病及本文提及之其他疾病之醫藥套組，其包括含有醫藥組成物之一或多個容器，該醫藥組成物包含治療有效量的本文所述之化合物。熟習此項技術者將易於瞭解，此類套組必要時可進一步包括一或多種不同的習知醫藥套組組分，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、另外的容器等。該套組中亦可包括指示待投與之組分之量、有關投藥之指南及/或有關混合各組分之指南的呈插頁或標籤形式之說明書。

【0139】 提供以下實例用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本揭示內容。熟習此項技術者將易於認識到，多種非關鍵參數可經改變或修改以得到基本上相同之結果。根據一或多種本文所述之分析發現以下示例性化合物為 TDO2 抑制劑。

實例

【0140】 所有試劑及溶劑均購自商業來源。所有市售試劑及溶劑均以所接收形式使用，無需進一步純化。反應係使用分析型薄層層析法(TLC)，用 0.25 mm EM Science 矽膠板(60F-254)監測。展開之 TLC 板藉由短波 UV 光(254 nm)或浸入高錳酸鉀溶液中隨後在熱板上加熱進行觀測。急驟層析法係用 32-63 μm 粒度之 Selecto Scientific 矽膠進行。所有反應均在火焰或烘箱乾燥之玻璃器具中在氮氣氛圍下進行。除非另外指示，否則所有反應均在環境溫度下以磁力攪拌。^{1}H NMR 譜圖係用 Bruker DRX400、Varian VXR400 或 VXR300 獲得。^{1}H NMR 譜圖係相對於作為內標之 TMS (0.0)、DMSO-d6 (2.50)或 CD_3OD (4.80)以百萬分率(δ)報導。除非另外指示，否則所有 ^{1}H NMR 譜圖均於 CDCl3 中取得。膦酸鹽係根據文獻程序：(專利：US5807892 A1, 1998；專利：US2012/033245；專利：US2008/306084 A1, 2008)製備。1-(疊氮基甲基)-2,4-而甲氧基苯係根據 ChemMedChem, 2011, 第 6 卷, 第 5 號, 840 – 847 合成。

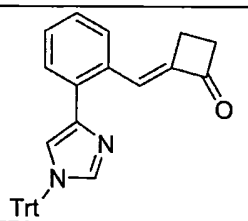
合成途徑 IA

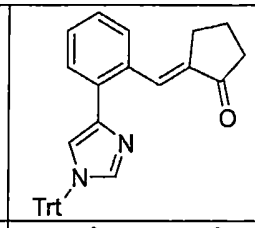
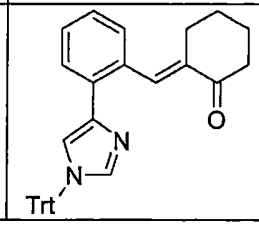


合成 Int-2 之通用程序：

【0141】 將鹼(1 當量)添加至酮(1 當量)及 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1 當量)於 MeOH (15 mL)中之經攪拌混合物中。反應混合物在 50 ℃下加熱 2 小時，直至 TLC 顯示 SM 消失。在冷卻至室溫後，反應混合物用 DCM (50 mL)稀釋並用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由 combi-flash，使用 EtOAc/己烷作為溶離劑進行純化。

表 1

化合物 ID	結構	條件	MS $(M+H)^+$
Int-2a		NaOH, MeOH, 40℃, 6 h	467.2

Int-2b		吡咯啶, MeOH, 40℃, 2 h	481.4
Int-2c		吡咯啶, MeOH, 70℃, 12 h	495.4

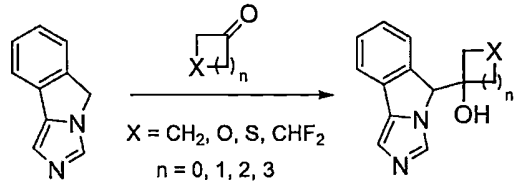
合成 Int-3 及 Int-4 之通用程序：

【0142】 在 80℃下，將 Int-**2** (1 當量)於 MeOH 及 AcOH (5:1)中攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ 添加至殘餘物中，直至其呈中性。用 DCM 萃取水層。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。粗品藉由 combi-flash，使用 EtOAc/DCM 作為溶離劑進行純化以將四種非對映異構體之混合物分離成以 Int-**3** 及 Int-**4** 表示之兩種對映異構體混合物。

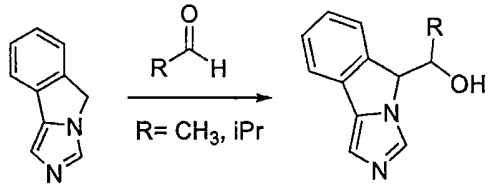
合成 5 及 6 之通用程序：

【0143】 將 Int-**3** 或 Int-**4** (1 當量)添加至 MeOH (6 mL)中並添加 NaBH4 (3 當量)，將反應混合物攪拌 2 h。向反應混合物中添加 NH_4Cl (5 mL)並攪拌 5 min。將溶液傾入含有水(10 mL)之分液漏斗中。水層用 DCM(2× 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並減壓蒸發溶劑，得到粗產物，其藉由 Combi-Flash，使用甲醇/dcm 梯度進行純化。

C10-OH 類似物之合成途徑



43-45, 46a-b, 47a-b, 48, 50



42a-d, 51a-d, 52a-d

醛或酮加成之通用程序

【0144】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(650 mg，4.16 mmol)於無水 THF(10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.66 mL，4.16 mmol)，並將溶液在-40℃攪拌 1h。添加醛或酮(6.24 mmol)並使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。藉由添加飽和氯化銨(10 mL)溶液及水(15 mL)淬滅反應，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取。減壓蒸餾溶劑，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化，得到所需產物。

對掌性分離立體異構體及分析之通用程序

【0145】 終產物之立體異構體係藉由層析法分離。除非另外說明，否則使用以下通用條件：

A. 14 個對掌性管柱之展開/連續篩選方法

在 Waters UPC2 HPLC 系統上，在以下條件下常規地篩選十四個對掌性管柱：移動相 A：二氧化碳，移動相 B：含 0.1% NH4OH 之甲醇或乙醇、IPA 或混合物，5-60% B，在 1.8 分鐘內；流速：4 ml/min；操作時間：2.5 min，壓力：120 巴，溫度：40°C。常規篩選之 14 個管柱(4.6 × 50 mm，3μm)為：來自 Chiral Technologies 之 Chiralpak AD、Chiralpak AS、Chiralpak IA、Chiralpak IB、Chiralpak IC、Chiralpak ID、Chiralpak IE、Chiralpak OJ、ChiralpakOX；來自 Phenomenex 之 Lux Cellulose-1、Lux Cellulose-2、Lux Cellulose-3、Lux Cellulose-4；及來自 Regis 之 Whelk O-1 (s,s)。

B. 在製備型 SFC 上純化

選取解析度值 Rs> 0.5 之管柱進行製備型分離。製備型操作係在 PIC 100 SFC 儀器上進行，使用步驟 A 中展示最佳對映異構體解析度之相應管柱(150 × 20 mm，5μm)及在步驟 A 中鑑別之等度移動相 B，移動相 A：二氧化碳，移動相 B：含 0.1% NH4OH 之甲醇，流速：70 ml/min，壓力：100 巴，溫度：40℃。

C. 分離具有 2 個對掌性中心之化合物的典型條件為：

管柱：Chiralpak AD (250 × 20 mm，5μm)

方法：等度於 25% B

MP A：二氧化碳

MP B：含 0.1% NH4OH 之乙醇

流量：70 ml/min

壓力：100 巴

溫度：40 40℃

D. 分離具有 3 個對掌性中心之化合物的典型條件為：

第 1 級

管柱：Chiralpak OX (250 × 20 mm, 5μm)

方法：等度於 20% B

MP A：二氧化碳

MP B：含 0.1% NH4OH 之乙醇

流量：70 ml/min

壓力：100 巴

溫度：40 40℃

第 2 級：

管柱：Cellulose-1 (250 × 20 mm，5μm)

方法：等度於 15% B

MP A：二氧化碳

MP B：含 0.1% NH4OH 之甲醇

流量：70 ml/min

壓力：100 巴

溫度：40℃

第 3 級：

管柱：Chiralcel OX (250 × 20 mm，5μm)

方法：等度於 15% B

MP A：二氧化碳

MP B：含 0.1% NH4OH 之甲醇

流量：70 ml/min

壓力：100 巴

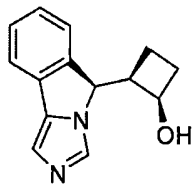
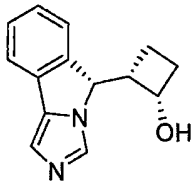
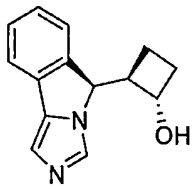
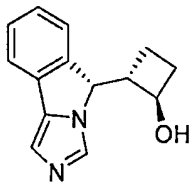
溫度：40℃

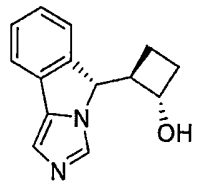
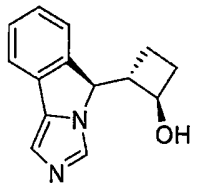
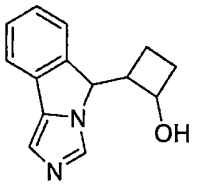
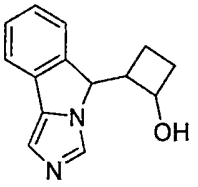
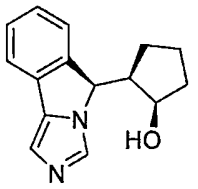
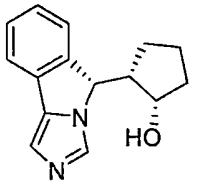
E. 獲得% ee 之終產物之 QC

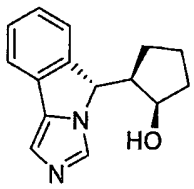
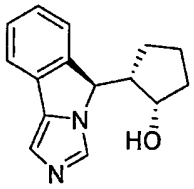
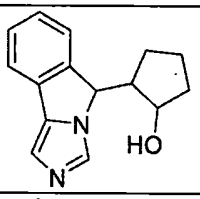
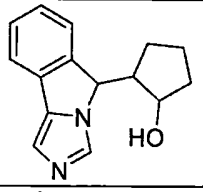
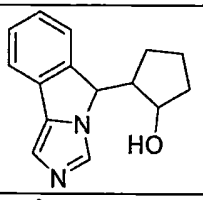
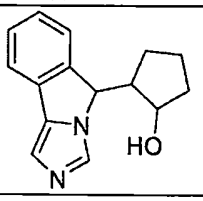
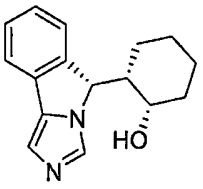
在以上步驟 B 中分離之每一異構體之純度係用對掌性分析型 SFC 如下進行分析：

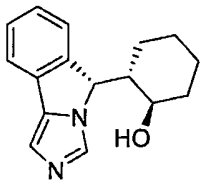
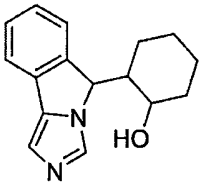
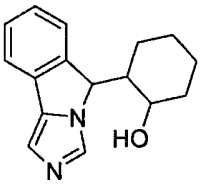
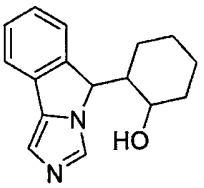
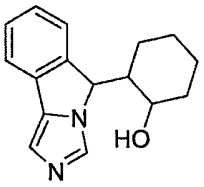
儀器 Waters UPC2；管柱：用於純化之管柱(50 × 4.6 mm · 3μm)；方法：移動相 A：二氧化碳，與步驟 B 中所用移動相 B 具有相同百分含量之等度移動相 B；流速：4 ml/min；操作時間：2.5 min，壓力：120 巴，溫度：40 ℃。

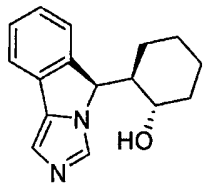
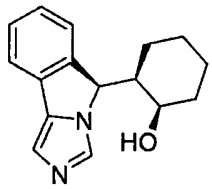
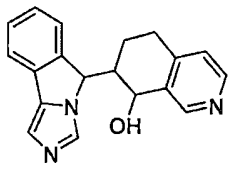
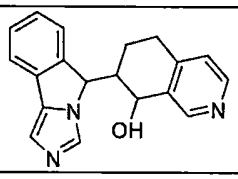
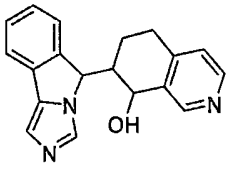
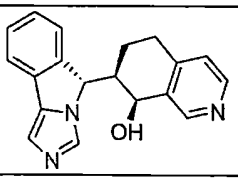
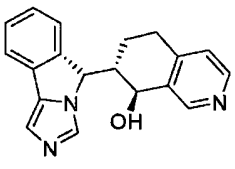
表 2

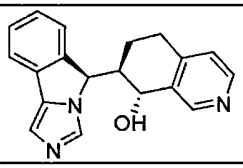
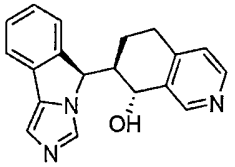
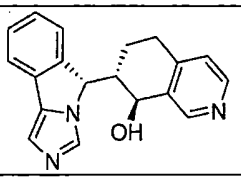
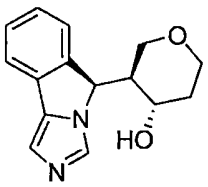
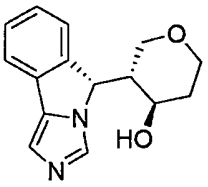
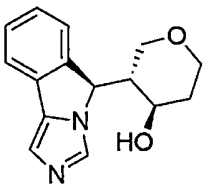
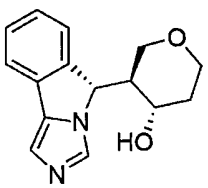
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
1a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.52 (m, 3H)。	227.3
1b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 1.85 – 1.52 (m, 3H)。	227.3
1c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.21 (m, 2H), 2.41 (dq, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 2H), 1.12 (qd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H)。	227.3
1d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (dq, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 2H), 1.12 (qd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H)。	227.3

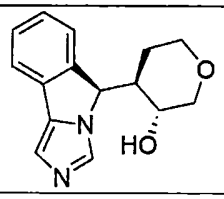
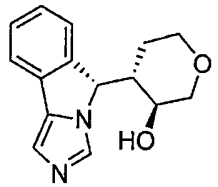
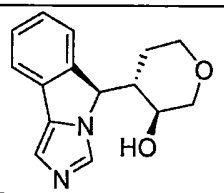
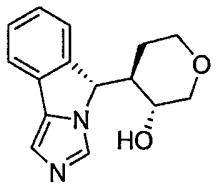
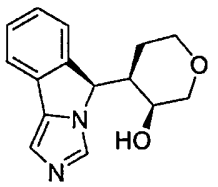
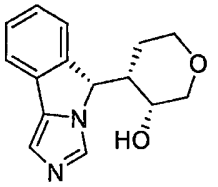
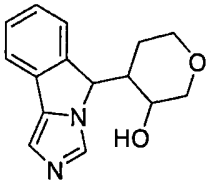
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
1e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 14.9, 12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。	227.3
1f		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 25.5, 8.2 Hz, 2H), 4.14 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.05 (m, 2H), 1.84 – 1.50 (m, 3H)。	227.3
1g		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 4.42 (tp, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.12 (m, 3H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。	227.3
1h		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 14.9, 12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。	227.3
2a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 22.5, 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 5.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.39 (m, 7H)。	241.3
2b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 5.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (qd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.08 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 1.84 – 1.37 (m, 7H)。	241.3

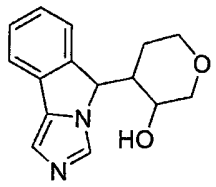
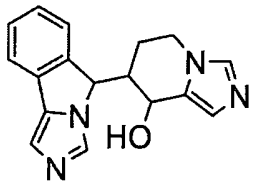
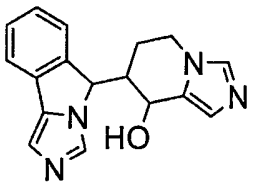
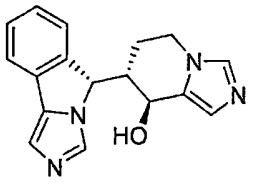
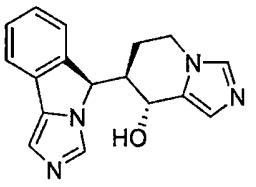
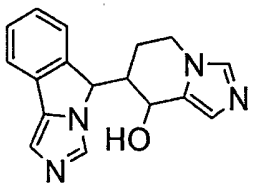
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
2c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 3.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.55 (m, 4H)。	241.3
2d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 4H)。	241.3
2e		NA	241.3
2f		NA	241.3
2g		NA	241.3
2h		NA	241.3
3a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.43 (m, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.22 – 0.98 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 1H)。	255.3

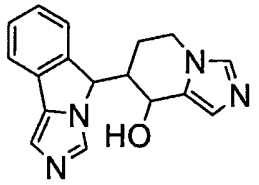
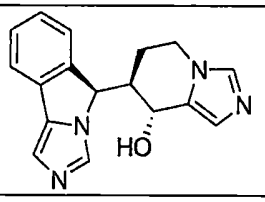
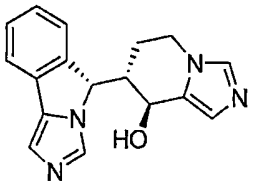
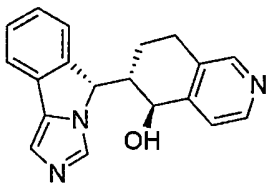
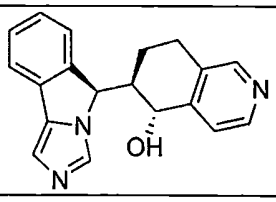
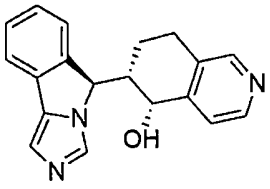
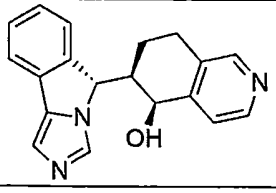
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
3b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 1.82 – 1.30 (m, 7H), 1.18 – 1.10 (m, 1H)。	255.3
3c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 2H), 1.12 – 0.89 (m, 1H), 0.62 – 0.51 (m, 1H), 0.26 – 0.12 (m, 1H)。	255.3
3d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.41 – 1.21 (m, 2H), 1.20 – 0.89 (m, 2H), 0.75 – 0.64 (m, 1H), 0.26 – 0.10 (m, 1H)。	255.3
3e		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 1.20 – 0.89 (m, 2H), 0.74 – 0.66 (m, 1H), 0.26 – 0.10 (m, 1H)。	255.3
3f		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.42 – 1.21 (m, 2H), 1.12 – 0.89 (m, 1H), 0.60 – 0.52 (m, 1H), 0.27 – 0.12 (m, 1H)。	255.3

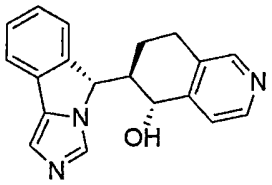
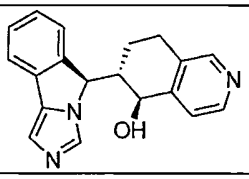
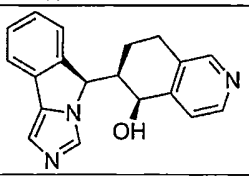
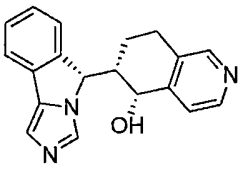
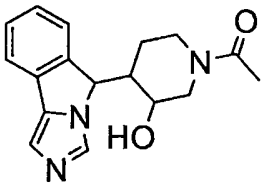
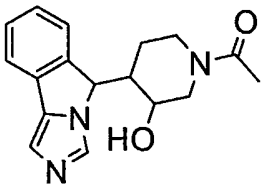
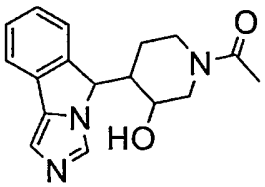
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
3g		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 1.79 – 1.31 (m, 7H), 1.21 – 1.08 (m, 1H)	255.3
3h		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.21 – 1.02 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 1H)。	255.3
4a		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J =10.5 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H)	304
4b		與 4a 相同	304
4c		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H),7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J =10.5 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.26-1.97 (m, 3H)	304
4d		與 4c 相同	304
4e		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.50-7.32(m, 3H),7.20 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J =10.5 Hz, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 2H)	304

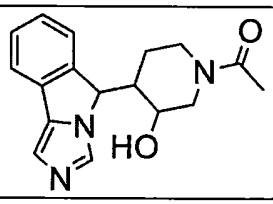
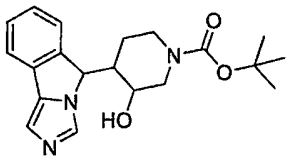
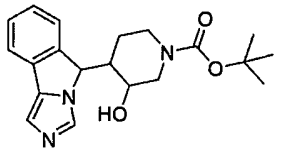
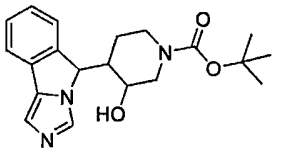
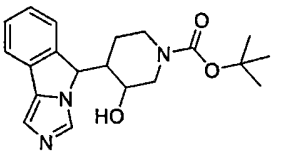
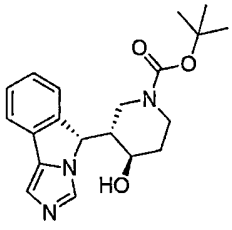
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
4f		與 4e 相同	304
4g		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J =10.5 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H)	304
4h		與 4g 相同	304
5a		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.42-2.33 (m,1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H)	257
5b		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.42-2.33 (m,1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H)	257
5c		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.37(m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.00-1.96 (m,1H), 1.77-1.72(m, 1H)	257
5d		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.37(m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.00-1.96 (m,1H), 1.77-1.72(m, 1H)	257

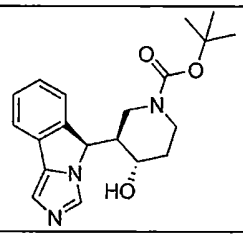
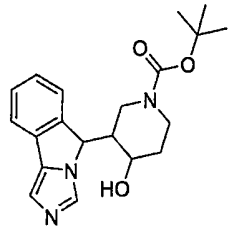
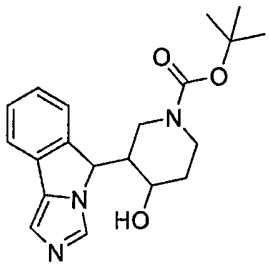
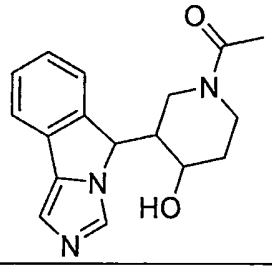
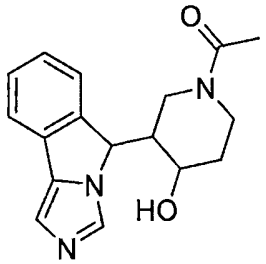
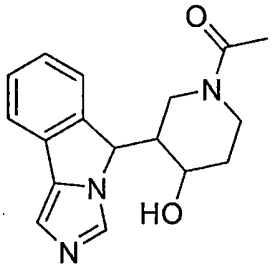
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
6a		與 6b 相同	257
6b		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 0.92-0.72 (m, 2H)	257
6c		與 6d 相同	257
6d		^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H)	257
6e		1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.09 (s, 1H), 7.58-7.15 (m, 5H), 5.27 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 1.2 Hz, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.19 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。	257.3
6f		1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.42 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.23 (m, 4H), 5.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.32 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 1.66 (td, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。	257.2
6g		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.49-3.31(m, 2H), 2.19 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)。	257.3

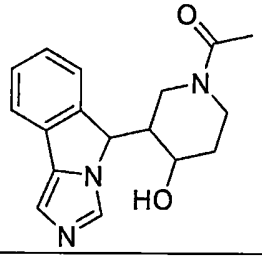
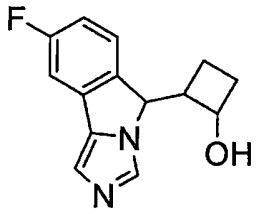
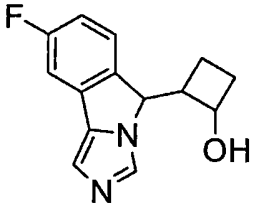
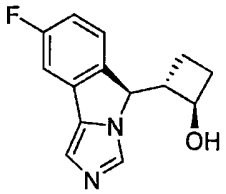
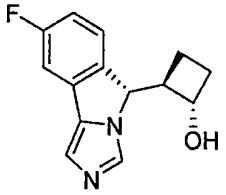
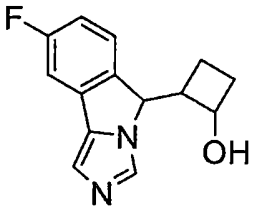
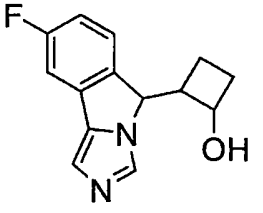
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
6h		8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 3H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.15 (qd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 1.89 (d, d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H)。	257.3
7a		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (m,2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.70-3.61(m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.16 – 0.92 (m, 2H)	293.1
7b		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (m,2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.70-3.61(m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.16 – 0.92 (m, 2H)	293.1
7c		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H)	293.1
7d		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H)	293.1
7e		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62-5.60 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H)	293.1

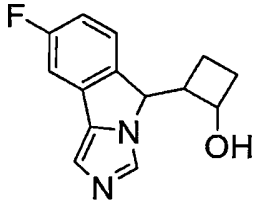
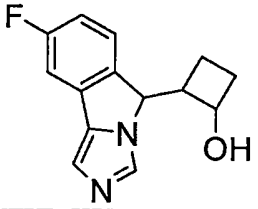
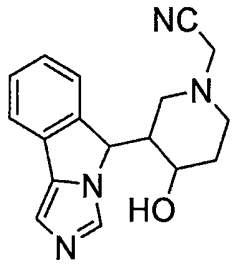
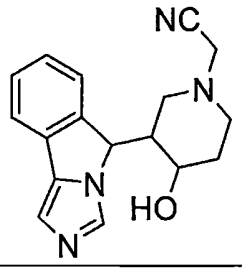
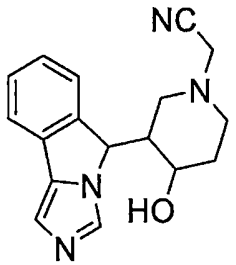
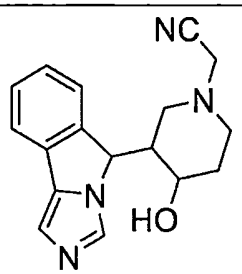
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
7f		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62-5.60 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H)	293.1
7g		與 7h 相同	293.1
7h		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H)	293.1
8a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.37(m, 1H),8.23(s, 1H),8.04(s, 1H),7.72-7.66(m, 2H),7.51-7.35(m,3H),7.24(s, 1H),5.91(s,1H), 5.04(d, J=5.4 Hz, 1H),2.71-2.68(m, 2H), 2.53-2.46(m,1H),1.20-1.17(m,1H),1.08-0.94(m, 1H)。	304.0
8b		與 8a 相同	304.0
8c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31(s,2H),8.06(s, 1H),8.04(s, 1H),7.70-7.62(m, 2H),7.43-7.24(m,3H),7.17(s,1H),5.54-5.52(m,1H), 4.79-4.78(m,1H),3.00-2.92(m, 1H), 2.78-2.68(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.10-1.99(m, 2H)	304.0
8d		與 8c 相同	304.0

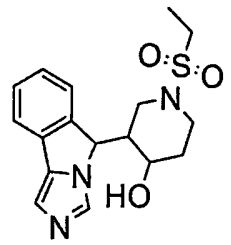
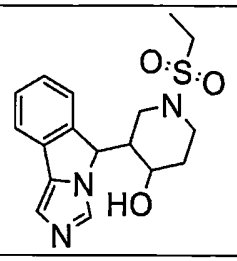
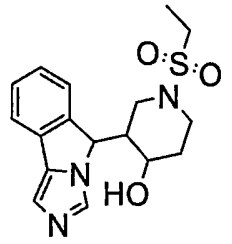
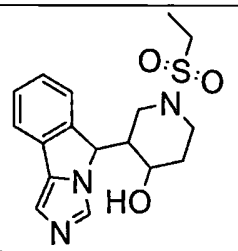
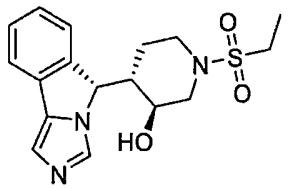
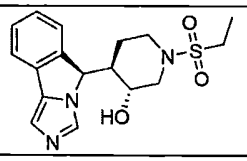
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
8e		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.36(m,1H),8.23(s,1H),7.92(s,1H), 7.69-7.61(m,3H),7.46-7.42(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.20(s, 1H),5.90-5.89(m,1H),4.98(d,J=5.1Hz,1H),2.71-2.68(m,2H),2.72-2.58(m,3H),1.14-0.97(m,2H)。	304.0
8f		與 8e 相同	304.0
8g		與 8h 相同	304.0
8h		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.38(m,1H),8.30(s,1H),8.07(s,1H), 7.63-7.57(m,2H),7.54-7.49(m,1H),7.45-7.41(m,1H),7.36-7.32(m,1H),7.14(s,1H),5.63-5.61(m,1H),5.12-5.11(m,1H),2.82-2.77(m,1H),2.64-2.53(m,2H),1.58-1.48(m,1H),1.15-1.13(m,1H)。	304.0
9a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.90(m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H),7.52-7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.84-5.83 (m, 1H), 4.88-3.67 (m, 3H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.59-0.58 (m, 1H)	298.2
9b		與 9a 相同	298.2
9c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H),7.53-7.50 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.86-3.65 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.09-1.94(m, 3H), 0.84-0.71 (m, 1H), 0.63-0.42 (m, 1H);	298.2

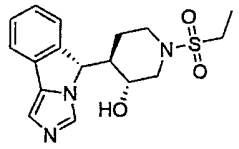
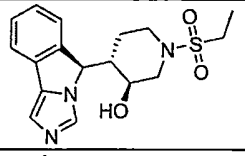
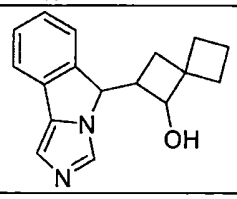
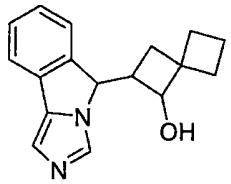
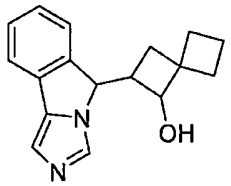
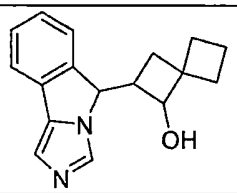
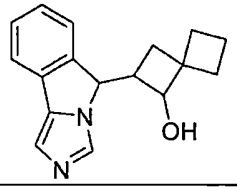
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
9d		與 9c 相同	298.2
10a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.64(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.49(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 3.86-3.71(m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.87-0.83(m, 1H), 0.47-0.42(m, 1H)	356.2
10b		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.64(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.49(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 3.86-3.71(m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.87-0.83(m, 1H), 0.47-0.42(m, 1H)。	356.2
10c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.53(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.17(s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31-4.28(m, 1H), 3.87-3.74(m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 1.41(s, 9H), 0.73-0.70(m, 1H), 0.56-0.46(m, 1H)。	356.2
10d		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.53(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.17(s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31-4.28(m, 1H), 3.87-3.74(m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 1.41(s, 9H), 0.73-0.70(m, 1H), 0.56-0.46(m, 1H)	356.2
11a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96(s, 1H), 7.66(d, J = 7.2 Hz, 1H),7.54(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 2H), 3.34-3.32(m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.07(m, 2H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.60-1.49(m, 1H), 1.27(s, 9H)	356.2

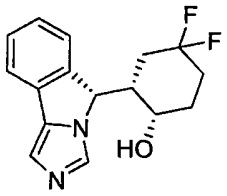
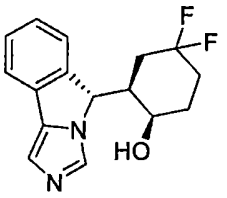
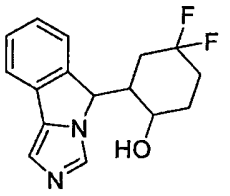
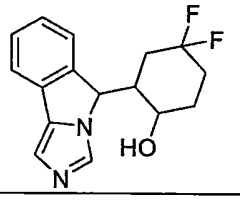
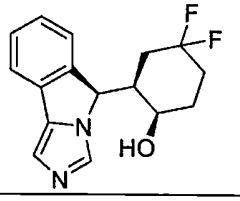
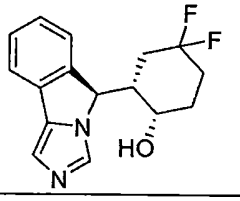
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
11b		與 11a 相同	356.2
11c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.67(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.61(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.33(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06-4.00(m, 2H), 3.18-3.11(m, 1H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.35-2.21(m, 1H), 2.11-2.04(m, 1H), 1.95-1.85(s, 1H), 1.61-1.49(m, 1H), 1.37(s, 9H)	356.2
11d		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.67(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.61(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.33(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06-4.00(m, 2H), 3.18-3.11(m, 1H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.35-2.21(m, 1H), 2.11-2.04(m, 1H), 1.95-1.85(s, 1H), 1.61-1.49(m, 1H), 1.37(s, 9H)	356.2
12a		δ 8.05-7.92(m, 1H), 7.70-7.62(m, 2H),7.49-7.35(m, 2H), 7.24-7.20(m, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.55-4.45(m, 0.5H), 4.12-4.05(m, 1H), 3.94-3.71 (m, 1H), 3.55-3.53(m, 0.5H), 3.01-2.75(m, 1H), 2.51-2.04(m, 4H), 1.82-1.75(m, 3H)	298.2
12b		與 12a 相同	298.2
12c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.90(m, 1H), 7.69-7.60(m, 1H),7.50-7.37(m, 3H), 7.21(s, 1H), 5.84-5.82(m, 1H), 4.55-4.45(m, 0.5H), 4.08-4.07(m, 1H), 3.88-3.84(m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.55-2.53(m, 0.5H), 2.27-2.03(m, 4H), 1.72-1.48(m, 3H)	298.2

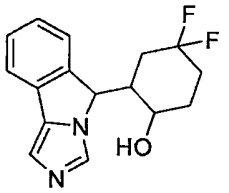
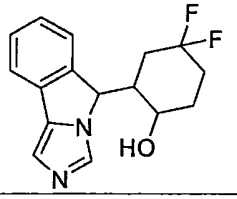
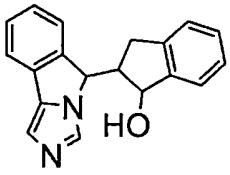
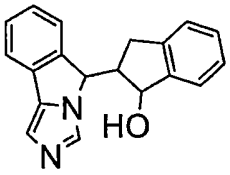
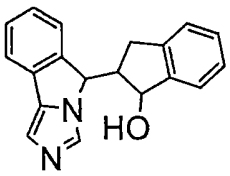
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
12d		與 12c 相同	298.2
13a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.37 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H)。	245.2
13b		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.37 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H)。	245.2
13c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 1H)	245.2
13d		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 1H)	245.2
13e		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.59-1.50(m,1H)	245.2
13f		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.59-1.50(m,1H)	245.2

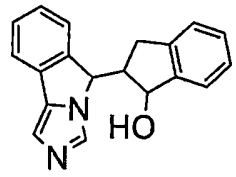
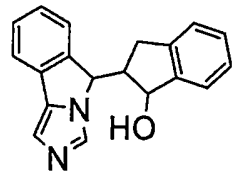
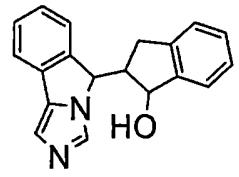
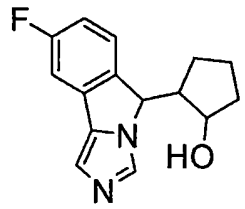
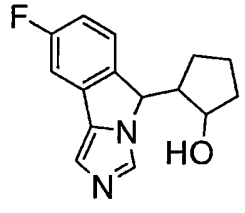
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
13g		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 2.60-2.31 (m, 3H), 2.21-1.90 (m, 2H)	245.2
13h		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 2.60-2.31 (m, 3H), 2.21-1.90 (m, 2H)	245.2
14a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.66(d, *J* = 7.5 Hz, 1H),7.52(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.83(m, 1H), 3.52-3.33(m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.47-2.05(m, 4H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.48-1.41(m, 1H)	295.1
14b		與 14a 相同	295.1
14c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.64(d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.49(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 3.86-3.71(m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.87-0.83(m, 1H), 0.47-0.42(m, 1H)	295.1
14d		與 14c 相同	295.1

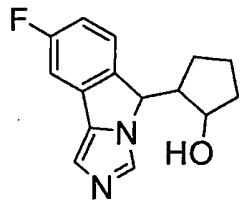
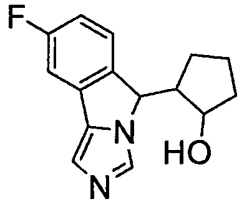
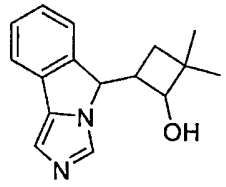
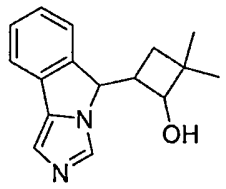
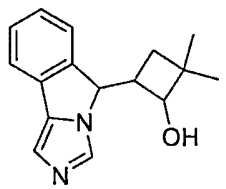
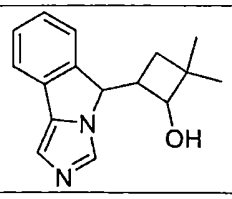
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
15a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.66(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.2(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.55-2.45(m, 1H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.80-1.68(m, 1H), 1.16(t, J = 7.2 Hz, 3H)	348.2
15b		與 15a 相同	348.2
15c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.64(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.19(s, 1H), 5.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.03-3.92(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.02-2.98(m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.20-2.15(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.12(t, J = 7.2 Hz, 3H)	348.2
15d		與 15c 相同	348.2
16a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95(s, 1H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.55(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.32(m, 2H), 7.17(s, 1H), 5.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.01-3.90(m, 2H), 3.53-4.90 (m, 1H), 3.00(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74-2.65(m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.30(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 1H)	348.2
16b		與 16a 相同	348.2

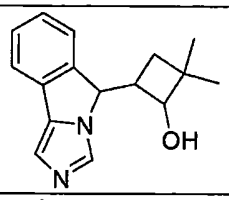
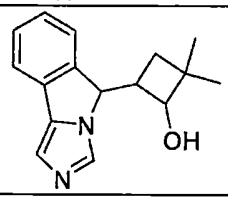
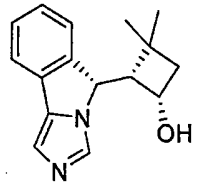
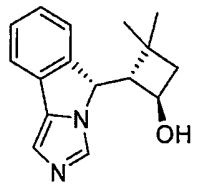
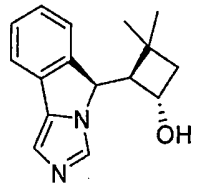
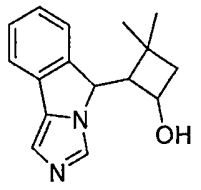
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
16c		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.64(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.50(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.03-3.83(m, 2H), 3.54-3.51(m, 1H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78-2.67(m, 2H), 2.25-2.19(m, 1H), 1.30(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98-0.94(m, 1H), 0.69-0.55(m, 1H)	348.2
16d		與 16c 相同	348.2
17a		NA	267
17b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 1.69 (m, 5H), 1.69 – 1.45 (m, 2H)	267
17c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), δ 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.04 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 1.90 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.76 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H)	267
17d		NA	267
17e		與 17b 相同	267

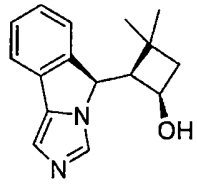
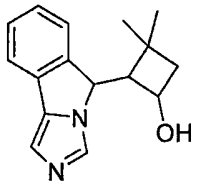
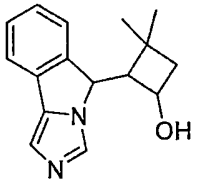
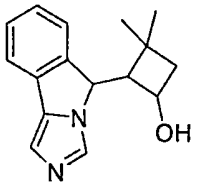
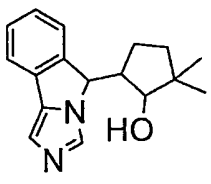
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
18a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.32 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H)	291.26
18b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.09 – 5.05 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H)	291.3
18c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.72 (t, J = 3.2 Hz, 1H) 5.52 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.04 - 1.70 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 2H)	291.3
18d		與 18c 相同	291.3
18e		與 18a 相同	291.3
18f		與 18b 相同	291.3

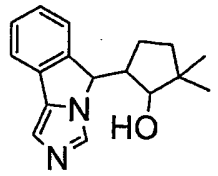
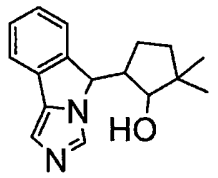
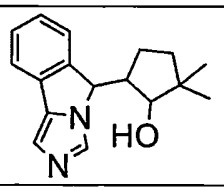
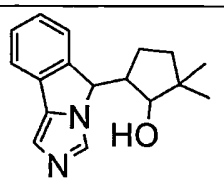
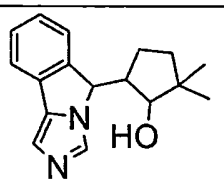
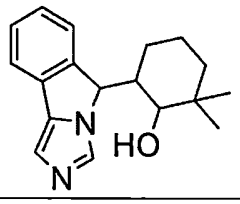
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
18g		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 1.77 (m, 2H), 1.48 – 1.61 (m, 1H), 0.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.70 (m, 1H)。	291.3
18h		與 18g 相同	291.3
19a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.95 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 15.9, 8.6 Hz, 1H)。	289.3
19b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.95 (tdd, J = 8.6, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 15.9, 8.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H)。	289.3
19c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.40 (tdd, J = 9.5, 7.7, 5.9 Hz, 1H)。	289.3

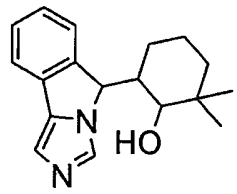
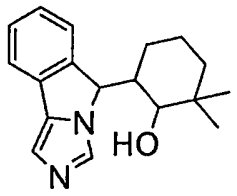
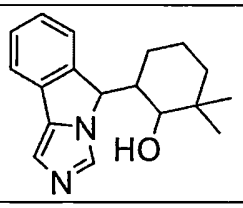
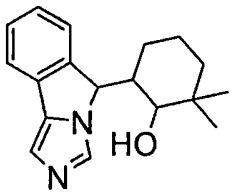
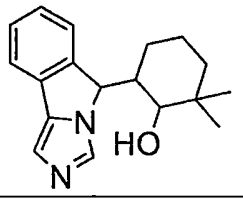
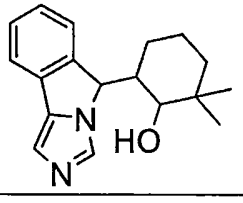
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
19d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 2.99 (dtd, J = 8.3, 6.6, 5.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H)。	289.3
19e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 16.1, 8.3 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 16.1, 6.5 Hz, 1H)。	289.3
19f		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 2.40 (tdd, J = 9.5, 7.9, 6.0 Hz, 1H)。	289.3
20a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.16-1.10(m, 1H)	259.2
20b		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.16-1.10(m, 1H)	259.2

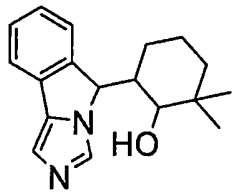
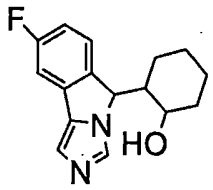
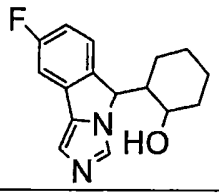
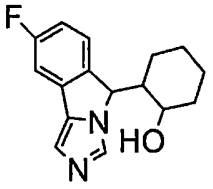
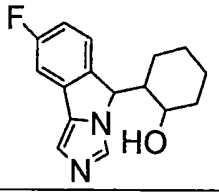
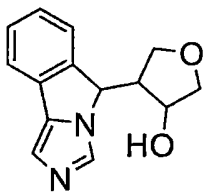
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
20c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83(s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 1H)	259.2
20d		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83(s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 1H)	259.2
21a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 8.9, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.70 (ddd, J = 10.7, 8.3, 3.4 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.6 Hz, 6H)	255
21b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (ddt, J = 9.6, 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 1H), 2.45 – 2.21 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 10.7, 9.0 Hz, 1H), 1.19 – 1.05 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)	255
21c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 – 2.07 (m, 1H), 1.65 (td, J = 9.7, 9.3, 1.0 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)	255
21d		與 21b 相同	255

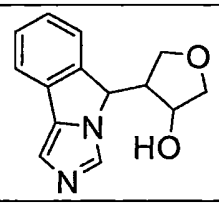
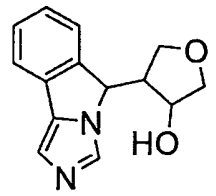
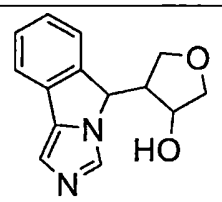
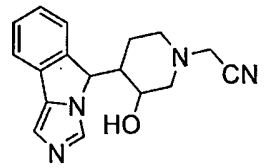
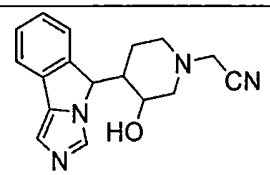
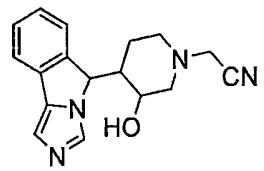
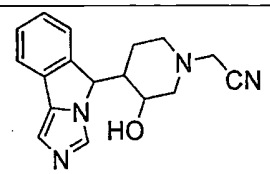
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
21e		與 21a 相同	255
21f		與 21c 相同	255
22a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (dq, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。	255.3
22b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 2.11 G(t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。	255.3
22c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.53 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。	255.3
22d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。	255.3

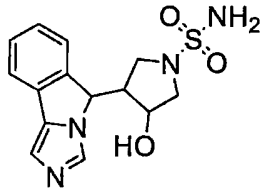
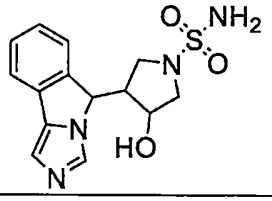
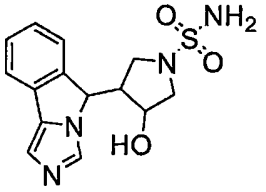
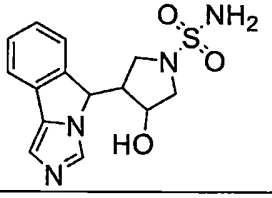
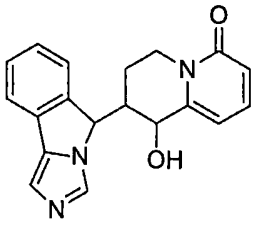
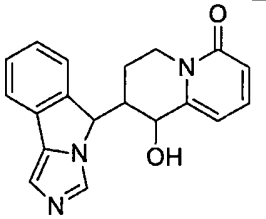
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
22e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (tt, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.94 (ddd, J = 11.6, 5.9, 1.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 11.9, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。	255.3
22f		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.68 (dt, J = 12.0, 0.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。	255.3
22g		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。	255.3
22h		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 9.9, 8.0 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。	255.3
23a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 3.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。	269.2

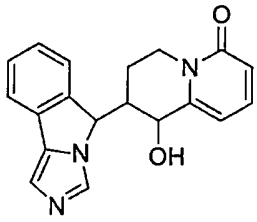
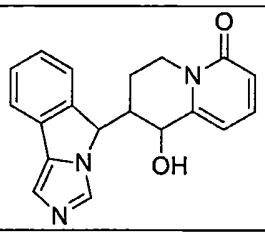
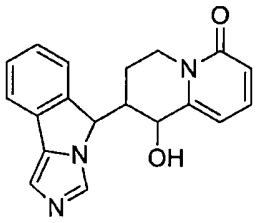
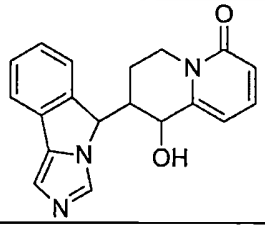
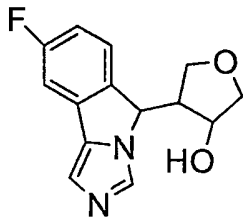
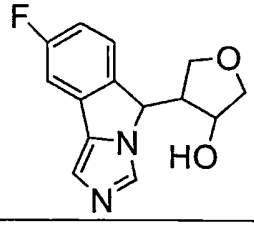
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
23b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。	269.2
23c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。	269.2
23d		與 23a 相同	269.2
23e		與 23c 相同	269.2
23f		與 23b 相同	269.2
24a		與 24h 相同	283.1

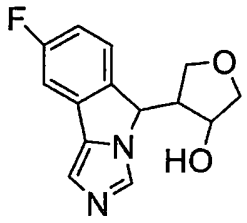
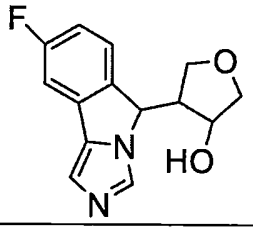
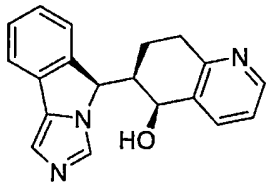
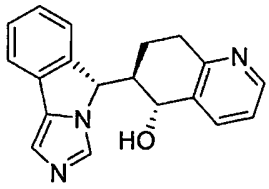
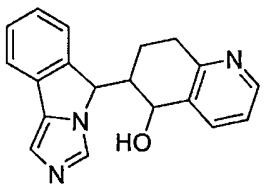
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
24b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 4H), 1.37 (dtd, J = 13.7, 10.0, 8.8, 3.5 Hz, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。	283.1
24c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dq, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.09 – 1.03 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.21 – 0.05 (m, 1H)。	283.1
24d		與 24e 相同	283.1
24e		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (ddt, J = 12.8, 8.3, 0.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 0.23 – 0.04 (m, 1H)。	283.1
24f		與 24c 相同	283.1
24g		與 24b 相同	283.1

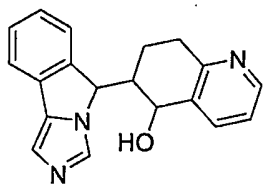
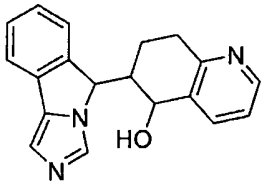
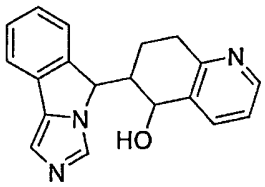
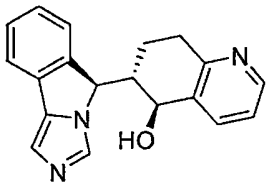
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
24h		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 6.0, 0.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.48 (td, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 1.40 – 1.19 (m, 2H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.77 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H)。	283.1
25a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.26 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.39-1.31(m, 2H), 1.14-1.00(m, 2H), 0.75-0.60(m, 1H), 0.39-0.24(m, 1H)	273.2
25b		與 25a 相同	273.2
25c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.45-1.39 (m 2H), 1.34-1.02 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 1H), 0.45-0.23 (m, 1H)。	273.2
25d		與 25c 相同	273.2
26a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H)。	243.2

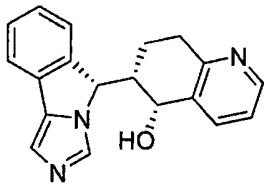
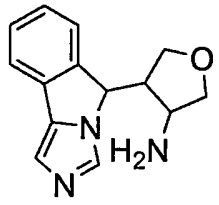
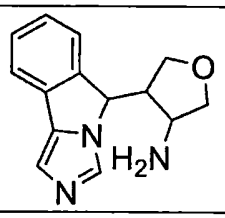
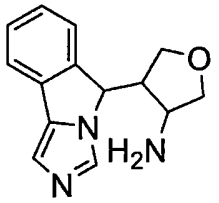
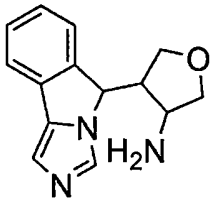
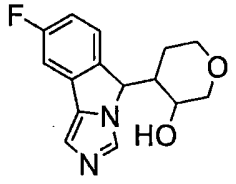
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
26b		與 26a 相同	243.2
26c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H)。	
26d		與 26c 相同	243.2
27a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.65(d, J = 7.5 Hz, 1H),7.56(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.18(s, 1H), 5.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 3H),0.82-0.70(m, 2H)。	295.1
27b		與 27a 相同	295.1
27c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90(s, 1H), 7.64(d, J = 7.8 Hz, 1H),7.52(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.65(s, 2H), 3.19-3.14(m, 1H), 2.63-2.60(m, 1H), 2.31-2.03(m, 3H), 0.94-0.89(m, 1H), 0.72-0.58(m, 1H)。	295.1
27d		與 27c 相同	295.1

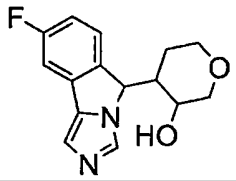
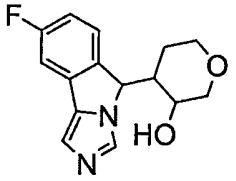
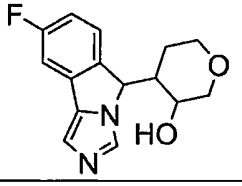
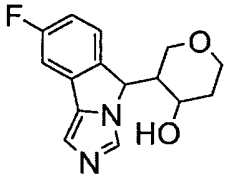
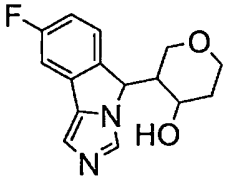
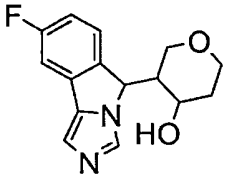
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
28a		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz · 1H), 7.41 (t, J = 3.6 Hz · 1H) · 7.33-7.28(m · 1H) · 7.19 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.68 (d, J = 2.5 Hz · 1H), 5.60 (d, J = 0.6 Hz · 1H) · 4.48-4.35 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H)	321
28b		與 28a 相同	321
28c		^{1}HNMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.01(s, 1H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.9 Hz · 1H), 7.45(t, J = 3.6 Hz · 1H) · 7.37-7.32(m · 1H) · 7.17 (s, 1H), 5.57(d, J = 2.1Hz · 1H), 4.05(d, J = 2.7 Hz · 1H), 3.52(m · 1H), 3.25-3.16(m, 2H) · 3.06-2.95(m, 2H)	321
28d		與 28c 相同	321
29a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.57 – 6.50 (m, 2H), 6.27 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 1.29 – 1.18 (m, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 1H)。	
29b		與 29a 相同	

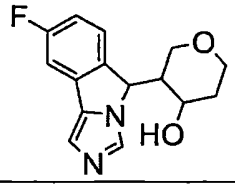
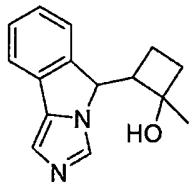
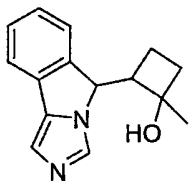
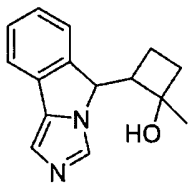
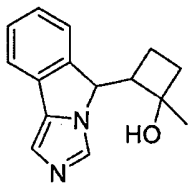
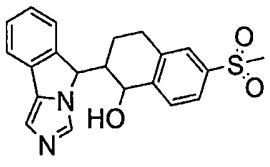
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
29c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 2H), 6.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.09 (dt, J = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 15.2, 9.0, 6.8 Hz, 1H), 2.39 (dtd, J = 10.3, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H)。	
29d		與 29c 相同	
29e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 14.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.23 (dtd, J = 13.6, 10.7, 5.7 Hz, 1H)。	
29f		與 29e 相同	
30a		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.00-2.89(m, 1H)。	261.2
30b		與 30a 相同	261.2

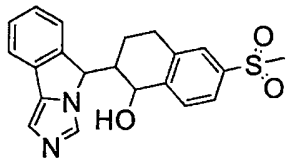
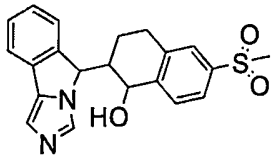
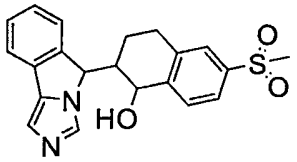
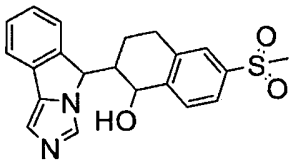
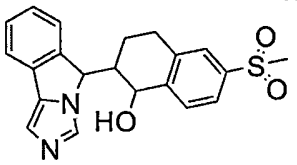
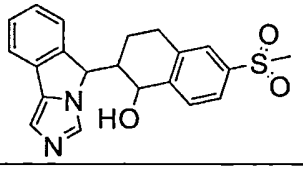
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
30c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10-7.03(m, 1H), 5.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.90-2.84(m, 1H)	261.2
30d		與 30c 相同	261.2
31a		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.56 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.6, 6.2, 1.2 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 1H)。	304.2
31b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 1.48 – 1.28 (m, 2H)。	304.2
31c		1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 – 8.43 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.8, 9.3 Hz, 1H), 1.36 – 1.09 (m, 3H)。	304.2

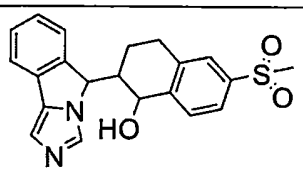
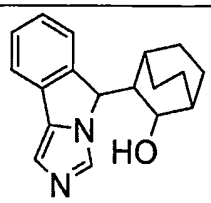
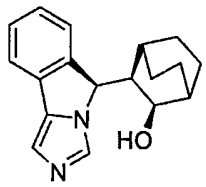
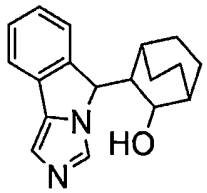
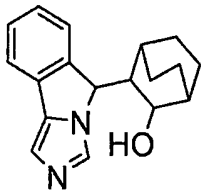
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
31d		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.18 (ddd, J = 18.0, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.4, 12.0, 6.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.13– 2.04 (m, 1H)。	304.2
31e		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 17.9, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.3, 12.0, 6.8 Hz, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.08 (ddt, J = 9.1, 7.7, 3.7 Hz, 1H)。	304.2
31f		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H),·8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 1H)。	304.2
31g		1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.6, 6.2, 1.2 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 1H)。	304.2

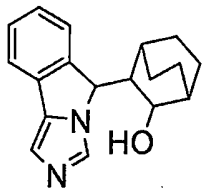
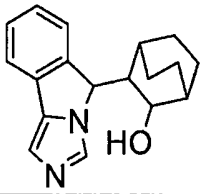
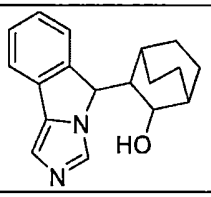
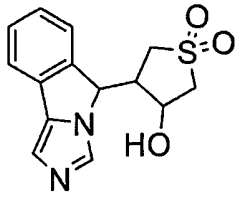
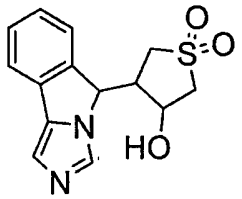
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
31h		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 12.7, 2.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.24 (m, 1H), 1.06 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H)。	304.2
32a		^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 8.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 2.49 (qd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H);	242
32b		與 32a 相同	242
32c		^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 5.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H);	242
32d		與 32c 相同	242
33a		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H),7.49 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H),7.41 (dd, *J* =8.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.05 (dd, *J* =10.8 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* =11.2 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.27 (t, *J* =2.0Hz,1H), 0.86 (d, *J* =7.6Hz,1H), 0.71-0.60 (m, 1H)。	274.0

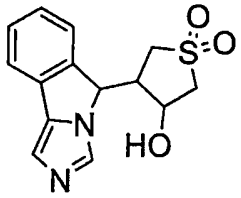
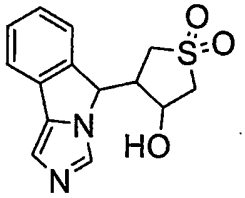
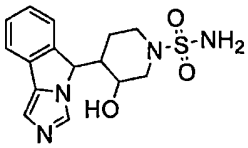
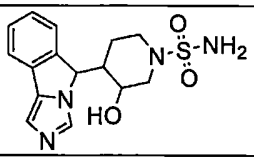
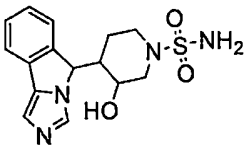
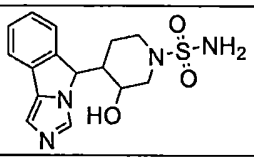
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
33b		與 33a 相同	274.0
33c		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* =8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* =10.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.87-3.80 (m,1H), 3.72 (d,*J* =6.8 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.15(t,*J* =10.4Hz,1H), 2.43-2.40 (m,1H), 0.77-0.73 (m,2H)。	274.0
33d		與 33c 相同	274.0
34a		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.0 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* =8.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* =11.6 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.34-3.26 (m 1H), 3.08 (dd, *J* =11.6 Hz, 4.0Hz, 1H), 2.71(t, *J* =11.2Hz,1H), 2.47-2.43 (m,1H), 1.97 (dd, *J* =12.8 Hz, 2.4Hz, 1H),.1.71-1.67 (m,1H)。	274.0
34b		與 34a 相同	274.0
34c		^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.9 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* =8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14-7.09(m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* =12.0 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.33-3.29 (m1H), 3.16 (dd, *J* =12.0 Hz, 4.4Hz, 1H), 2.51(t,*J* =11.2Hz,1H), 2.34-2.31 (m,1H), 2.06 (dd, *J* =10.4 Hz, 2.4Hz, 1H),.1.75-1.71 (m,1H)。	274.0

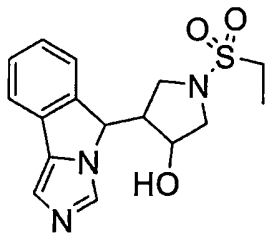
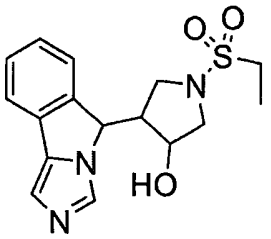
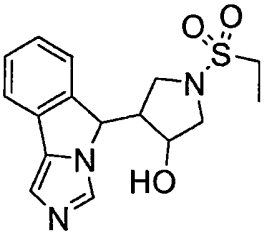
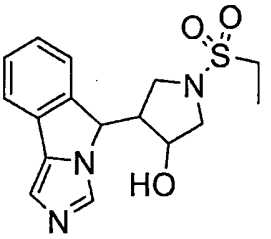
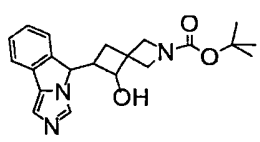
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
34d		與 34c 相同	274.0
35a		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.82 (dtd, *J* = 11.9, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.70 –1.63 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)。	241.3
35b		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.82 (dtd, *J* = 11.9, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.66(ddt, *J* = 11.9, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)。	241.3
35c		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。	241.3
35d		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。	241.3
36a		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.27 – 1.40 (m, 1H), 1.26 (s, 1H)	381.2

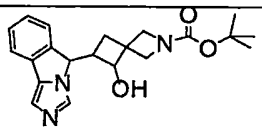
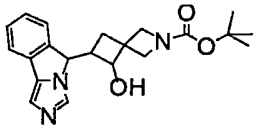
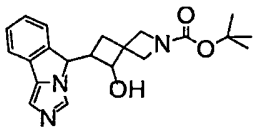
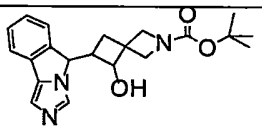
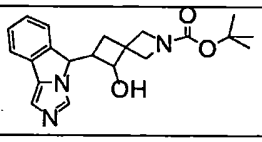
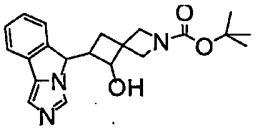
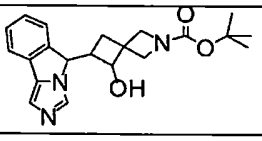
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
36b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ) δ 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 20.3, 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H)	381.2
36c		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.85 (ddd, *J* = 17.8, 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.34 - 2.21 (m,1H), 2.25 (s, 1H), 2.08 (ddt, *J* = 11.5, 7.3, 3.4 Hz, 1H)	381.2
36d		與 36b 相同	381.2
36e		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 17.1, 5.2 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 17.8, 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H)	381.2
36f		與 36e 相同	381.2
36g		與 36a 相同	381.2

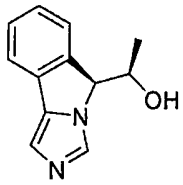
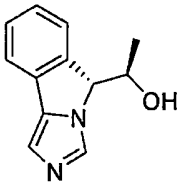
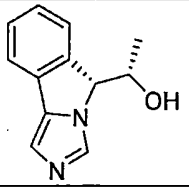
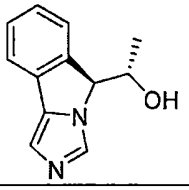
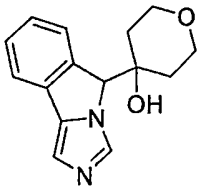
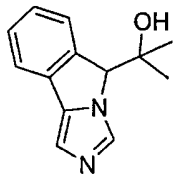
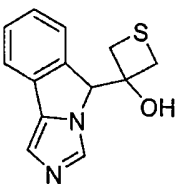
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
36h		與 36c 相同	381.2
37a		因樣品量少而無 NMR 資料	281.4
37b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 4H), 1.33 – 1.24 (m, 2H)。	281.4
37c		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.24 (m, 2H)。	281.4
37d		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (tt, *J* = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz,1H), 4.25 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 5H), 1.56 –1.47 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 2H)	281.4

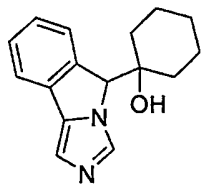
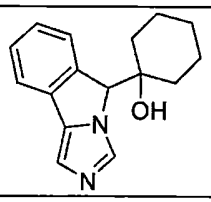
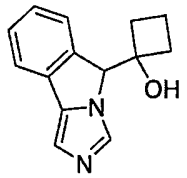
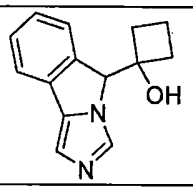
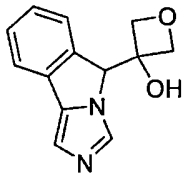
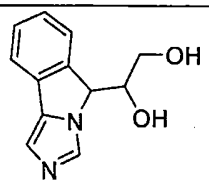
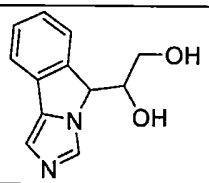
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
37e		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.59 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 3H), 1.31 – 1.24 (m, 2H)。	281.4
37f		因樣品量少而無 NMR 資料	281.4
37g		因樣品量少而無 NMR 資料	281.4
38a		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.76 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H)。	291.3
38b		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.78 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H)。	291.3

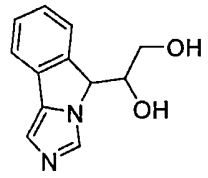
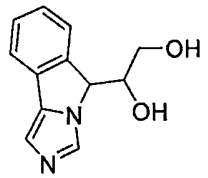
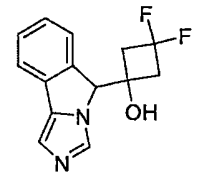
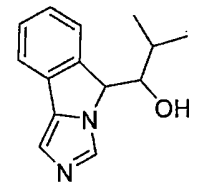
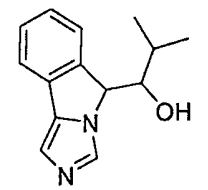
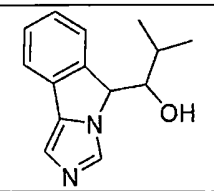
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
38c		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 12.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 1H)。	291.3
38d		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (dp, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H)。	291.3
39a		^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.63(d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.52(d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.73-5.71(m, 2H), 3.78-3.65(m, 2H), 3.25-3.20(m, 1H), 2.32-2.20(m, 3H), 0.71-0.65(m, 1H), 0.58-0.40(m, 1H)	298.2
39b		與 39a 相同	298.2
39c		^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.64(d, J= 7.5 Hz, 1H),7.49(d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.01-3.92(m, 2H), 3.46-3.45(m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 0.99-0.93(m, 1H), 0.71-0.65(m, 1H)	298.2
39d		與 39c 相同	298.2

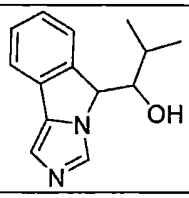
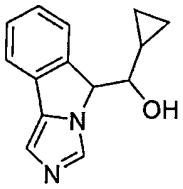
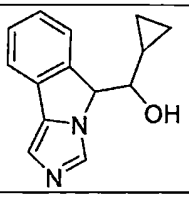
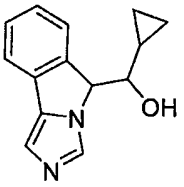
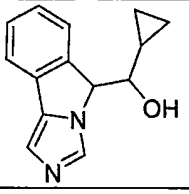
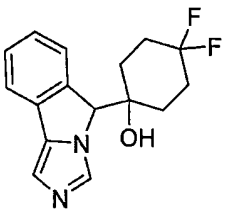
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
40a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (p, J = 7.1 Hz, 3H), 2.36 (dd, J = 9.3, 8.1 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	334.1
40b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (p, J = 7.2 Hz, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	334.1
40c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	334.1
40d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 2.94 (td, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	334.1
41a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 – 3.97 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.05 (dq, J = 17.0, 8.7 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。	

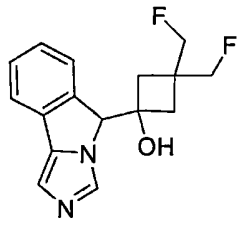
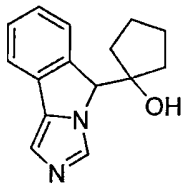
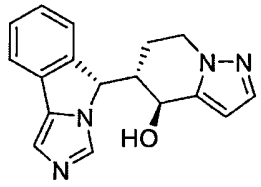
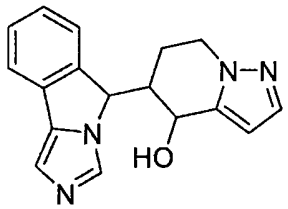
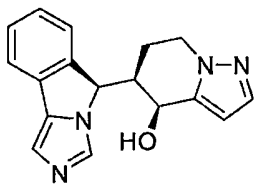
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
41b		與 41a 相同	
41c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 – 7.82 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.4, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.56 (m, 2H), 2.60 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)	
41d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.23 (dqd, J = 11.5, 8.3, 4.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。	
41e		與 41c 相同	
41f		與 41d 相同	
41g		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.14 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)	
41h		與 41g 相同	

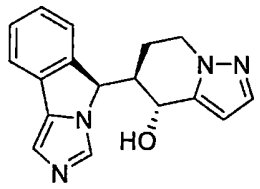
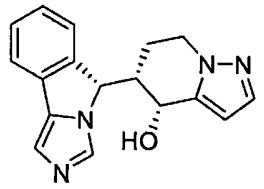
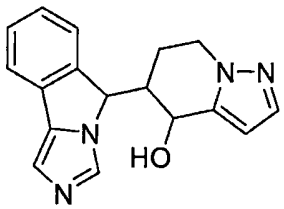
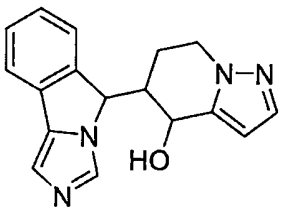
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
42a		1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.52 (m, 1H), 7.8 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.38 (tdd, J = 6.3, 3.6, 2.6 Hz, 1H), 0.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	201.1
42b		1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 4.00 – 4.16 (m, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.43 (m, 1H), 7.55 – 7.67 (m, 2H), 7.87 (s, 1H)	201.1
42c		與 42a 相同	201.1
42d		與 42b 相同	201.2
43		1H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.76 – 3.95 (m, 2H), 3.51 – 3.72 (m, 2H), 3.31 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 2.15 (ddd, J = 13.0, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.05 – 1.28 (m, 1H), 0.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H)	257.3
44		1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)	
45		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.29 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H)。	245

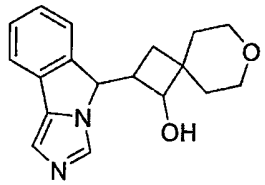
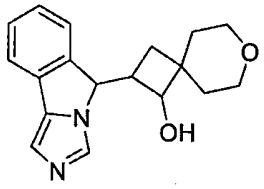
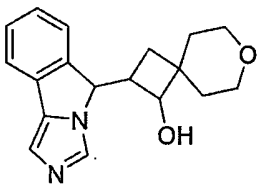
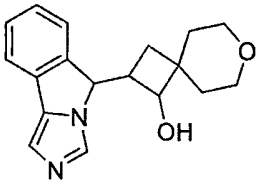
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
46a		1H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 1.68 (dt, J = 39.3, 11.9 Hz, 5H), 1.34 – 1.53 (m, 2H), 0.89 – 1.06 (m, 2H), 0.81 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H)	255.3
46b		與 46a 相同	255.3
47a		1H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 7.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 – 7.36 (m, 1H), 2.87 (br s, H), 5.22 (s, 1H), 2.57 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.28 (p, J = 8.7, 8.2 Hz, 1H), 1.78 – 2.04 (m, 3H), 1.27 – 1.44 (m, 1H)	227.5
47b		與 47a 相同	227.5
48		1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.71 (d, J =7 .1 Hz, 1H), 4.60 (d, J =7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。	229.1
49a		NA	217
49b		NA	217

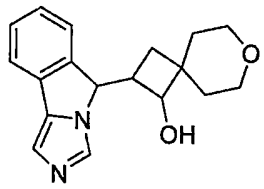
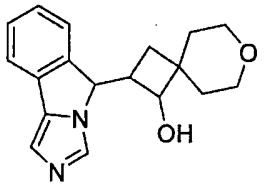
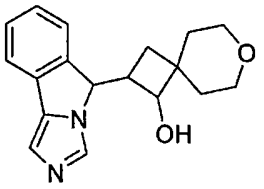
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
49c		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (p, J = 5.2 Hz, 1H)	217
49d		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 13.4, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.38 (tdd, J = 7.6, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.22 – 3.06 (m, 2H)。	217
50		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (ddt, J = 12.0, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H)。	
51a		1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 7.82 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	229.4
51b		1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 7.81 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.67 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H)	229.4
51c		與 51b 相同	229.4

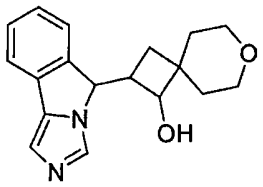
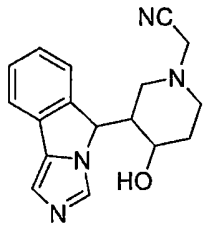
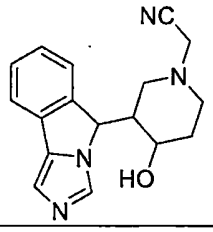
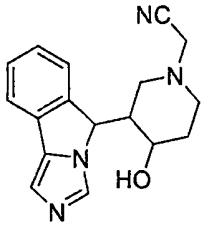
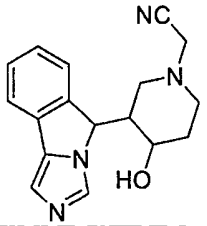
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
51d		與 51a 相同	229.4
52a		1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) -0.16 – -0.06 (m, 1H), -0.04 – 0.07 (m, 1H), 0.16 (dddd, J = 9.2, 7.9, 5.6, 1.7 Hz, 2H), 0.26 – 0.39 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 15.1, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 0.6 Hz, 1H)	227.4
52b		與 52a 相同	227.4
52c		1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 0.06 – 0.13 (m, 1H), 0.26 – 0.41 (m, 3H), 0.84 (qt, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.32 – 3.38 (m, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.64 (m, 1H), 7.87 (t, J = 0.6 Hz, 1H)	227.4
52d		與 52d 相同	227.4
53		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (s, 1H), 7.60 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.6, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.20 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.11 – 0.99 (m, 2H)。	291

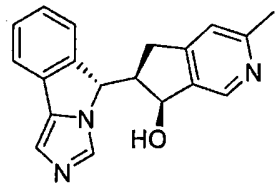
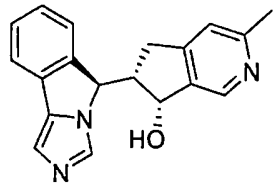
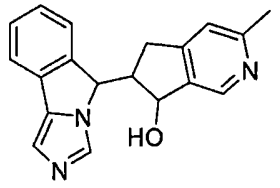
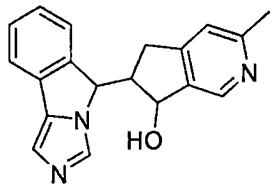
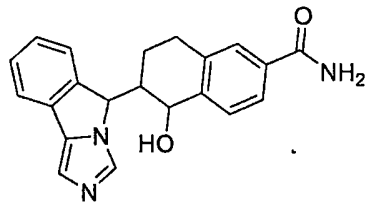
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
54		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 20.4, 13.5 Hz, 2H)。	291
55		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.13 (m, 1H), 5.30 – 5.34 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.60 – 1.80 (m, 4H), 1.35 – 1.51 (m, 4H)。	241
56a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 – 1.16 (m, 2H), 2.51 – 2.59 (m,1H), 3.73 – 3.84 (m, 1H), 3.93 – 4.01 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*= 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.38 –7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz,1H), 7.98 (s, 1H)。	293.2
56b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.28 (qd, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.38 (m, 1H), 3.80 – 3.91 (m, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 12.7, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (s,1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2H),7.62 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)。	293.2
56c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.86 (qd, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.66 (m, 1H), 3.77 (td, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 12.8, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H)。	293.2

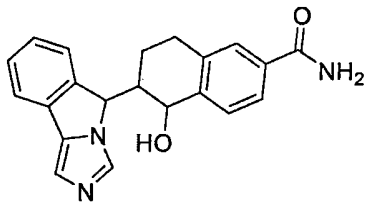
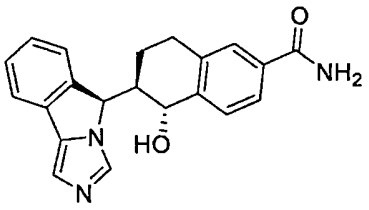
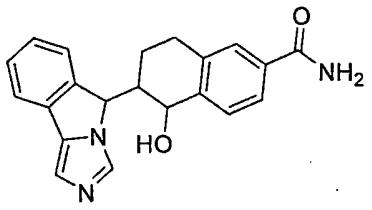
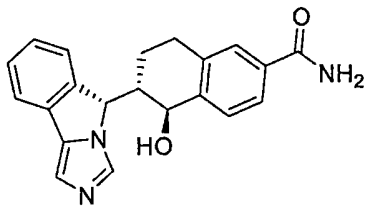
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
56d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 – 1.16 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.78 (td, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 3.90 – 4.00 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)。	293.2
56e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.95 (m, 1H), 2.57 – 2.70 (m, 1H), 3.76 (td, *J* = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.99 – 4.12 (m, 1H), 5.15 – 5.26 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.8, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.35 –7.46 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 19.0, 7.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)。	293.2
56f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 (s, 1H), 1.11 – 1.30 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.10 – 6.24 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23– 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H),7.94 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H)。	293.2
56g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.28 (tt, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.39 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 12.3, 4.8 Hz,1H), 4.16 (ddd, *J* = 12.7, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H),7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.42 (m, 2H), 7.62 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)。	293.2

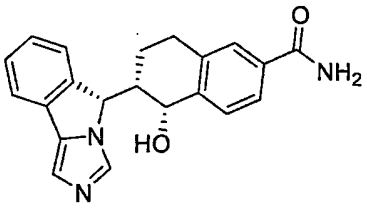
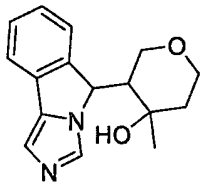
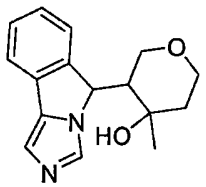
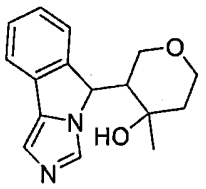
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
57a		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.5, 9.6, 8.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.7, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H)。	297.2
57b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.70 (dq, *J* = 9.3, 5.1, 4.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H)。	297.2
57c		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.60 (dddd, *J* = 19.9, 11.6, 8.2, 3.4 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 3.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 1H)。	297.2
57d		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.84 (td, *J* = 8.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.61 – 1.55 (m, 2H)。	297.2

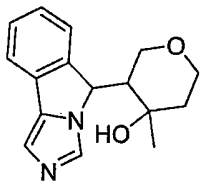
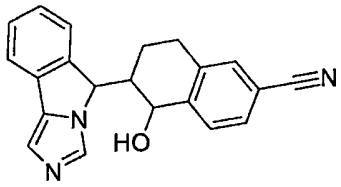
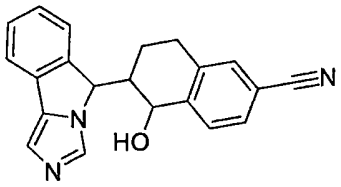
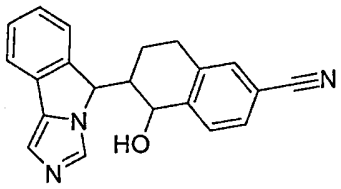
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
57e		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.76 (ddd, *J* = 12.8, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 18.6, 10.4, 4.4 Hz, 3H)。	297.2
57f		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (dt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (dt, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.5, 9.5, 8.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 13.6, 10.3, 3.9 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 4.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H)。	297.2
57g		^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H)。	297.2

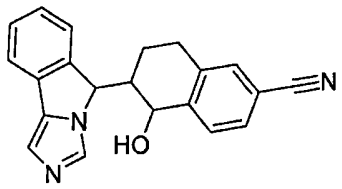
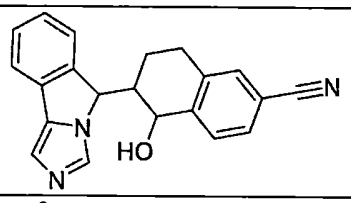
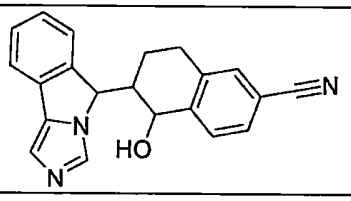
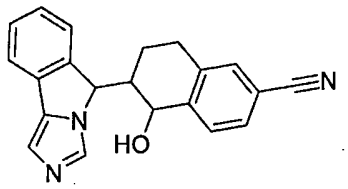
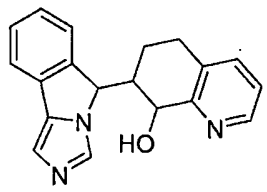
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
57h		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (td, *J* = 10.9, 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H)。	297.2
58a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.66(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.83(m, 1H), 3.52-3.39(m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.46-2.05(m, 4H), 1.83-1.65(m, 1H), 1.48-1.41(m, 1H)。	295.2
58b		與 **058b** 相同。	295.2
58c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94(s, 1H), 7.62(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.29(m, 2H), 7.16(s, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.88-3.79(m, 1H), 3.49-3.32(m, 2H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.22-1.87(m, 3H), 1.76-1.67(m, 1H), 1.55-1.48(m, 1H)。	295.1
58d		與 **058c** 相同。	295.1

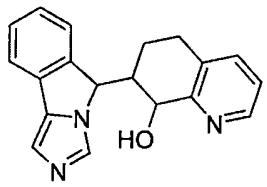
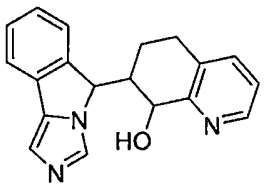
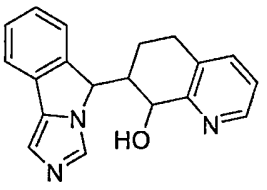
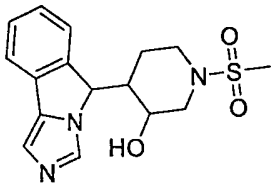
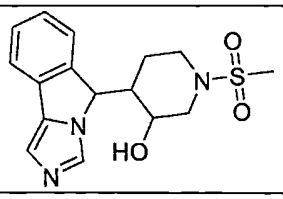
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
59a		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 1H)。	304.2
59b		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H)。	304.2
59c		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.9, 8.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。	304.2
59d		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.7, 7.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。	304.2
60a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.39 (dt, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 2.90 - 2,81 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)。	

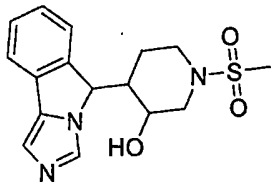
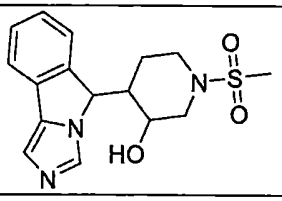
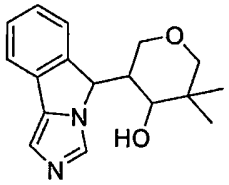
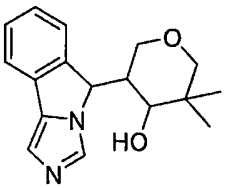
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
60b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.76 -2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (s, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)。	346.2
60c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。	346.3
60d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.39 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 2.90 - 2,81 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)。	346.3
60e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。	346.2

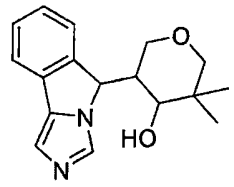
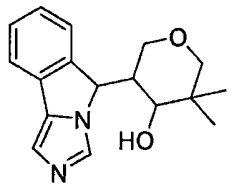
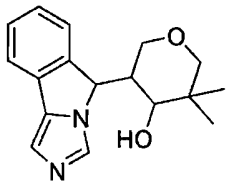
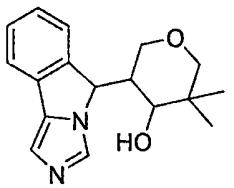
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
60f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。	346.2
61a		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.25 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 11.1, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 14.3, 11.7, 6.3 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H)。	271
61b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.81 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.55 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 10.8, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.2, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。	271
61c		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.81 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (tt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.6, 10.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 10.8, 4.4, 1.8 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.2, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。	271

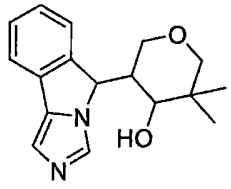
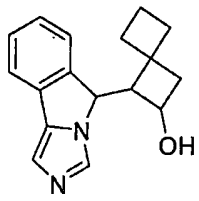
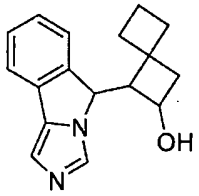
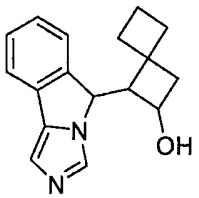
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
61d		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 11.1, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 14.3, 11.8, 6.3 Hz, 1H), 1.61-1.58 (m, 4H)。	271
62a		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.22 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H)。	328.1
62b		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 2H)。	328.1
62c		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H)。	328.1

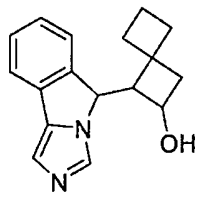
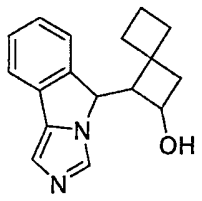
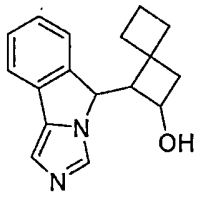
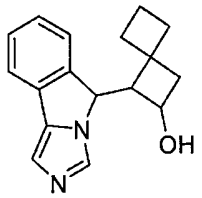
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
62d		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H)。	328.1
62e		na	328.1
62f		na	328.1
62g		^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 2H)。	328.1
63a		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.47 (ddt, *J* = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 1H)。	304.2

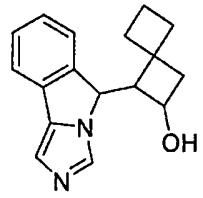
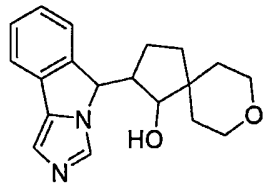
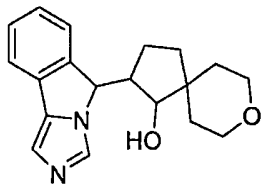
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
63b		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52 – 8.47 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.68 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 1H)。	304.2
63c		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.47 – 8.42 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.61 (s, 1H)。	304.2
63d		(500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.44 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (s, 1H)。	304.2
64a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.51 (dd, *J* = 9.6 Hz, 2.4Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68-2.57(m, 2H), 2.23 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 0.98 (dd, *J* = 13.6 Hz, 3.2 Hz, 1H)。0.68-0.64(m, 1H)。	334.0
64b		與 **064a** 相同。	334.0

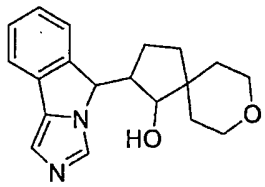
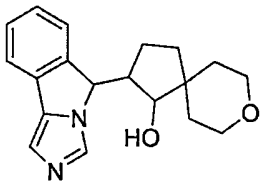
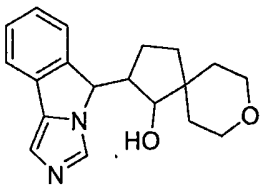
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
65a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 9.6 Hz, 2.4Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 4.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H)。2.20(dd, J = 10.4 Hz, 2.0Hz, 1H), 1.91 (t, J = 11.6 Hz, 1H) , 1.88-1.74 (m, 1H)。	334.0
65b		與 **065a** 相同。	334.0
66a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 (ddt, J = 15.1, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。	285.5
66b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.29 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。	285.5

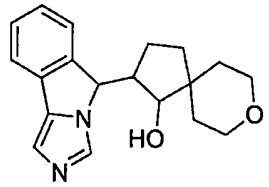
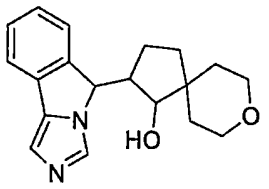
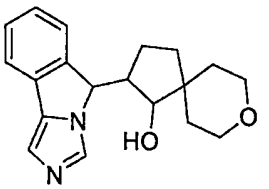
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
66c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.61 (dq, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。	285.5
66d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。	285.5
66e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.53 – 5.44 (m, 1H), 5.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.61 (m, 1H), 3.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.28 (dq, J = 8.2, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。	285.5
66f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.61 (ddt, J = 11.2, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。	285.5

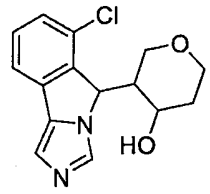
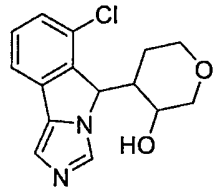
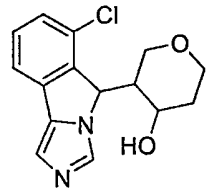
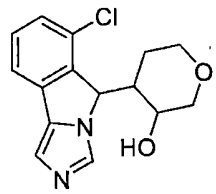
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
66g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。	285.5
67a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 1.71 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H)。	267.2
67b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.32 (ddd, J = 11.7, 7.3, 2.4 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 11.8, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 1H)。	267.2
67c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (tt, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 1.75 (tt, J = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H)。	267.2

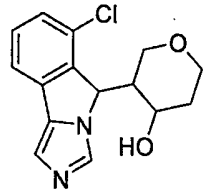
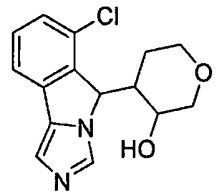
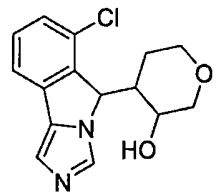
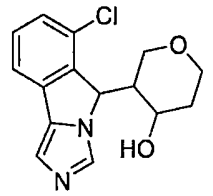
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
67d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 4H)。	267.2
67e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (tdd, J = 7.5, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.97 (ddd, J = 11.8, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 1H)。	267.2
67f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 1.61 (dt, J = 4.4, 2.3 Hz, 3H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。	267.2
67g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (tt, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.19 (ddt, J = 9.5, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 9.8, 6.0, 3.4 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H)。	267.2

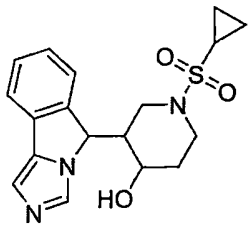
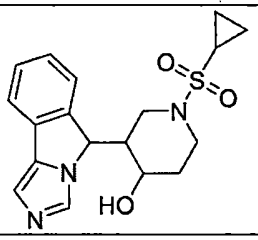
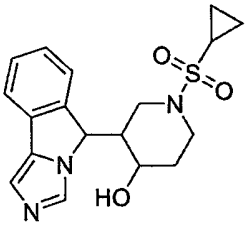
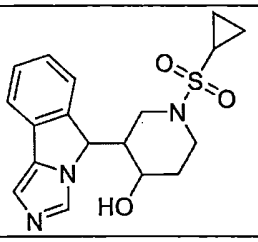
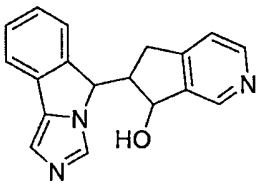
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
67h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.40 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 4H)。	267.2
68a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (ddt, J = 19.2, 11.1, 3.9 Hz, 3H), 3.42 (dtd, J = 16.8, 11.3, 2.5 Hz, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 17.4, 9.4 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 13.1, 9.5, 3.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。	
68b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 3H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 2.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.9, 9.5, 3.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。	

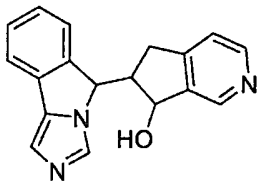
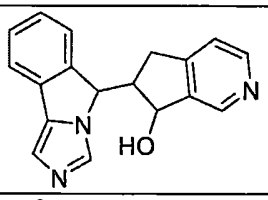
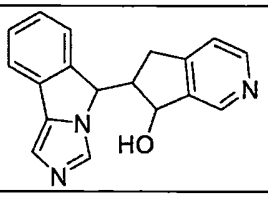
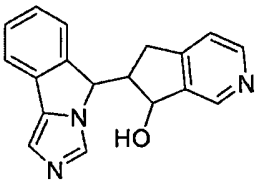
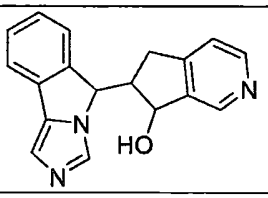
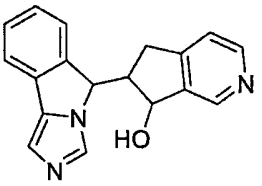
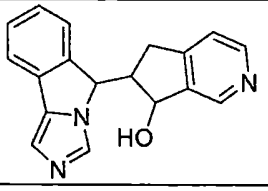
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
68c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (dtd, J = 15.2, 7.7, 3.8 Hz, 3H), 3.43 (dtd, J = 16.8, 11.4, 2.5 Hz, 3H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 13.0, 9.5, 3.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。	
68d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 1H)。	
68e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.27 (tdd, J = 13.9, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 0.98 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 0.84 (dtd, J = 13.2, 9.6, 5.9 Hz, 1H)。	

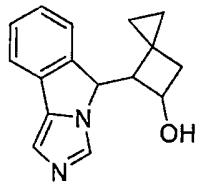
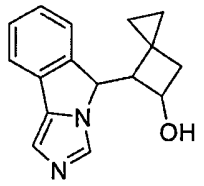
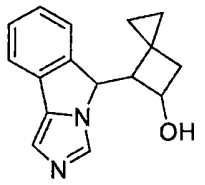
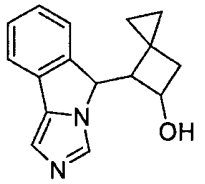
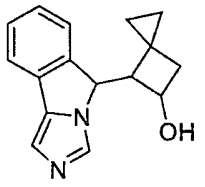
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
68f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.24 (qd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dddt, J = 23.1, 13.7, 9.9, 4.5 Hz, 3H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 13.5, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。	
68g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.70 (ddd, J = 13.8, 9.9, 3.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.25 (ddd, J = 13.6, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。	
68h		^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 13.5, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。	311.4

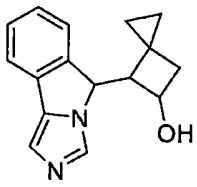
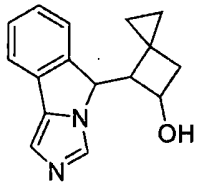
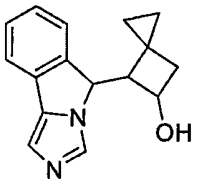
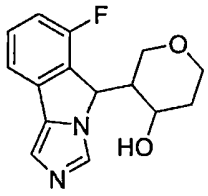
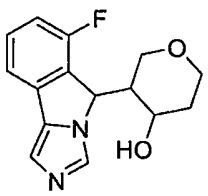
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
69a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (tt, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.92 (ddt, J = 12.7, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 1.58 (tdd, J = 12.7, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。	291.1
69b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 0.64 (ddd, J = 11.6, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 0.35 (qd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H)。	291.1
69c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.22 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H)。	291.1
69d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 0.68 – 0.60 (m, 1H), 0.35 (qd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H)。	291.1

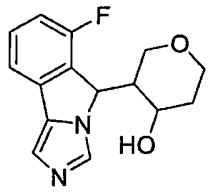
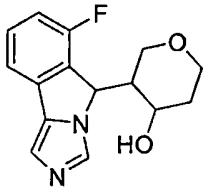
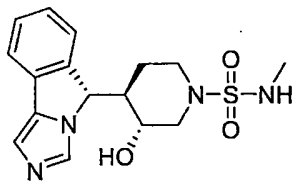
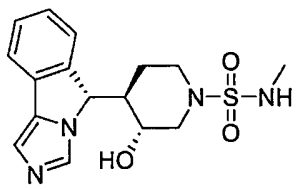
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
69e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.17 (dq, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.62 (qd, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。	291.1
69f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 1H)。	291.1
69g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 1H)。	291.1
69h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (p, J = 5.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.62 (qd, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H)。	291.1

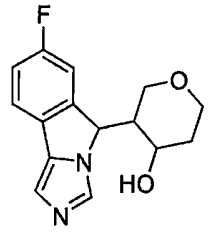
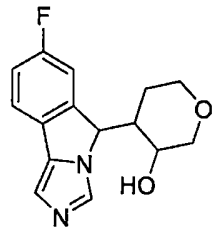
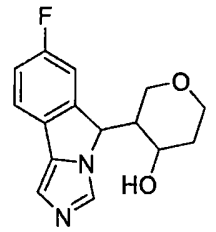
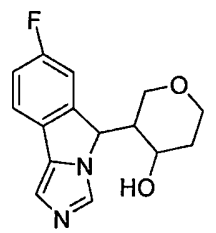
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
70a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 5.6 Hz,2.8 Hz, 1H), 2.88(t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H)。 1.99 (t, J = 12 Hz, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 0.91-0.84(m, 2H), 0.77-0.74 (m, 1H)。	360.3
70b		與 **070a** 相同。	360.0
70c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.62-2.49(m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H)。 1.75-1.68 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 0.93-0.79(m, 3H)。	360.2
70d		與 **070d** 相同。	360.1
71a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 3H), 7.53-7.32 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 2H), 5.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 17.2, 5.4 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H)。	290.0

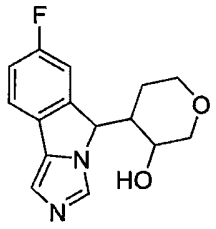
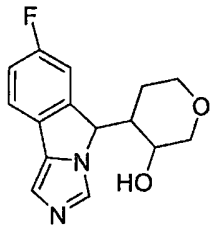
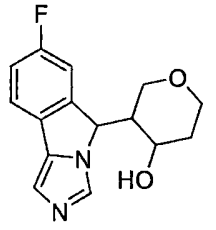
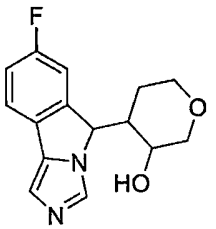
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
71aa		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H)。	290.0
71b		與 **071a** 相同。	290.0
71bb		與 **071aa** 相同。	290.2
71c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 18.3, 7.7 Hz, 2H), 7.48 – 7.18 (m, 4H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.18 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.32 (s, 1H)。	290.0
71d		與 **071c** 相同。	290.0
71e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 3H), 5.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.17 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 2H), 2.83-2.67 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H)。	290.1
71f		與 **071e** 相同。	290.0

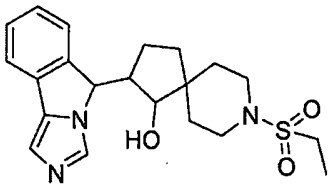
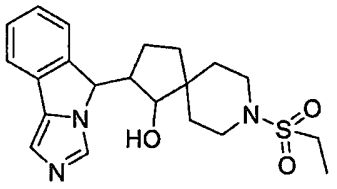
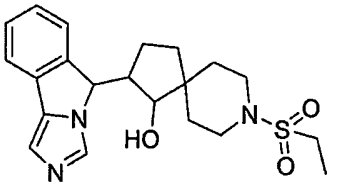
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
72a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.77 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 0.30 (dddd, J = 24.2, 10.3, 6.1, 4.3 Hz, 2H), 0.13 (dt, J = 9.9, 5.6 Hz, 1H)。	253
72b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.47 (m, 3H)。	253
72c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.45 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 0.87 – 0.71 (m, 4H)。	253
72d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 0.20 (ddd, J = 10.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H), -0.03 – -0.10 (m, 1H), -0.40 (ddd, J = 9.6, 6.4, 5.0 Hz, 1H), -0.50 (ddd, J = 9.7, 6.1, 5.0 Hz, 1H)。	253
72e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.57 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 5.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.83 (qd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 0.20 (ddd, J = 10.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H), -0.07 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 1H), -0.40 (ddd, J = 9.7, 6.5, 5.0 Hz, 1H), -0.47 – -0.54 (m, 1H)。	253

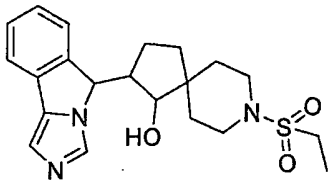
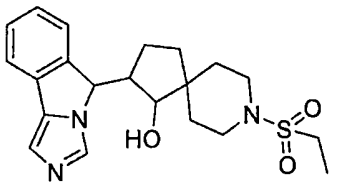
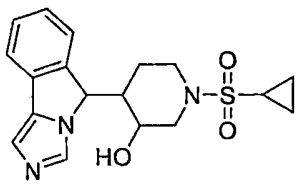
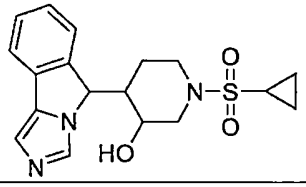
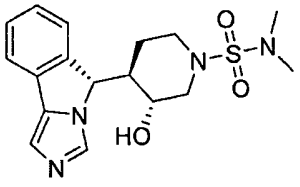
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
72f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (tdd, J = 7.7, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 0.87 – 0.71 (m, 4H)。	253
72g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 1H), 0.60 – 0.48 (m, 3H)。	253
72h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 7.4, 6.0, 4.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 11.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 0.30 (dddd, J = 24.2, 10.4, 6.2, 4.3 Hz, 2H), 0.13 (dt, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H)。	253
73a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.22 (td, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.44 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H)。	275
73b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.1, 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 10.9, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 1H)。	275

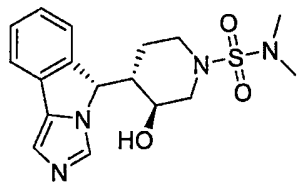
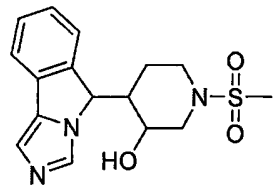
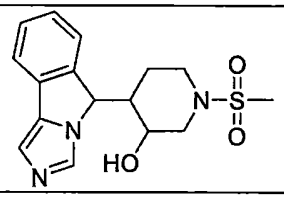
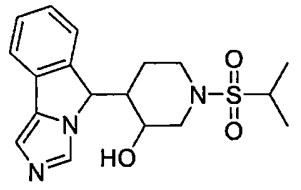
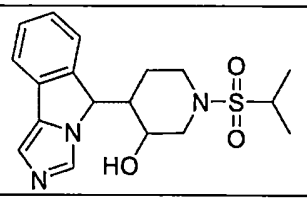
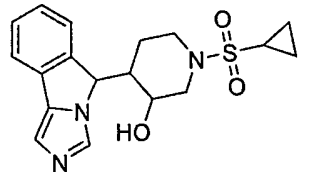
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
73c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (ddd, J = 10.4, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.76 (ddd, J = 12.8, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 1.44 (qd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H)。	275
73d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.56 (tdd, J = 12.6, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。	275
74a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91(s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6, 1H), 7.51(d, J= 7.6, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (q, J = 7.6, 1H), 5.72 (d, J = 3.3, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.54-0.40 (m, 1H)。	349.2
74b		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5, 1H), 7.49 (d, J = 7.5, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.82 (d, J = 3.3, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H)。	349.2

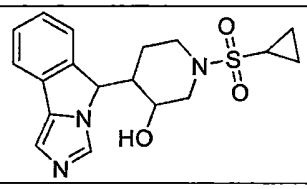
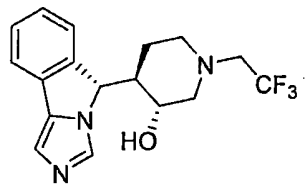
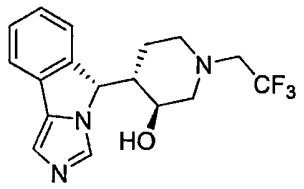
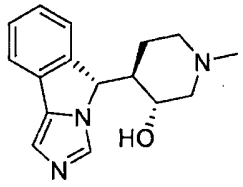
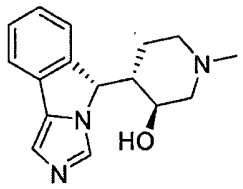
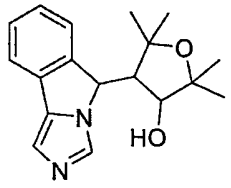
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
75a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.0, 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.20 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J = 10.6, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 1.81 (ddt, J = 12.7, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 1.50 (tdd, J = 12.4, 10.3, 4.8 Hz, 1H)。	275.1
75b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 10.6, 9.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.45 (qd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1H)。	275.2
75c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 9.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dddd, J = 9.3, 8.5, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (tt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.36 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.56 (tdd, J = 12.7, 10.6, 4.8 Hz, 1H)。	275.2
75d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 9.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dddd, J = 9.3, 8.4, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (tt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.36 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.26 (ddt, J = 14.0, 10.8, 3.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H)。	275.2

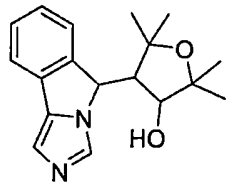
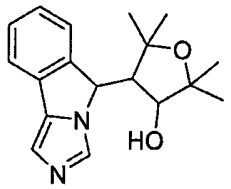
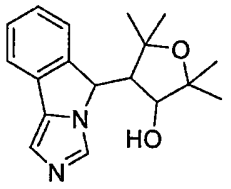
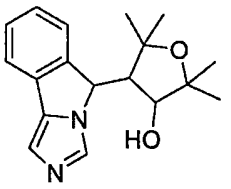
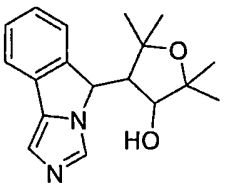
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
75e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (ddt, J = 10.4, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.11 (td, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 10.6, 9.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 0.64 – 0.52 (m, 2H)。	275.2
75f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.11 (td, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 15.2, 11.0, 4.3 Hz, 1H), 0.65 – 0.51 (m, 2H)。	275.1
75g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 9.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dddd, J = 9.2, 8.4, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 14.0, 10.1, 4.7 Hz, 2H), 3.20 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 10.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 1H)。	275.4
75h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.73 – 5.70 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 10.6, 9.9 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.45 (qd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H)。	275.5

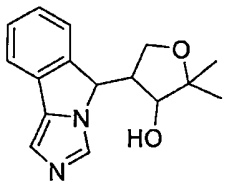
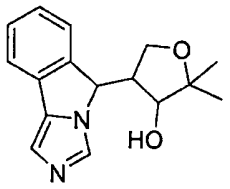
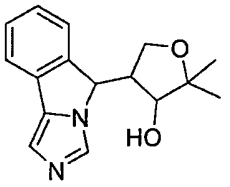
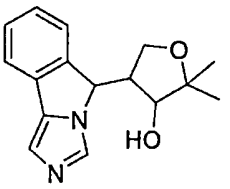
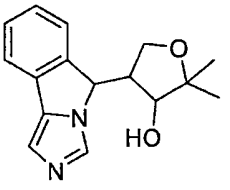
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
76a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 3H), 1.30 (td, J = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.85 (ddt, J = 13.2, 9.5, 4.8 Hz, 1H)。	
76b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 18.9, 8.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 13.2, 6.1 Hz, 3H), 1.32 – 1.24 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	
76c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 11.3, 6.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 1.72 (ddq, J = 14.7, 8.6, 4.8 Hz, 3H), 1.62 – 1.52 (m, 3H), 1.35 – 1.30 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	

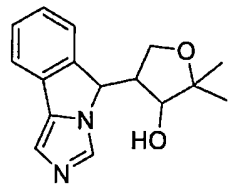
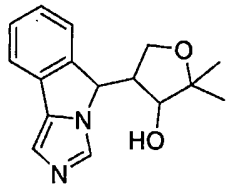
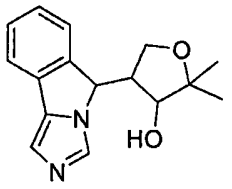
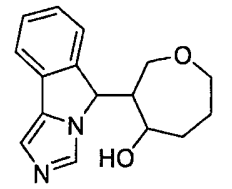
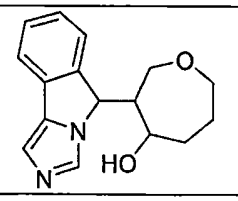
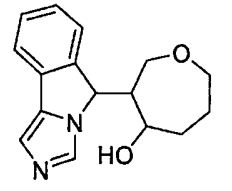
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
76d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.71 (dtt, J = 13.1, 9.2, 5.4 Hz, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 3H), 1.34 – 1.30 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	
76e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.30 (td, J = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.85 (ddt, J = 19.1, 9.6, 5.4 Hz, 1H)。	
77a		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.08-3.86 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.47 (tt, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.09-0.88 (m, 5H), 0.65 (qd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H)。	360.1
77b		與 **077b** 相同。	360.2
78a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.65(d, J = 7.5, 1H), 7.56(d, J = 7.5, 1H), 7.48-7.33(m, 2H), 7.18(s, 1H), 5.83(d, J = 3.3, 1H), 3.95-3.82(m, 2H), 3.48-3.44(m, 1H), 2.76(s, 6H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.41-2.25(m, 1H), 0.82-0.61(m, 2H)。	363.2

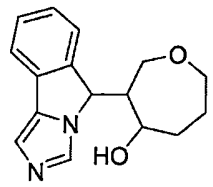
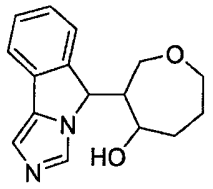
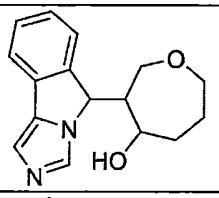
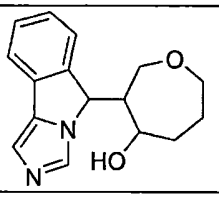
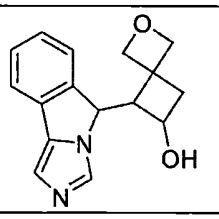
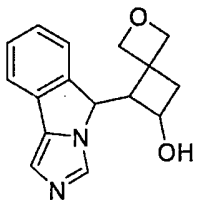
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
78b		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.64(d, J = 7.5, 1H), 7.49 (d, J = 7.5, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, J = 3.3, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H)。	363.2
79a		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92(s, 1H), 7.63(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.81 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.6Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 1H), 0.55-0.54 (m, 1H)。	334.1
79b		與 **079a** 相同。	334.1
80a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.81 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.26 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 1H)。	362.2
80b		與 **080a** 相同。	362.3
81a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.84 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 4H), 0.82-0.72 (m, 2H)。	360.1

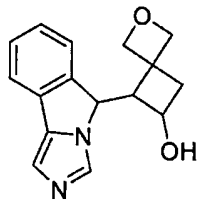
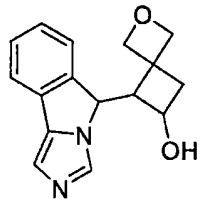
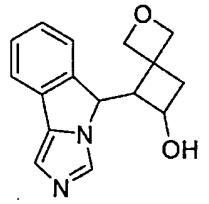
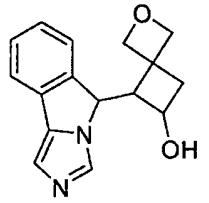
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
81b		與 **081a** 相同。	360.2
82a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5, 1H), 7.55 (d, J = 7.5, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.3, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 0.72-0.60 (m, 2H)。	338.2
82b		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5, 1H), 7.46 (d, J = 7.5, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.3, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.65-0.59(m, 1H)。	338.2
83a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92(s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5, 1H), 7.51 (d, J = 7.5, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.30 (d, J = 3.2, 1H), 5.37 (d, J = 3.2, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 2H), 0.52-0.41 (m, 2H)。	270.2
83b		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5, 1H), 7.47 (d, J = 7.5, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.80 (d, J = 3.3, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H)。	270.2
84a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。	299.2

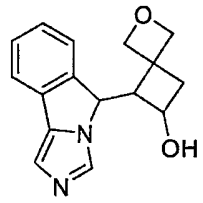
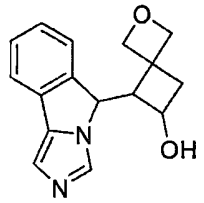
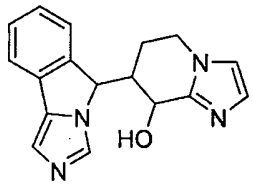
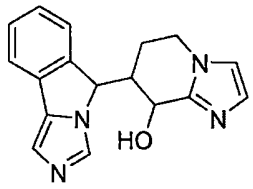
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
84b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.78 – 5.59 (m, 2H), 4.09 (tt, J = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。	299.2
84c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.75 – 5.52 (m, 2H), 4.08 (dq, J = 5.2, 3.2, 2.8 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。	299.2
84d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。	299.2
84e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	299.2
84f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。	299.2

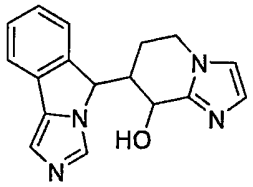
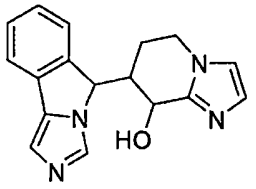
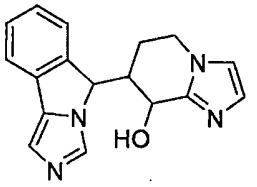
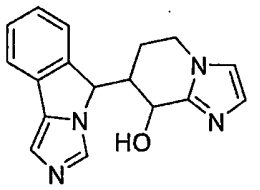
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
85a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (dq, J = 12.6, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 7.7 Hz, 6H)。	271.2
85b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。	271.2
85c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。	271.2
85d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (dq, J = 12.6, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 7.7 Hz, 6H)。	271.2
85e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (qd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。	271.2

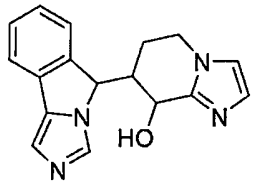
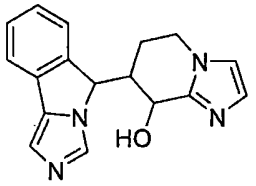
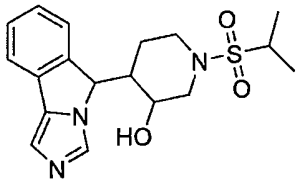
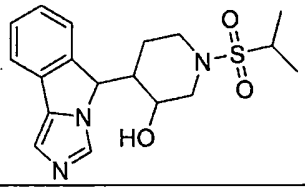
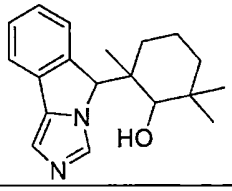
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
85f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。	271.2
85g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (qd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。	271.2
85h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。	271.2
86a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.48-7.25 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 17H), 4.04 (s, 1H), 3.88-3.65 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 2.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.42-2.22 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 1H)。	271.2
86b		與 **086a** 相同。	271.2
86c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.57-7.49 (m, 4H), 7.47-7.27 (m, 4H), 7.12 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.55 (q, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.99-1.67 (m, 4H), 0.70-0.66 (m, 2H)。	271.2

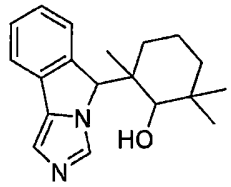
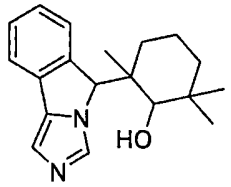
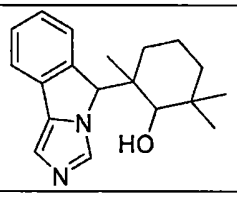
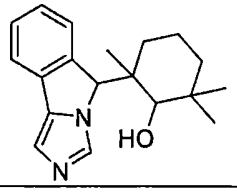
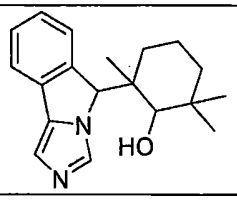
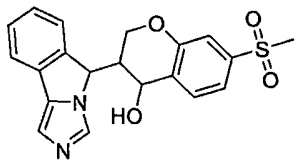
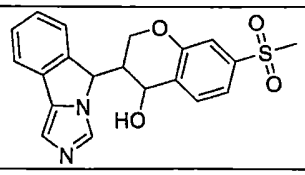
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
86d		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.81 (dt, J = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H)。	271.2
86e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 3H), 3.42 (dt, J = 14.6, 4.8 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 1H)。	271.2
86f		與 **086c** 相同。	271.2
86g		與 **086e** 相同。	271.2
87a		因量少而 N/A	269.2
87b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 4.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 12.2, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H)。	269.2

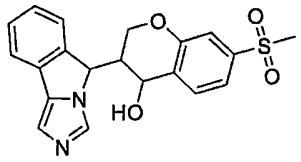
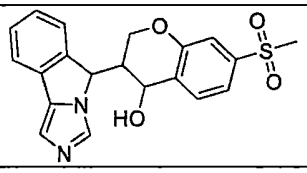
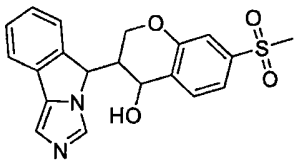
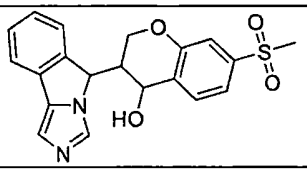
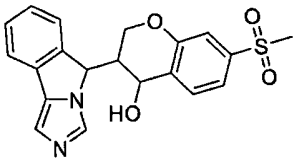
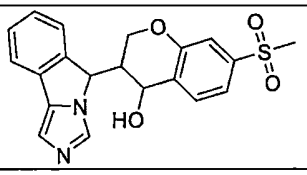
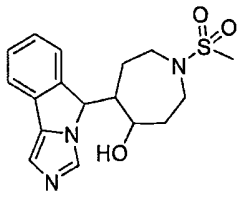
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
87c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.18 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz, 1H)。	269.2
87d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz, 1H)。	269.2
87e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H)。	269.2
87f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.26 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.25 (s, 7H), 0.86 (s, 3H)。	269.2

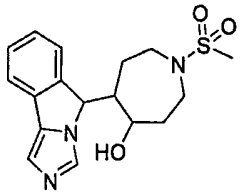
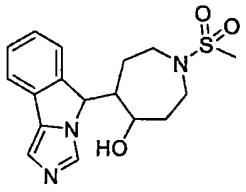
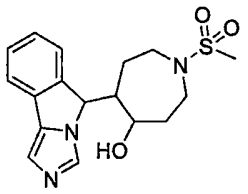
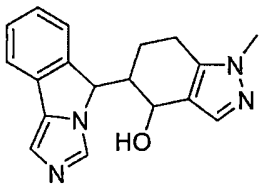
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
87g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H)。	269.2
87h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.40 (tt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.4, 6.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H)。	269.2
88a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.62 (m, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 1.04 – 0.99 (m, 1H)。	293.2
88b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.18 – 4.84 (m, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (td, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 1.81 (qd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.16 – 1.00 (m, 1H)。	293.2

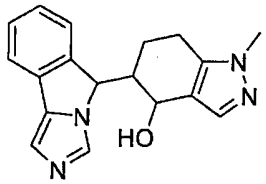
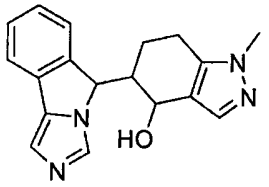
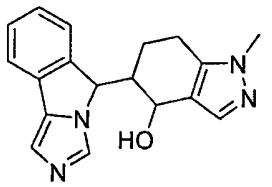
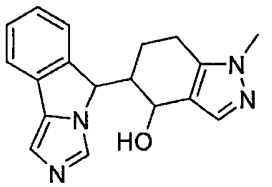
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
88c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.64 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.08 – 1.05 (m, 2H)。	
88d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.64 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 1H)。	
88e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 2H)。	
88f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (td, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.21 (qd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。	

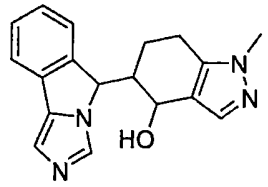
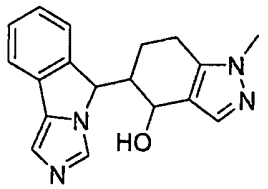
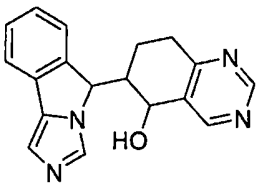
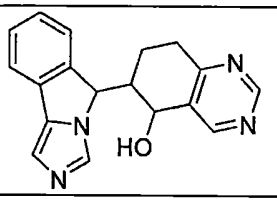
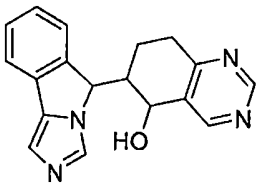
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
88g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.25 – 4.88 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (td, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 1.81 (qd, J = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (dd, J = 16.3, 2.1 Hz, 1H)。	
88h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 – 4.70 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (qd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。	
89a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.83 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.27 (d, J= 2.1Hz, 6H), 0.82-0.58 (m, 2H)。	362.2
89b		與 **089a** 相同。	362.2
90a		與 90b 相同	297.5

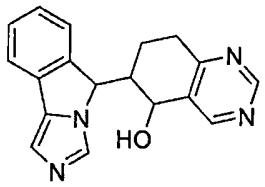
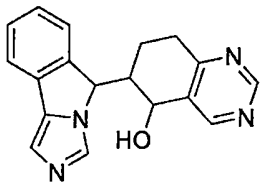
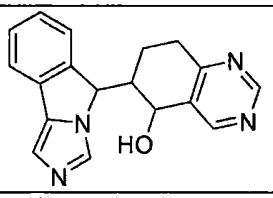
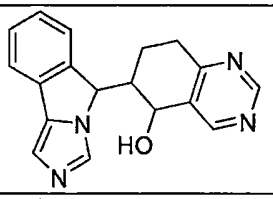
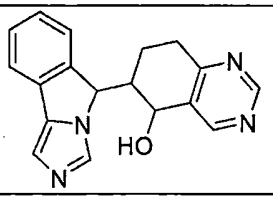
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
90b		1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.6, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 5H), 1.08 (dt, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (td, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 0.59 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 0.24 (td, J = 13.3, 4.0 Hz, 1H)。	297.5
90c		1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 18.0 Hz, 6H), 0.78 (td, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 0.53 (dd, *J* = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 0.39 (td, *J* = 13.3, 4.0 Hz, 1H)。	297.5
90d		與 **90c** 相同	297.5
90e		na	297.5
90f		na	297.5
91a		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H),7.36-7.27 (m, 2H) 7.18 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H)。	383.0
91b		與 **091a** 相同。	383.0

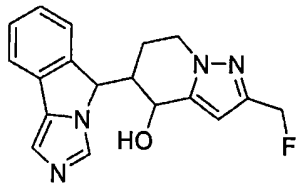
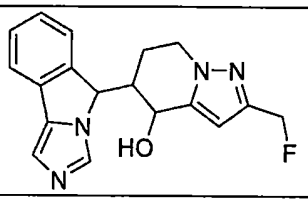
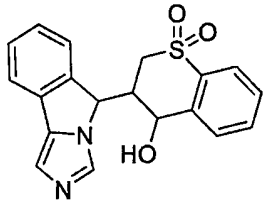
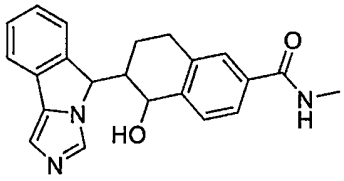
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
91c		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 3H), 5.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.55 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H)。	383.0
91d		與 **091c** 相同。	383.0
91e		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H)。	383.0
91f		與 **091e** 相同。	383.0
91g		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H)。	383.0
91h		與 **091g** 相同。	383.0
92a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 5.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (tdd, J = 9.9, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.87 (ddd, J = 12.9, 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 0.78 – 0.65 (m, 2H)。	190

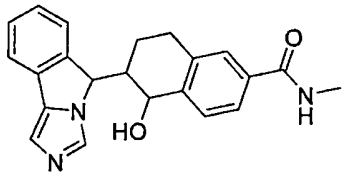
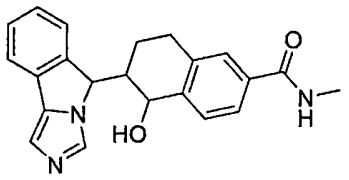
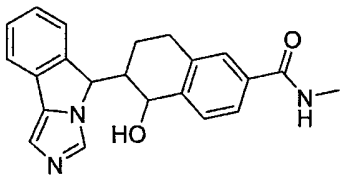
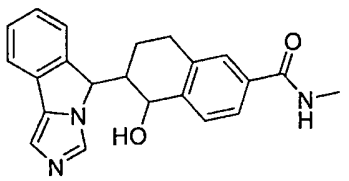
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
92b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 1H), 5.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (ddd, J = 11.1, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 0.77 – 0.67 (m, 2H)。	191
92c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 0.77 – 0.68 (m, 1H), 0.62 – 0.56 (m, 1H)。	192
92d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.14 (ddt, J = 12.1, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 0.76 – 0.67 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 1H)。	193
93a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 16.2, 5.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.20 (td, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 0.96 – 0.79 (m, 2H)。	307

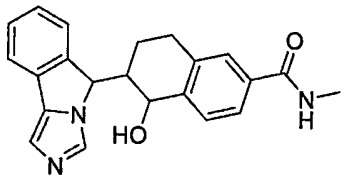
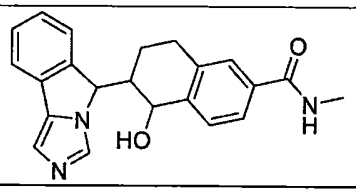
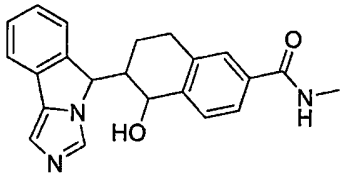
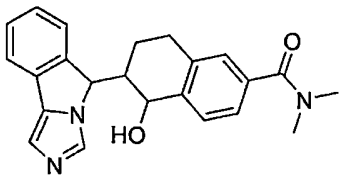
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
93b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.69 (ddd, J = 16.3, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H)。	307
93c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.50 – 5.42 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 16.8, 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 0.94 (m 1H)。	307
93d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 12.6, 5.8 Hz, 1H)。	307
93e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 16.5, 11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 0.96 – 0.76 (m, 2H)。	307

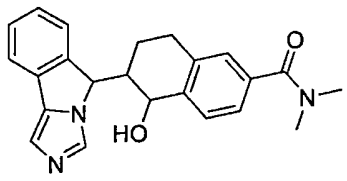
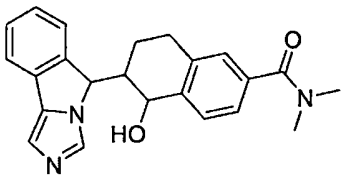
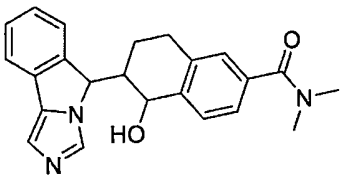
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
93f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (td, J = 7.7, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.50 – 5.42 (m, 2H), 4.98 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.58 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.48 (tt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。	307
93g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.48 – 2.28 (m, 3H), 0.88 (dq, J = 9.1, 4.9 Hz, 2H)。	307
94a		1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.64 –7.60 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.79 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 2.86 (ddd, J = 18.6, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.5, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (ddt, J = 12.3, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.07 (qd, J = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m,1H)。	305.2
94b		與 **094a** 相同	305.2
94c		1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.00 – 0.84 (m, 2H)。	305.2

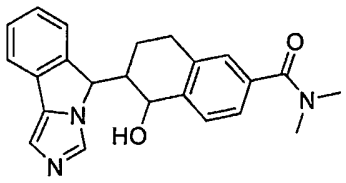
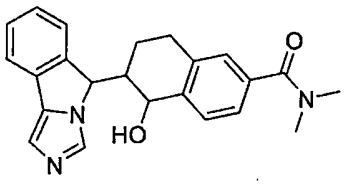
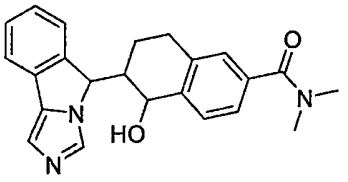
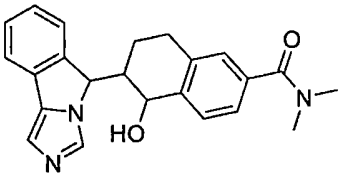
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
94d		1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 5.8, 1.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 18.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 18.7, 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.5--2.50 (m, 1H, 與DMSO合併), 1.62 (qd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H)。	305.2
94e		1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.41 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 3H), 1.01 – 0.89 (m, 2H)。	305.2
94f		與 **094c** 相同	305.2
94g		與 **094e** 相同	305.2
94h		與 **094d** 相同	305.2

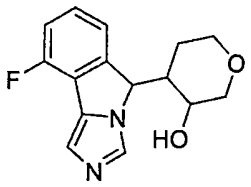
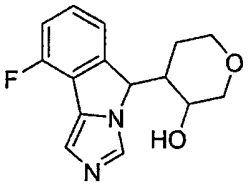
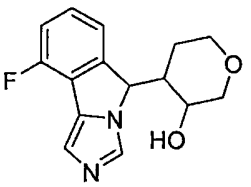
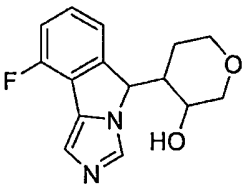
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
95a		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.01 (s, 1H), 7.65 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz,1H), 7.43 (tdd, *J* = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.0, 0.8Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.79 – 5.76 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 48.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 10.5, 6.9Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 10.5, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 1.16 – 0.98 (m, 2H)。	325.2
95b		與 95a 相同	325.2
96a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.25 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H)。	353.2
97a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 12.4, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H)。	360.3

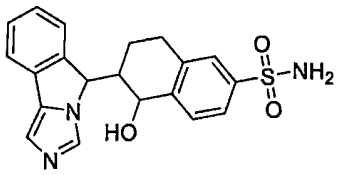
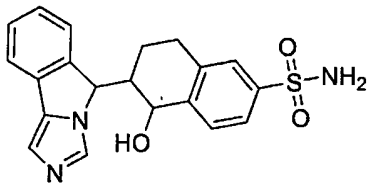
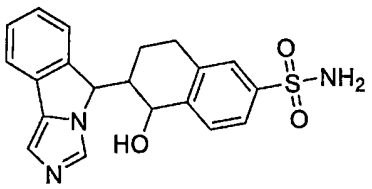
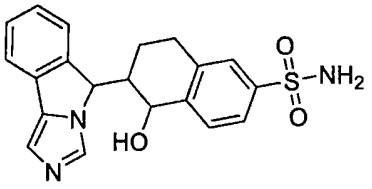
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
97b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 0.92 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 0.84 (dt, J = 17.4, 8.3 Hz, 1H)。	360.3
97c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.47 (dt, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H)。	360.3
97d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 0.87 (h, J = 4.9 Hz, 2H)。	360.3
97e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.40 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 1H), 0.83 (dq, J = 17.1, 6.5 Hz, 1H)。	360.3

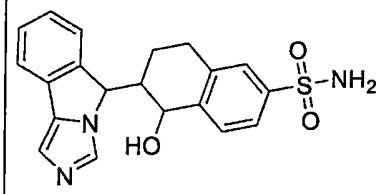
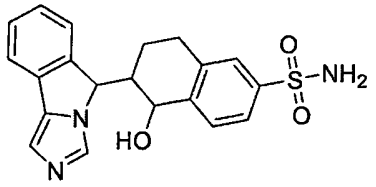
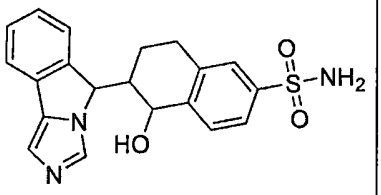
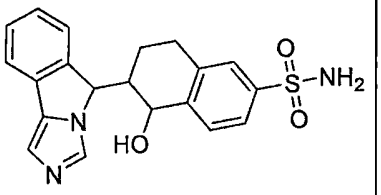
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
97f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 16.7, 4.2 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 1H)。	360.3
97g		na	360.3
97h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 17.3, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.15 (dq, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H)。	360.3
98a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.92 (dd, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 1H)。	374.3

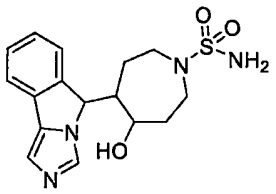
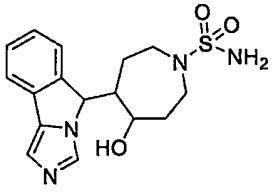
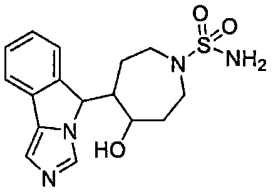
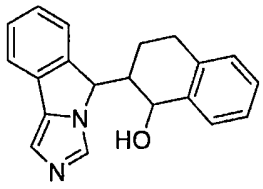
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
98b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 17.9, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (ddt, J = 19.8, 15.9, 2.9 Hz, 3H), 0.91 – 0.84 (m, 2H)。	374.3
98c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 6.1, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 17.3, 4.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H)。	374.3
98d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 17.3, 4.6 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H)。	374.3

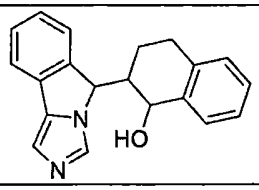
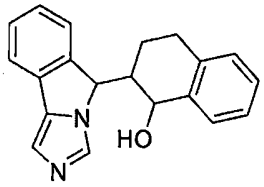
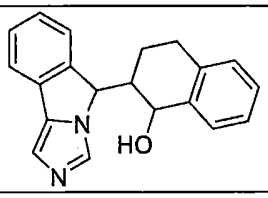
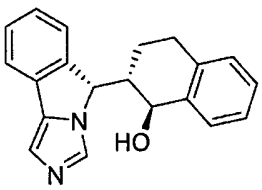
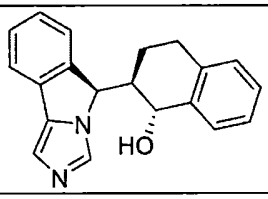
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
98e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 17.4, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 16.2, 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.3, 6.0, 3.1 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H)。	374.3
98f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H)。	374.3
98g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 3H), 0.92 – 0.84 (m, 2H)。	374.3
98h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 0.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 1H)。	374.3

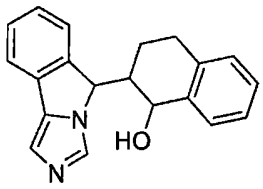
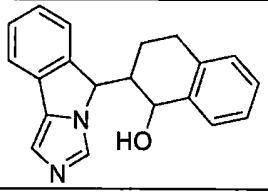
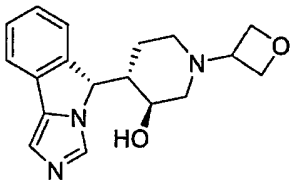
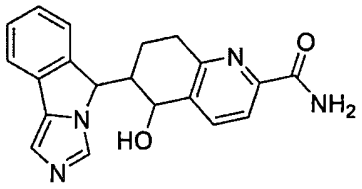
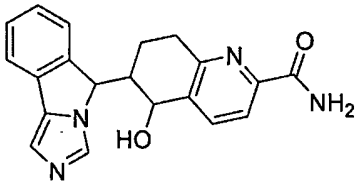
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
99a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.40 (tt, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 0.65 – 0.50 (m, 2H)。	275
99b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (tt, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 14.6, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 0.65 – 0.50 (m, 2H)。	275
99c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (dq, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (tt, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.47 (qd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H)。	275
99d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.36 (td, J = 3.9, 2.1 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (tt, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.11 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 14.3, 9.3, 3.3 Hz, 1H), 0.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 0.47 (qd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1H)。	275

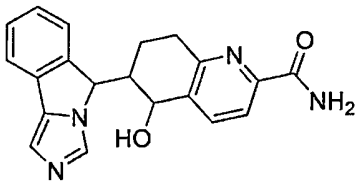
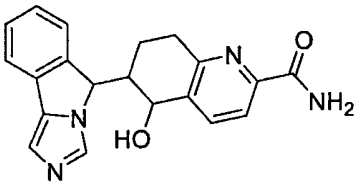
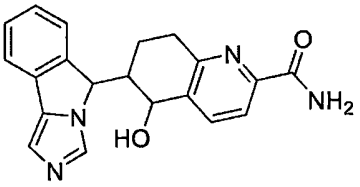
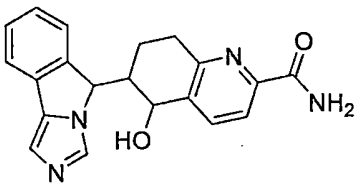
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
100a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 17.5, 12.5, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 1H)。	382.2
100b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H)。	382.2
100c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.45(m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.72 (m, 2H)。	382.2
100d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 2.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)。	382.2

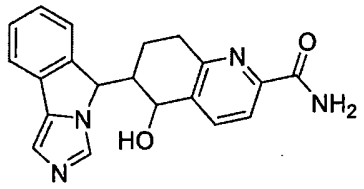
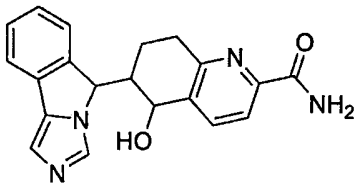
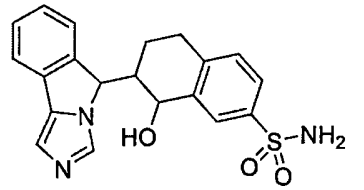
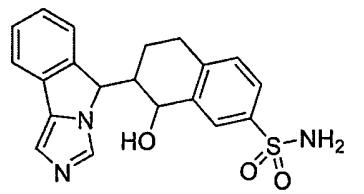
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
100e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H)。	382.2
100f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.1,5.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。	382.2
100g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.72 (m, 2H)。	382.2
100h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),5.03 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 17.5, 12.5, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.7, 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 1H)。	382.2

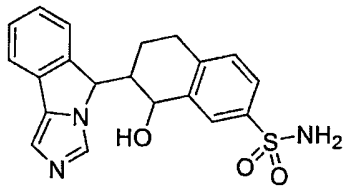
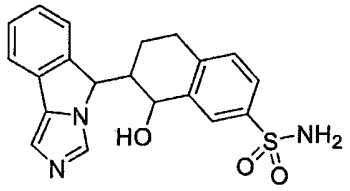
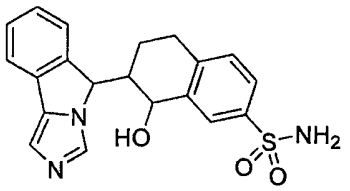
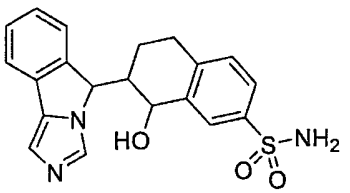
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
101b		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 1H)。	249
101c		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 0.78 – 0.68 (m, 1H), 0.61 – 0.54 (m, 1H)。	250
101d		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 0.72 (dt, J = 8.7, 4.6 Hz, 2H)。	251
102a		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.43 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H)。	303.3

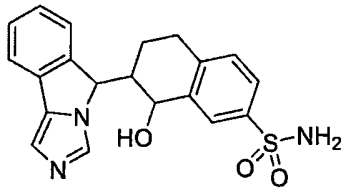
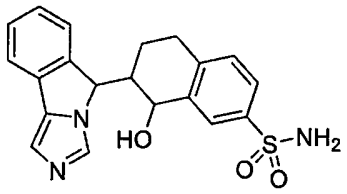
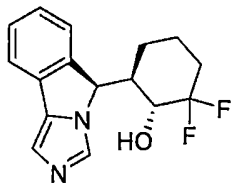
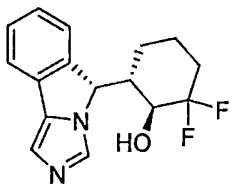
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
102b		與 102a 相同	303.3
102c		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 17.3, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 17.4, 12.3, 5.9 Hz, 1H), 2.12 (ddt, *J* = 12.3, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H)。	303.3
102d		與 102d 相同	303.3
102e		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (tt, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 0.95 – 0.73 (m, 2H)。	303.3
102f		與 102e 相同	303.3

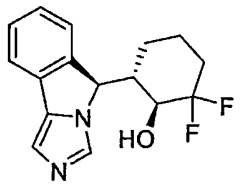
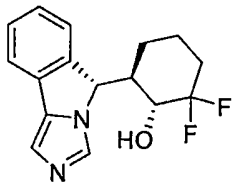
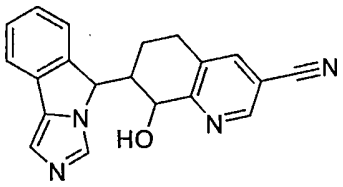
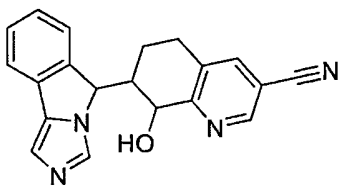
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
102g		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 3H), 0.85 (h, *J* = 5.3, 4.8 Hz, 2H)。	303.3
102h		與 102g 相同	303.3
103		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 3.3, 1H), 4.71-4.47 (m, 4H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 1H), 0.71-0.55 (m, 1H)。	312.3
104a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 1.05 – 0.90 (m, 2H)。	347.2
104b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.08 – 0.84 (m, 2H)。	347.2

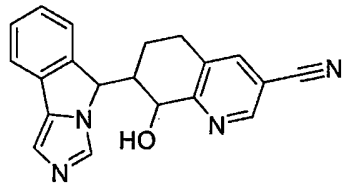
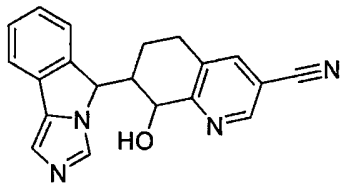
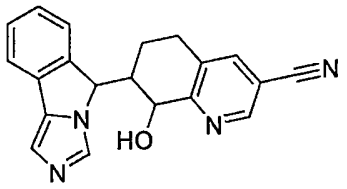
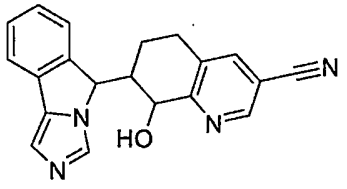
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
104c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 17.8, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (td, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.62 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。	347.2
104d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 17.9, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 18.1, 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.27 (dq, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 2.07 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。	347.2
104e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.79 (ddd, J = 18.0, 12.4, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (dq, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.07 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。	347.2
104f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.07 – 0.87 (m, 2H)。	347.2

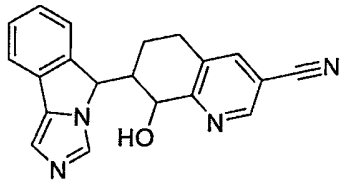
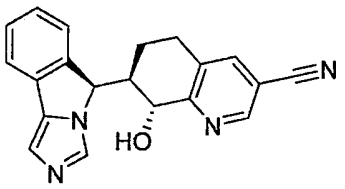
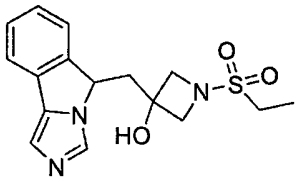
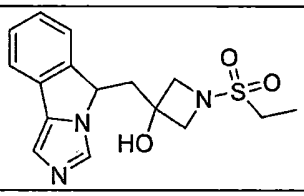
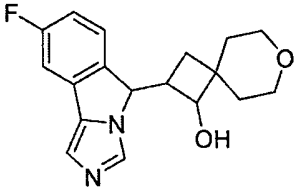
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
104g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.85 (dd, J = 17.7, 3.9 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 1.62 (qd, J = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。	347.2
104h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 20.0, 6.5 Hz, 2H)。	347.2
105a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.55 (ddd, J = 18.5, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.49 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.06 – 0.96 (m, 1H)。	382.2
105b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.3, 5.7, 1.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。	382.2

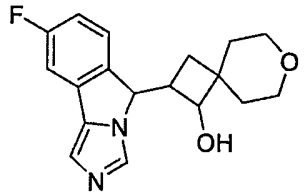
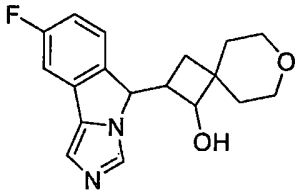
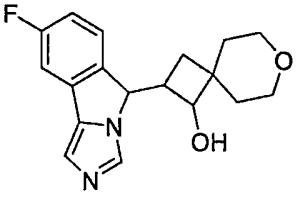
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
105c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.56 (ddd, J = 18.3, 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 1H)。	382.2
105d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 1H)。	382.2
105e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。	382.2
105f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.5, 5.1 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.14 (ddt, J = 12.5, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。	382.2

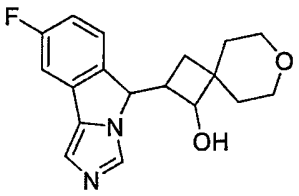
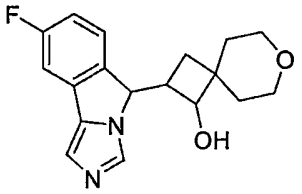
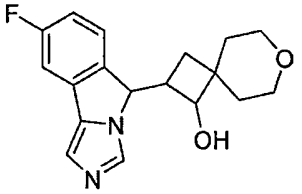
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
105g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 3.2 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 0.92 (dq, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 1H)。	382.2
105h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 17.8, 3.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 17.7, 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.6, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H)。	382.2
106a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 2.30 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.71 (dt, J = 32.1, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 1H), 0.71 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.36 (qd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H)。	291.2
106b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 2.30 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 1H), 1.46 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.20 (q, J = 14.3, 13.1 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.36 (qd, J = 13.1, 4.0 Hz, 1H)。	291.2

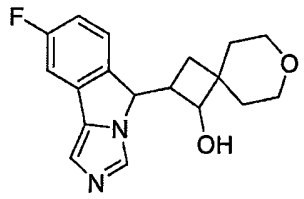
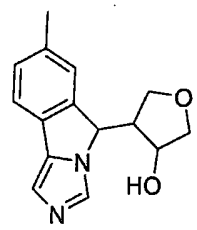
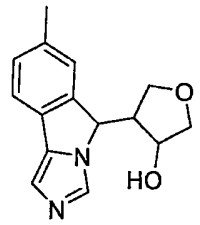
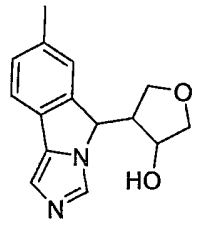
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
106c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.64 (dt, J = 32.3, 14.0 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.21 (q, J = 13.7 Hz, 1H), 0.57 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H)。	291.2
106d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.86 (dddd, J = 21.6, 10.9, 6.5, 3.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.46 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 0.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H)。	291.2
107a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 2H)。	329.3
107b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 12.2, 5.7 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 1H)。	329.3

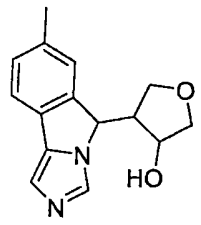
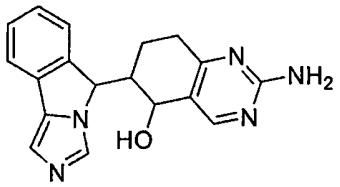
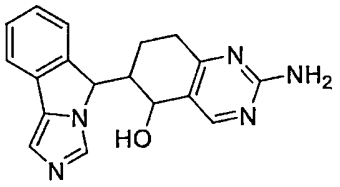
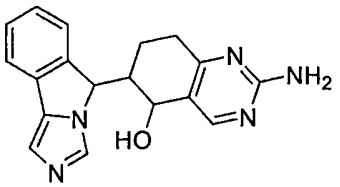
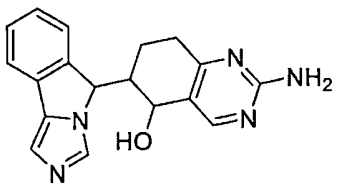
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
107c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 17.8, 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.28 (dq, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H)。	329.3
107d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 17.5, 4.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 17.8, 12.3, 6.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.93 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H)。	329.3
107e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 13.3, 10.0, 3.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 1H), 0.89 (ddt, J = 18.2, 12.3, 6.2 Hz, 1H)。	329.3
107f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 1H)。	329.3

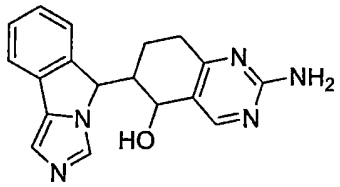
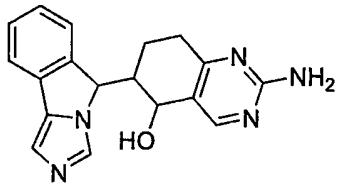
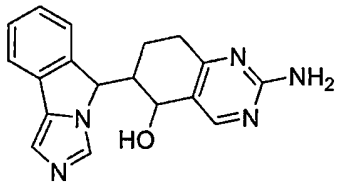
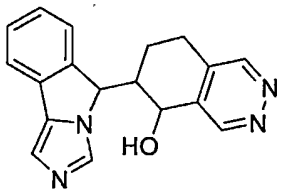
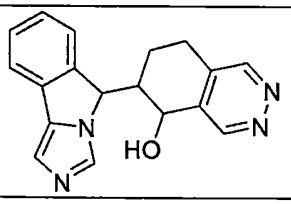
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
107g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 0.92 (h, J = 4.8 Hz, 2H)。	329.3
107h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 5.6, 0.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。	329.3
108a		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.44 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 14.9, 3.7 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 14.9, 8.6, 1.1 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	334.0
108b		與 **108a** 相同。	334.0
109a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (td, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (td, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 10.6, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.31 (dd, J = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 11.2, 7.5, 3.4 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 5.9, 4.9 Hz, 3H)。	315.2

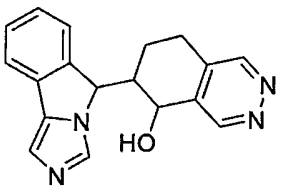
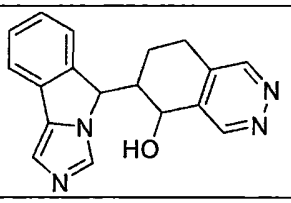
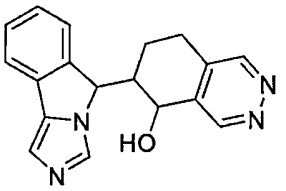
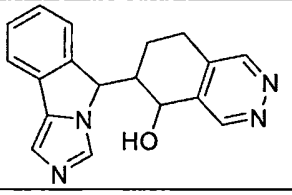
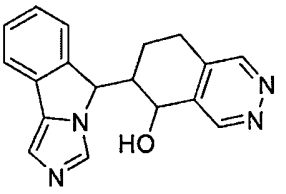
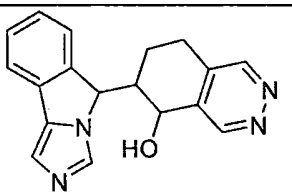
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
109b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 1.88 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.50 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 1H)。	315.2
109c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.6, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 17.2, 9.4, 7.9 Hz, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 36.9, 13.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 10.3 Hz, 1H)。	315.2
109d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 10.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (ddt, J = 16.1, 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 11.3, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.1, 6.6, 3.3 Hz, 1H)。	315.2

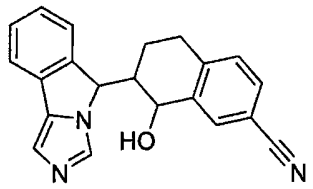
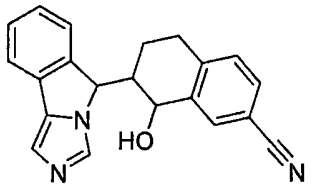
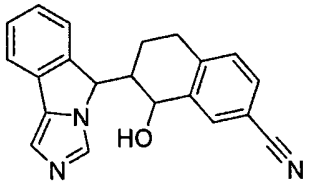
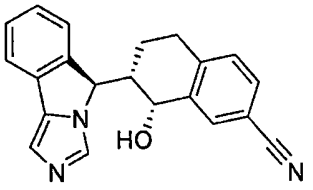
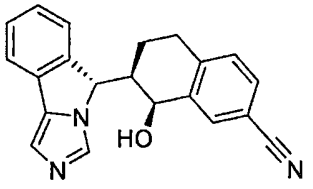
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
109e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.60 (ddd, J = 10.5, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 11.1, 4.2, 3.0 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 11.2, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 5.9, 4.9 Hz, 3H)。	315.2
109f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 1.88 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 13.6 Hz, 2H)。	315.2
109g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 9.6, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 10.5, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (ddt, J = 16.1, 7.9, 4.4 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 11.4, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.2, 6.7, 3.4 Hz, 1H)。	315.2

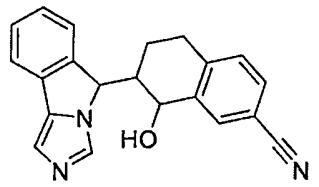
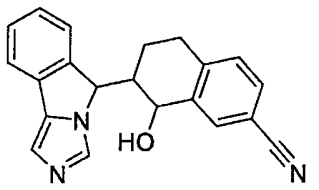
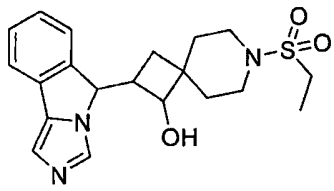
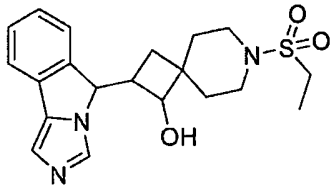
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
109h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 2H)。	315.2
110a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (ddt, J = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (ddt, J = 8.0, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。	257
110b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.20 (ddt, J = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (ddt, J = 8.1, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。	257
110c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (ddt, J = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.76 (dtt, J = 7.8, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。	257

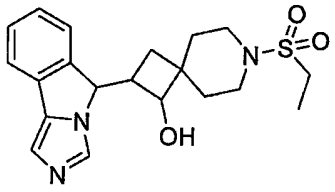
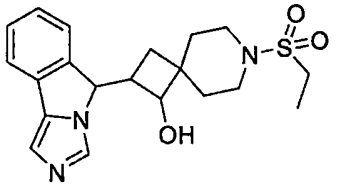
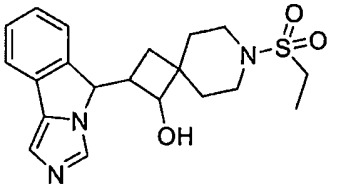
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
110d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (dq, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (ddt, J = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 8.1, 5.1, 3.4 Hz, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)。	257
111a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。	320.2
111b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 3H), 1.07 – 0.95 (m, 2H)。	320.2
111c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 0.91 – 0.79 (m, 2H)。	320.2
111d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 1.58 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。	320.2

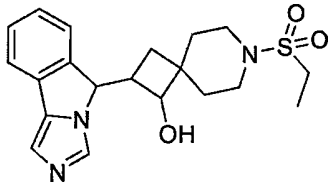
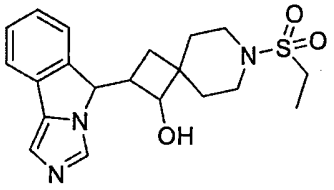
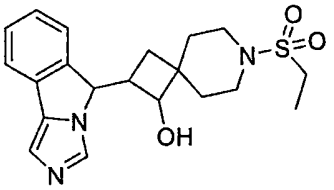
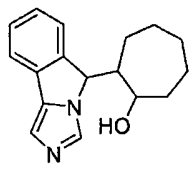
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
111e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 1H)。	320.2
111f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 0.86 (ddt, J = 12.2, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 0.79 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H)。	320.2
111g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.45 (q, J = 9.6, 9.2 Hz, 2H), 2.36 (dt, J = 17.9, 4.0 Hz, 1H), 0.83 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 2H)。	320.2
112a		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60-7.34 (m, 4H), 5.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.36-1.08 (m, 2H)。	305.3
112b		與 **112a** 相同。	305.3

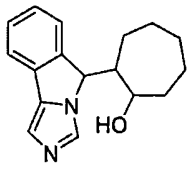
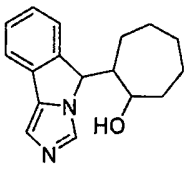
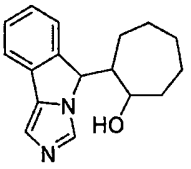
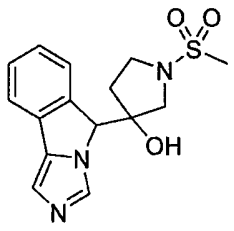
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
112c		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.79-2.57 (m, 3H), 1.19-1.04 (m, 2H)。	305.3
112d		與 **112c** 相同。	305.4
112e		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06-8.92 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H)。	305.3
112f		與 **112e** 相同。	305.3
112g		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 18.2, 4.8 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 1H)。	305.3
112h		與 **112g** 相同。	305.2

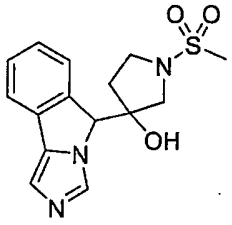
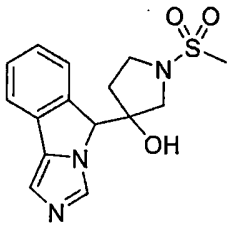
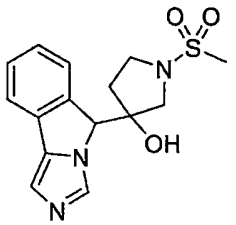
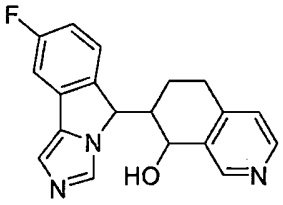
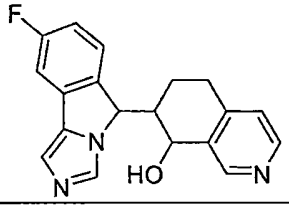
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
113a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2
113b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H, 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2
113c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2
113d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2
113e		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2

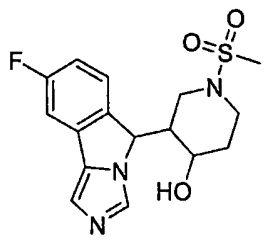
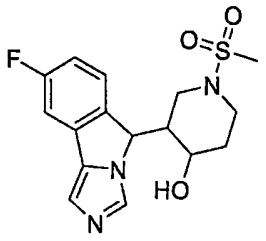
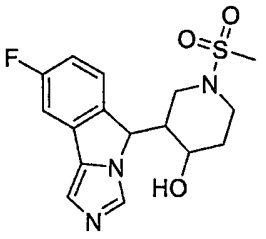
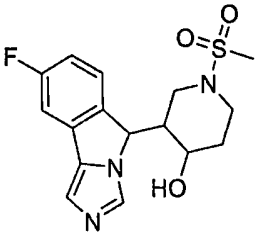
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
113f		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328,.2
113g		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。	328.2
114a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.98 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (dtd, *J* = 27.0, 11.9, 10.1, 5.1 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H)。	388.2
114b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.32 (p, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。	388.2

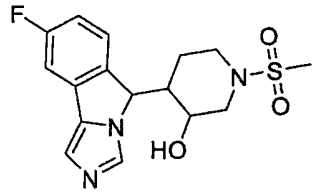
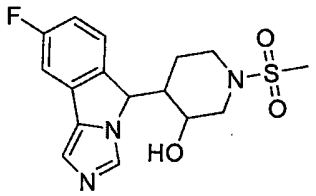
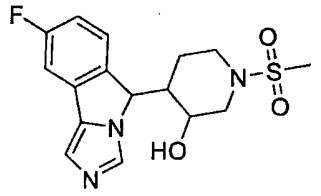
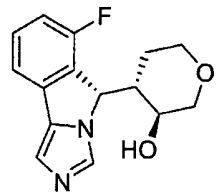
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
114c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.32 – 3.96 (m, 1H), 3.24 (td, J = 7.6, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.09 (dt, J = 10.5, 4.7 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (dt, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 9.9, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 11.9, 8.0, 3.4 Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	388.2
114d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 11.4, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 3H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.89 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.19 (td, J = 7.4, 3.1 Hz, 3H)。	388.2
114e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 11.0, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.17 (dt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (dt, J = 17.4, 9.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 11.3, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 11.7, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	388.2

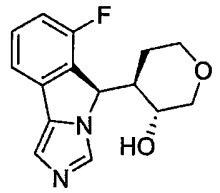
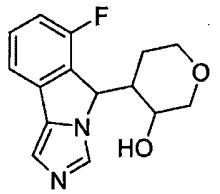
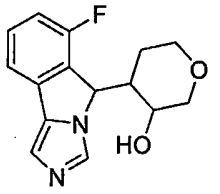
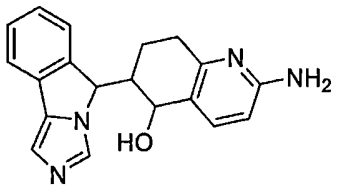
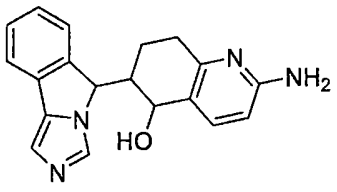
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
114f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.85 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	388.2
114g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 5.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 11.2, 7.2, 3.8 Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.07 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.55 (dt, J = 11.4, 5.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	388.2
114h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 – 3.96 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.64 (dtd, J = 27.0, 12.0, 10.1, 5.2 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 10.4 Hz, 1H)。	388.2
115a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 9.6, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.26 (m, 4H), 1.10 – 1.03 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H)。	335

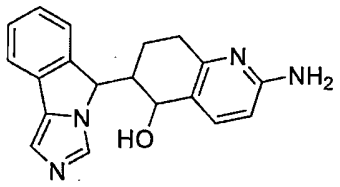
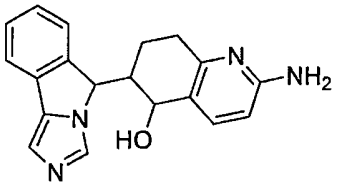
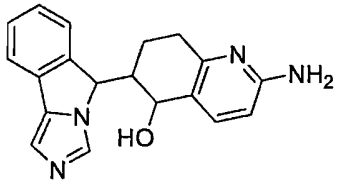
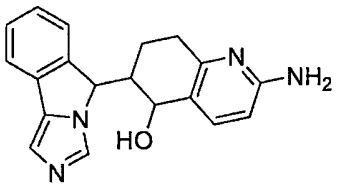
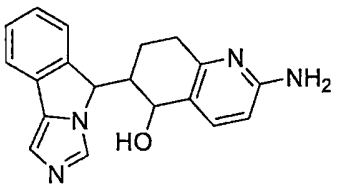
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
115b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 2.29 (ddt, J = 9.4, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 1.89 (ddq, J = 10.2, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.35 (tdd, J = 8.3, 4.4, 2.6 Hz, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.51 (q, J = 4.1, 3.0 Hz, 2H)。	336
115c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 9.6, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (ddq, J = 10.9, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.28 (m, 4H), 1.06 (dq, J = 13.9, 4.3, 3.7 Hz, 1H), 0.56 (tt, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 0.52 – 0.44 (m, 1H)。	337
115d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 5.9, 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.89 (dtd, J = 8.3, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.48 (dt, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (dtd, J = 8.1, 4.4, 2.5 Hz, 2H), 1.26 (ddd, J = 9.1, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 0.52 – 0.49 (m, 2H)。	338
116a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.6, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.07 (dt, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H)。	320.1

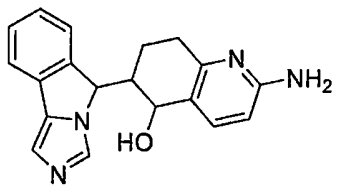
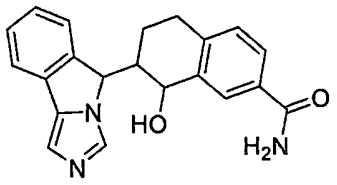
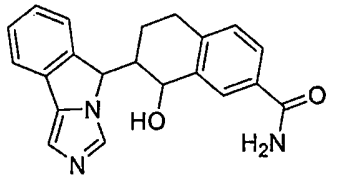
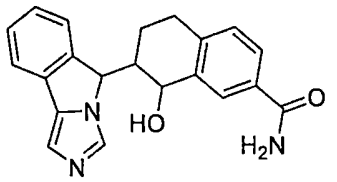
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
116b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (ddd, J = 12.7, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H)。	320.1
116c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tdd, J = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (ddd, J = 12.7, 10.7, 8.7 Hz, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H)。	320.1
116d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (ddt, J = 9.5, 7.7, 0.8 Hz, 2H), 7.41 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H)。	320.1
117a		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 5.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 1H), 1.23-0.91 (m, 2H)。	322.3
117b		與 **117a** 相同。	322.2

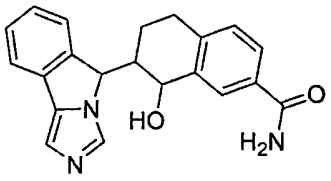
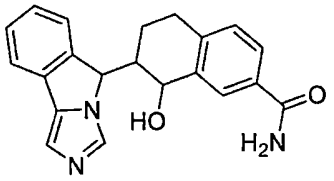
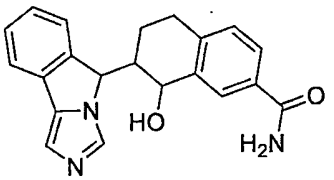
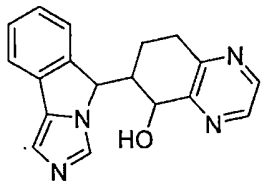
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
118a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 5H), 2.45 (ddt, J = 10.9, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 1H)。	352
118b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 2.83 – 2.64 (m, 5H), 2.31 (ddt, J = 11.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 1H)。	352
118c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.5, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (dp, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (ddq, J = 12.1, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 11.6, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 1H)。	352
118d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 5H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 1H)。	352

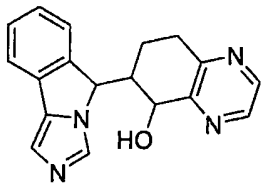
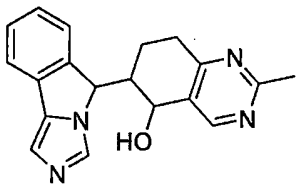
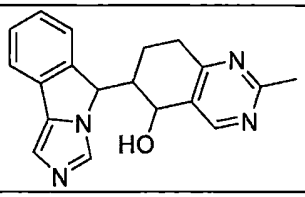
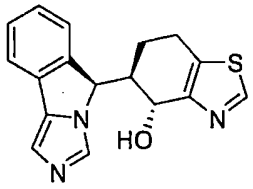
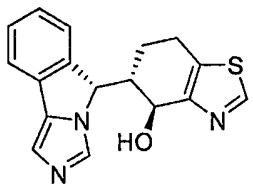
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
119a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.73 (ddt, J = 12.1, 6.6, 4.7 Hz, 2H), 3.35 (ddt, J = 4.5, 3.0, 0.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.28 (h, J = 6.5, 5.4 Hz, 1H), 0.70 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 0.52 (qd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H)。	352
119b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.28 (tt, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 0.70 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 0.52 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 1H)。	352
119c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 4.6, 1.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (ddd, J = 9.5, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 4.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.44 (qd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H)。	352
120a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 10.7, 9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 1H), 0.45 (qd, J = 12.7, 4.8 Hz, 1H)。	275

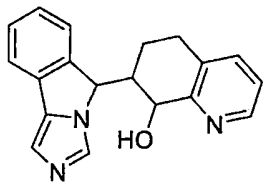
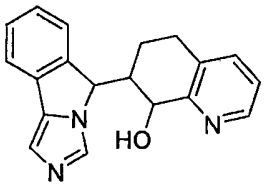
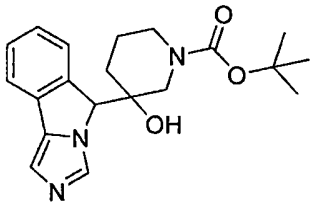
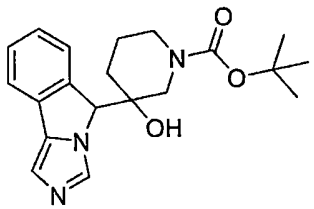
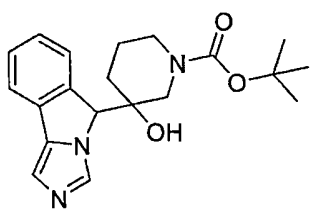
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
120b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 10.7, 9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 0.82 – 0.65 (m, 1H), 0.45 (qd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H)。	275
120c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 5.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 2.93 (td, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.01 – 0.79 (m, 2H)。	275
120d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 5.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 1.00 – 0.76 (m, 2H)。	275
121a		(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
121b		(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3

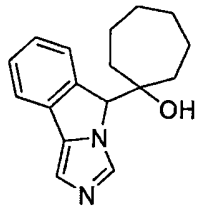
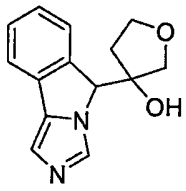
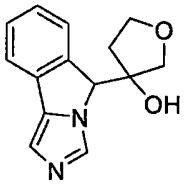
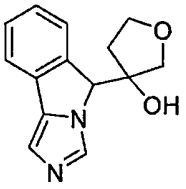
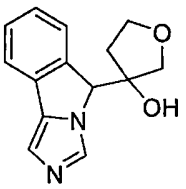
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
121c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
121d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
121e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
121f		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
121g		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3

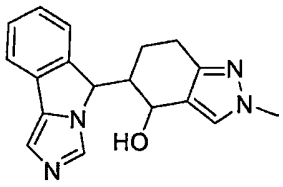
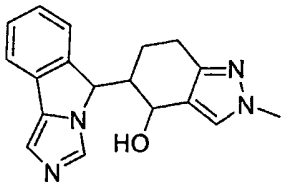
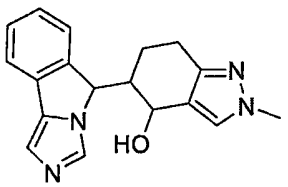
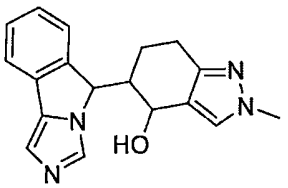
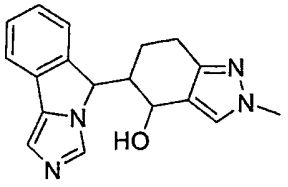
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
121h		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。	319.3
122a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.85 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 1H)。	346.2
122b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.19 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (dq, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.44 (qd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H)。	346.2
122c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 17.5, 5.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (dq, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 1H)。	346.2

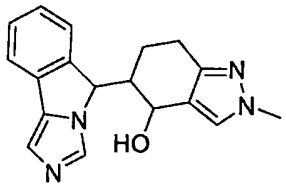
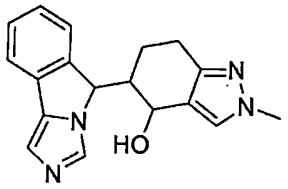
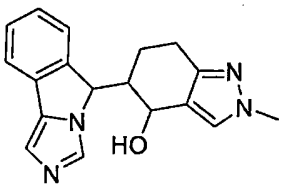
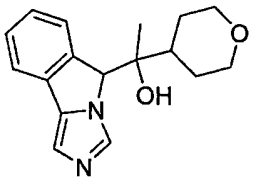
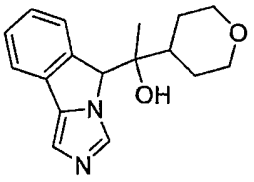
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
122d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.91 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H)。	346.2
122e		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (ddt, J = 16.2, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 5.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 17.3, 5.2 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 1.53 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H)。	346.2
122f		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 5.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.4, 5.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.11 (ddt, J = 12.2, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.99 (qd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H)。	346.2
123a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.78 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.59 (tdd, J = 10.7, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 0.98 (ddd, J = 13.5, 8.5, 3.3 Hz, 2H)。	305.2

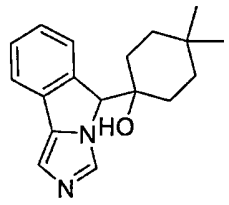
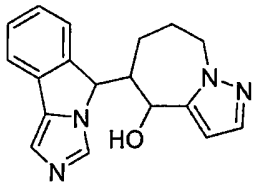
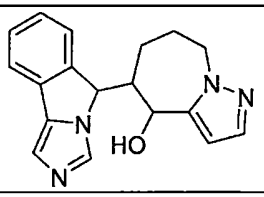
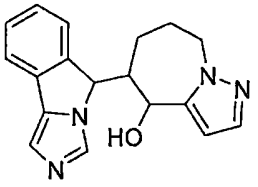
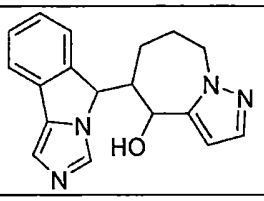
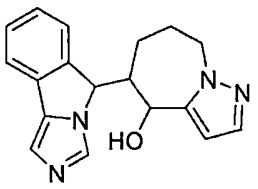
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
123b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 5.00 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 2H)。	305.2
124a		與以下相同 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.66 – 2.63 (m, 3H), 2.41 (dd, J = 12.7, 10.5 Hz, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), 0.94 (ddd, J = 22.1, 13.4, 9.3 Hz, 1H)。	319.4
124b		與 124a 相同	319.4
125a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.03 – 0.86 (m, 2H)。	310.1
125b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.03 – 0.86 (m, 2H)。	310.1

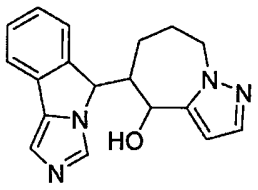
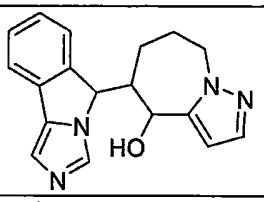
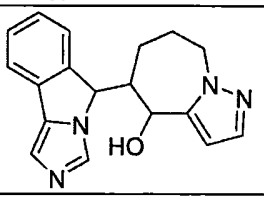
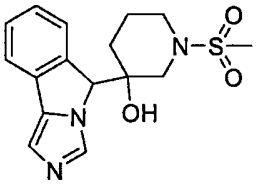
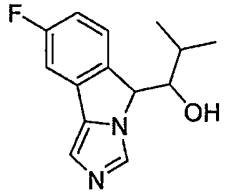
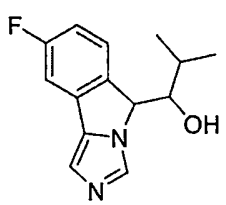
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
126a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.7, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 0.95 (dtd, J = 9.7, 6.8, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 0.91 – 0.80 (m, 1H)。	304.1
126b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.7, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 5.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 1.01 – 0.79 (m, 2H)。	304.1
127a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。	356.4
127b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 1.86 – 1.46 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。	356.4
127c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。	356.4

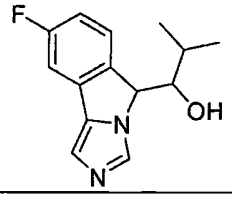
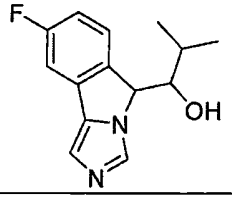
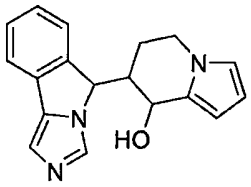
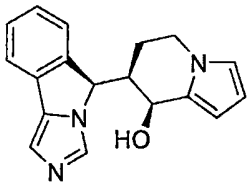
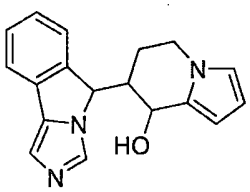
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
128		^{1}H NMR(氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.53 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 5H), 1.38 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 1H)。	269.2
129a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 9.1, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H)。	243.1
129b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.73 (td, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 8.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H)。	243.1
129c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tdd, *J* = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.73 (td, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 8.6 Hz, 1H), 1.94 (dddd, *J* = 12.8, 6.5, 3.3, 0.8 Hz, 1H)。	243.1
129d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 9.2, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H)。	243.1

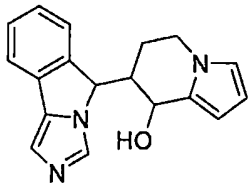
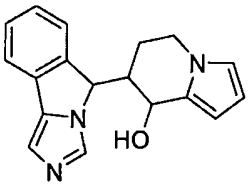
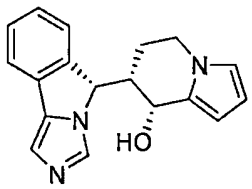
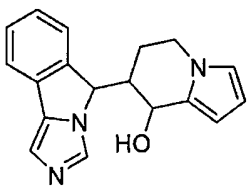
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
130a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 – 2.18 (m, 3H), 0.83 (m, 2H)	307
130b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 10.7, 2.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。	307
130c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.91 (dq, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H)。	307
130d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 1H), 0.76 (qd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H)。	307
130e		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 16.1, 5.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 0.92 – 0.68 (m, 2H)。	307

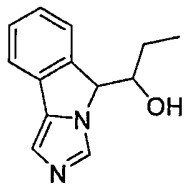
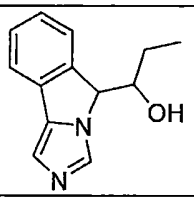
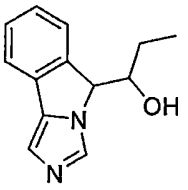
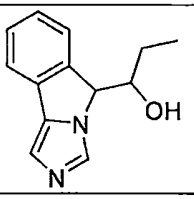
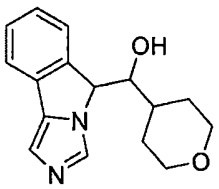
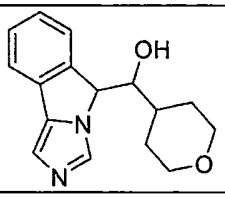
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
130f		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 16.1, 4.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H)。	307
130g		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 5.8, 0.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.48 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 1H)。	307
130h		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 3H), 0.82 (m, 2H)。	307
131a		^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.65--7.54 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.02 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.25 (td, J=11.9, 2.2 Hz, 1H), 1.79 – 1.56 (m, 3H), 2.90 (s, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 1H), 1.21 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H)。	285.2
131b		^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.87 (dq, J=19.2, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 1.58 (d, J=13.0 Hz, 1H), 0.58 (s, 3H)。	285.2

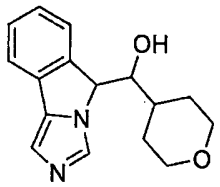
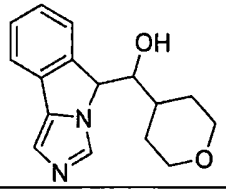
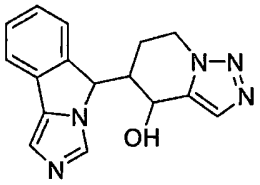
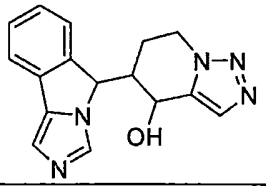
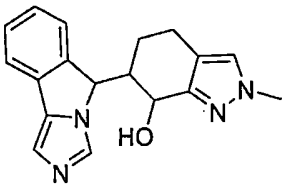
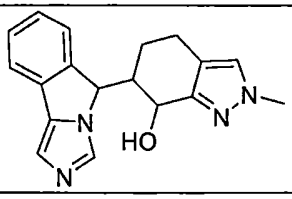
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
132		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (ddt, *J* = 9.1, 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (ddd, *J* = 13.3, 8.8, 2.7 Hz, 2H), 1.14 – 0.91 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 0.63 (s, 3H)。	283.2
133a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.39-4.00 (m, 2H), 2.50-2.39(m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.81-1.60(m, 2H)。	307.3
133b		與 **133a** 相同。	307.3
133c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.45-7.35(m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.93-3.81(m, 1H), 2.59-2.42 (m, 1H), 1.87-1.71(m, 1H), 1.49-1.27(m, 1H), 1.08-0.82(m, 2H)。	307.1
133d		與 **133d** 相同。	307.2
133e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.57-1.36 (m, 1H), 1.05-0.92 (m, 1H)。	307.1

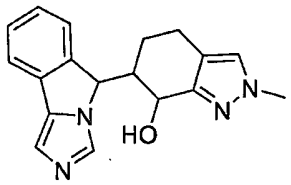
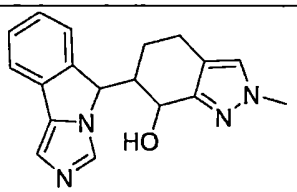
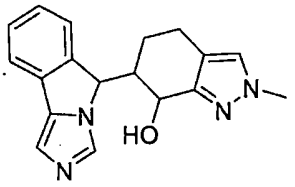
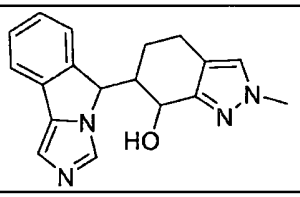
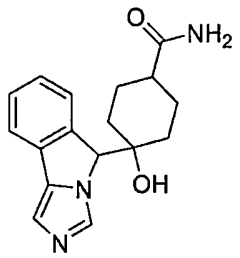
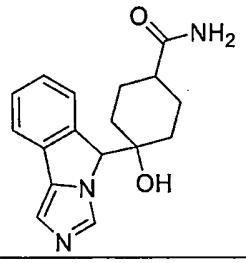
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
133f		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.42-1.16 (m, 2H), 0.99-0.81 (m, 1H)。	307.4
133g		與 **133f** 相同。	307.1
133h		與 **133h** 相同。	307.4
134		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.88 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.44 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 5.48 (m, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H),1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H)。	334.1
135a		^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J*=9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 1.63 (dq, *J*=13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.84 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。	247.3
135b		^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J*=9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.48 (td, *J*=6.5, 4.9 Hz, 1H), 1.89 (h, *J*=6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。	247.3

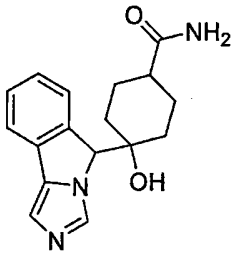
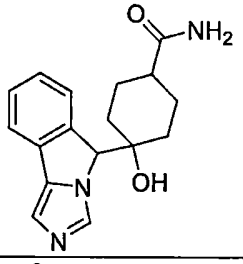
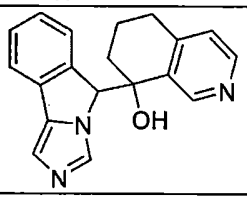
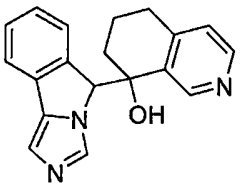
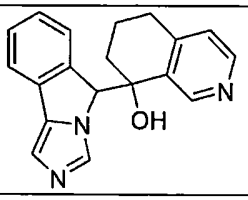
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
135c		與 135a 相同	247.3
135d		與 135b 相同	247.3
136a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.54 – 6.50 (m, 1H), 6.09 (ddd, J = 3.5, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 0.99 (dq, J = 9.0, 4.9 Hz, 2H)。	292.2
136b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 12.4, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.82 (qd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.17 – 1.07 (m, 1H)。	292.2
136c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.74 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 2H), 5.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 4.8, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 12.4, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H)。	292.2

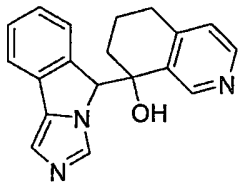
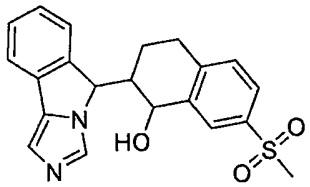
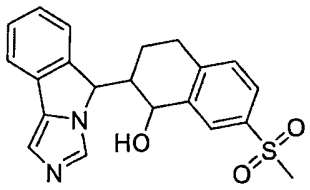
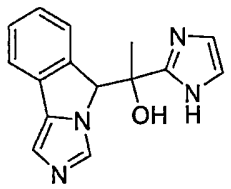
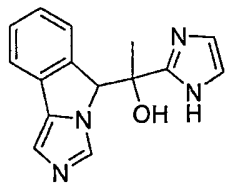
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
136d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (ddd, J = 3.5, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 3.79 (ddt, J = 11.3, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 1.05 (ddt, J = 17.6, 12.2, 6.1 Hz, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 1H)。	292.2
136e		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 2H), 5.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.68 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 2H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H)。	292.2
136f		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 12.4, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 (qd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 1H)。	292.2
136g		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.09 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 1H), 3.78 (dt, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 0.99 (dq, J = 9.2, 5.0 Hz, 2H)。	292.2

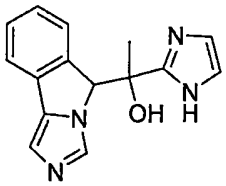
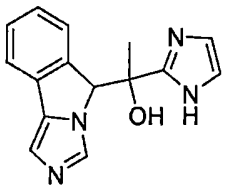
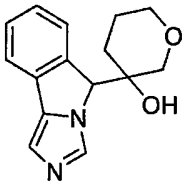
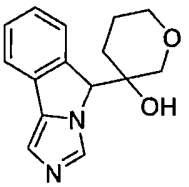
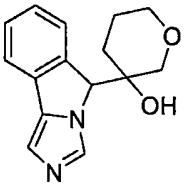
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
137a		^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (tdd, *J*=7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 1.27 (qd, *J*=7.8, 6.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。	215.2
137b		與 137a 相同	215.2
137c		^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.59 (dt, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tdd, *J*=7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.46 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 5.37 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.06 (ddt, *J*=9.5, 4.6, 3.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.67 (m, 5H)	215.2
137d		與 137c 相同	215.2
138a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 1.56 (tt, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 3H)。	304
138b		與 138a 相同	304

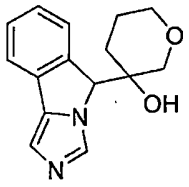
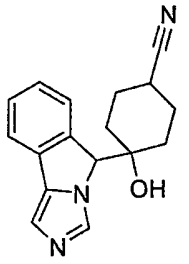
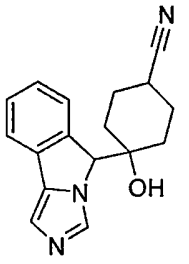
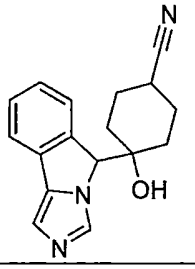
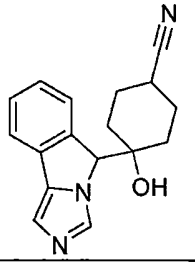
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
138c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.64 (td, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.51 – 1.30 (m, 3H)。	304
138d		與 138c 相同	304
139a		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.33(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 1H)。	294.3
139b		與 **139b** 相同。	294.2
139c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 23.2, 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (ddd, *J* = 14.1, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.04-0.88 (m, 2H)。	307.3
139d		與 **139c** 相同。	307.2

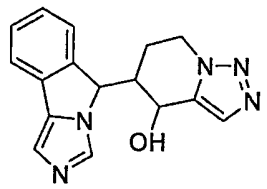
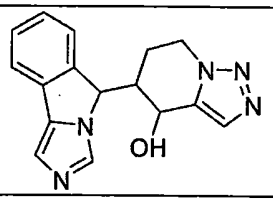
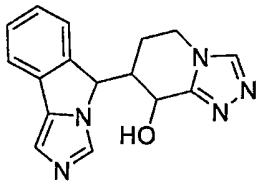
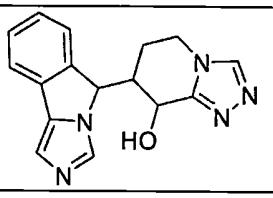
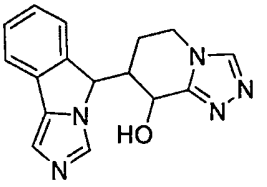
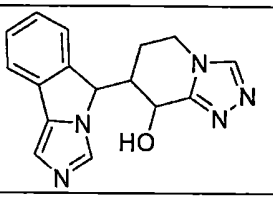
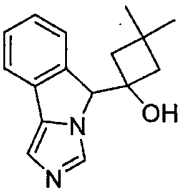
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
139e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.47-7.25 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (ddd, *J* = 16.1, 5.5, 2.3 Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.51 (qd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H)。	307.3
139f		與 **139f** 相同。	307.2
139g		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.48-2.24 (m, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 1H)。	307.3
139h		與 **139h** 相同。	307.2
140a		1H NMR (DMSO-*d6*) δ : 7.79 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 1.89 – 1.55 (m, 5H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H)	298.1
140b		與 140a 相同	298.1

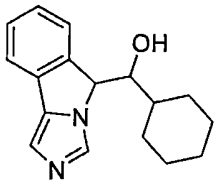
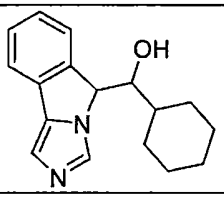
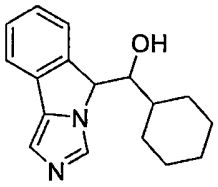
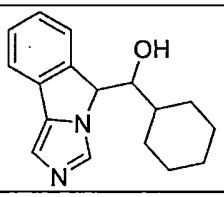
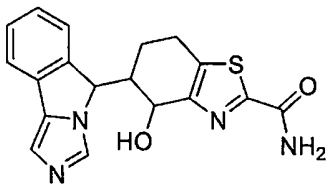
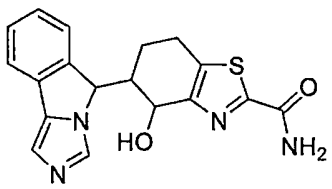
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
140c		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 8.0, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 1.88 – 1.54 (m, 4H), 1.43 (ddd, *J* = 29.0, 26.2, 13.7 Hz, 3H), 1.04 – 0.95 (m, 1H), 0.86 (td, *J* = 13.3, 4.2 Hz, 1H)。	298.1
140d		與 140c 相同	298.1
141a		與以下相同 G03090330.1-1 SMDI#81834881	304.2
141b		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (tt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (dq, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (ddd, *J* = 13.6, 11.2, 2.9 Hz, 1H)。	304.2
141c		與 141b 相同	304.2

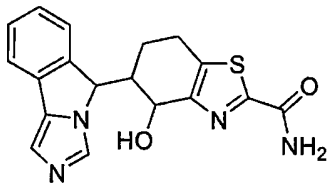
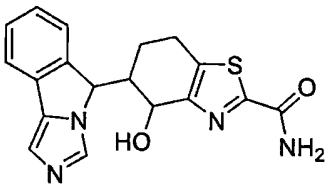
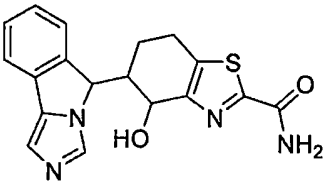
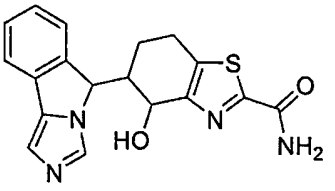
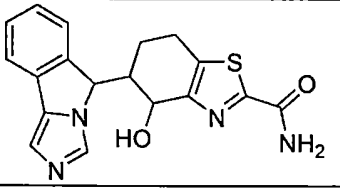
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
141d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.11 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tdd, *J* = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 16.6, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.92 (ddd, *J* = 14.3, 11.4, 3.1 Hz, 1H)。	304.2
142a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 2H)。	381.2
142b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 2H)。	381.2
143a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.03 – 5.98 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。	267.2
143b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.13 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.6, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.10 (s, 3H)。	267.2

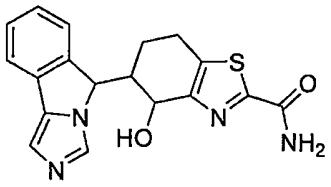
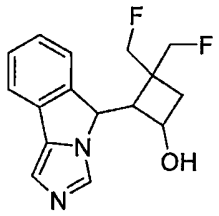
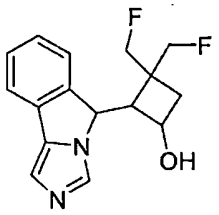
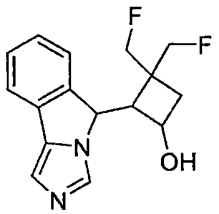
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
143c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。	267.2
143d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.13 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.11 (s, 3H)。	267.2
144a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.61 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 21.4, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)。	257.2
144b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 2H)。	257.2
144c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 2H)。	257.2

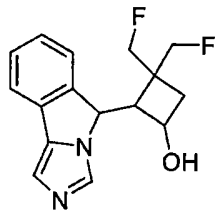
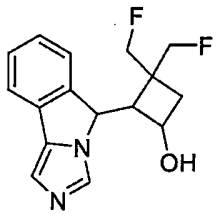
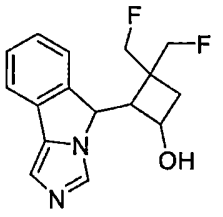
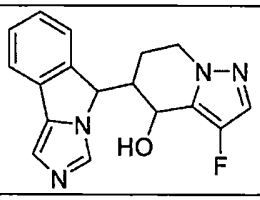
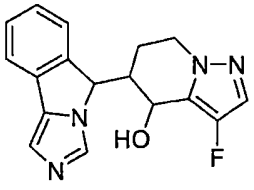
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
144d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.61 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 21.4, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)。	257.2
145a		1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.47 (td, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.00 (dd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 0.93 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H)。	280.2
145b		1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dq, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 1.92 (ddt, *J* = 12.8, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.60 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.09 (td, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H)。	280.2
145c		與 145b 相同	280.2
145d		與 145a 相同	280.2

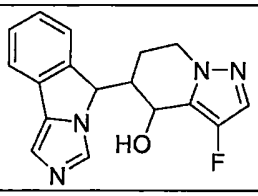
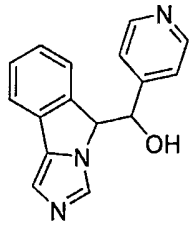
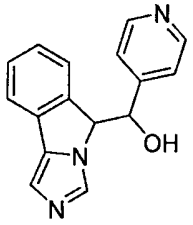
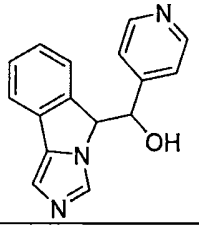
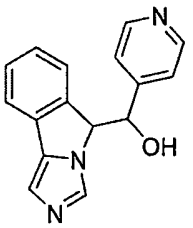
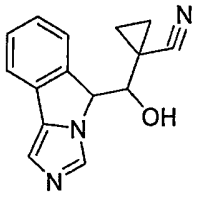
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
146a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.26-1.07 (m, 2H)。	294.3
146b		與 **146a** 相同。	294.2
146c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.24 (d, J = 13.9 Hz, 1H)。	294.2
146d		與 **146c** 相同。	294.3
146e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H)。	294.3
146f		與 **146f** 相同。	294.2
147a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.19 (dd, J = 20.2, 12.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。	255.2

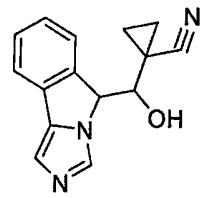
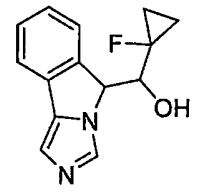
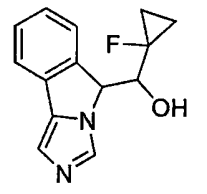
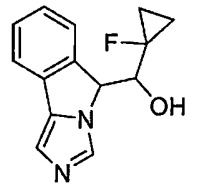
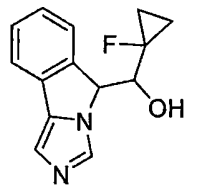
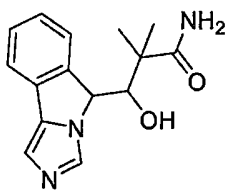
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
148a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 5.9, 4.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.44 (m, 4H), 1.36 (s, 1H), 1.20 – 0.94 (m, 3H)。	304
148b		與 148a 相同	304
148c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 2H), 1.36 – 1.06 (m, 4H)。	304
148d		與 148c 相同	304
149a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H)。	353.2
149b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H)。	353.2

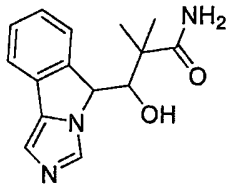
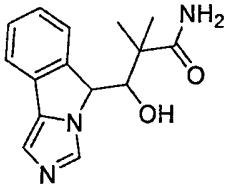
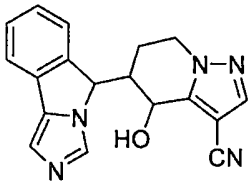
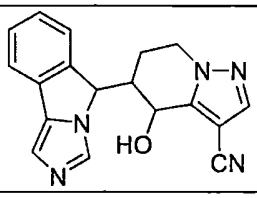
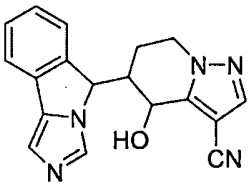
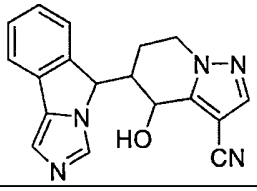
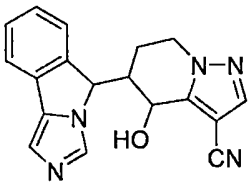
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
149c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.6, 5.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.56 (qd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。	353.2
149d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 17.4, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.97 (tt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。	353.2
149e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 1.04 – 0.89 (m, 2H)。	353.2
149f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.65 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H)。	353.2
149g		na	353.2

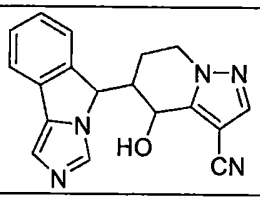
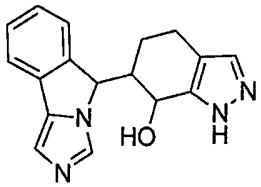
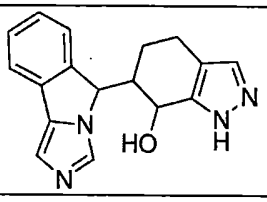
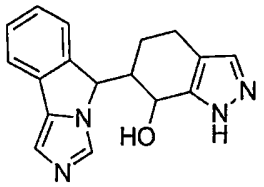
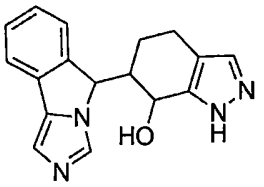
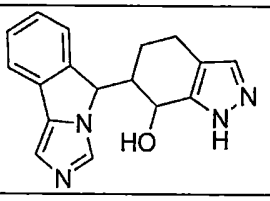
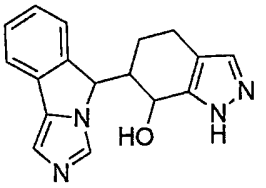
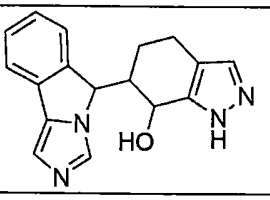
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
149h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.05 – 0.90 (m, 2H)。	353.2
150a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 47.7, 9.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 3H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 12.5, 4.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H)。	291.1
150b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 46.8, 10.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 47.5, 9.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 47.5, 9.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 12.0, 8.1, 4.8 Hz, 1H)。	291.1
150c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 47.8, 9.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 47.4, 9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。	291.1

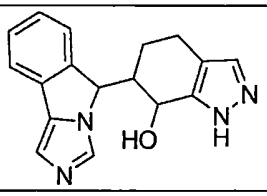
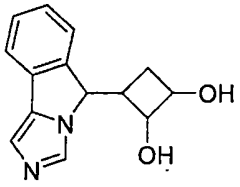
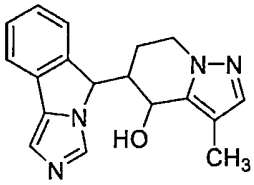
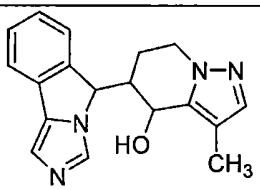
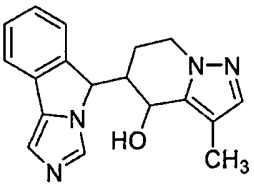
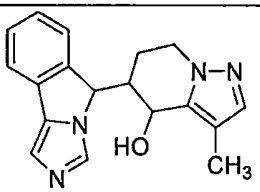
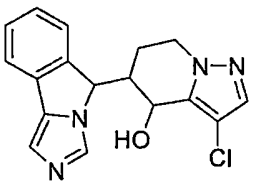
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
150d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (ddt, J = 8.3, 7.3, 0.9 Hz, 2H), 7.37 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 3H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 20.2, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 11.8, 8.1, 4.2 Hz, 1H)。	291.1
150e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.37 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 20.2, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 11.8, 8.1, 4.3 Hz, 1H)。	291.1
150f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.38 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 46.9, 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 47.5, 9.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 47.5, 9.4 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 11.4, 8.1, 4.8 Hz, 1H)。	291.1
151b		與 **151a** 相同。	311.3
151c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 2H)。	311.3

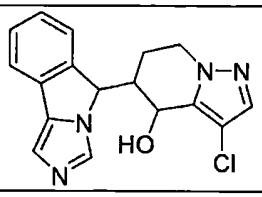
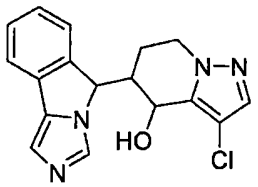
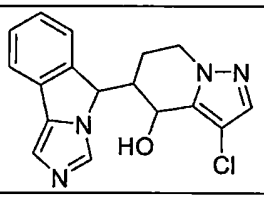
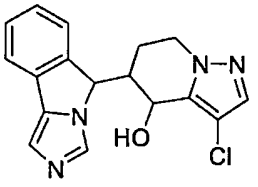
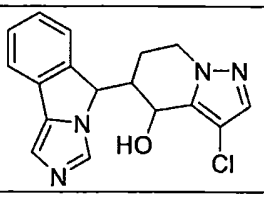
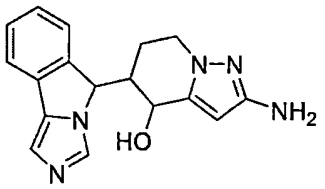
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
151d		與 **151c** 相同。	311.3
152a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.22 (m, 2H), 7.83 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.35 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 3.9 Hz, 1H)。	264.1
152b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 – 8.22 (m, 2H), 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.35 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 3.9 Hz, 1H)。	264.1
152c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 7.59 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.1 Hz, 1H)。	264.1
152d		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 7.60 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.1 Hz, 1H)。	264.1
153a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.08 – 0.86 (m, 3H), 0.73 (dd, J = 3.9, 2.7 Hz, 1H)。	252.1

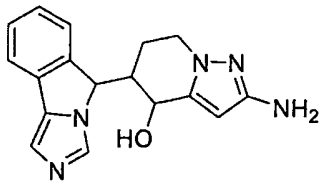
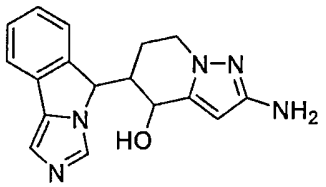
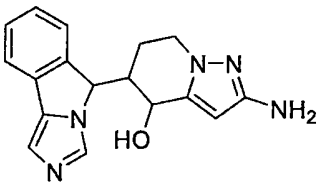
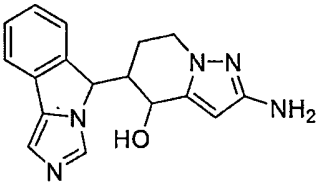
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
153b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.77 (s, 1H)。	252.2
154a		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (tdd, J = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 20.5, 5.6 Hz, 1H), 0.98 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.52 (m, 2H)。	245
154b		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (q, J = 0.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 20.6, 5.7 Hz, 1H), 0.98 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.52 (m, 2H)。	245
154c		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 22.0, 6.0 Hz, 1H), 1.17 – 0.99 (m, 2H), 0.77 – 0.70 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 1H)。	245
154d		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (ddt, J = 6.7, 5.9, 0.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (dt, J = 21.9, 6.1 Hz, 1H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 1H)。	245
155b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 0.98 (s,3H), 0.97 (s, 3H)。	272.2

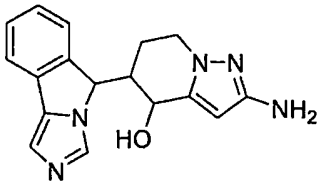
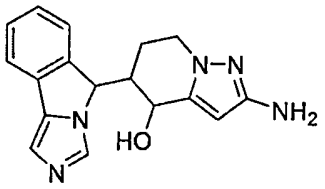
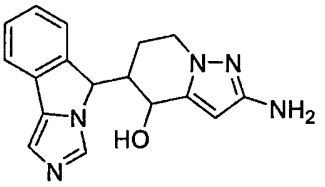
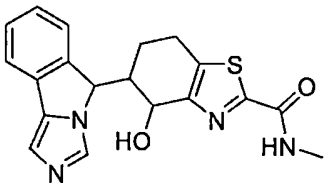
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
155c		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.67 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21(s, 3H)。	272.2
155d		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (s, 1H), 7.54 (ddt, *J* = 6.5, 5.7, 0.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。	272.2
156a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H)。	318.3
156b		與 **156a** 相同。	318.3
156c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.03-1.00 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H)。	318.3
156d		與 **156c** 相同。	318.2
156e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H)。	318.3

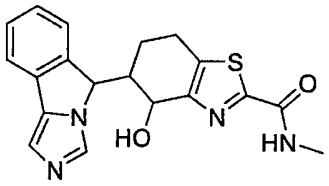
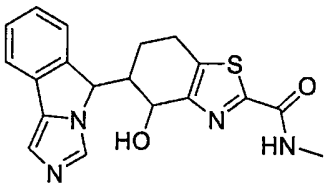
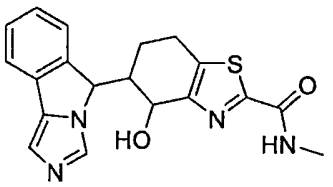
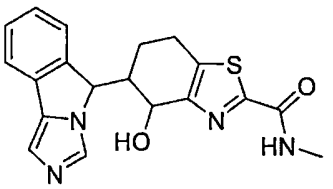
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
156f		與 **156e** 相同。	318.2
157a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.53-7.24 (m, 4H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)。	293.3
157b		與 **157a** 相同。	293.3
157c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.56-7.26 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 3H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.96 (m, 1H)。	293.3
157d		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50-7.28 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.00 (m, 1H)。	293.1
157e		與 **157d** 相同。	293.1
157f		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。	293.1
157g		與 **157c** 相同。	293.3

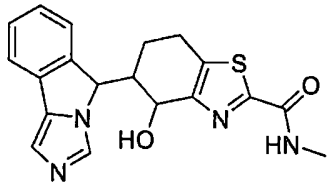
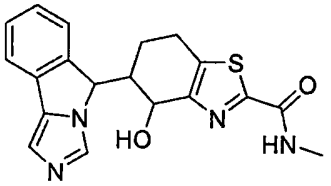
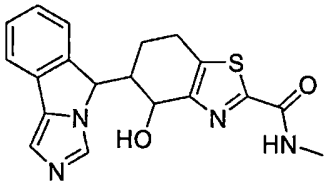
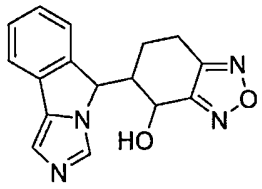
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
157h		與 **157f** 相同。	293.1
158a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.86-1.77(m, 1H)。	243.1
159a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.22 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。	307.3
159b		與 **159a** 相同。	307.2
159c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H)。	307.3
159d		與 **159d** 相同。	307.2
160a		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H)。	327.3

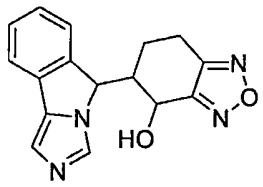
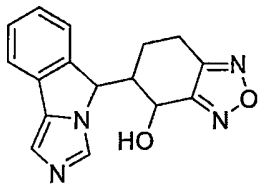
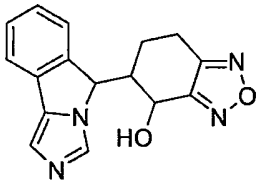
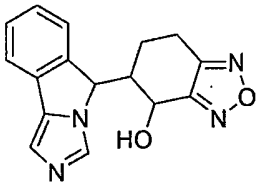
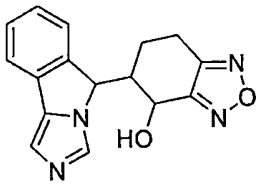
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
160b		與 **160b** 相同。	327.2
160c		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H)。	307.3
160d		與 **160c** 相同。	307.2
160e		^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.38-1.17 (m, 2H)。	327.3
160f		與 **160e** 相同。	327.3
161a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 1.06 (ddt, J = 18.2, 12.4, 5.8 Hz, 1H), 0-95-0.92 (m,1H)。	308.2

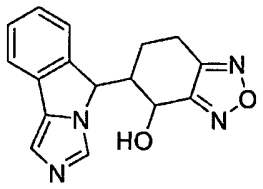
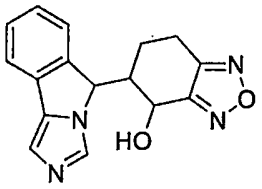
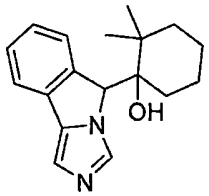
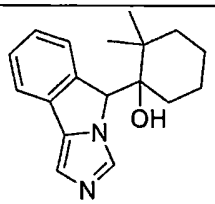
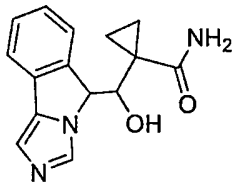
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
161b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.51(s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 1.06 – 0.88 (m, 2H)。	308.2
161c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.49 (td, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 1.79 (tq, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)。	308.2
161d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.45 (m, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H)。	308.2
161e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.1Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.49 (td, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.79 (tq, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H)。	308.2

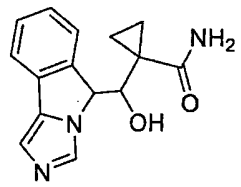
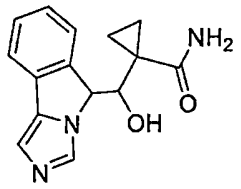
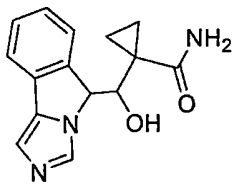
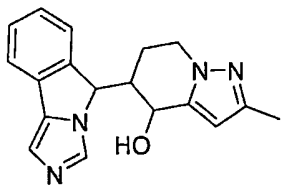
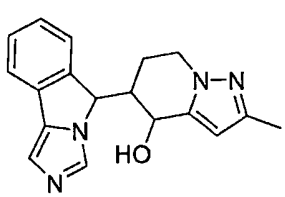
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
161f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H)。	308.2
161g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 2H)。	308.2
161h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.81 (dd, *J* = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.06 (tq, *J* = 12.5, 5.9 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H)。	308.2
162a		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.60 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 2H)。	367.5

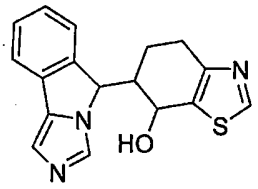
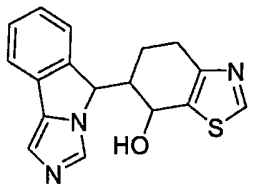
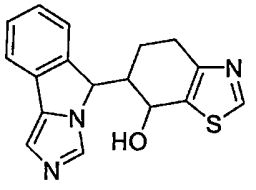
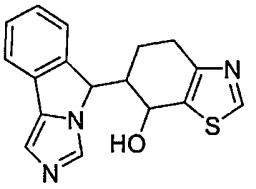
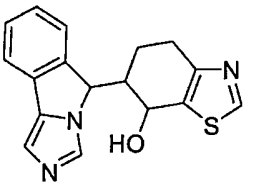
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
162b		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 2H)。	367.5
162c		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 2H)。	367.5
162d		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H)。	367.5
162e		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。	367.5

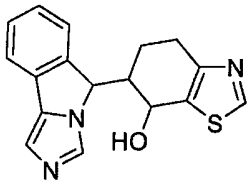
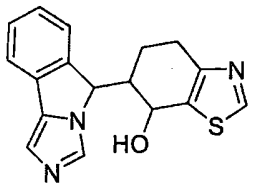
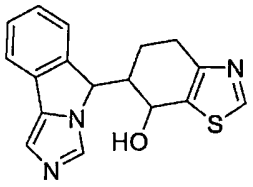
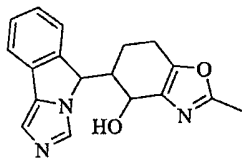
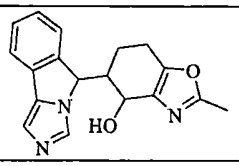
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
162f		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.4, 5.5, 1.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 17.5, 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.96 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H)。	367.5
162g		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.55 – 5.47 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H)。	367.5
162h		(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.4, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (ddd, J = 17.5, 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (ddt, J = 12.0, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。	367.5
163a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 1H)。	295.4

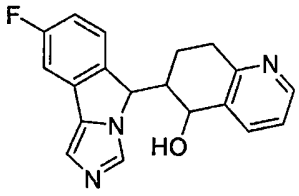
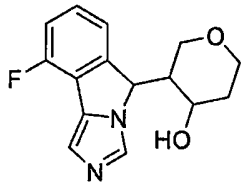
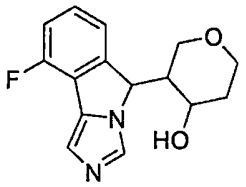
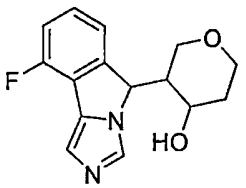
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
163b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (ddt, *J* = 7.7, 6.6, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.62 – 5.55 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.4, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 12.6, 2.7, Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.4, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.56 (qd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.06 – 0.95 (m, 1H)。	295.4
163c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (tt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.62 – 5.55 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.4, 5.6, 1.8 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.4, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 1H)。	295.4
163d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (tt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 17.3, 3.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 0.96 (dtd, *J* = 11.2, 6.4, 3.9 Hz, 2H)。	295.4
163e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 0.89 - 1.04 (m, 2H)。	295.4
163f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.80 – 5.76 (m, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 17.3, 3.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.01 – 0.91 (m, 2H)。	295.4

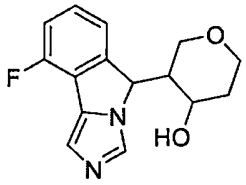
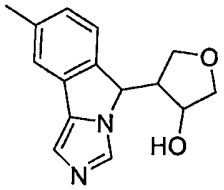
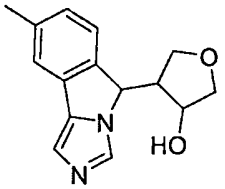
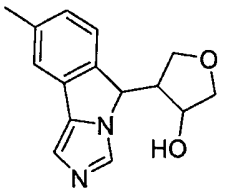
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
163g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.81 – 0.93 (m, 1H)。	295.4
163h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 17.5, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 17.4, 12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.26 (m, 1H)。	295.4
164a		^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (tt, *J*=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 2H), 0.65 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 0.19 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。	283.2
164b		與 164a 相同	283.2
165a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 1H), 0.52 – 0.42 (m, 1H)。	270.2

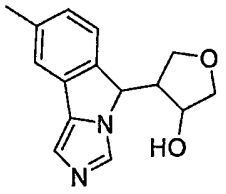
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
165b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.97 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 4.1 Hz, 1H), 0.78 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.40 (ddd, *J* = 9.4, 6.5, 4.2 Hz, 1H)。	270.2
165c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 2H), 0.72 – 0.66 (m, 1H), 0.51 – 0.43 (m, 1H)。	270.2
165d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.97 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 4.1 Hz, 1H), 0.78 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.40 (ddd, *J* = 9.4, 6.5, 4.2 Hz, 1H)。	270.2
166a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.69 (td, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H)。	307
166b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.69 (td, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H)。	307

實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
167a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 16.8, 3.9 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 16.9, 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。	310
167b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 14.2, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.5, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.06 – 0.82 (m, 3H)。	310
167c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.49 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 0.96 – 0.84 (m, 2H)。	310
167d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.43 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 0.99 – 0.84 (m, 2H)。	310
167e		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (ddt, J = 12.0, 7.7, 0.9 Hz, 2H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.52 (qd, J = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 1H)。	310

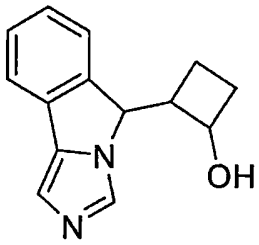
實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
167f		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.57 (ddd, J = 17.0, 11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.9, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H)。	310
167g		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 1.06 – 0.79 (m, 3H)。	310
167h		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (ddt, J = 12.1, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.52 (qd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 1H)。	310
168a		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.72 (m, J = 6.9 Hz, 2H), 4.89 (m, 1H), 2.43 – 2.26 (m, 5H), 0.99 – 0.78 (m, 2H)	308.1
168 b		與 168 a 相同	308.1

實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
169a		1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.35 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 9.6, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 1.02 – 0.82 (m, 2H)。	
170a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (ddt, *J* = 9.0, 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.81 – 5.77 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25 (tt, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H)。	275
170b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (td, *J* = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25 (tt, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 1.92 (ddt, *J* = 12.6, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 1.56 (tdd, *J* = 12.5, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。	275
170c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.41 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (qd, *J* = 13.2, 11.7, 4.7 Hz, 2H), 3.17 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (ddt, *J* = 10.7, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H)。	275

實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
170d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.78 (ddd, J = 21.3, 10.9, 4.4 Hz, 2H), 3.17 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (tt, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H)。	275
171a		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 5.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dq, J = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.81 (ddt, J = 8.1, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 0.8 Hz, 3H)。	257
171b		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.81 (ddt, J = 8.0, 6.2, 4.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 3H)。	257
171c		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 2.75 (dtd, J = 8.1, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。	257

實例編號	結構	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
171d		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (qd, J = 9.3, 4.5 Hz, 2H), 2.75 (dtd, J = 8.0, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。	257

實例 1：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



(*1R,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1R,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

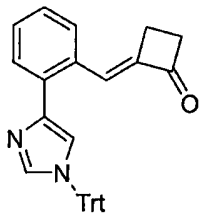
(*1R,2S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1R,2R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

步驟 1：

(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮

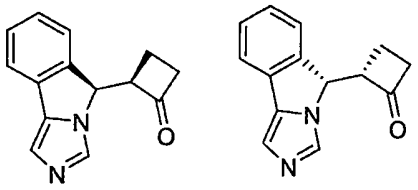


【0146】 向 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(2.0 g，4.82 mmol，1.00 當量)及環丁酮(0.72 mL，9.65 mmol，2.00 當量)於無水乙醇(100 mL)中之溶液中添加 NaOH (0.192 g，4.82 mmol，1.00 當量)且所得混合物在 50℃

下攪拌 1 小時。藉由 30 mL 水淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。產物藉由 CombiFlash 純化，得到呈黃色油狀之(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 466 $[M+H]^+$

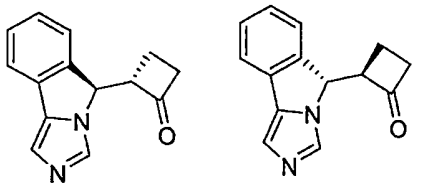
步驟 2：

2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(順式)



【0147】 向(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮中添加 MeOH (16 mL)及 AcOH (4 mL)。所得混合物在 90℃下攪拌 2 小時。藉由 30 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。在 CombiFlash 上分離非對映異構體混合物，得到呈淺黃色油狀之 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-(順式)。LCMS (ESI, m/z): 225 $[M+H]^+$。

2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(反式)



【0148】 向(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮中添加 MeOH (16 mL)及 AcOH (4 mL)。所得混合物在 90℃下攪拌 2 小時。藉由 30 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。在 CombiFlash 上分離非對映異構體混合物，得到呈淺黃色固體狀之 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-(反式)。LCMS (ESI, m/z): 225 $[M+H]^+$。

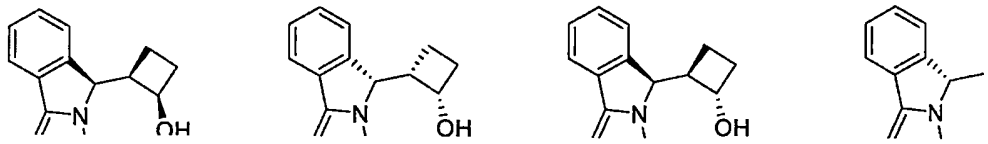
步驟 3：

(*1R,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1S,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(*1R,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



【0149】 在 0℃下，向 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(順式) (275 mg，1.23 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (93 mg，2.45 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 30 min。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨(10 mL)。水層用含 5% CF_3CH_2OH 之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。異構體 1a、1b、1c、1d、1e 之絕對構形藉由 X 射線結晶法測定。其餘異構體之構形係任意地指定。

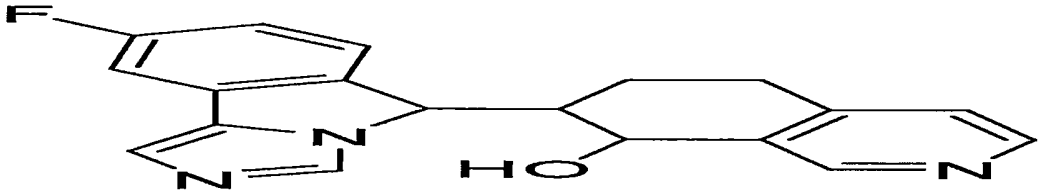
【0150】 **實例 1a**：(*1R,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.52 (m, 3H)。

【0151】 **實例 1b**：(*1S,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 1.85 – 1.52 (m, 3H)。

【0152】 **實例 1c**：(*1S,2R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.21 (m, 2H), 2.41 (dq, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 2H),

1.12 (qd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H)。

【0153】 **實例 1d**：(*1R,2S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (dq, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 2H), 1.12 (qd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H)。



【0154】 在 0℃下，向 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(反式) (178 mg，0.79 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (60 mg，1.59 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 30 min。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨(10 mL)。水層用含 5% CF_3CH_2OH 之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。

【0155】 **實例 1e**：(*1S,2R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 14.9, 12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。

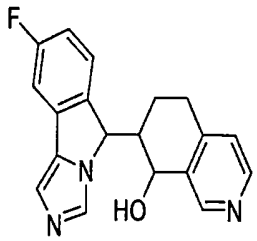
【0156】 **實例 1f**：(*1R,2S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 25.5, 8.2 Hz, 2H), 4.14 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.05 (m, 2H), 1.84 – 1.50 (m, 3H)。

【0157】 **實例 1g**：(*1S,2S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84

(s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 4.42 (tp, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.12 (m, 3H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。

【0158】 **實例 1h**：(*1R,2R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 227.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 14.9, 12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H)。

實例 2：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

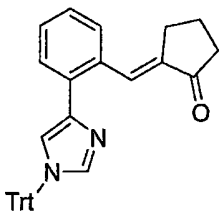
(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

步驟 1：

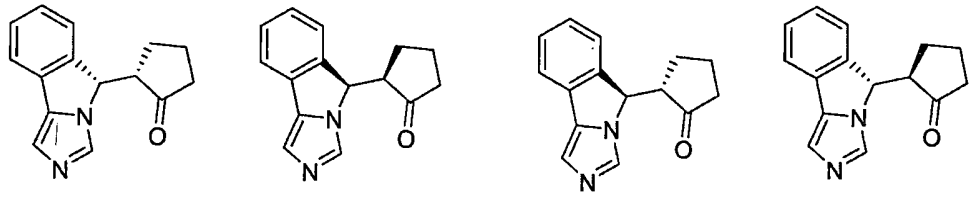
(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環戊-1-酮



【0159】 將吡咯啶(0.22 mL，2.65 mmol)添加至環戊酮(0.24 mL，2.65 mmol)及 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1.1 g，2.65 mmol)於 MeOH (15 mL)中之經攪拌溶液中。反應混合物在 50℃下加熱 2 小時，直至 TLC 顯示 SM 消失。在冷卻至室溫後，反應混合物用 DCM (50 mL)稀釋且用水洗滌，並經 Na2SO4 乾燥。粗產物直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 481.4 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-酮



【0160】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。

【0161】 兩個非對映異構體對係藉由 combin-flash，使用 EtOAc/DCM 作為溶離劑分離。LCMS (ESI, m/z): +239.2

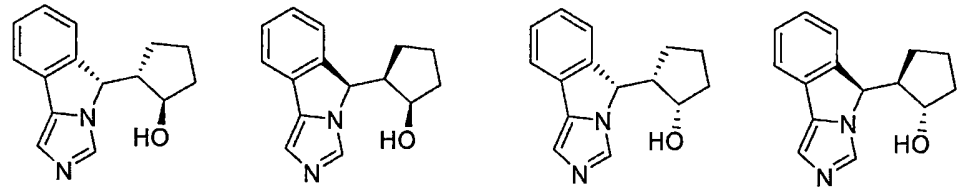
步驟 3a：

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



【0162】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈四種非對映異構體之混合物形式之產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 241.3

【0163】 異構體 2a、2b、2c、2d 之絕對構形藉由 X 射線結晶法測定。其餘異構體之構形係任意地指定。

【0164】 **實例 2a**：(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-醇。

【0165】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 22.5, 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 5.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.39 (m, 7H)。

【0166】 **實例 2b**：(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇。

【0167】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 5.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (qd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.08 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 1.84 – 1.37 (m, 7H)。

【0168】 **實例 2f**：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇。

【0169】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR 由於樣品量少而未獲得。

【0170】 **實例 2h**：-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇。

【0171】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$: ^{1}HNMR 由於樣品量少而未獲得。

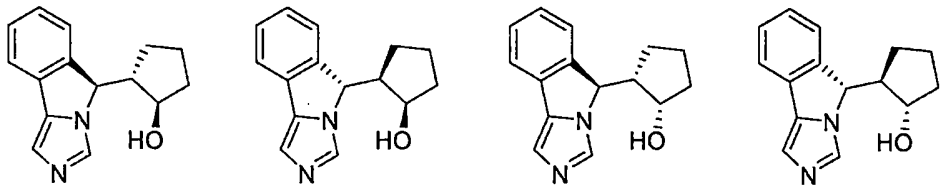
步驟 3b：

(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



【0172】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈四種非對映異構體之混合物形式之產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 241.3

【0173】 **實例 2c**：(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

【0174】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 3.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.55 (m, 4H)。

【0175】 **實例 2d**：(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

【0176】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 4H)。

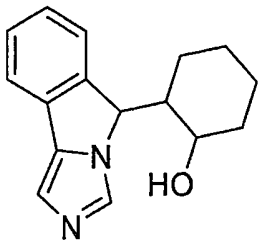
【0177】 **實例 2e**：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

【0178】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR 由於樣品量少而未獲得。

【0179】 **實例 2g**：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇

【0180】 LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR 由於樣品量少而未獲得。

實例 3：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

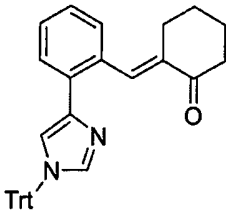
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

步驟 1：

(E)-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)環己-1-酮

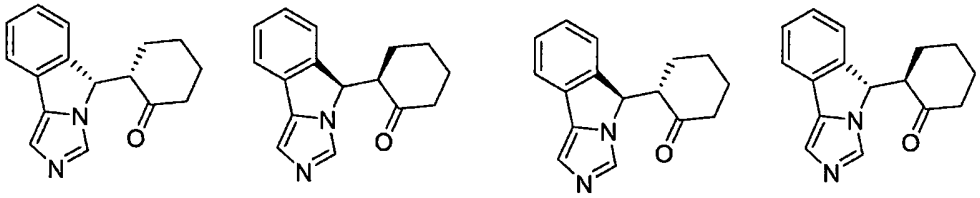


【0181】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。

【0182】 LCMS (ESI, m/z): 495.4 $[M+H]^+$

步驟 2：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-酮



【0183】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。

【0184】 兩個非對映異構體對係藉由 combin-flash，使用 EtOAc/DCM 作為溶離劑分離。LCMS (ESI, m/z): 253.2

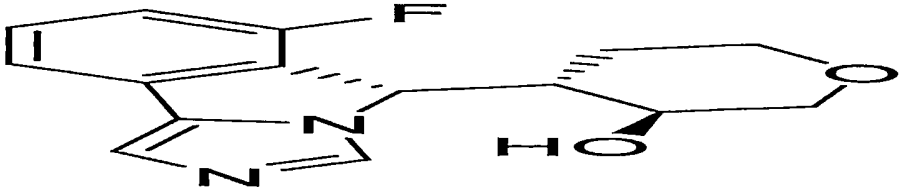
步驟 3a：

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



【0185】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈四種對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 255.3。異構體 3a、3b、3g 及 3h 之絕對構形藉由 X 射線結晶法測定。

其餘異構體之構形係任意地指定。

【0186】 **實例 3a**：(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.43 (m, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.22 – 0.98 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 1H)。

【0187】 **實例 3b**：(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 1.82 – 1.30 (m, 7H), 1.18 – 1.10 (m, 1H)。

【0188】 **實例 3c**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 2H), 1.12 – 0.89 (m, 1H), 0.62 – 0.51 (m, 1H), 0.26 – 0.12 (m, 1H)。

【0189】 **實例 3d**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.41 – 1.21 (m, 2H), 1.20 – 0.89 (m, 2H), 0.75 – 0.64 (m, 1H), 0.26 – 0.10 (m, 1H)。

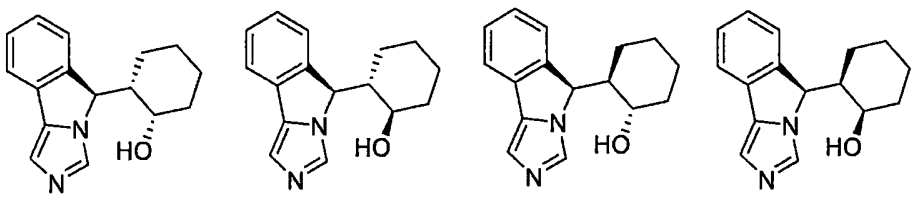
步驟 3b：

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



【0190】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。

【0191】 分離出呈四種對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 255.3

【0192】 **實例 3e**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 1.20 – 0.89 (m, 2H), 0.74 – 0.66 (m, 1H), 0.26 – 0.10 (m, 1H)。

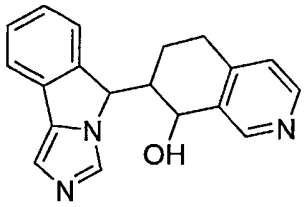
【0193】 **實例 3f**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.42 – 1.21 (m, 2H), 1.12 – 0.89 (m, 1H), 0.60 – 0.52 (m, 1H), 0.27 – 0.12 (m, 1H)。

【0194】 **實例 3g**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 1.79 – 1.31 (m, 7H), 1.21 – 1.08 (m, 1H)

【0195】 **實例 3h**：(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 1H),

1.21 – 1.02 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 1H)。

【0196】 **實例 4**:5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇



(7S,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7S,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7R,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7R,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

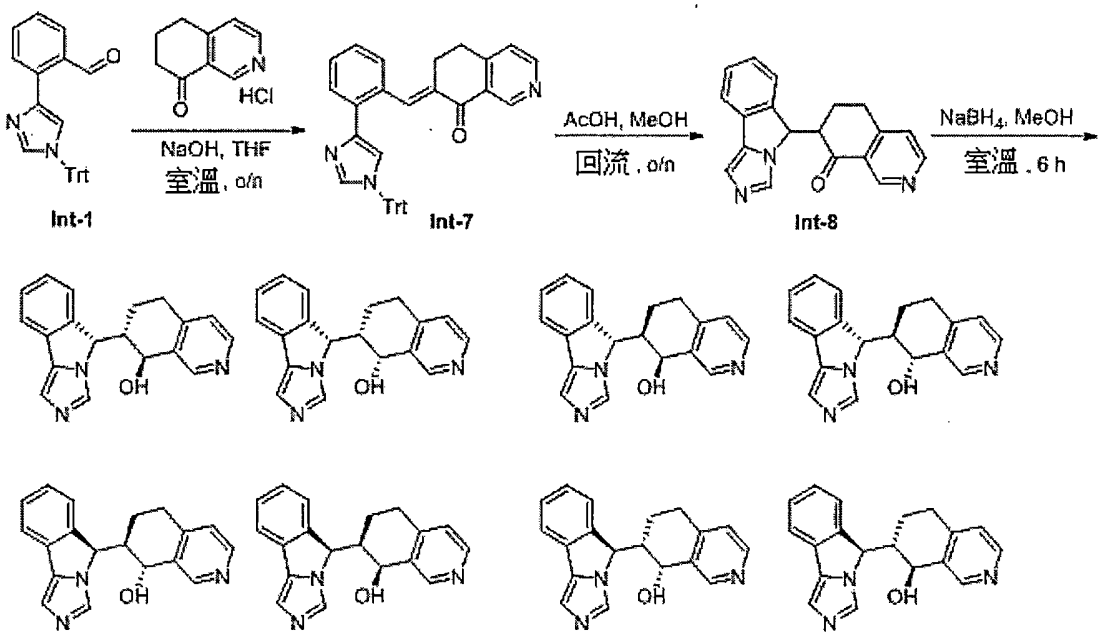
(7R,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7R,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

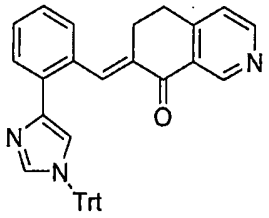
(7S,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7S,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

合成途徑 IC [修改之方案]

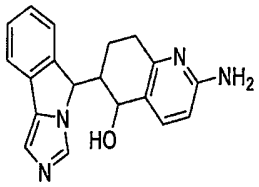


步驟 1：7-([2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮



【0197】 向 5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮鹽酸鹽(2.01 g，10.946 mmol，1.000 當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(9.07 g，21.88 mmol)及氫氧化鈉(1.74 g，43.50 mmol)。在室溫下攪拌反應 6 h 且所得混合物用水(50 mL)稀釋。所得溶液用二氯甲烷(3×200 mL)萃取且合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(30 mL)稀釋且藉由過濾收集固體，得到呈淺黃色固體狀之 7-([2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮(2.55 g，39%)。LCMS (ESI, m/z): 544 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 9.27 (s,1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56-7.09 (m, 18H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.89 (t, *J*= 3.0 Hz, 2H), 2.73 (t, *J*= 3.0 Hz, 2H)。

步驟 2：7-[*5H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮



【0198】 向(2*E*)-2-([2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(2.4 g，4.42 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中添加乙酸(2.6 mL，45.37 mmol)。在 80℃下攪拌反應 16 h 且接著在真空下濃縮，得到呈淺黃色油狀之 7-[*5H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮(2.0 g，粗品)。LCMS (ESI, m/z): 302 $[M+H]^+$

步驟 3：

(7*S*,8*S*)-7-[(5*R*)-5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-[(5*S*)-5*H*-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*S*,8*R*)-7-[(5*R*)-5*H*-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-[(5*S*)-5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

【0199】 向 7-[5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮(2.0 g，6.64 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(2.5 g，67.89 mmol)。在室溫下攪拌反應 6 h。在真空下濃縮所得混合物且接著用二氯甲烷(200 mL)稀釋。濾出固體且在真空下濃縮濾液。粗產物藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

1. 管柱：Chiralpak IB，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：40 B 至 40 B，在 12 min 內；254/220 nm；

2. 管柱：Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：40 B 至 40 B，在 32 min 內；254/220 nm；

3. 管柱：lux-4，2.12×20cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：50 B 至 50 B，在 20 min 內；254/220 nm；

【0200】 所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0201】 **實例 4a**：5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(47.3 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H)；tR = 1.309 min (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。4b 與 4a 為對映異構體。

【0202】 **實例 4b**：5*H*-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(28.5 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300

MHz,CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H); tR = 2.147 min (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。

【0203】 **實例 4c**：5*H*-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(47.2 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H),7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.26-1.97 (m, 3H);tR = 1.505 min, (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。4d 與 4c 為對映異構體。

【0204】 **實例 4d**：5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(32.1 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.64-7.61(m, 1H),7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.26-1.97 (m, 3H)；tR = 2.147 min, (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。

【0205】 **實例 4e**：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(30.3 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.50-7.32(m, 3H),7.20 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 2H); tR = 2.893 min, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。4e 與 4f 為對映異構體。

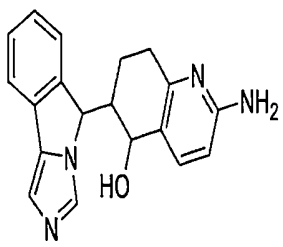
【0206】 **實例 4f**：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉

-8-醇(79.2 mg，5%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.50-7.32(m, 3H),7.20 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J =10.4 Hz, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 2H)；tR = 5.240 min,(Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。

【0207】 **實例 4g**：*5H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(35.9 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (d, J =4.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J =10.4 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H)；tR = 4.569 min, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。4h 與 4g 為對映異構體。

【0208】 **實例 4h**：*5H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(74.7 mg，5%)。LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J =10.5 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H)；tR = 6.44 min, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm, 乙醇:己烷(0.1% DEA) = 40:60, 1.0 mL/min)。

【0209】 **實例 5 及 6**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇及 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇



(3R,4R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3S,4S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3R,4R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3S,4S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3S,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

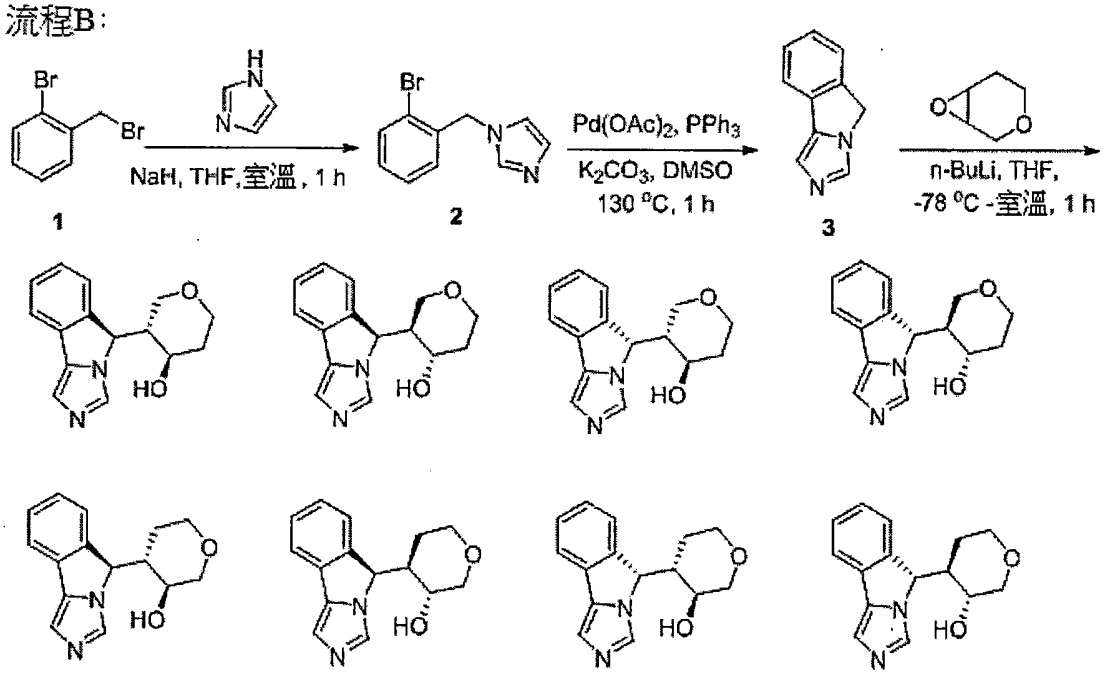
(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

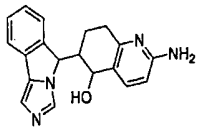
(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

合成途徑 IIA

流程B:



步驟 1：1-(2-溴代苯甲基)-1H-咪唑



【0210】 在 0℃下，向 1H-咪唑(40 g，0.587 mol)於四氫呋喃(1 L)中之溶液中添加氫化鈉(20 g，0.833 mol)，且混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著添加 1-溴-2-(溴代甲基)苯(90 g，0. 36 mol)且在室溫下再攪拌 1 小時。接著且藉由飽和氯化銨(200 mL)淬滅反應且所得溶液用乙酸乙酯(3×500 mL)

萃取。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化且用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)溶離，得到呈黃色油狀之1-[(2-溴代苯基)甲基]-1H-咪唑(90 g，65%)。LCMS (ESI, m/z): 237, 239 $[M+H]^+$；

步驟2：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚



【0211】 在130℃下，將1-[(2-溴代苯基)甲基]-1H-咪唑 (90 g，0.379 mol)、乙酸鈀(II)(3.5 g，0.015 mol)、三苯基膦(8.1 g，0.030 mol)及碳酸鉀(81 g，0.586 mol)於DMSO (1 L)中之溶液攪拌1 h且接著用水(100 mL)稀釋。所得溶液用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化且用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚(20 g，34%)。LCMS (ESI, m/z): 157 $[M+H]^+$。

步驟3：(3R,4R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3S,4S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3R,4R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

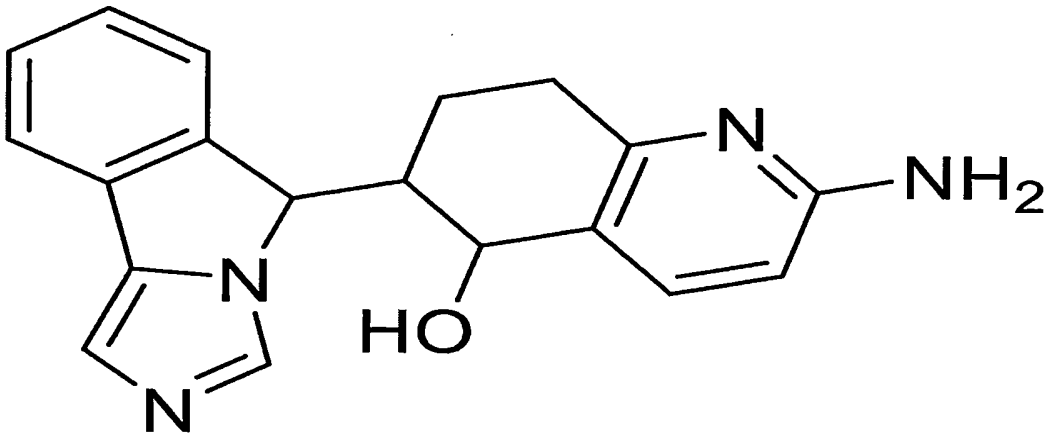
(3S,4S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇

(3S,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇

(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇



【0212】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚(1.6 g，10.25 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中逐滴添加 n-BuLi (6.5 mL，2.5 M 之正己烷溶液)。在-30℃下攪拌反應 1 小時後，在-40℃下逐滴添加於四氫呋喃(3 mL)中之 3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚烷(1.4 g，13 mmol)且接著使其緩慢升溫至室溫並在室溫下再攪拌 1 小時。接著藉由飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應且所得溶液用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。異構體 5a-5d 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。異構體 6a-6d 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。

【0213】 **實例 5a**：(3R,4S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇(65.3 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.42-2.33 (m,1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H)；tR = 3.537 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.0 ml/min)。

【0214】 **實例 5b**：(3R,4R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇(70.5 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.41-2.33 (m,1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H)；tR = 4.966 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH =

85:15, 1.0 ml/min)。

【0215】 **實例 5c**：(3R,4R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇(62.7 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.37(m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.00-1.96 (m,1H), 1.77-1.72(m, 1H)；tR = 4.866 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.0 ml/min)。

【0216】 **實例 5d**：(3S,4S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇(63.3mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.73(d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.78 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.02-1.96 (m,1H), 1.82-1.73 (m, 1H)；tR = 7.967 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.0 ml/min)。

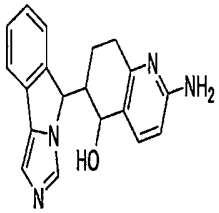
【0217】 **實例 6a**：(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(53.6 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 0.92-0.72 (m, 2H)；tR = 2.442 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.5ml/min)。

【0218】 **實例 6b**：(3R,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(52.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 0.91-0.72 (m, 2H)；tR = 3.200 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.5ml/min)。

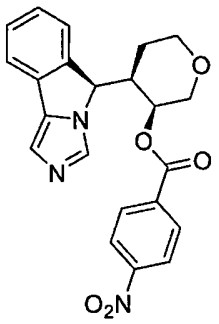
【0219】 **實例 6c**：(3S,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(120.7 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H)；tR = 4.117 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.5 ml/min)。

【0220】 **實例 6d**：(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(23.9 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$；1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H)；tR = 9.372 min (CHIRALCEL OJ-3, 0.46×15cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 85:15, 1.5 ml/min)。

【0221】 **實例 6a**：4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇



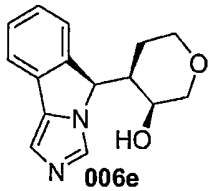
步驟 1：4-硝基苯甲酸(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯



【0222】 在氮氣下，在 0℃下向(3*R*,4*R*)-4-[(5*R*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]噁烷-3-醇(256 mg，1.00 mmol)及 4-硝基苯甲酸(200 mg，1.20 mmol)

於THF (50 mL)中之溶液中添加PPh_3 (801 mg，3.05 mmol)及DIAD (606 mg，3.00 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 4 h。接著藉由添加水淬滅反應。所得溶液用 EtOAc 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物藉由 Combi-Flash，用 DCM/MeOH (20:1)溶離進行純化，得到 300 mg (74%)呈黃色固體狀之 4-硝基苯甲酸(3*S*,4*R*)-4-[(5*R*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]噁烷-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$。

步驟 2：(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

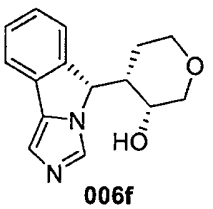


006e

【0223】 在室溫下，將 4-硝基苯甲酸(3*S*,4*R*)-4-[(5*R*)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]噁烷-3-基酯(300 mg，0.74 mmol)、LiOH (88 mg，3.68 mmol)於 THF (10 mL)及水(10 mL)中之混合物攪拌 4 h。接著藉由添加水淬滅反應。所得溶液用 EtOAc 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物藉由 Combi-Flash，用 DCM/MeOH (10:1)溶離進行純化。

【0224】 **實例 006e**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇(73.1 mg，39%)。LCMS (ESI, m/z): 257.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.58-7.15 (m, 5H), 5.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 12.2, 1.2 Hz, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H)。

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇



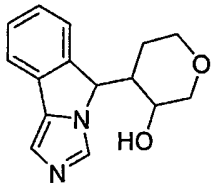
006f

【0225】 標題化合物係藉由與實例 006e 相同之方法合成。

【0226】 **實例 006f**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]

異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇(77.5 mg，41%)。LCMS (ESI, m/z): 257.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.23 (m, 4H), 5.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.32 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 1.66 (td, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。

4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

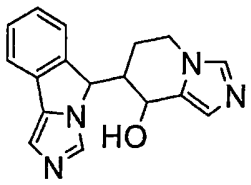


【0227】 標題化合物係藉由與實例 006e 相同之方法合成。006g 及 006h 之絕對構形係任意指定。

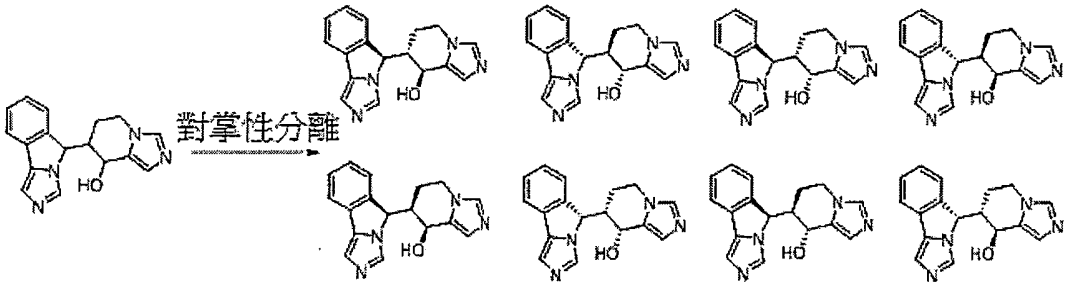
【0228】 **實例 006g**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(25.3 mg，21%)。LCMS (ESI, m/z): 257.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.49-3.31(m, 2H), 2.19 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)。

【0229】 **實例 006h**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇(24.0 mg，21%)。LCMS (ESI, m/z): 257.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 3H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.15 (qd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 1.89 (d, d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H)。

實例 7：5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇



【0230】 標題化合物係藉由與實例 4 相同之方法合成。



【0231】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱：CHIRALPAK AD-H-TC001 SFC，20×250mm，5μm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：25 B 至 25 B，在 34 min 內；254/220 nm；

2. 管柱：CHIRALPAK ID，2.0cm I.D×25cm L；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：40 B 至 40 B，在 23 min 內；254/220 nm；

3. 管柱：CHIRALPAK ID，2.0cm I.D×25cm L；移動相 A：CO2 :60，移動相 B：IPA(0.2%DEA):40；流速：40 mL/min；220 nm；

【0232】 異構體 7c、7d、7g 及 7h 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0233】 **實例 7a**：呈白色固體狀之 **5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇**(38.3 mg，4%)；LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (m,2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.70-3.61(m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.16-0.92 (m, 2H)；tR = 2.538 min,

(Chiralpak AD-3, 0.46×5 cm, 3μm; Hex(0.1%DEA): IPA = 75:25; 1.0 mL/min)。7a 與 7b 為對映異構體。

【0234】 **實例 7b**：呈白色固體狀之 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(41.0 mg，4%)；LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；tR = 3.257 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5 cm, 3μm；Hex(0.1%DEA): IPA = 75:25；1.0 mL/min)。7a 與 7b 為對映異構體。

【0235】 **實例 7c**：呈白色固體狀之**(7S,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇**(35.8 mg，4%)；LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H)；tR = 4.012 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5 cm, 3μm；Hex(0.1%DEA): IPA = 75:25；1.0 mL/min)。7c 與 7d 為對映異構體。

【0236】 **實例 7d**：呈白色固體狀之(7R,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(35.6 mg，4%)：LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；tR = 5.054 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5 cm, 3μm；Hex(0.1%DEA): IPA = 75:25；1.0 mL/min)。7c 與 7d 為對映異構體。

【0237】 **實例 7e**：呈白色固體狀之 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(37.7 mg，4%)：LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62-5.60 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H)；tR = 4.468 min, (Chiralpak ID-3, 0.46×10 cm, 3μm; Hex(0.1%DEA): IPA = 60:40; 1.0 mL/min)。7e 與 7f 為對映異構體。

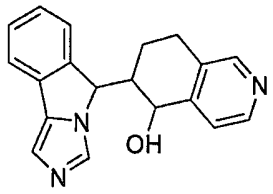
【0238】 **實例 7f**：呈白色固體狀之 **5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇**(29.3 mg，3%)：LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；tR = 6.020 min, (Chiralpak ID-3, 0.46×10 cm, 3μm；

Hex(0.1%DEA): IPA = 60:40；1.0 mL/min)。7e 與 7f 為對映異構體。

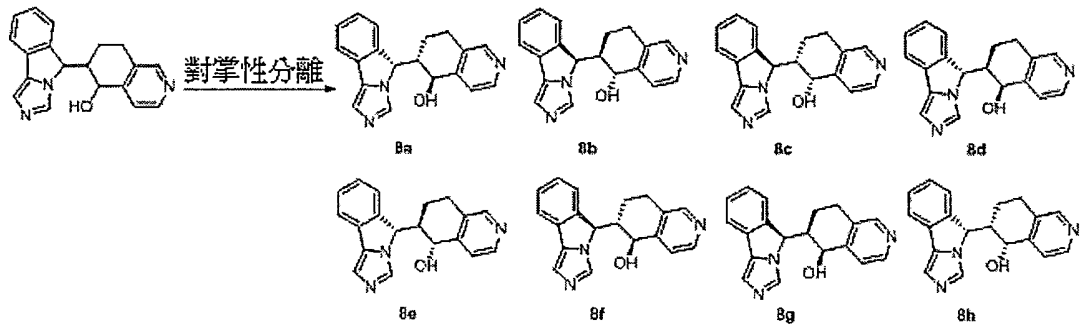
【0239】 **實例 7g**：呈白色固體狀之(7R,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(30.5 mg，4%)：LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H)。tR = 2.18 min, (Chiralpak ID, 4.6×100 mm, 3μm; IPA(0.1%DEA) = 40%；4 mL/min)。7g 與 7h 為對映異構體。

【0240】 **實例 7h**：呈白色固體狀之(7S,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(30.6 mg，4%)：LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$；tR = 2.92 min, (Chiralpak ID, 4.6×100 mm, 3μm；IPA(0.1%DEA) = 40%；4 mL/min)。7g 與 7h 為對映異構體。

【0241】 **實例 8**：5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇



【0242】 標題化合物係藉由與實例 4 相同之方法合成：



【0243】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌

性分離進一步分離：

1. 管柱：Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相 A：CO2 :50，移動相 B：MeOH:50；流速：40 mL/min；220 nm；

2. 管柱：CHIRALCEL OD-H，20×250mm；移動相 A：CO2:70，移動相 B：MeOH:30；流速：40 mL/min；260 nm；

3. 管柱：CHIRALPAK AD-H，20×250mm；移動相 A：CO2 :60，移動相 B：MeOH:40；流速：40 mL/min；220 nm；

【0244】 所有異構體之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。

【0245】 **實例 8a**：呈灰白色固體狀之**(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇**(23.9 mg，1%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.37(m, 1H),8.23(s, 1H),8.04(s, 1H),7.72-7.66(m, 2H),7.51-7.35(m,3H),7.24(s, 1H),5.91(s,1H), 5.04(d, J=5.4 Hz, 1H),2.71-2.68(m, 2H), 2.53-2.46(m,1H),1.20-1.17(m,1H),1.08-0.94(m, 1H)。tR = 1.393 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm；CO_2:MeOH(20mM NH_3), 梯度(B%)：在4.0 min內10%至50%，在50%保持2.0 min；220 nm；2 mL/min)。8a 與 8b 為對映異構體。

【0246】 **實例 8b**：呈灰白色固體狀之**(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇**(22.1 mg，1%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.37(m, 1H),8.23(s, 1H),8.04(s, 1H),7.72-7.66(m, 2H),7.51-7.35(m,3H),7.24(s, 1H),5.91(s,1H), 5.04(d, J=5.4 Hz, 1H),2.71-2.68(m, 2H), 2.53-2.46(m,1H),1.20-1.17(m,1H),1.08-0.94(m, 1H)；tR = 1.524 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm；CO_2:MeOH(20mM NH_3), 梯度(B%)：在4.0 min內10%至50%，在50%保持2.0 min；220 nm；2 mL/min)。8a 與 8b 為對映異構體。

【0247】 **實例 8c**：呈灰白色固體狀之(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇(101.8 mg，3%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31(s,2H),8.06(s, 1H),8.04(s, 1H),7.70-7.62(m,2H),7.43-7.24(m,3H),7.17(s,1H),5.54-5.52(m,1H), 4.79-4.78 (m,1H),3.00-2.92(m,1H), 2.78-2.68(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.10-1.99(m, 2H)；

tR = 1.632 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm；CO_2:MeOH(20mM NH_3), 梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；220 nm；2 mL/min)。8c 與 8d 為對映異構體。

【0248】 **實例 8d**：呈灰白色固體狀之(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇(75.7mg，3%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31(s,2H),8.06(s, 1H),8.04(s, 1H),7.70-7.62(m, 2H),7.43-7.24(m,3H),7.17(s,1H),5.54-5.52(m,1H), 4.79-4.78(m,1H),3.00-2.92(m, 1H), 2.78-2.68(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.10-1.99(m, 2H)；tR = 1.914 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm；CO_2:MeOH(20 mM NH_3), 梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；220 nm；2 mL/min)。8c 與 8d 為對映異構體。

【0249】 **實例 8e**：呈灰白色固體狀之**(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇**(18.8 mg，1%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.36(m,1H),8.23(s,1H),7.92(s,1H),7.69-7.61(m,3H),7.46-7.42(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.20(s, 1H),5.90-5.89(m,1H),4.98(d,J=5.1Hz,1H),2.71-2.68(m,2H),2.72-2.58(m,3H),1.14-0.97(m,2H)；tR = 1.403 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm 移動相：CO_2: MeOH(20mMNH3), 梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；2 ml/min；220nm)。8e 與 8f 為對映異構體。

【0250】 **實例 8f**：呈灰白色固體狀之(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇(19.9 mg，1%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.36(m,1H),8.23(s,1H),7.92(s,1H),7.69-7.61(m,3H),7.46-7.42(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.20(s, 1H),5.90-5.89(m,1H),4.98(d,J=5.1Hz,1H),2.71-2.68(m,2H),2.72-2.58(m,3H),1.14-0.97(m,2H)；tR = 1.701 min, (CHIRALPAK AS-3 100×3mm,3μm 移動相：CO_2: MeOH(20mMNH3), 梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；2 ml/min；220nm)。8e 與 8f 為對映異構體。

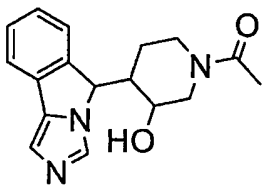
【0251】 **實例 8g**：呈灰白色固體狀之(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇(239.8 mg，6%)；LCMS (ESI, m/z):

304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.38(m,1H), 8.30(s,1H), 8.07(s,1H), 7.63-7.57(m,2H),7.54-7.49(m,1H), 7.45-7.41(m,1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.14(s,1H), 5.63-5.61(m,1H), 5.12-5.11(m,1H), 2.82-2.77(m,1H), 2.64-2.53(m,2H), 1.58-1.48(m,1H), 1.15-1.13(m,1H)；tR = 2.563 min, (CHIRALPAK AD-3 100×3mm,3μm；移動相：CO_2:MeOH(20mM NH_3), MeOH(20mMNH3)；梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；220 nm)。8g 與 8h 為對映異構體。

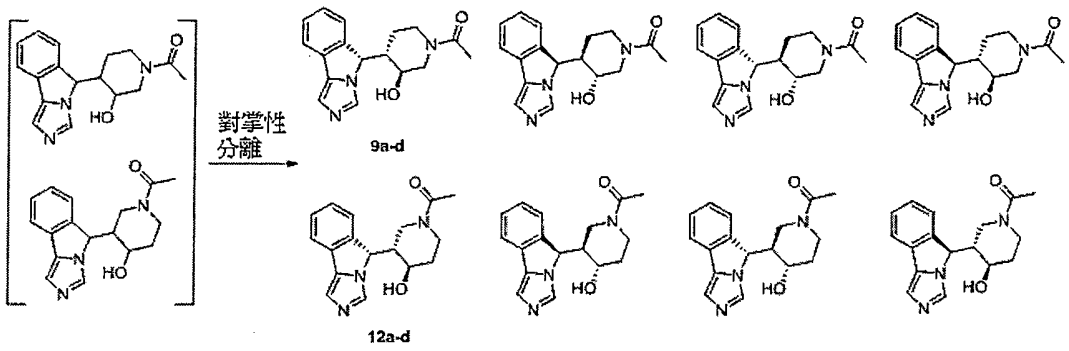
【0252】 **實例 8h**：呈灰白色固體狀之(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-5-醇(70.3 mg，2%)；LCMS (ESI, m/z): 304 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.38(m,1H), 8.30(s,1H), 8.07(s,1H), 7.63-7.57(m,2H), 7.54-7.49(m,1H), 7.45-7.41(m,1H), 7.36-7.32(m,1H), 7.14(s,1H), 5.63-5.61(m,1H), 5.12-5.11(m,1H), 2.82-2.77(m,1H), 2.64-2.53(m,2H), 1.58-1.48(m,1H), 1.15-1.13(m,1H)；tR = 2.776 min, (CHIRALPAK AD-3 100×3mm,3μm；移動相：CO_2:MeOH(20mM NH_3), MeOH(20mMNH3)；梯度(B%)：在 4.0 min 內 10%至 50%，在 50%保持 2.0 min；220nm)。8g 與 8h 為對映異構體。

【0253】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

實例 9：1-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



【0254】 標題化合物係藉由與實例 27 相同之方法合成。



【0255】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. CHIRALCEL OD-H，20×250mm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 24 min 內 10 B 至 10 B；254/220 nm；

2. CHIRALPAK-AD-H-SL002，20×250mm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 15 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

【0256】 **實例 9a**：呈白色固體狀之 1-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(10.0 mg，11%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.90(m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H),7.52-7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.84-5.83 (m, 1H), 4.88-3.67 (m, 3H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.59-0.58 (m, 1H)；tR= 9.351 min, (ChiralCELOD-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 7:93；1.0 mL/min)。**9a 與 9b 為對映異構體。**

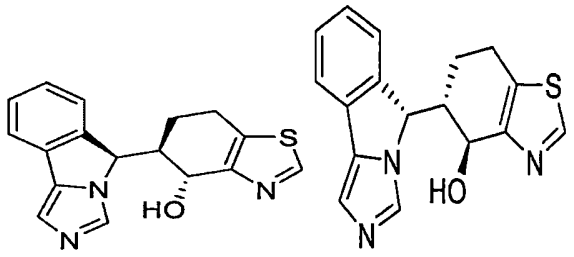
【0257】 **實例 9b**：呈白色固體狀之 1-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(31.5 mg，33%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR= 10.852 min, (ChiralCELOD-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 7:93；1.0 mL/min)。9a 與 9b 為對映異構體。

【0258】 **實例 9c**：呈白色固體狀之 1-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(3.2 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H),7.53-7.50 (m,

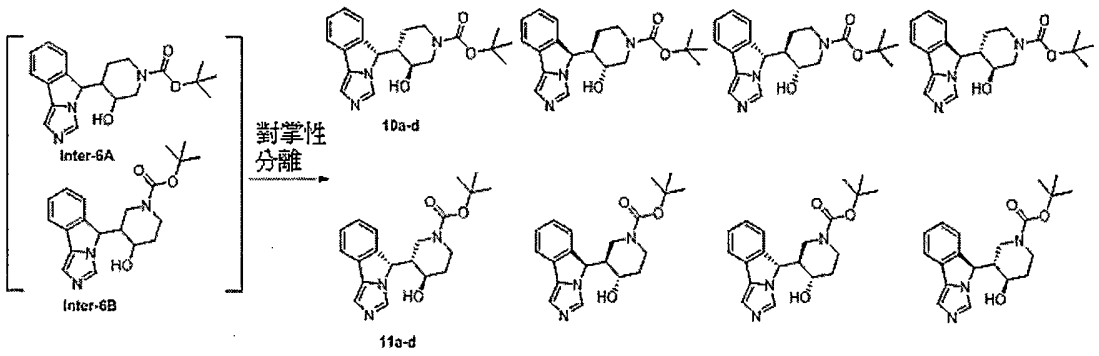
1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.86-3.65 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.09-1.94(m, 3H), 0.84-0.71 (m, 1H), 0.63-0.42 (m, 1H)；tR= 13.717 min, (ChiralCELOD-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 7:93；1.0 mL/min)。9c 與 9d 為對映異構體。

【0259】 **實例 9d**：呈白色固體狀之 1-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(7.0 mg，7%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR= 16.140 min, (ChiralCELOD-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 7:93；1.0 mL/min)。9c 與 9d 為對映異構體。

【0260】 **實例 10 及 11**：3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0261】 以下異構體係利用 inter-6，藉由對掌性 HPLC 分離。



【0262】 inter-6 之混合物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. Chiralpak IA，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：

EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 10 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

2. Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA 填裝，250×21.2mm,5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 26 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

3. CHIRALPAK ID，2.0cm I.D×25cm L；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 18 min 內 15 B 至 15 B；254/220 nm；

4. CHIRALPAK ID，2.0cm I.D×25cm L；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 13 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

5. 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0263】 **實例 10a**：呈白色固體狀之 3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(38.7 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H),7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 3.86-3.71(m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 1H)；tR = 1.323 min, (Chiralpak IA, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。10a 與 10b 為對映異構體。

【0264】 **實例 10b**：呈白色固體狀之 3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(39.9 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$；tR = 1.866 min。(Chiralpak IA, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。10a 與 10b 為對映異構體。

【0265】 **實例 10c**：呈白色固體狀之 3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(16.1 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.40-2.34 (m,

1H), 1.41 (s, 9H), 0.73-0.70 (m, 1H), 0.56-0.46 (m, 1H)。tR = 2.348 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。10c 與 10d 為對映異構體。

【0266】 **實例 10d**：呈白色固體狀之 **3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**(16.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$；tR = 2.841 min, (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。10c 與 10d 為對映異構體。

【0267】 異構體 11a 及 11b 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

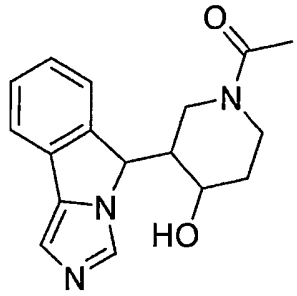
【0268】 **實例 11a**：呈白色固體狀之(3S,4R)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(36.1 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H),7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)；tR = 2.511 min, (Chiralpak ID-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 15:85；1.0 mL/min)。11a 與 11b 為對映異構體。

【0269】 **實例 11b**：呈白色固體狀之(3R,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(30.1 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$。tR = 3.240 min。(Chiralpak ID-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 15:85；1.0 mL/min)。11a 與 11b 為對映異構體。

【0270】 **實例 11c**：呈白色固體狀之 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.6 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.95-1.85 (s, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)；tR = 2.130min (Chiralpak ID-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。11c 與 11d 為對映異構體。

【0271】 **實例 11d**：呈白色固體狀之 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.4 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 356.3 $[M+H]^+$；tR = 2.788min, (Chiralpak ID-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。11c 與 11d 為對映異構體。

實例 12：1-(4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



【0272】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0273】 **實例 12a**：呈白色固體狀之 1-((3S,4R)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酮(16.4 mg，4%)。LCMS (ESI): $M+H^+$ = 298.2；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.90 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 0.5H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 0.5H), 2.27-2.03 (m, 4H), 1.72-1.48 (m, 3H)；tR=3.477 min, (管柱，Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 25:75；1.0 mL/min)。12a 與 12b 為對映異構體。

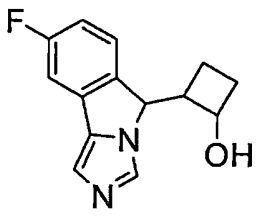
【0274】 **實例 12b**：呈白色固體狀之 1-((3R,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酮(13.8 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR=4.190 min (管柱，Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 25:75；1.0 mL/min)。12a 與 12b 為對映異構體。

【0275】 **實例 12c**:呈白色固體狀之 1-((3R,4S)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (8.6 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.92 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H),7.49-7.35 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.55-4.45 (m,

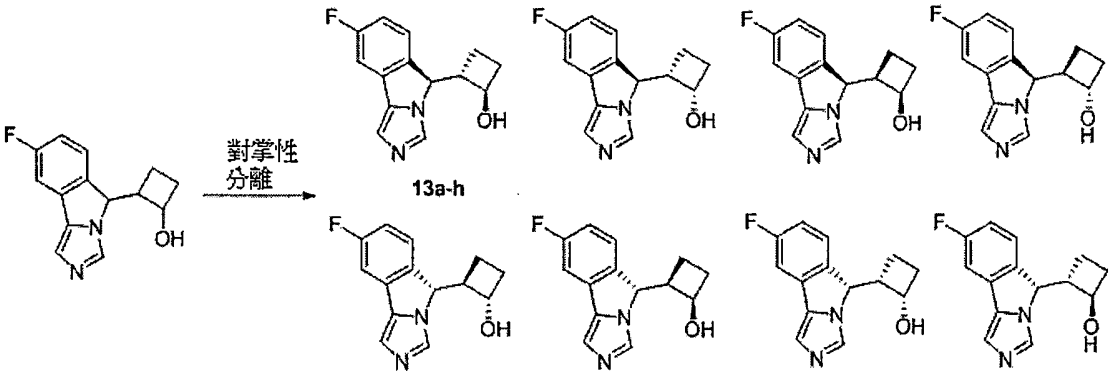
0.5H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 0.5H), 3.01-2.75 (m, 1H), 2.51-2.04 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 3H)；tR=5121 min, (管柱，Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 25:75；1.0 mL/min)。12c 與 12d 為對映異構體。

【0276】 **實例 12d**：呈白色固體狀之 1-((3S,4R)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酮(10.2 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR=10.013 min(管柱，Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 25:75；1.0 mL/min)。12c 與 12d 為對映異構體。

實例 13：2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



【0277】 標題化合物係藉由與實例 3 相同之方法合成。



【0278】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱，ChiralpakOJ-H，2×25cm；移動相：Hex(0.1%DEA):IPA = 12:12；偵測器，uv 254 nm；流速，20 mL/min。

2. 管柱，ChiralpakChiralpak IA，2×25cm，5μm；；移動相：Hex(0.1%DEA):IPA = 30:30；偵測器，uv 254 nm；流速，20 mL/min

3. 管柱·ChiralpakOJ-H·2×25cm;移動相:Hex(0.1%DEA):IPA = 15:15；偵測器·uv 254 nm；流速·20 mL/min

4. 管柱·ChiralpakIA·2×25cm·5μm·3μm;移動相:Hex(0.1%DEA):IPA = 10:10；偵測器·uv 254 nm；流速·20 mL/min。

【0279】 異構體 13c 及 13d 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0280】 **實例 13a**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。

【0281】 LCMS (ESI, m/z): 245.2。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.37 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H)。tR = 6.997 min (Chiralpak OJ-3, 0.46×15cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 88:12；1.0 mL/min)。13a 與 13b 為對映異構體。

【0282】 **實例 13b**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。

【0283】 LCMS (ESI, m/z): 245.2；tR = 8.947 min (Chiralpak OJ-3, 0.46×15cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 88:12；1.0 mL/min)。13a 與 13b 為對映異構體。

【0284】 **實例 13c**：(1R,2S)-2-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。

【0285】 LCMS (ESI, m/z): 245.2。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 1H)。tR = 1.347 min (Chiralpak IA-3, 0.46×5cm, 3μm；移動相：Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30；偵測器, uv 254 nm；流速·1.0 mL/min)。13c 與 13d 為對映異構體。

【0286】 **實例 13d**：(1S,2R)-2-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 245.2 $[M+H]^+$；tR = 2.379 min (Chiralpak IA-3, 0.46×5cm, 3μm；移動相：Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30；偵測器·uv 254 nm；流速·1.0 mL/min)。13c 與 13d 為對映異構體。

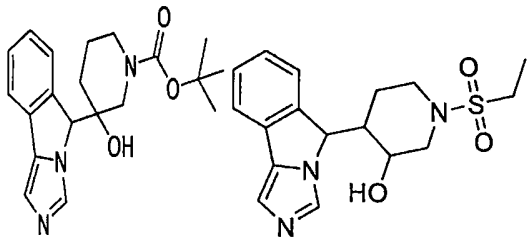
【0287】 **實例 13e**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 245.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.59-1.50(m,1H)。tR = 4.185 min (Chiralpak OJ-3, 0.46×15cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 85:15；1.0 mL/min)。

【0288】 **實例 13f**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 245.2 $[M+H]^+$；tR = 5.659 min (Chiralpak OJ-3, 0.46×15cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 85:15；1.0 mL/min)。13e 與 13f 為對映異構體。

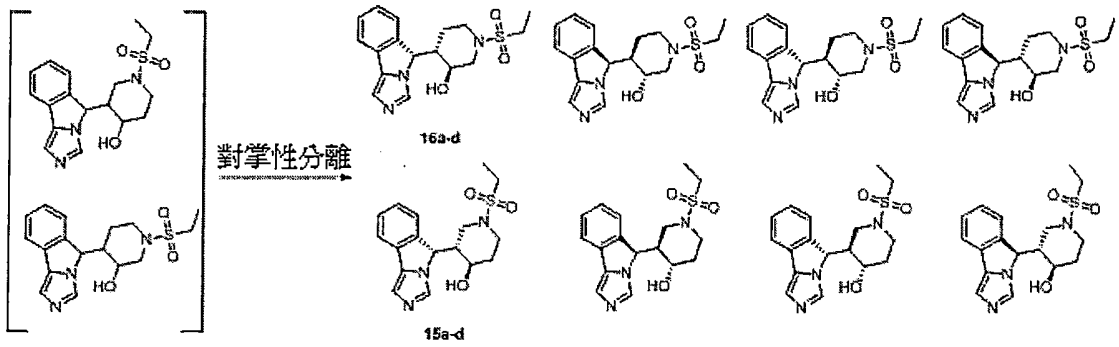
【0289】 **實例 13g**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 245.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 2.60-2.31 (m, 3H), 2.21-1.90 (m, 2H)。tR = 2.293 min (Chiralpak IA-3, 0.46×5cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 90:10；1.0 mL/min)。13g 與 13h 為對映異構體。

【0290】 **實例 13h**：8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 245.2 $[M+H]^+$；tR = 3.120 min (Chiralpak IA-3, 0.46×5cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 90:10；1.0 mL/min)。**13g 與 13h 為對映異構體。**

【0291】 **實例 15 及 16**：1-(乙基磺醯基)-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇及 1-(乙基磺醯基)-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



【0292】 標題化合物係藉由與實例 27 相同之方法合成。



【0293】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：15 mL/min；梯度：在 18 min 內 50 B 至 50 B；254/220 nm；

2. Phenomenex Lux 5u Cellulose-4，AXIA 填裝，250×21.2mm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 38 min 內 40 B 至 40 B；254/220 nm；

3. CHIRALPAK IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 20 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

【0294】 異構體 16a-16d 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。

【0295】 **實例 16a**：(3S,4S)-1-(乙基磺醯基)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H),7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.53-4.90 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 1H)；tR= 2.844 min, (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.5 mL/min)。16a 與 16b 為對映異構體。

【0296】 **實例 16b**：(3R,4R)-1-(乙基磺醯基)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2$[M+H]^+$；tR= 6.072 min, (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.5 mL/min)。

16a 與 16b 為對映異構體。

【0297】 **實例 16c**：(3R,4R)-1-(乙基磺醯基)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.03-3.83 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.69-0.55 (m, 1H)；tR= 1.519 min (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。16c 與 16d 為對映異構體。

【0298】 **實例 16d**：(3R,4R)-1-(乙基磺醯基)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2 $[M+H]^+$；tR= 2.357 min (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。16c 與 16d 為對映異構體。

【0299】 所有異構體 15a-d 之絕對構形係任意指定。

【0300】 **實例 15a**：(3S,4R)-1-(乙基磺醯基)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2$[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H),7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；tR= 2.495 (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。15a 與 15b 為對映異構體。

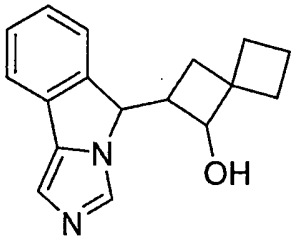
【0301】 **實例 15b**：(3R,4S)-1-(乙基磺醯基)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2$[M+H]^+$；tR= 3.738, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。15a 與 15b 為對映異構體。

【0302】 **實例 15c**：(3R,4S)-1-(乙基磺醯基)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2$[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.45-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz,3H)；tR= 2.240 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.5 mL/min)。15c 與 15d 為對映異構體。

【0303】 **實例 15d**：(3S,4R)-1-(乙基磺醯基)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 348.2 $[M+H]^+$；tR= 3.661 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.5 mL/min)。15c 與 15d 為對映異構體。

實例 17：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-1-醇



【0304】 實例 17a-e 均係使用關於製備實例 1 a-h 之反應條件合成，其中試劑環丁酮經螺[3.3]庚-1-酮取代。每一實例為絕對構形未測定之單一非對映異構體。

【0305】 所有異構體 17a-e 之絕對構形係任意指定。

【0306】 **實例 17a**：2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$；^{1}HNMR：無 NMR；tR = 0.45 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0307】 **實例 17b**：2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 1.69 (m, 5H), 1.69 – 1.45 (m, 2H)；tR = 0.89 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

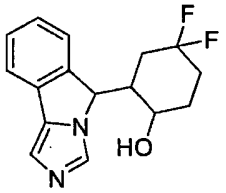
【0308】 **實例 17c**：2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H),

δ 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.76 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H)；tR = 0.79 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0309】 **實例 17d**：2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$；1HNMR：無 NMR；tR = 1.15 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0310】 **實例 17e (實例 17b 之對映異構體)**：2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$；非分析型 SFC, Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

實例 18：4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

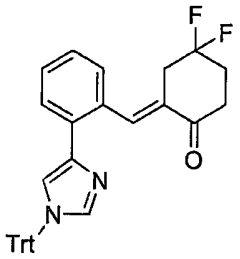
(1R,2R)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

步驟 1：

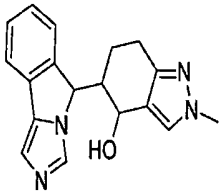
(E)-4,4-二氟-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)環己-1-酮



【0311】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 531.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

4,4-二氟-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-酮



【0312】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 289.27 $[M+H]^+$

步驟 3：

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2R)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

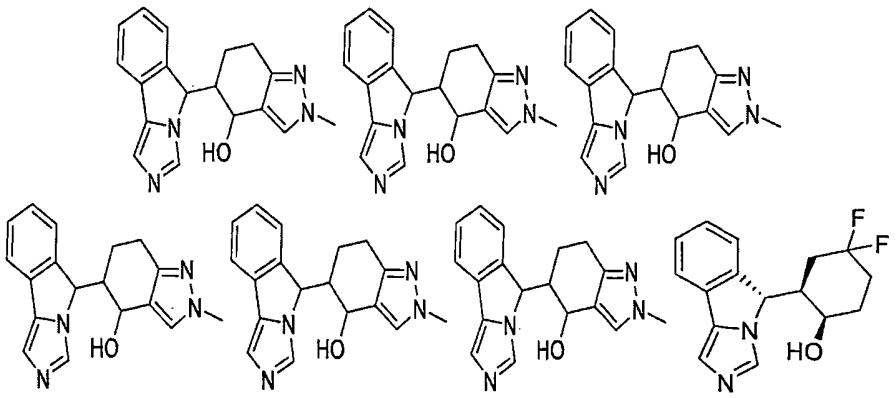
(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

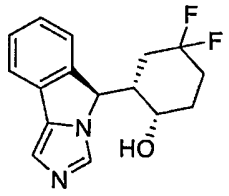
(1R,2R)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1R,2R)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇





【0313】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 291.26

【0314】 異構體 18a 與 18e 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0315】 **實例 18a**：(1S,2S)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0316】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$；(^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.32 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H)

【0317】 **實例 18b**：(1R,2R)-4,4-二氟-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0318】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$；(^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.09 – 5.05 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H)

【0319】 **實例 18c**：4,4-二氟-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0320】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.72 (t, J = 3.2 Hz, 1H) 5.52 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.04 - 1.70 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 2H)

【0321】 **實例 18d**：4,4-二氟-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-

醇

【0322】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.72 (t, J = 3.2 Hz, 1H) 5.52 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.04 - 1.70 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 0.9 - 0.73 (m, 2H)。

【0323】 **實例 18e**：(1R,2R)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0324】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$; (^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H)

【0325】 **實例 18f:**(1S,2S)-4,4-二氟-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0326】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$; (^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.09 – 5.05 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H)

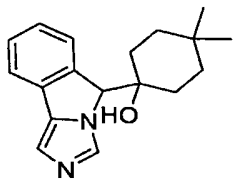
【0327】 **實例 18g**：4,4-二氟-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0328】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 1.77 (m, 2H), 1.48 – 1.61 (m, 1H), 0.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.70 (m, 1H)。

【0329】 **實例 18h**：4,4-二氟-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇

【0330】 LCMS (ESI, m/z): 291.26 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 1.77 (m, 2H), 1.48 – 1.61 (m, 1H), 0.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.70 (m, 1H)。

實例 19：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇



(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

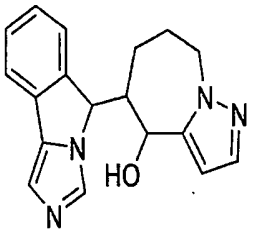
(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

步驟 1：

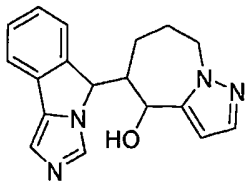
(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮



【0331】 向 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(2.0 g，4.82 mmol)及 1-茚酮(1.28 g，9.65 mmol)於無水甲醇(40 mL)中之溶液中添加哌啶(0.48 mL，4.82 mmol)且所得混合物在 90℃下攪拌 6 小時。產物自溶液沈澱析出。混合物在冰浴上冷卻且過濾沈澱並用冷甲醇(15 mL)洗滌，得到呈淺黃色固體狀之粗品(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮。產物不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 529.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮



【0332】 向(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2.20 g，4.16 mmol)中添加 MeOH (56 mL)及 AcOH (14 mL)。所得混合物在 90℃下攪拌 2 小時。減壓移除溶劑。藉由 30 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液(30 mL)淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。產物藉由 CombiFlash 分離，得到呈淺黃色固體狀之 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 287.3 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

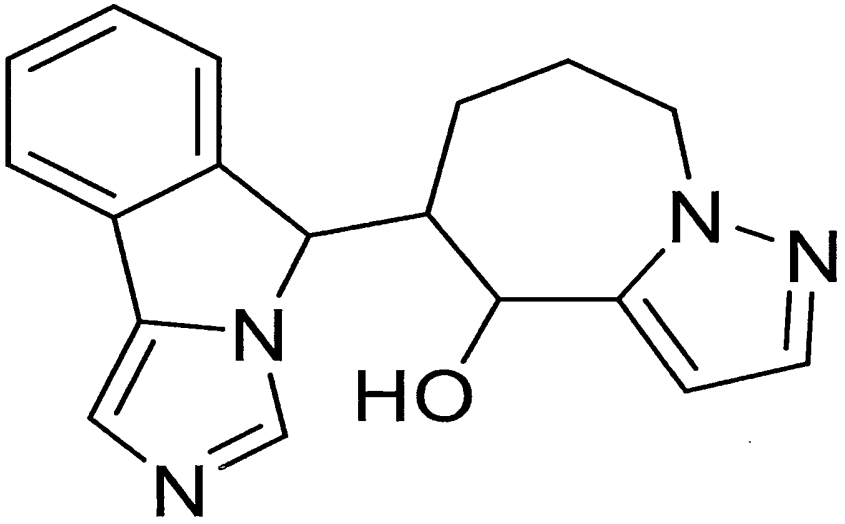
(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇



【0333】 在 0℃下，向 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(1.06 g，3.70 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (280 mg，7.40 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和

氯化銨(20 mL)。水層用 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0334】 **實例 19a**：(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.95 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 1H)。

【0335】 **實例 19b**：(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.95 (tdd, *J* = 8.6, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H)。

【0336】 **實例 19c**：(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.40 (tdd, *J* = 9.5, 7.7, 5.9 Hz, 1H)。

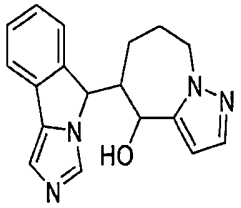
【0337】 **實例 19d**：(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d,

J = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 2.99 (dtd, *J* = 8.3, 6.6, 5.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H)。

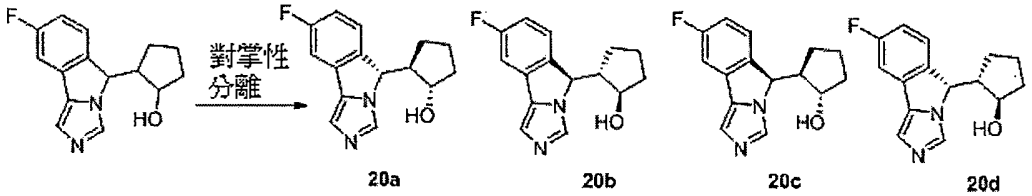
【0338】 **實例 19e**：(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.1, 8.3 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 16.1, 6.5 Hz, 1H)。

【0339】 **實例 19f**：(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 289.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 2.40 (tdd, *J* = 9.5, 7.9, 6.0 Hz, 1H)。

實例 20：2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



【0340】 標題化合物係藉由實例 5 及 6 合成。



【0341】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由 SFC 分離進一步分離：

條件 1：管柱：CHIRALPAK AD-H-TC001 SFC，20×250mm，5μm；移動相 A：CO_2:50，移動相 B：IPA(0.2%DEA):50；流速：40 mL/min；220 nm；

條件 2：管柱：Chiralpak AD-H，2×25cm；移動相 A：CO_2:60，移動相 B：IPA(0.2%DEA):40；流速：40 mL/min；220 nm；

【0342】 所有異構體之絕對構形均任意地指定。

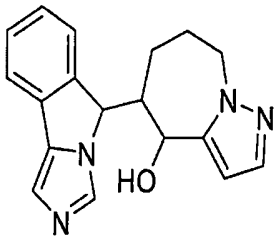
【0343】 **實例 20a**：(1S,2R)-2-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z):259.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.16-1.10(m, 1H)。tR = 1.11 min (Chiralpak AD-H, 4.6×100 mm, 5μm；IPA(0.1%DEA) = 35%；4 mL/min)。**20a 與 20b 為對映異構體。**

【0344】 **實例 20b**：(1S,2R)-2-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z):259.2 $[M+H]^+$；tR = 2.17 min (Chiralpak AD-H, 4.6×100 mm, 5μm；IPA(0.1%DEA) = 35%；4 mL/min)。**20a 與 20b 為對映異構體。**

【0345】 **實例 20c**：(1R,2S)-2-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 259.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 1H)。tR = 1.002 min (Chiralpak AD-3, 3×100 mm, 3μm；MEOH(0.1%DEA) = 15%；2 mL/min)。**20c 與 20d 為對映異構體。**

【0346】 **實例 20d**：(1R,2S)-2-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 259.2 $[M+H]^+$；tR = 1.186 min (Chiralpak AD-3, 3×100 mm, 3μm；MEOH(0.1%DEA) = 15%；2 mL/min)。**20c 與 20d 為對映異構體。**

實例 21：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環丁-1-醇



【0347】 實例 21a-f 均係使用關於製備實例 1 a-h 之反應條件合成，其中試劑環丁酮經 2,2-二甲基環丁-1-酮取代。每一實例為立體化學構形未測定之單一非對映異構體。

【0348】 **實例 21a**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 8.9, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.70 (ddd, J = 10.7, 8.3, 3.4 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.6 Hz, 6H)；tR = 1.61 min (Whelk0-1 s,s (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

【0349】 **實例 21b**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (ddt, J = 9.6, 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 1H), 2.45 – 2.21 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 10.7, 9.0 Hz, 1H), 1.19 – 1.05 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)；tR = 0.54min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

【0350】 **實例 21c**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 – 2.07 (m, 1H), 1.65 (td, J = 9.7, 9.3, 1.0 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)；tR = 0.67 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

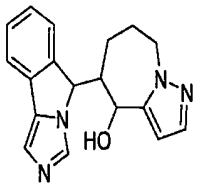
【0351】 **實例 21d (實例 21b 之對映異構體)**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異

吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$；tR = 0.74min (Cellulose-1 (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

【0352】 **實例 21e (實例 21a 之對映異構體)**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$； ；tR = 0.99 min (Whelk0-1 s,s (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

【0353】 **實例 21f (實例 21c 之對映異構體)**：4-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基-環丁醇。LCMS (ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$；tR = 2.19 min (Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

實例 22：*5H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇



(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

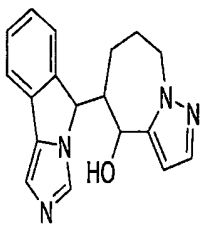
(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

步驟 1：

(*E*)-3,3-二甲基-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮

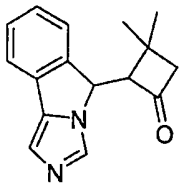


【0354】 向 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(2.5 g · 6.03 mmol)及 3,3-二甲基環丁-1-酮(888 mg · 9.05 mmol)於 MeOH (40 mL)中之溶液中逐

滴添加哌啶(0.595 mL，6.03 mmol)。使該溶液回流隔夜。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離，得到呈淺黃色固體狀之(*E*)-3,3-二甲基-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 495.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-酮



【0355】 在 90℃下，將(*E*)-3,3-二甲基-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮於含 20% AcOH 之 MeOH (20 mL)中攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物。產物藉由 CombiFlash 純化，得到呈淺黃色固體狀之 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 253.3 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

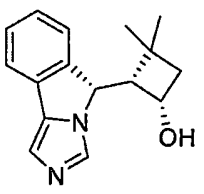
(1*R*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

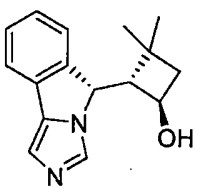
(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

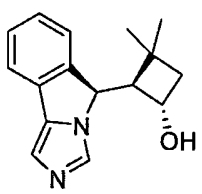
(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

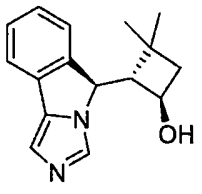
(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

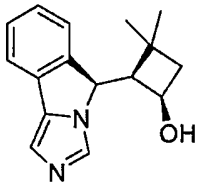
(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

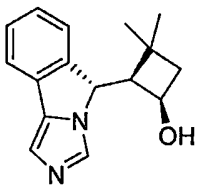

22a

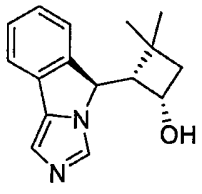

22b

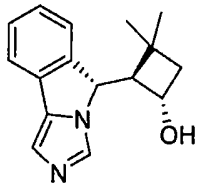

22c


22d


22e


22f


22g


22h

【0356】 在 0℃下，向 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-酮(1.04 g，4.12 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (467 mg，12.37 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用 5%三氟乙醇之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。

【0357】 異構體 22a、22b、22c 及 22e 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0358】 **實例 22a**：(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (dq, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0359】 **實例 22b**：(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.5

Hz, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 2.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0360】 **實例 22c**：(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.53 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0361】 **實例 22d**：(1*R*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

【0362】 **實例 22e**：(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (tt, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 11.6, 5.9, 1.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 11.9, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

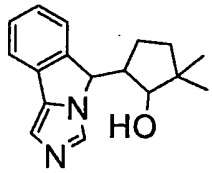
【0363】 **實例 22f**：(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.68 (dt, *J* = 12.0, 0.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。

【0364】 **實例 22g**：(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-

二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。

【0365】 **實例 22h**：(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 9.9, 8.0 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

實例 23：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇



(1*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*R*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

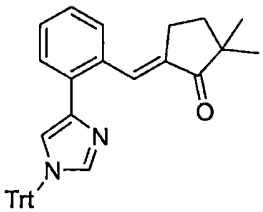
(1*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

步驟 1：

(*E*)-2,2-二甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環戊-1-酮

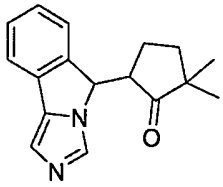


【0366】 將 10%氫氧化鈉水溶液(1.93 mL，4.82 mmol)添加至 2,2-二

甲基環戊-1-酮(281 mg，2.51 mmol)及 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(800 mg，1.93 mmol)於 MeOH (15 mL)中之經攪拌溶液中。反應混合物在 65 ℃下加熱 6 小時，直至 TLC 顯示 SM 消失。反應混合物用 DCM (30 mL)稀釋且有機物用水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並濃縮。粗品直接用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 509.4 $[M+H]^+$

步驟 2：

5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-酮



【0367】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 267.4

步驟 3：

(1*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

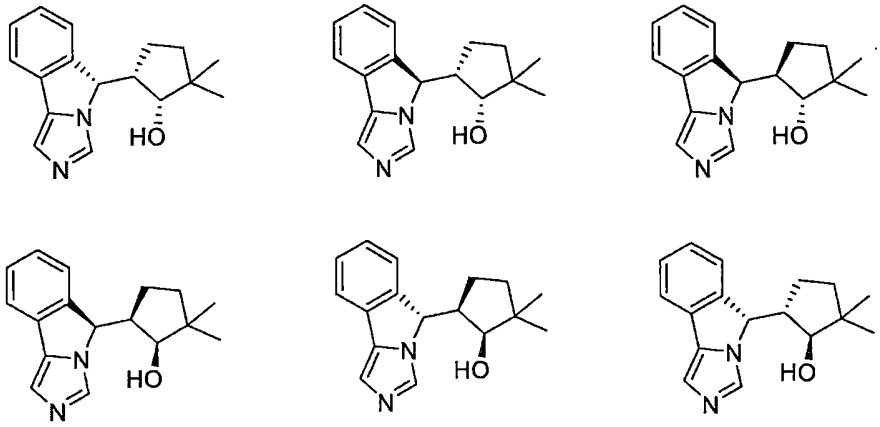
(1*R*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇

(1*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇



【0368】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈八種非對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 純化。

【0369】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0370】 **實例 23a**：(1*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 3.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0371】 **實例 23b**：(1*R*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

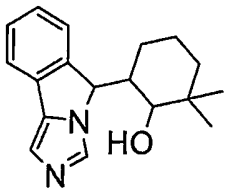
【0372】 **實例 23c**：(1*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

【0373】 **實例 23d**：(1*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR **實例 23a** 之對映異構體。

【0374】 **實例 23e**：(1*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR **實例 23c** 之對映異構體。

【0375】 **實例 23f**：(1*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR **實例 23b** 之對映異構體。

實例 24：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇



(1R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

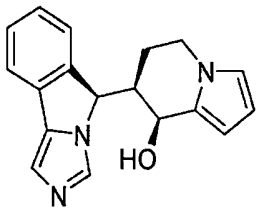
(1S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

步驟 1：

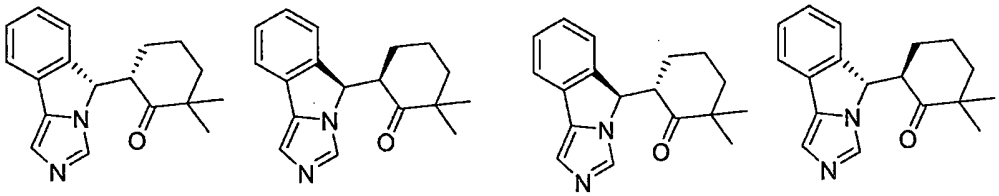
(E)-2,2-二甲基-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)環己-1-酮



【0376】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 533.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-酮



【0377】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。

【0378】 兩個非對映異構體對未經分離且以混合物形式用於步驟 3。LCMS (ESI, m/z): 281.2

步驟 3：

(1R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

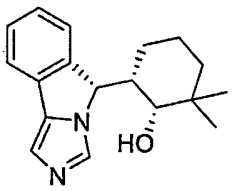
(1S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

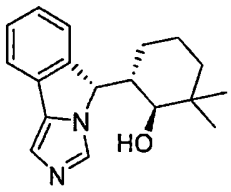
(1S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

(1R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

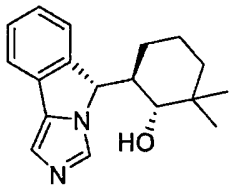
(1S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇



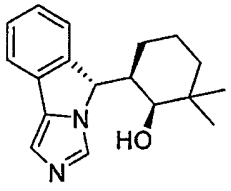
24a



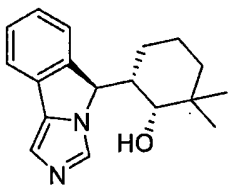
24b



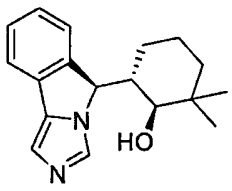
24c



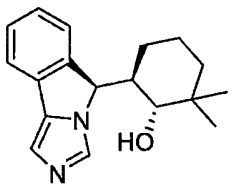
24d



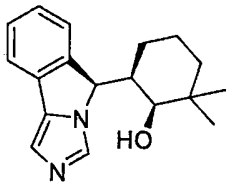
24e



24f



24g



24h

【0379】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈八種對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 分離。對於所有異構體，LCMS (ESI, m/z): 283.2。

【0380】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0381】 **實例 24a**：(1R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 與**實例 24h** 相同。

【0382】 **實例 24b**：(1S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 4H), 1.37 (dtd, J = 13.7, 10.0, 8.8, 3.5 Hz, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.91 (s,

3H), 0.76 (s, 3H)。

【0383】 **實例 24c**：(1R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dq, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.09 – 1.03 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.21 – 0.05 (m, 1H)。

【0384】 **實例 24d**：(1S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 與**實例 24e** 相同。

【0385】 **實例 24e**：(1R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (ddt, J = 12.8, 8.3, 0.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 0.23 – 0.04 (m, 1H)。

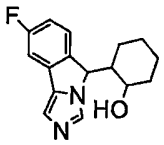
【0386】 **實例 24f**：(1S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 與**實例 24c** 相同。

【0387】 **實例 24g**：(1R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 與**實例 24b** 相同。

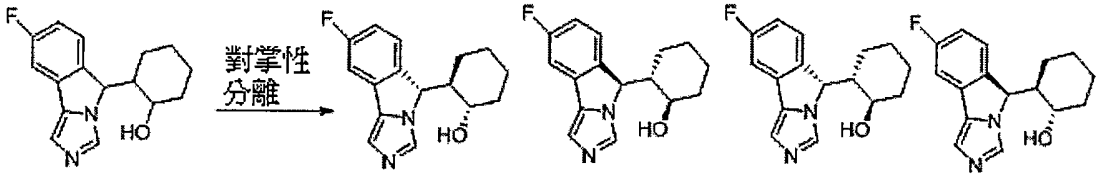
【0388】 **實例 24h**：(1S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 6.0, 0.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.23 – 2.14

(m, 1H), 1.48 (td, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 1.40 – 1.19 (m, 2H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.77 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H)。

實例 25：2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



【0389】 標題化合物係藉由與實例 5 及 6 相同之方法合成



【0390】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱，ChiralpakID，2.0cm I.D×25cm；移動相：Hex:IPA = 10:10；偵測器，uv 254 nm；流速，20 mL/min。

2. 管柱·ChiralpakIC·2×25cm·5μm;移動相:Hex(0.1%DEA):IPA = 30:30；偵測器，uv 254 nm；流速，20 mL/min。

【0391】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0392】 **實例 25a**：(1R,2S)-2-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環己-1-醇。

【0393】 LCMS (ESI, m/z): 273.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.26 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.39-1.31(m, 2H), 1.14-1.00(m, 2H), 0.75-0.60(m, 1H), 0.39-0.24(m, 1H)；tR=1.044 min (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30；1.5 ml/min)。25a 與 25b 為對映異構體。

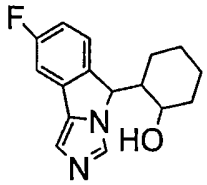
【0394】 **實例 25b**：(1S,2R)-2-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 273.2 $[M+H]^+$; tR=1.438 min(Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30；1.5 ml/min)。**25a 與 25b 為對**

映異構體。

【0395】 **實例 25c**：(1S,2R)-2-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 273.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.45-1.39 (m 2H), 1.34-1.02 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 1H), 0.45-0.23 (m, 1H)。tR=3.432 min (Chiralpak ID-3, 0.46×10cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 90:10；1 mL/min)。25c 與 25d 為對映異構體。

【0396】 **實例 25d**：(1R,2S)-2-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 273.2 $[M+H]^+$；tR=4.010 min (Chiralpak ID-3, 0.46×10cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 90:10；1 mL/min)。25c 與 25d 為對映異構體。

實例 26：2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

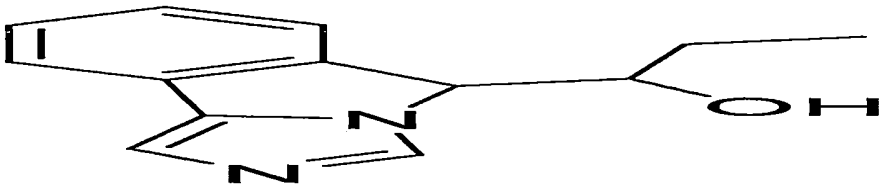
(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



【0397】 將正丁基鋰(2.5M 之己烷溶液；1.13 mL，2.83 mmol)逐滴添加至已冷卻至-78℃之 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(442 mg，2.83 mmol)於 6 ml

THF中之溶液中且將混合物攪拌45分鐘。緩慢添加3,4-環氧基四氫呋喃(292 mg，3.40 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液，隨後添加醚合三氟化硼(0.42 mL，3.40 mmol)。使反應溶液升溫至0℃且再攪拌5小時。其隨後用飽和氯化銨溶液水解且水相用DCM (30 mL)萃取兩次。乾燥之後，減壓移除溶劑且粗產物藉由Combi-Flash層析法純化。獲得呈四種非對映異構體之混合物之形式的產物(501 mg，73%)。在藉由對掌性SFC純化之後，獲得純立體異構體。所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0398】 **實例26a**：(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。

【0399】 LCMS (ESI, m/z): 243.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H)。

【0400】 **實例26b**：(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。

【0401】 LCMS (ESI, m/z): 243.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR **實例26a** 之對映異構體。

【0402】 **實例26c**：(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。

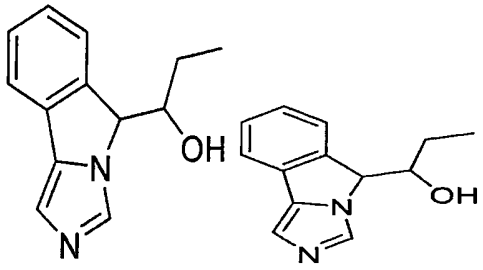
【0403】 LCMS (ESI, m/z): 243.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H)。

【0404】 **實例26d**：(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。

【0405】 LCMS (ESI, m/z): 243.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR **實例26c** 之對映異

構體。

實例 14 及 27：2-(3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈



2-((3S,4R)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4S)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3S,4R)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3S,4S)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

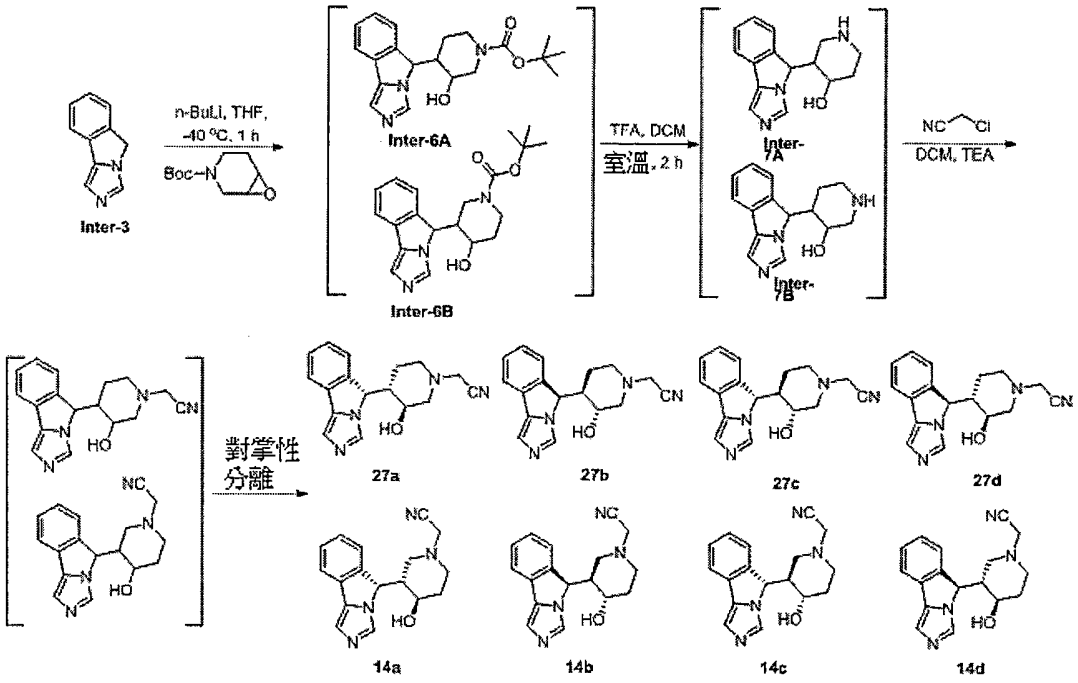
2-((3R,4R)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4R)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

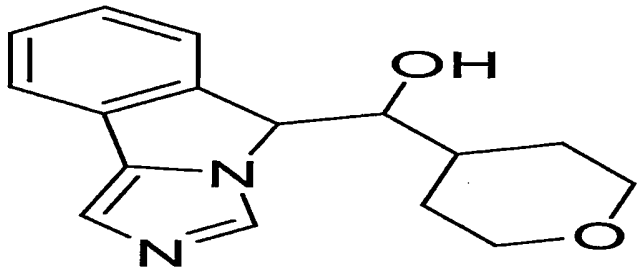
2-((3S,4S)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

實例 14：2-(4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

合成途徑 IIB

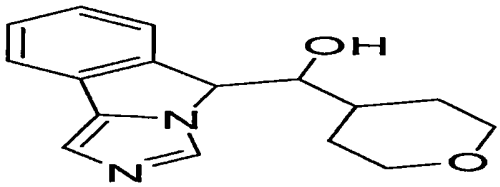


步驟 1：3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0406】 在-60℃下，向 5*H*-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚(3.0 g，19.21 mmol)及四氫呋喃(40 mL)之溶液中逐滴添加正丁基鋰(10 mL 於己烷中，2.5 mol/L，25 mmol)。所得溶液在-40℃下攪拌 1 小時。在-40℃下，逐滴添加溶於四氫呋喃(10 mL)中之 7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸第三丁酯(4.8 g，24.09 mmol)。反應物緩慢升溫至室溫且接著再攪拌 1.5 h。接著藉由飽和氯化銨(50 mL)淬滅反應，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化且用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，得到混合物(2.5 g，37%)。

步驟 2：3-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-4-醇及 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇



【0407】 向 3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，9.80 mmol)之混合物於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL)。在室溫下攪拌溶液 2 h。在真空下濃縮溶液，得到呈褐色油狀的 3-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-4-醇及 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇之混合物(2.8 g，粗品)。LCMS (ESI, m/z): 256.0 $[M+H]^+$；

步驟 3：

2-((3S,4S)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4R)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4R)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

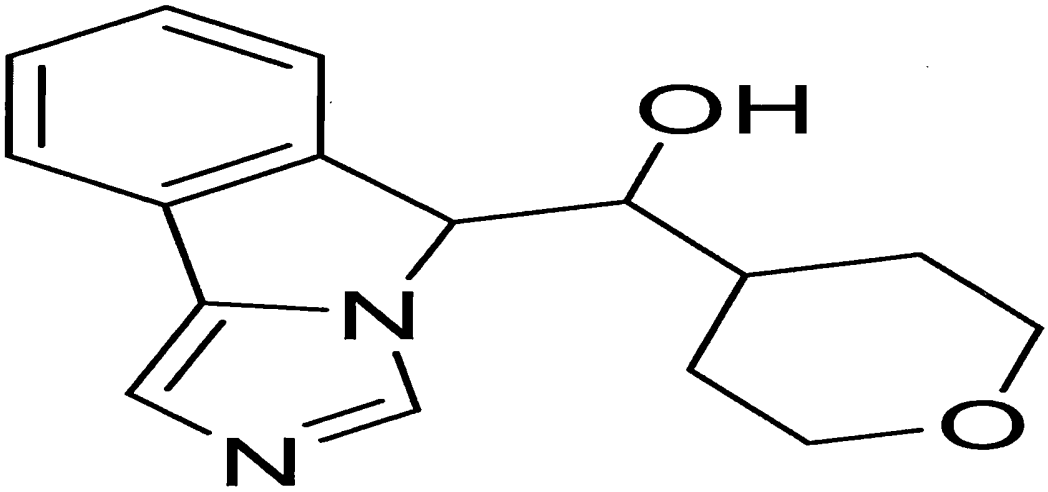
2-((3S,4S)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3S,4R)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3R,4S)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3S,4R)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈



【0408】 向 3-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-4-醇及 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇之混合物(2.8 g，粗品)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(50 mL)及 2-氯乙腈(1.4 mL，22.06mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 6 h。所得溶液用水(50 mL)稀釋，用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈淺褐色固體狀之粗產物(3.0 g，粗品)。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. CHIRALCEL OD-H，20×250mm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 24 min 內 10 B 至 10 B；

2. CHIRALPAK-AD-H-SL002，20×250mm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 15 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

【0409】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0410】 **實例 27a**：呈灰白色固體狀之 2-((3S,4S)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(20.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.65(d, J = 7.5 Hz,

1H),7.56(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.18(s, 1H), 5.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 3H),0.82-0.70(m, 2H)。tR = 3.169 min, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm; 乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70; 1.0 mL/min)。27a 與 27b 為對映異構體。

【0411】 **實例 27b**：呈灰白色固體狀之 2-((3R,4R)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(29.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$；tR = 5.009 min, (Chiralpak IC-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。27a 與 27b 為對映異構體。

【0412】 **實例 27c**：呈白色固體狀之 2-((3R,4R)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(75.3 mg，1%)。LCMS (ESI): 348.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.65(s, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.31-2.03 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 1H)；tR = 1.519 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm; 乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70; 1.0 mL/min)。27c 與 27d 為對映異構體。

【0413】 **實例 27d**：呈白色固體狀之 2-((3S,4S)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(94.8 mg，1%)。LCMS (ESI): 348.2 $[M+H]^+$；tR = 2.357 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm；乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。27c 與 27d 為對映異構體。

【0414】 所有異構體 14a-d 之絕對構形係任意指定。

【0415】 **實例 14a**：2-((3S,4R)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(249.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.66(d, J = 7.5 Hz, 1H),7.52(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 5.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.83(m, 1H), 3.52-3.33(m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.47-2.05(m, 4H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.48-1.41(m, 1H)；tR = 1.156 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。實例 14a

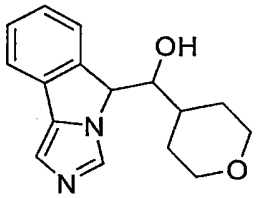
與實例 14b 為對映異構體。

【0416】 **實例 14b**：呈灰白色固體狀之 2-((3R,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(241.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.2 $[M+H]^+$；tR = 2.086 min, (Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。實例 14a 與實例 14b 為對映異構體。

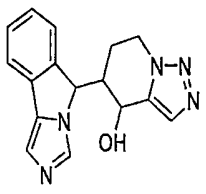
【0417】 **實例 14c**：呈灰白色固體狀之 2-((3R,4S)-4-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(61.9 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.64(d, J = 7.6 Hz, 1H),7.49(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 3.86-3.71(m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.87-0.83(m, 1H), 0.47-0.42(m, 1H)；tR = 4.384 min (Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。實例 14c 與實例 14d 為對映異構體。

【0418】 **實例 14d**：呈灰白色固體狀之 2-((3S,4R)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(52.4 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$；tR = 6.297 min。(Chiralpak AD-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；1.0 mL/min)。實例 14c 與實例 14d 為對映異構體。

實例 28：3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)吡咯啶-1-磺醯胺



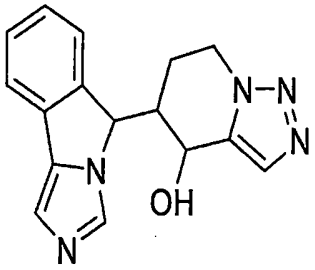
步驟 1：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇



【0419】 向 3-羥基-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.86 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL，67.32 mmol)。所得溶液在 25℃下攪拌 1 h 且接著在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇(3.4 g，粗品)。LCMS

(ESI, m/z): 242.2 $[M+H]^+$

步驟 2：N-(3-羥基-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯基)胺基甲酸第三丁酯



【0420】 向 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-3-醇(1.8 g，7.46 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液中添加 TEA (2.2 g，21.74 mmol)、2-甲基丙-2-醇(2.8 g，37.776 mmol)及[(氯磺醯基)亞胺基]甲酮(1.6 g，11.31 mmol)。所得溶液在 25℃下攪拌 40 min。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物在矽膠管柱上用二氯甲烷/甲醇(15/1)進行純化，得到呈黃色油狀之 N-(3-羥基-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯基)胺基甲酸第三丁酯(1.45 g，46%)。LCMS (ESI, m/z): 421.1 $[M+H]^+$

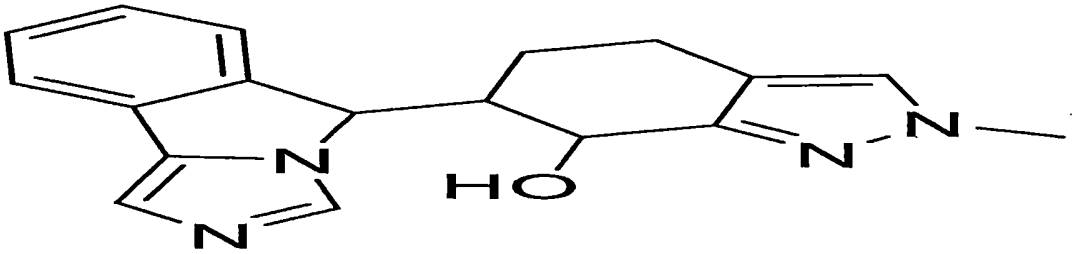
步驟 3：

(3R,4R)-3 羥基-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺

(3R,4R)-3-羥基-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺

(3S,4S)-3-羥基-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺

(3S,4S)-3-羥基-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺



【0421】 向 N-(3-羥基-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.951 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液中添加氯化氫(2 mL，65.82 mmol)。所得溶液在 25℃下攪拌 1.5 h 且接著在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到兩種產物。該兩種產物在以下條件下藉由對掌性分離進行分離：

1. 管柱，Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相：乙醇:己烷 = 40:40；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20 mL/min

2. 管柱，Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相：己烷:乙醇:甲醇= 50:25:25；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20 mL/min

【0422】 所有異構體之絕對構形均任意地指定。

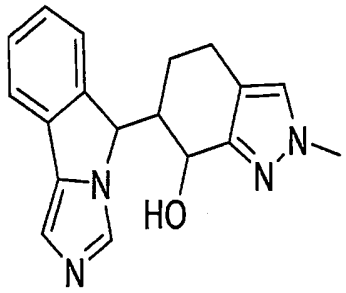
【0423】 **實例 28a**：(3R,4R)-3-羥基-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺(32.1 mg，11%)。LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* =3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =3.7 Hz，1H), 7.41 (t, *J* =3.6 Hz，1H)，7.33-7.28(m，1H)，7.19 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.68 (d, *J* =2.5 Hz，1H), 5.60 (d, *J* =0.6 Hz，1H)，4.48-4.35 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H)；tR = 3.129min, (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex (0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。**28a 與 28b 為對映異構體。**

【0424】 **實例 28b**：(3R,4R)-3-羥基-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺(31.7 mg，10%)。LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$；tR = 4.425min, (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex (0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。28a 與 28b 為對映異構體。

【0425】 **實例 28c**：(3S,4S)-3-羥基-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺(15.4 mg，5%)。LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.01(s, 1H), 7.64 (d, *J* =3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =3.9 Hz，1H), 7.45(t, *J* =3.6 Hz，1H)，7.37-7.32(m，1H)，7.17 (s, 1H), 5.57(d, *J* =2.1Hz，1H), 4.05(d, *J* =2.7 Hz，1H), 3.52(dd, *J* =4.3 Hz，1H), 3.25-3.16(m, 2H)，3.06-2.95(m, 2H)；tR = 2.173 min, (Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex (0.1%DEA):EtOH:MeOH (0.2%IPA)=50:30:20, 1.0 mL/min)。28c 與 28d 為對映異構體。

【0426】 **實例 28d**：(3S,4S)-3-羥基-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]吡咯啶-1-磺醯胺(22.9 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$；tR = 4.073 min(Chiralpak IB-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex (0.1%DEA):EtOH:MeOH (0.2%IPA)=50:30:20, 1.0 mL/min)。28c 與 28d 為對映異構體。

實例 29：9-羥基-8-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7,8,9-四氫-4H-喹嗪-4-酮



【0427】 **實例 29a-f** 係由 3,4-二氫-1*H*-喹嗪-1,6(2*H*)-二酮，使用關於製備實例 1 所述之反應條件合成。每一實例為單一非對映異構體。所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0428】 **實例 29a**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹嗪-6(2H)-酮。LCMS (ESI) *m/z*: 320.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.57 – 6.50 (m, 2H), 6.27 (dt, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 1.29 – 1.18 (m, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 1H)；製備型 SFC：Chiralpak AD (250 × 20 mm, 5 μm)，等度 70:30–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之甲醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 × 4.6 mm, 3 μm)，等度 25:75–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 0.999 min。

【0429】 **實例 29b (實例 29a 之對映異構體)**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹嗪-6(2H)-酮。LCMS (ESI) *m/z*: 320.1 $[M+H]^+$；製備型 SFC：Chiralpak AD (250 × 20 mm, 5 μm)，等度 70:30–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之甲醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 × 4.6 mm, 3 μm)，等度 25:75–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 1.177 min。

【0430】 **實例 29c**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹嗪-6(2H)-酮。LCMS (ESI) *m/z*: 320.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 2H), 6.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.09 (dt, J = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 15.2, 9.0, 6.8 Hz, 1H), 2.39 (dtd, J = 10.3, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H)；製備型 SFC：Chiralpak AD (250 × 20 mm, 5 μm)，等度 65:35–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之甲醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 × 4.6 mm, 3 μm)，等度 25:75–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 1.235 min。

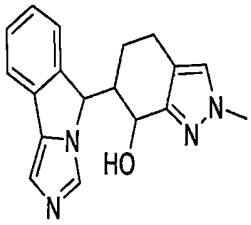
【0431】 **實例 29d (實例 29c 之對映異構體)**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹噁-6(2H)-酮。LCMS (ESI) m/z: 320.1 $[M+H]^+$；製備型 SFC：Chiralcel OX (150 × 20 mm，5 μm)，等度 60:40–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之甲醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 × 4.6 mm，3 μm)，等度 25:75–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 1.458 min。

【0432】 **實例 29e**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹噁-6(2H)-酮。LCMS (ESI) m/z: 320.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 14.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.23 (dtd, J = 13.6, 10.7, 5.7 Hz, 1H)；製備型 SFC：Chiralcel OX (150 × 20 mm, 5 μm)，等度 60:40–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 × 4.6 mm, 3 μm)，等度25:75–CO_2:含0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 1.595 min。

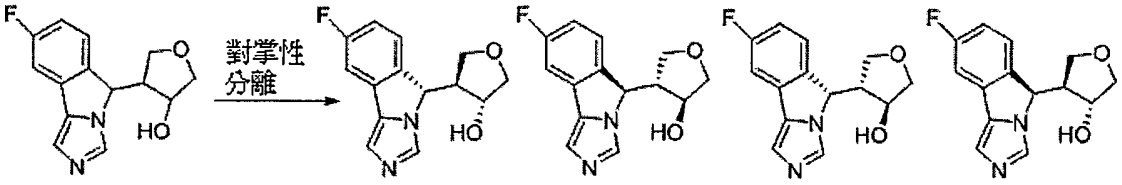
【0433】 **實例 29f (實例 29e 之對映異構體)**：1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫-1H-喹噁-6(2H)-酮。LCMS (ESI) m/z: 320.1 $[M+H]^+$；製備型 SFC：Chiralcel OX (150 × 20 mm, 5 μm)，等度 60:40–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，70 ml/min；分析型 SFC：Chiralpak AD (50 ×

4.6 mm, 3 μm)，等度 25:75–CO_2:含 0.1% NH_4OH 之乙醇，40℃，4.0 ml/min，滯留時間 1.771 min。

實例 30：4-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



【0434】 標題化合物係藉由與實例 5 及 6 相同之方法合成。



30a 30b 30c 30d

【0435】 混合物在以下條件下藉由對掌性分離進行分離：管柱，ChiralpakAD-H-SL002，20×250mm；移動相：Hex:IPA = 20:20；偵測器，uv 254 nm；流速，20 mL/min。

【0436】 **實例 30a**：(3R,4S)-4-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.00-2.89(m, 1H)。tR=5.312 min (Chiralpak AD-3, 0.46×25cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 80:20；1 mL/min)。30a 與 30b 為對映異構體。

【0437】 **實例 30b**：(3S,4R)-4-[(5S)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇。

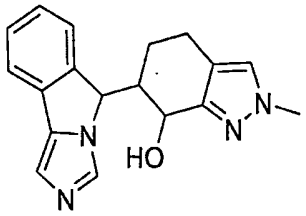
【0438】 LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；tR=6.457 min(Chiralpak AD-3, 0.46×25cm, 3μm；Hex(0.1%DEA):IPA = 80:20；1 mL/min)。30a 與 30b 為對映異構體。

【0439】 **實例 30c**：(3S,4R)-4-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,

CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10-7.03(m, 1H), 5.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.90-2.84(m, 1H)。tR=10.558 min (Chiralpak AD-3, 0.46×25cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):IPA = 80:20 ; 1 mL/min)。30c 與 30d 為對映異構體。

【0440】 **實例 30d**：(3R,4S)-4-[(5R)-8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$; tR=15.264 min (Chiralpak AD-3, 0.46×25cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):IPA = 80:20 ; 1 mL/min)。30c 與 30d 為對映異構體。

實例 31：6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

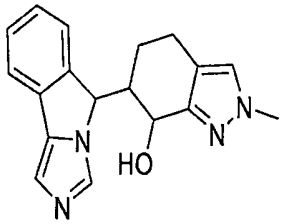
(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

步驟 1：

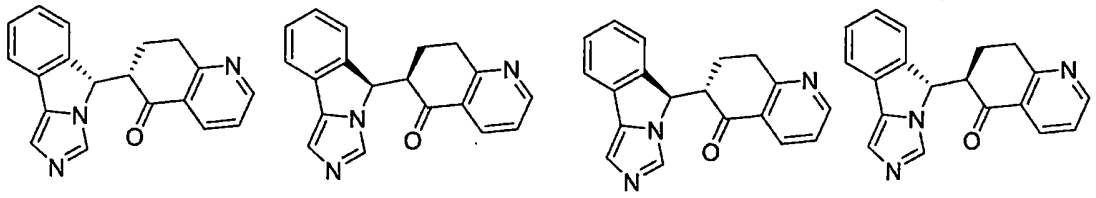
(E)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮



【0441】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 544.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

(S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮



【0442】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。兩個非對映異構體對未經分離且以混合物形式用於步驟 3。LCMS (ESI, m/z): 302.1

步驟 3：

(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

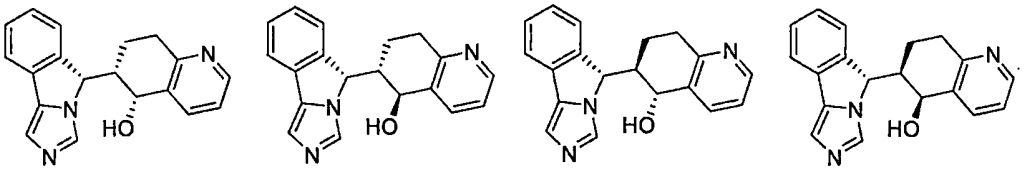
(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

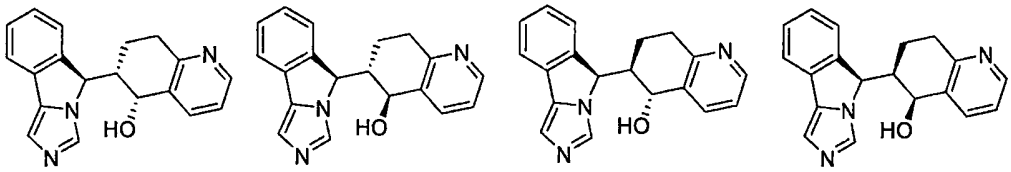
(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



31a-h



【0443】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈八種對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 303.1。

【0444】 異構體 31a、31b、31g 及 31h 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0445】 **實例 31a**：(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.6, 6.2, 1.2 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 1H)。

【0446】 **實例 31b**：(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 1.48 – 1.28 (m, 2H)。

【0447】 **實例 31c**:5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 – 8.43 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.8, 9.3 Hz, 1H), 1.36 – 1.09 (m, 3H)。

【0448】 **實例 31d**:5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.18 (ddd, J = 18.0, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.4, 12.0, 6.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.13– 2.04 (m, 1H)。

【0449】 **實例 31e**:5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.27

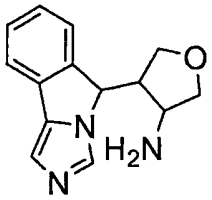
(td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 17.9, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.3, 12.0, 6.8 Hz, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.08 (ddt, J = 9.1, 7.7, 3.7 Hz, 1H)。

【0450】 **實例 31f**：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 1H)。

【0451】 **實例 31g**：(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.6, 6.2, 1.2 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 1H)。

【0452】 **實例 31h**：(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 17.7, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 12.7, 2.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.24 (m, 1H), 1.06 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H)。

實例 32：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-胺



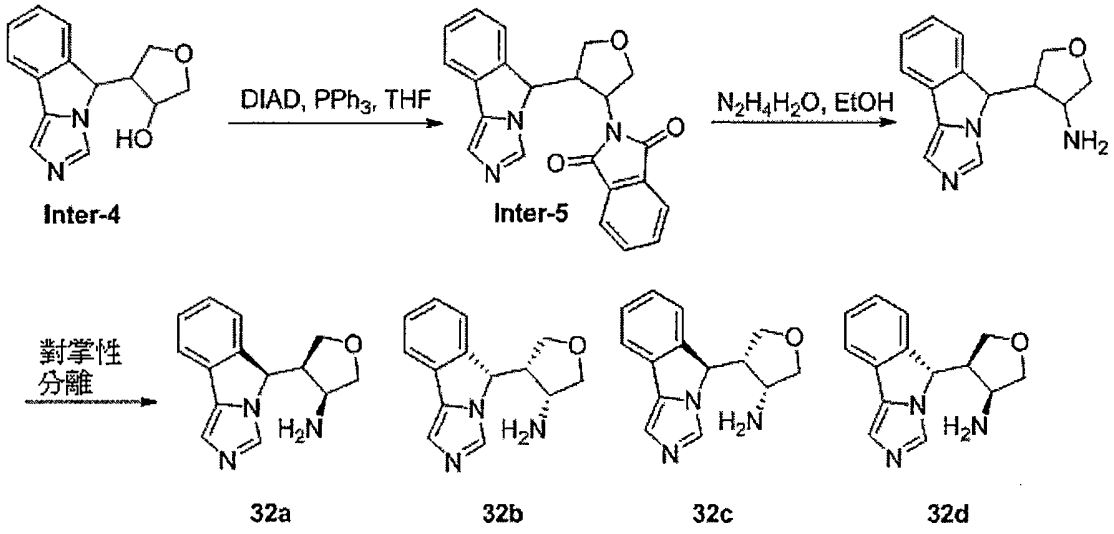
(3S,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

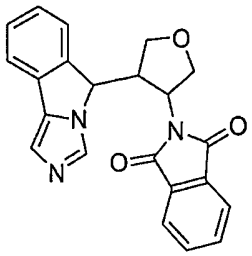
(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

【0453】 Inter-4 係藉由與實例 30 相同之方法合成。



步驟 1：4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇



【0454】 在氮氣下，向 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-醇(2 g，8.255 mmol)於四氫呋喃/二氯甲烷(100/10 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.94 mL，9.786 mmol)、三苯基膦(2.5 g，9.532 mmol)及2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.45 g，9.855 mmol)，且接著在室溫下攪拌 5 h。在真空下濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠管柱，利用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)進行純化，得到呈黃色固體狀之 2-(4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.2 g，39%)。LCMS (ES, *m/z*):

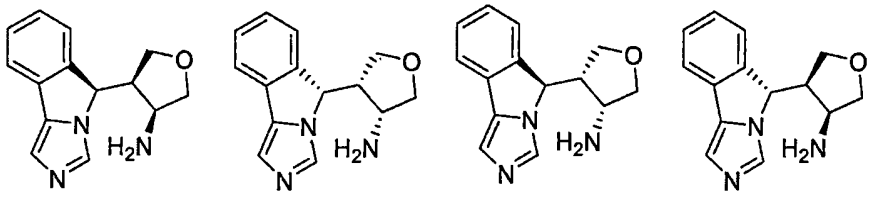
372 $[M+H]^+$。

步驟 2：(3S,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺

(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫呋喃-3-胺



32a **32b** **32c** **32d**

【0455】 在 80℃下，將 2-(4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.2 g，3.231 mmol)及水合肼(5 mL，102.876 mmol，31.839 當量)於乙醇(50 mL)中之溶液攪拌 5 h。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物在矽膠管柱上，利用二氯甲烷/甲醇(20:1)進行純化。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱：Lux 5u Celluloes-3，AXIA 填裝，250×21.2mm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 22 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

2. 管柱：Lux 5u Celluloes-3，AXIA 填裝，250×21.2mm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 17 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm。

【0456】 所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0457】 **實例 32a**：(3S,4S)-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-胺(86.7 mg，11%)。LCMS (ESI, m/z): 242 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 8.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 2.49 (qd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H)；tR = 3.249 min (Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。

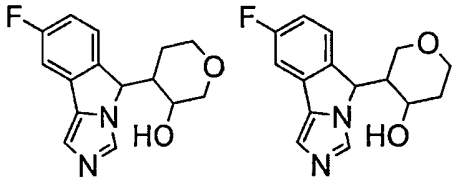
32a 與 32b 為對映異構體。

【0458】 **實例 32b**：(3R,4R)-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-胺(78.8 mg，10%)。LCMS (ESI, m/z): 242 $[M+H]^+$；tR = 5.074 min (Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。**32a 與 32b 為對映異構體。**

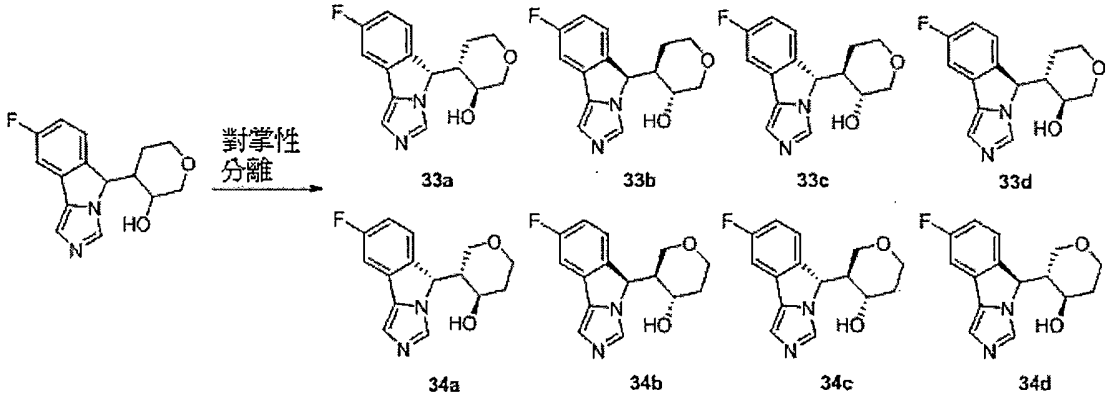
【0459】 **實例 32c**：(3R,4R)-4-[(5R)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-胺(61.4 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 242 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 5.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H)；tR = 3.584 min (Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。**32c 與 32d 為對映異構體。**

【0460】 **實例 32d**：(3S,4S)-4-[(5S)-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]氧雜環戊烷-3-胺(70.8 mg，9%)。LCMS (ESI, m/z): 242 $[M+H]^+$；tR = 4.409 min (Lux Cellulose-3, 0.46×5cm, 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0 mL/min)。**32c 與 32d 為對映異構體。**

實例 33 及 34：8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇及 8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇



【0461】 標題化合物係藉由與實例 5 及 6 相同之方法合成



【0462】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱：CHIRALPAK-AD-H-SL002，20×250mm；移動相 A：Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 13.5 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

2. 管柱：Lux 5u Celluloes-3,AXIA 填裝，250×21.2mm；移動相 A：EtOH(0.1%DEA)----HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 16 min 內 30 B 至 30 B；254/220 nm；

3. 管柱:Chiralpak IC，2×25cm，5μm;移動相A:Hex(0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 16 min 內 20 B 至 20 B；254/220 nm。

【0463】 所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0464】 **實例 33a**：(3R,4R)-4-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H),7.49 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H),7.41 (dd, *J* =8.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.05 (dd, *J* =10.8 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* =11.2 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.27 (t, *J* =2.0Hz,1H), 0.86 (d, *J* =7.6Hz,1H), 0.71-0.60 (m, 1H)。.tR = 5.772 min (CHIRALCEL AD-3, 0.46×15cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。33a 與 33b 為對映異構體。

【0465】 **實例33b**:(3S,4S)-3-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；tR = 6.618 min (CHIRALCEL AD-3, 0.46×15cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。33a 與 33b 為對映異構體。

【0466】 **實例 33c**：(3S,4S)-4-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* =10.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.87-3.80 (m,1H), 3.72 (d,*J* =6.8 Hz, 1H),

3.29-3.22 (m, 1H), 3.15(t,*J* =10.4Hz,1H), 2.43-2.40 (m,1H), 0.77-0.73 (m,2 H)。tR = 2.288 min(CHIRALCEL Lux Cellulose-3, 0.46×10cm；3μm,Hex(0. 1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。33c 與 33d 為對映異構體。

【0467】 **實例 33d**：(3S,4S)-4-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD)。tR = 4.721 min (CHIRALCEL Lux Cellulose-3, 0.46×10cm ; 3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。33c 與 33d 為對映異構體。

【0468】 **實例 34a**：(3R,4R)-3-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.0 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* =8.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* =11.6 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.34-3.26 (m 1H), 3.08 (dd, *J* =11.6 Hz, 4.0Hz, 1H), 2.71(t, *J* =11.2Hz,1H), 2.47-2.43 (m,1H), 1.97 (dd, *J* =12.8 Hz, 2.4Hz, 1H),.1.71-1.67 (m,1H)。tR = 2.133 min (CHIRALCEL AD-3, 0.46×5cm ; 3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。34a 與 34b 為對映異構體。

【0469】 **實例 34b**：(3S,4S)-3-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；tR = 3.330 min (CHIRALCEL AD-3, 0.46×5cm；3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。34a 與 34b 為對映異構體。

【0470】 **實例 34c**：(3R,4R)-4-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.9 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* =8.4 Hz, 4.8Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* =8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14-7.09(m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* =12.0 Hz, 4.8Hz, 1H), 3.33-3.29 (m1H), 3.16 (dd, *J* =12.0 Hz, 4.4Hz, 1H), 2.51(t,*J* =11.2Hz,1H), 2.34-2.31 (m,1H), 2.06 (dd, *J* =10.4 Hz, 2.4Hz, 1H),.1.75-1.71 (m,1H)。tR = 4.004 min(CHIRALCEL AD-3, 0.46×15cm ; 3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。34c 與 34d 為對映異構體。

【0471】 **實例 34d**：(3R,4R)-3-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z):274.0 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz,

CD_3OD)。tR = 3.340 min tR = 4.489 min (CHIRALCEL AD-3, 0.46×15cm；3μm,Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。34c 與 34d 為對映異構體。

實例 35：5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

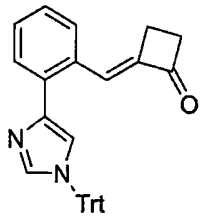
(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((S)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

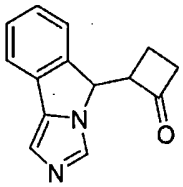
(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

步驟 1：(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮



【0472】 向 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(3.0 g，7.24 mmol)及環丁酮(1.01 g，14.47 mmol)於無水乙醇(30 mL)中之溶液中添加哌啶(0.72 mL，7.24 mmol)且所得混合物在 90℃下攪拌 6 小時。混合物在冰浴上冷卻且藉由飽和 NH_4Cl (30 mL)淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經 Na2SO4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離，得到呈黃色油狀之(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 466 $[M+H]^+$。

步驟 2：2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮



【0473】 向(*E*)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮中添加 MeOH (20 mL)及 AcOH (5 mL)。所得混合物在 90℃下攪拌 2 小時。減壓移除溶劑。藉由 30 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液(30 mL)淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。粗產物藉由 CombiFlash 分離，得到呈淺黃色油狀之 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮。LCMS (ESI, m/z): 225.3 $[M+H]^+$。

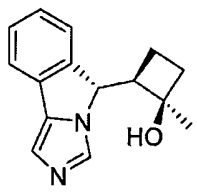
步驟 3：

(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

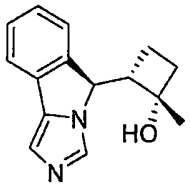
(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇

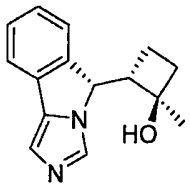
(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇



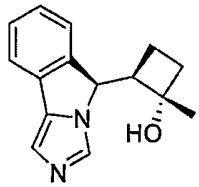
35a



35b



35c



35d

【0474】 在 0℃下，向 2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(0.41 g，1.83 mmol)於無水 THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(0.73 mL，2.19 mmol)且該溶液在 0℃下再攪拌 1 小時。藉由 30 mL 飽和 NH_4Cl 溶液(10 mL)淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0475】 **實例 35a**：(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.82 (dtd, *J* = 11.9, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.70 –1.63 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)。

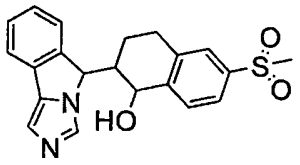
【0476】 **實例 35b**：(1*S*,2*S*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H),

1.82 (dtd, J = 11.9, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.66(ddt, J = 11.9, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 0.5 Hz, 3H)。

【0477】 **實例 35c**：(1*R*,2*S*)-2-((S)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。

【0478】 **實例 35d**：(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 241.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。

實例 36：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

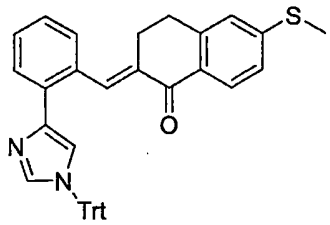
(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

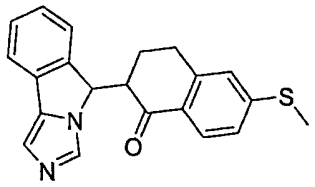
(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

步驟 1：(E)-6-(甲硫基)-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮



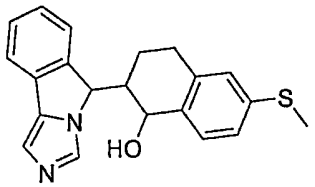
【0479】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 589.3 [M+H]

步驟 2：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲硫基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮



【0480】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 347.19 $[M+H]^+$

步驟 3：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



【0481】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 349.1

步驟 4：

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

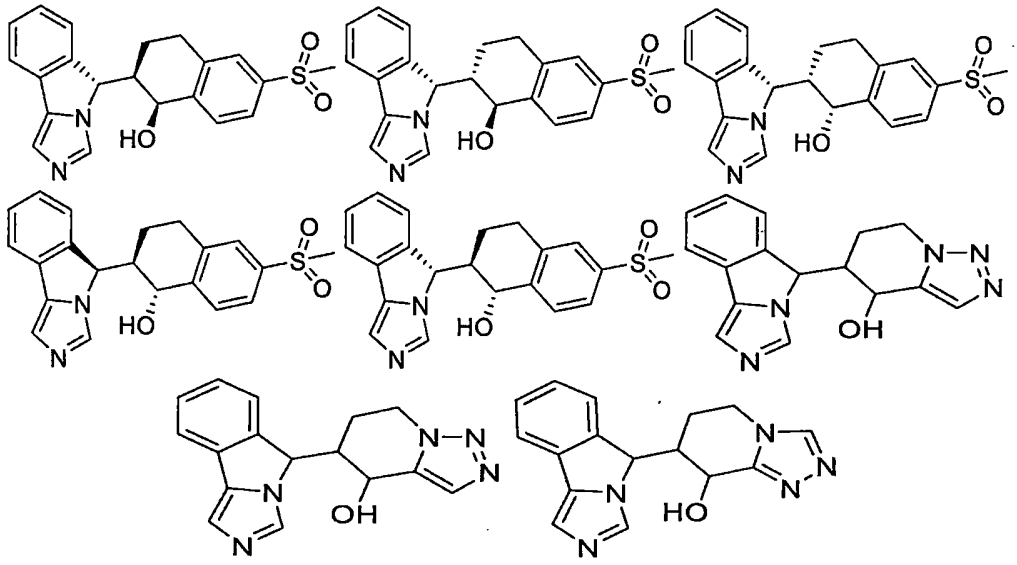
(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



【0482】 向 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(1.5g, 4.3 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液中添加過氧化氫(30%於水中之溶液，4.88g，4.28 mL，43.05 mmol)且在室溫下攪拌反應 48 小時。接著使用旋轉蒸發器移除乙酸，殘留乙酸使用飽和碳酸鈉溶液淬滅。濾出固體且在真空下濃縮濾液。粗產物藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。所有異構體之絕對構形均任

意地指定。

【0483】 **實例 36a**：(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.27 – 1.40 (m, 1H), 1.26 (s, 1H)

【0484】 **實例36b**:(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 20.3, 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H)

【0485】 **實例36c**:(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.85 (ddd, *J* = 17.8, 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.34 - 2.21 (m,1H), 2.25 (s, 1H), 2.08 (ddt, *J* = 11.5, 7.3, 3.4 Hz, 1H)

【0486】 **實例 36d**：(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 20.3, 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H)

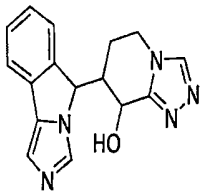
【0487】 **實例 36e**：(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 17.1, 5.2 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 17.8, 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H)

【0488】 **實例36f:**(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 17.1, 5.2 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 17.8, 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H)

【0489】 **實例 36g**：(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.27 – 1.40 (m, 1H), 1.26 (s, 1H)

【0490】 **實例 36h**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.85 (ddd, *J* = 17.8, 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.34 - 2.21 (m,1H), 2.25 (s, 1H), 2.08 (ddt, *J* = 11.5, 7.3, 3.4 Hz, 1H)

實例 37：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇



(2S,3S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2S,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2R,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

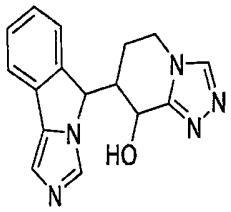
(2S,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2R,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2R,3R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

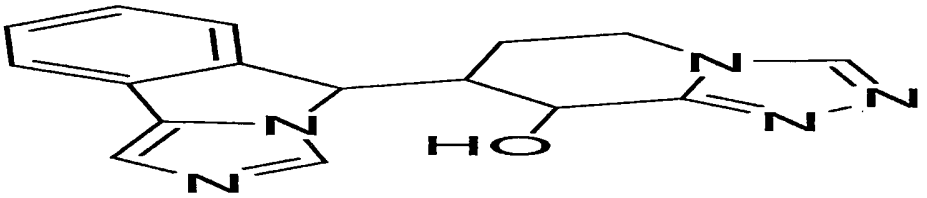
3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

步驟 1：(E)-3-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)雙環[2.2.2]辛-2-酮



【0491】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 521.2 $[M+H]^+$

步驟 2：(S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮



【0492】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。兩個非對映異構體對未經分離且以混合物形式用於步驟 3。LCMS (ESI, m/z): 279.1。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

步驟 3：

(2S,3S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2S,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

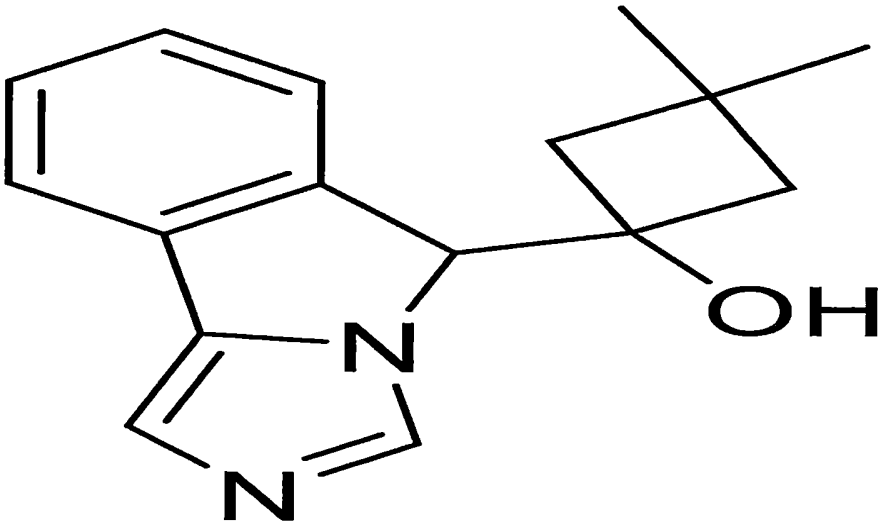
(2R,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2S,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2R,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

(2R,3R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇



【0493】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。分離出呈六種對映異構體及一種非對映異構體之混合物之形式的產物，其藉由對掌性 SFC 分離。LCMS (ESI, m/z): 281.4。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0494】 **實例 37a**：(2S,3S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；因樣品量少而無 ^1H NMR 資料。

【0495】 **實例 37b**：(2S,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 4H), 1.33 – 1.24 (m, 2H)。

【0496】 **實例 37c**：(2R,3R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d)

δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.24 (m, 2H)。

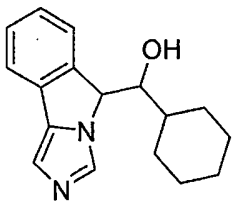
【0497】 **實例 37d**：(2S,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 5H), 1.56 –1.47 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 2H)。

【0498】 **實例 37e**：(2R,3S)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.59 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 3H), 1.31 – 1.24 (m, 2H)。

【0499】 **實例 37f**：(2R,3R)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；因樣品量少而無 NMR 資料。

【0500】 **實例 37g**：3-(-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)雙環[2.2.2]辛-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 281.4 $[M+H]^+$；因樣品量少而無 NMR 資料。

實例 38：*5H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物



(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧

化物

(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

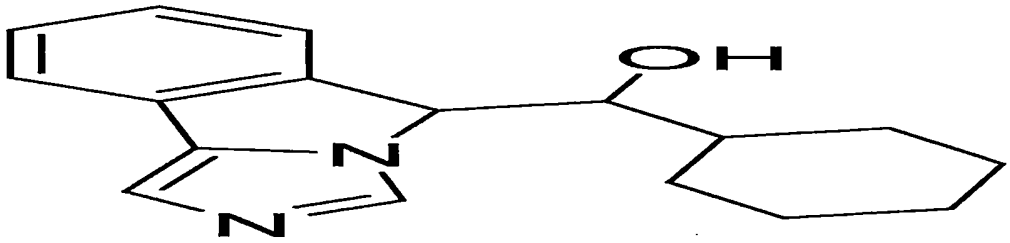
步驟 1：

(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物



【0501】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(600 mg，3.84 mmol)於無水 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*-BuLi 溶液(1.54 mL，3.84 mmol)並攪拌 1 小時。將 6-氧雜-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷 3,3-二氧化物(618 mg，4.61 mmol)溶解於無水 THF (40 mL)中且將溶液逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。再保持反應 16 小時且用飽和 NH_4Cl 溶液(10 mL)淬滅。混合物用 DCM (3 × 10 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0502】 **實例 38a**：(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

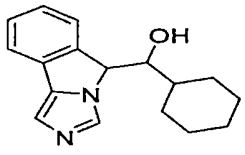
基)四氫噻吩 1,1-二氧化物。LCMS (ESI, m/z): 291.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.76 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H)。

【0503】 **實例 38b**：(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物。LCMS (ESI, m/z): 291.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.78 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H)。

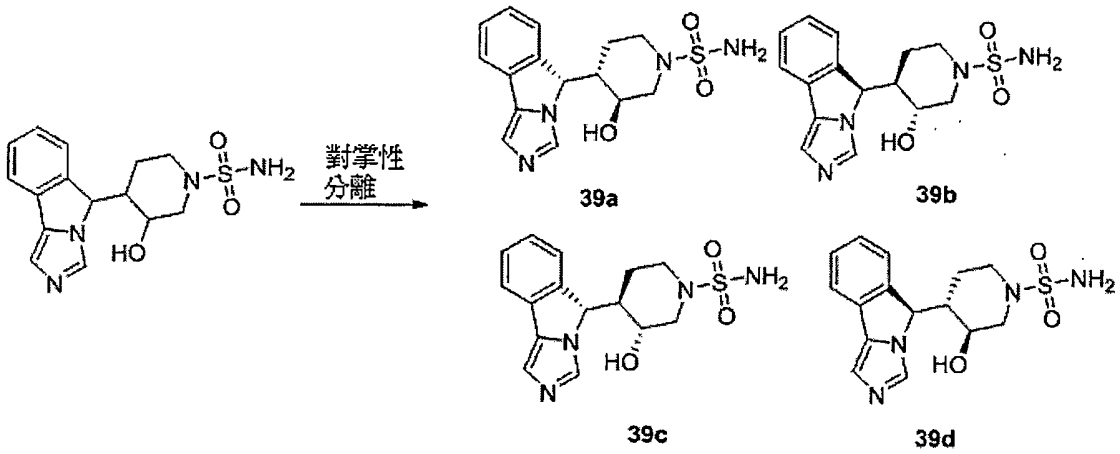
【0504】 **實例 38c**：(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物。LCMS (ESI, m/z): 291.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 12.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 1H)。

【0505】 **實例 38d**：(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫噻吩 1,1-二氧化物。LCMS (ESI, m/z): 291.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (dp, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H)。

實例 39：3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-磺醯胺



【0506】 標題化合物係藉由與實例 28 相同之方法合成。



【0507】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. CHIRALPAK ID，2.0cm I.D×25cm L；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：17 mL/min；梯度：在 33 min 內 40 B 至 40 B；254/220 nm；

2. Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC;流速:15 mL/min;梯度:在 35 min 內 50 B 至 50 B;254/220 nm。

【0508】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0509】 **實例 39a**：(3S,4S)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.73-5.71 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 3H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.58-0.40 (m, 1H)；tR= 2.772 min, (CHIRALPAKID-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 40:60；1.0 mL/min)。**39a 與 39b 為對映異構體。**

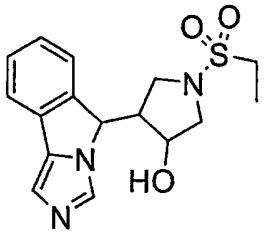
【0510】 **實例 39b**：(3R,4R)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR= 3.522 min, (CHIRALPAKID-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 40:60；1.0 mL/min)。**39a 與 39b 為對映異構體。**

【0511】 **實例 39c**：(3R,4R)-3-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)哌啶-1-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.64(d, J= 7.5 Hz, 1H),7.49(d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.34(m, 2H),7.20(s, 1H), 5.82 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.01-3.92(m, 2H), 3.46-3.45(m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 0.99-0.93(m, 1H), 0.71-0.65(m, 1H)；tR= 3.106 min, (CHIRALPAKID-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 40:60；1.0 mL/min)。**39c 與 39d 為對映異構體**

【0512】 **實例 39d**：(3S,4S)-3-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.2 $[M+H]^+$；tR= 7.043 min, (CHIRALPAKID-3, 0.46×5cm, 3μm；異丙醇:己烷(0.1%DEA) = 40:60；1.0 mL/min)。**39c 與 39d 為對映異構體**

實例 40：1-(乙基磺醯基)-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇



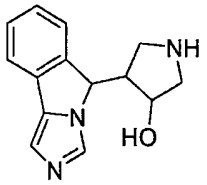
(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

步驟 1：4-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇



【0513】 在室溫下，向 3-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.46 mmol)於無水 DCM (10 mL)中之溶液中逐

滴添加三氟乙酸(5 mL)且攪拌 30 min。減壓移除溶劑及額外之 TFA 且粗產物在真空泵上保持隔夜。產物未經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 242.2 $[M+H]^+$。

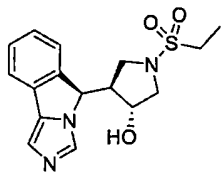
步驟 2：

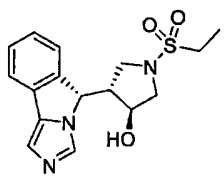
(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

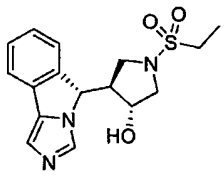
(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

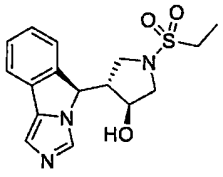
(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇


40a


40b


40c


40d

【0514】 向 4-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇(0.353 g，1.46 mmol)於無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.41 mL，2.93 mmol)及乙基磺醯氯(0.153 mL，1.61 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。TLC 指示起始物質未耗盡且再添加三乙胺(0.20 mL，1.47 mmol)。再在室溫下保持反應 1 小時且用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(10 mL)淬滅。所得溶液用 DCM (3 × 10 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0515】 **實例 40a**：(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H),

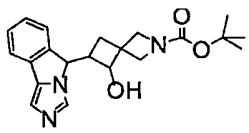
3.40 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (p, J = 7.1 Hz, 3H), 2.36 (dd, J = 9.3, 8.1 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0516】 **實例 40b**：(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (p, J = 7.2 Hz, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0517】 **實例 40c**：(3*R*,4*R*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0518】 **實例 40d**：(3*S*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 2.94 (td, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例 41：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯



【0519】 實例 41a-h 均係使用關於製備實例 1 a-h 之反應條件合成，其中試劑環丁酮經 5-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯取代。每一

實例為絕對構形未測定之單一立體異構體。

【0520】 **實例 41a**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 – 3.97 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.05 (dq, J = 17.0, 8.7 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)；tR = 1.4 min (Chiralcel OX (150 × 30 mm, 5 μM)含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0521】 **實例 41b (實例 41a 之對映異構體)**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；tR = 2.00 min。(Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0522】 **實例 41c**:7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 – 7.82 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (tdd, J = 7.4, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.56 (m, 2H), 2.60 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)；tR = 1.56 min。(Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0523】 **實例 41d**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.23 (dqd, J = 11.5, 8.3, 4.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)；tR = 1.18 min。(Chiralpak AD (250 × 30 mm, 5μm, 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0524】 **實例 41e (實例 41c 之對映異構體)**：7-羥基-6-(5H-咪唑并

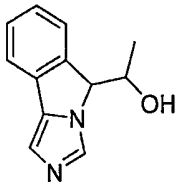
[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；tR = 1.15min. (Chiralcel OX (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0525】 **實例 41f (實例 41d 之對映異構體)**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；tR = 0.89 min (Chiralcel OX (250 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

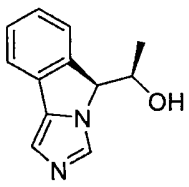
【0526】 **實例 41g**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.14 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)；tR = 0.87 min。Chiralpak IC (150 × 21.1 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0527】 **實例 41h (實例 41g 之對映異構體)**：7-羥基-6-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 368 $[M+H]^+$；tR = 1.13 min。Chiralpak AD (150 × 30 mm, 5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)

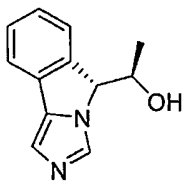
實例 42：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1-醇。



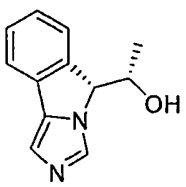
【0528】 (42%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 201.44 $[M+H]^+$。立體異構體係藉由對掌性 SFC 分離。



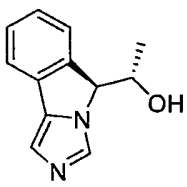
42a



42b



42c



42d

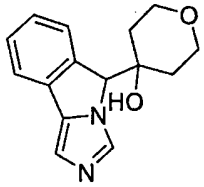
【0529】 **實例 42a**:(R)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 201.1 $[M+H]^+$。1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.52 (m, 1H), 7.8 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.38 (tdd, J = 6.3, 3.6, 2.6 Hz, 1H), 0.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0530】 **實例 42b**:(R)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 201.1 $[M+H]^+$。1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 4.00 – 4.16 (m, 1H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.43 (m, 1H), 7.55 – 7.67 (m, 2H), 7.87 (s, 1H)。

【0531】 **實例 42c**:(S)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 201.1 $[M+H]^+$。1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz)：與 **42a** 相同

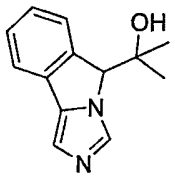
【0532】 **實例 42d**:(S)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 201.2 $[M+H]^+$。1H NMR(DMSO-d6, 500 MHz)：與 **42b** 相同

實例 43：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。



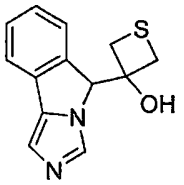
【0533】 (57%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 257.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.76 – 3.95 (m, 2H), 3.51 – 3.72 (m, 2H), 3.31 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 2.15 (ddd, J = 13.0, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.05 – 1.28 (m, 1H), 0.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。

實例 44：2-(*5H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)丙-2-醇



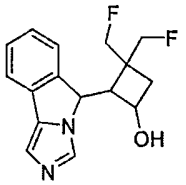
【0534】 在-40℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(200 mg，1.28 mmol)於無水 THF (3 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(2.2 M 之環己烷溶液，0.58 mL，1.28 mmol)且攪拌 1 小時。添加無水丙酮(0.18 mL，2.56 mmol)且使反應物緩慢升溫至室溫。2 小時後，用飽和 NH_4Cl 溶液(5 mL)淬滅反應。混合物用 DCM (3 × 10 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，得到粗品 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-2-醇，藉由 CombiFlash 進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 215 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

實例 45：3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)硫雜環丁-3-醇



步驟 1：

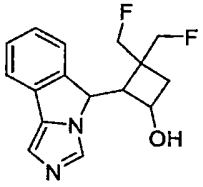
3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)硫雜環丁-3-醇



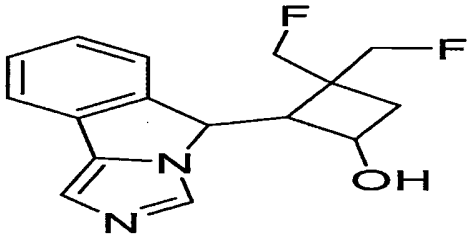
【0535】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(200 mg，1.28 mmol，1.000 當量)於無水 THF (3 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(0.57 mL，1.41 mmol，1.200 當量)且攪拌 1 小時。將硫雜環丁-3-酮(94 mg，0.70 mmol，1.5 當量)溶解於無水 THF (3 mL)中且將溶液逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。在室溫下保持反應隔夜且用飽和 NH_4Cl 溶液(5 mL)淬滅。混合物用 DCM (3 × 10 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 96:4 溶離。分離出呈褐色固體狀之所需產物。

【0536】 **實例 45**：3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)硫雜環丁-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 245 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.29 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H)。

實例 46：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇。



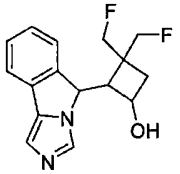
【0537】 (45%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 255.3$[M+H]^+$。立體異構體係藉由對掌性 SFC 分離。



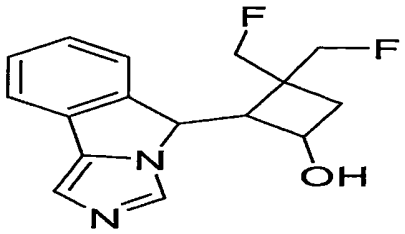
【0538】 **實例 46a**：(R)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇。^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 1.68 (dt, J = 39.3, 11.9 Hz, 5H), 1.34 – 1.53 (m, 2H), 0.89 – 1.06 (m, 2H), 0.81 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H)

【0539】 **實例 46b**：(S)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **46b** 相同

實例 47：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。



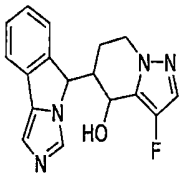
【0540】 (39%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 227.5 $[M+H]^+$。立體異構體係藉由對掌性 SFC 分離。



【0541】 **實例 47a**：(R)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 7.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 – 7.36 (m, 1H), 2.87 (br s, H), 5.22 (s, 1H), 2.57 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.28 (p, J = 8.7, 8.2 Hz, 1H), 1.78 – 2.04 (m, 3H), 1.27 – 1.44 (m, 1H)

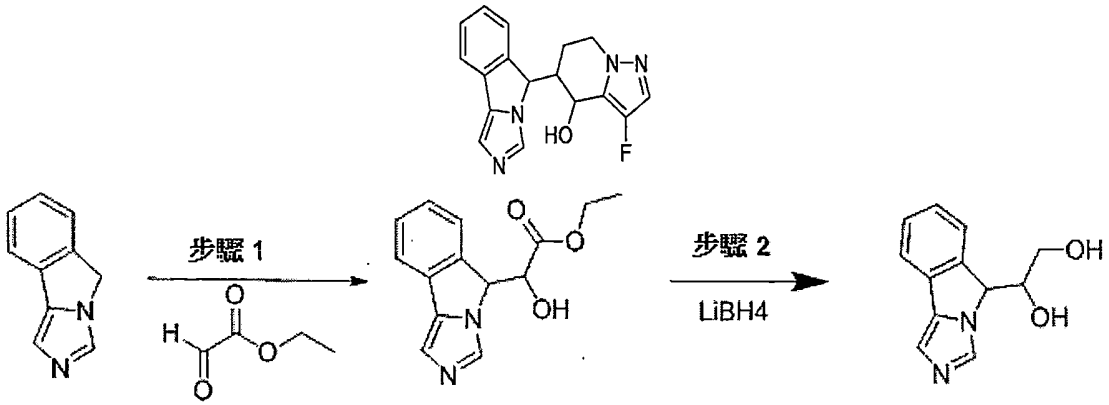
【0542】 **實例 47b**：(S)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **47a** 相同。

實例 48：3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氧雜環丁-3-醇。



【0543】 (61%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 229.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.71 (d, J =7 .1 Hz, 1H), 4.60 (d, J =7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。

實例 49：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇。



步驟 1：

【0544】 將 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(1.0 g，6.4 mmol)於 50 mL THF

中之溶液冷卻至-78℃並裝入2.5 M正丁基鋰之庚烷溶液(2.6 mL，6.4 mmol)。在-78℃下攪拌 30 分鐘之後，向該溶液中裝入含 50%乙醛酸乙酯之甲苯(3.3 g，16 mmol)且使其升溫至-45℃且在-45℃下攪拌一小時。溶液接著用 300 mL EtOAc 及 100 mL 飽和氯化銨稀釋。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到呈粗殘餘物之 2-羥基-2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)乙酸乙酯(1.5 g，5.8 mmol，90%產率)。LCMS (ESI, m/z): 259.1 (M+H)。

步驟 2：

【0545】 將來自步驟 1 的呈粗殘餘物之 2-羥基-2-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)乙酸乙酯(500 mg，1.9 mmol)溶解於 8 mL 乙醇中並冷卻至 0℃。接著向混合物中裝入預先溶解於 10 mL 乙醇中之硼氫化鋰(1.7 g，3.9 mmol)且使其升溫至室溫。在室溫下 2 小時後，向溶液中裝入 4 mL 1 M 氯化銨。混合物接著藉由反相 HPLC 純化，得到呈 4 種非對映異構體之混合物之形式的 1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇(100 mg，23%產率)。混合物接著在所述條件下藉由對掌性超臨界流體層析法分離，得到該 4 種非對映異構體，即實例 49 a-d。每一實例為絕對構形未知之單一非對映異構體。

【0546】 **實例 49a**：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇(3 mg，3%產率)。LCMS (ESI, m/z): 217.1 [M+H]+；無 NMR；tR = 0.82 min (Chiralpak IC (150 × 21.1mm,5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

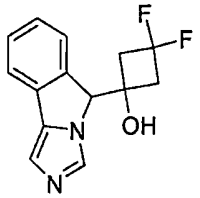
【0547】 **實例 49b**：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇(3 mg，3%產率)。LCMS (ESI, m/z): 217.1 [M+H]+；無 NMR；tR = 1.03 min (Chiralpak IC (150 × 21.1mm,5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

【0548】 **實例 49c**：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇(7 mg，7%產率)。LCMS (ESI, m/z): 217.1 [M+H]+。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (p, J = 5.2 Hz, 1H)。tR = 1.03 min (Chiralpak OX (150 × 21.1mm,5μm), 含 0.1%NH4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

【0549】 **實例 49d**：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)乙-1,2-二醇(5mg，

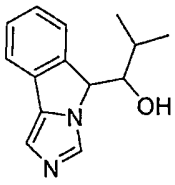
5%產率)。LCMS (ESI, m/z): 217.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 13.4, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.38 (tdd, J = 7.6, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.22 – 3.06 (m, 2H)。tR = 1.38 min (Chiralpak IC (150 × 21.1mm,5μm), 含 0.1%NH_4OH 之乙醇, 1.5 ml/min)。

實例 50：3,3-二氟-1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

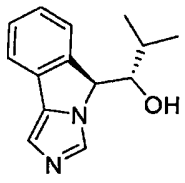


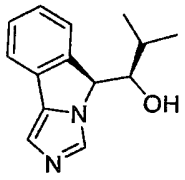
【0550】 向在-78℃下攪拌之 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(190 mg，1.22 mmol)於無水 THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加 n-BuLi 溶液(2.5M 之己烷溶液，0.535 mL，1.34 mmol)且攪拌 1 小時。將 3,3-二氟環丁-1-酮(193.55 mg，1.82 mmol)於無水 THF (1 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中且在-78℃下攪拌 90 min。使反應混合物升溫至室溫，攪拌 2 小時，且用飽和 NH_4Cl 溶液(10 mL)淬滅。有機層先用 EtOAc (10 mL)萃取，接著用 DCM (10 mL)萃取且最後用含 5% CF_3CH_2OH 之 DCM (10 mL)萃取。彙集有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥且藉由 CombiFlash 純化，得到呈褐色粉末狀之 3,3-二氟-1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (ddt, *J* = 12.0, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H)。

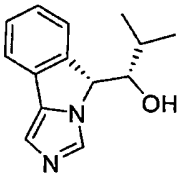
實例 51：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。

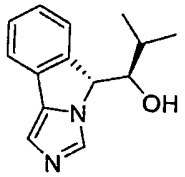


【0551】 (25%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 229.4 $[M+H]^+$。立體異構體係藉由對掌性 SFC 分離。


51a


51b


51c


51d

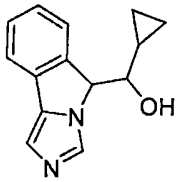
【0552】 **實例 51a**：(S)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.82 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0553】 **實例 51b**：(R)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.81 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.67 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

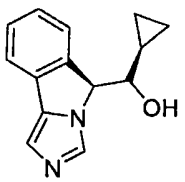
【0554】 **實例 51c**：(S)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **51b** 相同。

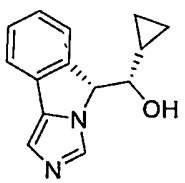
【0555】 **實例 51d**：(R)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **51a** 相同。

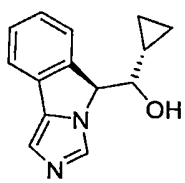
實例 52：環丙基(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇。

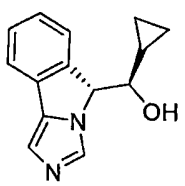


【0556】 (58%)產率；根據通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 227.4 $[M+H]^+$。立體異構體係藉由對掌性 SFC 分離。


52a


52b


52c


52d

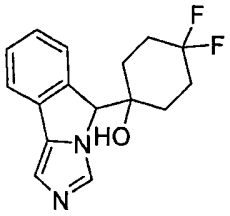
【0557】 **實例 52a**：(S)-環丙基((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) -0.16 – -0.06 (m, 1H), -0.04 – 0.07 (m, 1H), 0.16 (dddd, J = 9.2, 7.9, 5.6, 1.7 Hz, 2H), 0.26 – 0.39 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 15.1, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 0.6 Hz, 1H)

【0558】 **實例 52b**：(S)-環丙基((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **52a** 相同。

【0559】 **實例 52c**：(R)-環丙基((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.06 – 0.13 (m, 1H), 0.26 – 0.41 (m, 3H), 0.84 (qt, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.32 – 3.38 (m, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.64 (m, 1H), 7.87 (t, J = 0.6 Hz, 1H)。

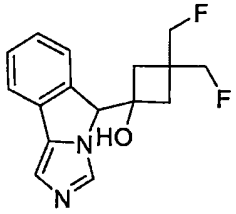
【0560】 **實例 52d**：(R)-環丙基((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **52d** 相同。

實例 53：4,4-二氟-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇



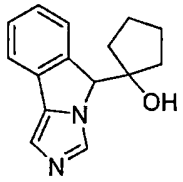
【0561】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(400 mg，2.56 mmol，1.0 當量)於無水 THF (20 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.54 mL，3.84 mmol，2.5 M 己烷溶液，1.5 當量)。在-78℃下攪拌 1.5 小時之後，添加 4,4-二氟環己-1-酮之混合物(550 mg，4.1 mmol，1.6 當量)且使反應物經 2 小時時間升溫至室溫。藉由添加 NH_4Cl (5 mL)飽和水溶液淬滅反應且用水(20 mL)稀釋，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥。產物藉由 CombiFlash 純化，得到呈米色固體狀之 4,4-二氟-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$

實例 54：3,3-雙(氟甲基)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



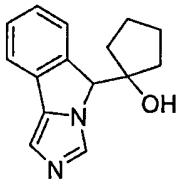
【0562】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(100 mg，0.64 mmol，1.0 當量)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (0.38 mL，0.96 mmol，2.5 M 己烷溶液，1.5 當量)。在-78℃下攪拌 1.5 小時之後，添加 3,3-雙(氟甲基)環丁-1-酮之混合物(137 mg，1.02 mmol，1.6 當量)且使反應物經 2 小時時間升溫至室溫。藉由添加飽和水溶液 NH_4Cl (2 mL)淬滅反應且用水(10 mL)稀釋，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥。產物藉由 CombiFlash 純化，得到呈米色固體狀之 3,3-雙(氟甲基)-1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$

實例 55：1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



步驟 1：

1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇



【0563】 在-78℃下向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(300 mg，1.92 mmol，1.000 當量)於無水 THF (10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(0.92 mL，2.30 mmol，1.200 當量)且攪拌 1 小時。將環戊酮(0.26 mL，2.9 mmol，1.500 當量)逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。再在室溫下保持反應 2 小時，且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅。混合物用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經 Na2SO4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。分離出呈淺褐色固

體狀之所需產物。

【0564】 **實例 55**：1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環戊-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 241 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.13 (m, 1H), 5.30 – 5.34 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.60 – 1.80 (m, 4H), 1.35 – 1.51 (m, 4H)。

實例 56：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

【0565】 實例 56a-h 均係使用關於製備實例 1 a-h 之反應條件合成，其中試劑環丁酮經 6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮取代。每一實例為絕對構形未測定之單一非對映異構體。56a、56c、56d 及 56e 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定，而其他立體異構體係任意指定。

(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

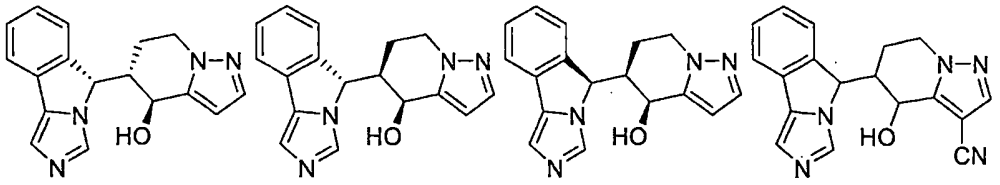
(4S,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

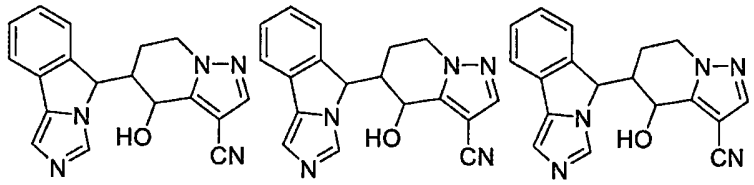
(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5S)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇





【0566】 **實例 56a**：(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 – 1.16 (m, 2H), 2.51 – 2.59 (m,1H), 3.73 – 3.84 (m, 1H), 3.93 – 4.01 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*= 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.38 –7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz,1H), 7.98 (s, 1H)。

【0567】 **實例 56b**：(4S,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.28 (qd, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.38 (m, 1H), 3.80 – 3.91 (m, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 12.7, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (s,1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2H),7.62 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)。

【0568】 **實例 56c**：(4S,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.86 (qd, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.66 (m, 1H), 3.77 (td, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 12.8, 5.8, 2.0Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (s,1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H)。

【0569】 **實例 56d**：(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 – 1.16 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H),

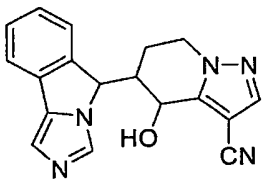
3.78 (td, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 3.90 – 4.00 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)。

【0570】 **實例 56e**：(4R,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H),1.77 – 1.95 (m, 1H), 2.57 – 2.70 (m, 1H), 3.76 (td, *J* = 12.2,4.7 Hz, 1H), 3.99 – 4.12 (m, 1H), 5.15 – 5.26 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.8, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.35 –7.46 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 19.0, 7.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)。

【0571】 **實例 56f**：(4R,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 (s, 1H), 1.11 – 1.30 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.10 – 6.24 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23– 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H),7.94 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H)。

【0572】 **實例 56g**：(4R,5S)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.28 (tt, *J*= 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.39 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 12.3, 4.8 Hz,1H), 4.16 (ddd, *J* = 12.7, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H),7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.42 (m, 2H), 7.62 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)。

實例 057：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇



(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

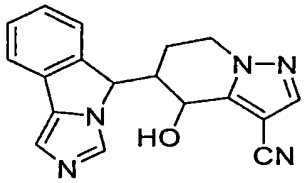
(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

步驟 1：

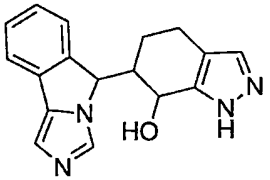
(E)-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-酮



【0573】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 537.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

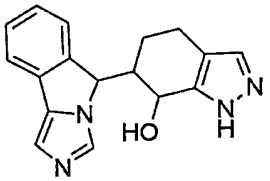
2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-酮



【0574】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇



【0575】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

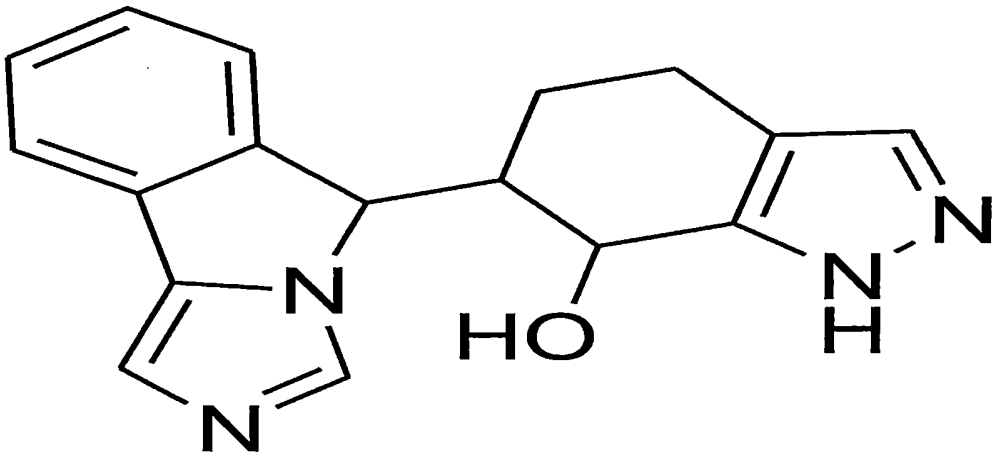
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇



【0576】 **實例 057a**：(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.5, 9.6, 8.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.7, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H)。

【0577】 **實例 057b**：(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.70 (dq, *J* = 9.3, 5.1, 4.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.67

– 2.57 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H)。

【0578】 **實例 057c**：(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.60 (dddd, *J* = 19.9, 11.6, 8.2, 3.4 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 3.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 1H)。

【0579】 **實例 057d**：(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.30 (t, *J*= 10.4 Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.84 (td, *J* = 8.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.61 – 1.55 (m, 2H)。

【0580】 **實例 057e**：(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.76 (ddd, *J* = 12.8, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 18.6, 10.4, 4.4 Hz, 3H)。

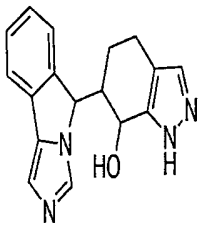
【0581】 **實例 057f**：(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz,

1H), 3.89 (dt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (dt, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.5, 9.5, 8.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 13.6, 10.3, 3.9 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 4.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H)。

【0582】 **實例 057g**：(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H)。

【0583】 **實例 057h**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (td, *J* = 10.9, 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H)。

實例 058：2-(4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈



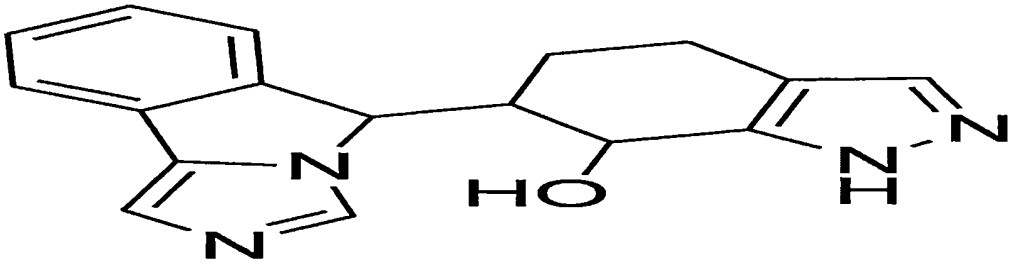
步驟 1：

2-((3*S*,4*R*)-4-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3*R*,4*S*)-4-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3*R*,4*S*)-4-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈

2-((3*S*,4*R*)-4-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈



【0584】 向 3-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-4-醇及 4-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(2.8 g，5.48 mmol)及 TEA (1.4 mL，16.46 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 2-氯乙腈(0.42 mL，6.58 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 6 h。所得溶液用水稀釋。所得溶液用 DCM 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物係在以下條件下藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱：CHIRALPAK-AD-H-SL002，20×250mm；移動相 A：Hex (0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 22 min 內 30 B 至 30 B；偵測器，uv 254/220 nm；

2. 管柱：CHIRALPAK IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex (0.1%DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 20 min 內 35 B 至 35 B；偵測器，uv 254/220 nm。

【0585】 所有異構體 058a-d 之絕對構形係任意指定。

【0586】 **實例 058b**：呈白色固體狀之 2-((3*S*,4*R*)-4-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(249.8 mg，25%)。LCMS (ESI, m/z): 295.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.66(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 5.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.83(m, 1H), 3.52-3.39(m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.46-2.05(m, 4H), 1.83-1.65(m, 1H), 1.48-1.41(m, 1H)。tR = 1.156 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30, 1.0ml/min)。058a 與 058b 為對映異構體。

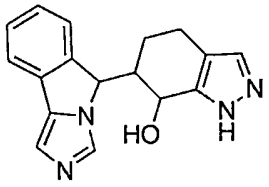
【0587】 **實例 058b**：呈白色固體狀之 2-((3*R*,4S)-4-羥基-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(241 mg，24%)。LCMS (ESI, m/z):

295.2 $[M+H]^+$。tR = 2.086 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30, 1.0ml/min)。058a 與 058b 為對映異構體。

【0588】 **實例 058c**：呈白色固體狀之 2-((3*R*,4*S*)-4-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(61.9 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94(s, 1H), 7.62(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.29(m, 2H), 7.16(s, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.88-3.79(m, 1H), 3.49-3.32(m, 2H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.22-1.87(m, 3H), 1.76-1.67(m, 1H), 1.55-1.48(m, 1H)。tR = 4.384 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA): IPA = 70:30, 1.0ml/min)。058c 與 058d 為對映異構體。

【0589】 **實例 058d**：呈白色固體狀之 2-((3*R*,4*S*)-4-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙腈(52.4 mg，5%)。LCMS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H]^+$。tR = 6.297 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA): IPA = 70:30, 1.0ml/min)。058c 與 058d 為對映異構體。

實例 059：6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇



(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

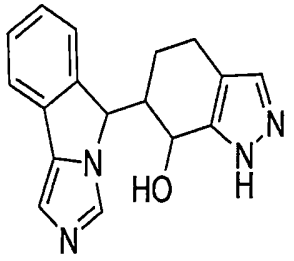
(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

步驟 1：

(*E*)-3-甲基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6-二氫-7*H*-環

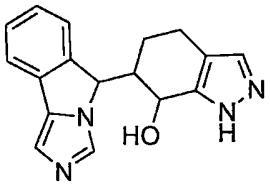
戊并[*c*]吡啶-7-酮



【0590】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.0 g，4.82 mmol)及 3-甲基-5,6-二氫-7*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-酮(780 mg，5.31 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中逐滴添加哌啶(0.52 mL，5.31 mmol)。混合物在 80℃下再攪拌 3 小時。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 EtOAc:Hex = 70: 30 溶離。LCMS (ESI, m/z): 544.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-5,6-二氫-7*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-酮



【0591】 在 90℃下，將(*E*)-3-甲基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6-二氫-7*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-酮(1.46 g，2.69 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (20 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含 5%三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 進行純化。產物用 DCM:MeOH = 96:4 溶離。LCMS (ESI, m/z): 302.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

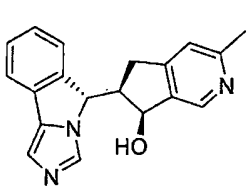
(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

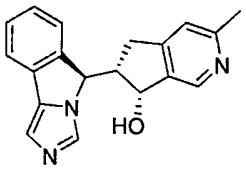
(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊

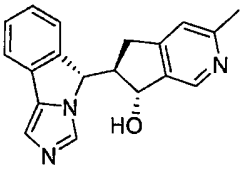
并[*c*]吡啶-7-醇

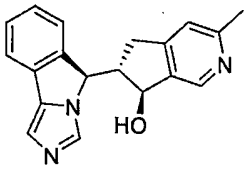
(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇


059a


059b


059c


059d

【0592】 在 0℃下，向 6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-5,6-二氫-7*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-酮(0.636 g，2.11 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (160 mg，4.22 mmol)且該溶液在 0℃下再攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用含 5%三氟乙醇之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 90:10 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0593】 **實例 059a**：(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 1H)。

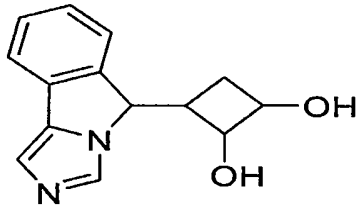
【0594】 **實例 059b**：(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.41 (d,

J = 5.6 Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H)。

【0595】 **實例 059c**：(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.70 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.9, 8.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

【0596】 **實例 059d**：(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.7, 7.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

實例 60：5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-

甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

步驟 1：

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

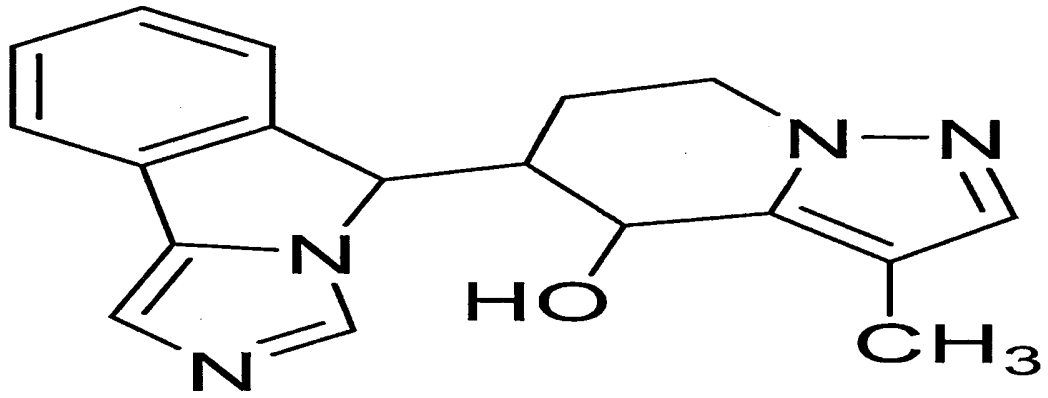
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0597】 向 5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(400mg，1.22mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(488 mg，12.22 mmol)及過氧化氫(0.367 mL，12.22 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。移除溶劑且粗產物用含 5% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM 萃取。合併之有機層用水、

鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到標題化合物，其藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。異構體 60c、60e 及 60f 之絕對構形藉由 X 射線結晶法測定。其餘異構體之構形係任意地指定。

【0598】 **實例 60a**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.39 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 2.90 - 2,81 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)。

【0599】 **實例 60b**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.76 -2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (s, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)。

【0600】 **實例 60c**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。

【0601】 **實例 60d**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.39 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 2.90 -

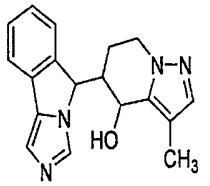
2,81 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)。

【0602】 **實例 60e**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

【0603】 LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。

【0604】 **實例 60f**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H)。

實例 61：3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇



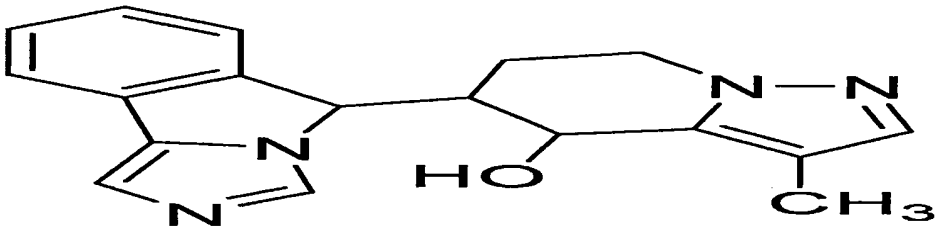
(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【0605】 標題化合物係藉由與實例 35 相同之方法合成。



【0606】 異構體之構形係任意指定。

【0607】 **實例 61a**：(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 11.1, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 14.3, 11.7, 6.3 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H)。61a 與 61d 為對映異構體。

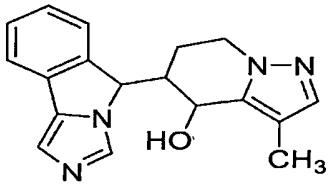
【0608】 **實例 61b**：(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 10.8, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 14.2, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。61b 與 61c 為對映異構體。

【0609】 **實例 61c**：(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (tt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 11.6, 10.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 10.8, 4.4, 1.8 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 14.2, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。61b 與 61c 為對映異構體。

【0610】 **實例 61d**：(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz,

氯仿-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 11.1, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 14.3, 11.8, 6.3 Hz, 1H), 1.61-1.58 (m, 4H)。61a 與 61d 為對映異構體。

實例 62：5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈



(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

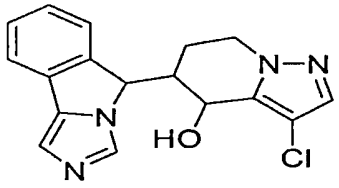
(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

步驟 1：

6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈



【0611】 向 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(2 g，4.83 mmol)及5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(1.24 g，7.24 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(21%之乙醇溶液 2.7 mL，7.24 mmol)。使該溶液回流。6 h後，TLC 指示反應完成。將乙酸(7 mL)添加至反應混合物中且使其回流 2小時。在旋轉蒸發器上蒸發甲醇及乙酸且粗品溶解於水中，一次性添加固體碳酸鈉以中和殘留乙酸。粗品接著使用 DCM (2 × 30 mL)萃取，使其經 Combi-Flash 進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 326.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

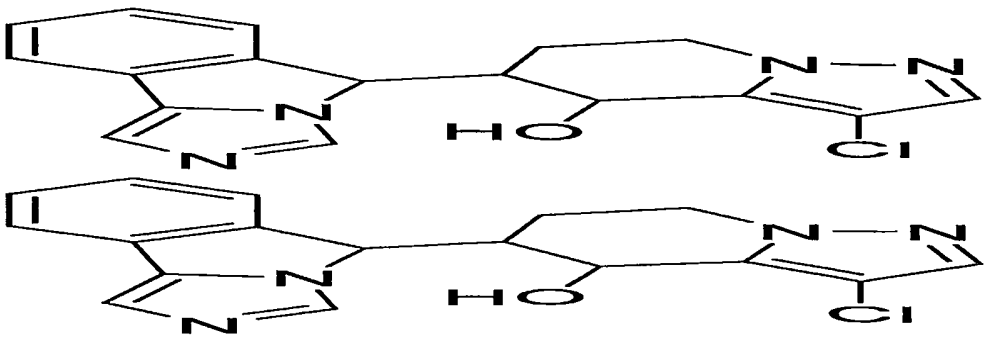
(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

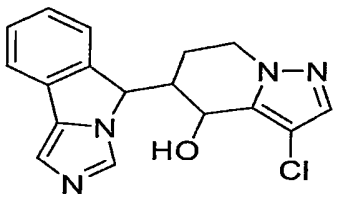
(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈





【0612】 將 6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(1.6g mL，4.62 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液冷卻至 0℃。添加硼氫化鈉(0.524g，13.85 mmol)且將反應混合物自冰浴移開。使反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。使用飽和 NH_4Cl 溶液(15 mL)淬滅反應。粗品使用含 5% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM 萃取，將其裝入 Combi-Flash 上且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 7 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0613】 **實例 62a**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

【0614】 LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.22 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H)。

【0615】 **實例 62b**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

【0616】 LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 2H)。

【0617】 **實例 62c**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H),

7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H)。

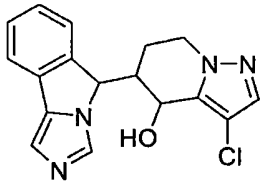
【0618】 **實例 62d**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H)。

【0619】 **實例 62e**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 未報告。

【0620】 **實例 62f**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR 未報告。

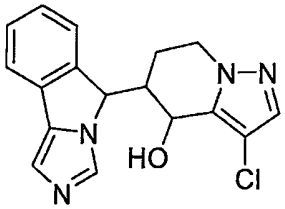
【0621】 **實例 62g**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 2H)。

實例 063：7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇



步驟 1：

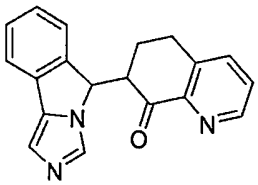
(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮



【0622】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及 6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(888 mg，9.05 mmol)於 EtOH (20 mL)中之溶液中逐滴添加乙醇鈉之乙醇溶液(2.25 mL，6.03 mmol)。混合物在 90℃下再攪拌 1 h。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 DCM:MeOH = 97: 3 溶離。

步驟 2：

7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮



【0623】 在 90℃下，將(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(3.28 g，6.03 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (20 mL)中攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由 CombiFlash 純化。LCMS (ESI, m/z): 302.2 $[M+H]^+$。

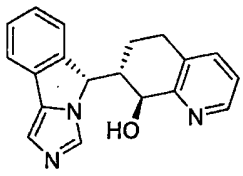
步驟 3：

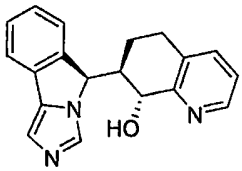
(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

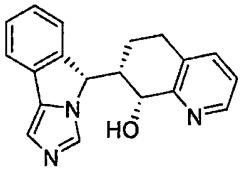
(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

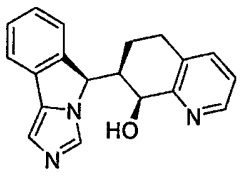
(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇


063a


063b


063c


063d

【0624】 在 0℃下，向(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(0.703 g，2.33 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (265 mg，7.0 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0625】 **實例 063a**：(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.47 (ddt, *J* = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 1H)。

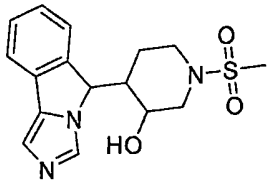
【0626】 **實例 063b**：(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52 – 8.47 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.68 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 1H)。

【0627】 **實例 063c**：(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.47 – 8.42 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H),

7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.61 (s, 1H)。

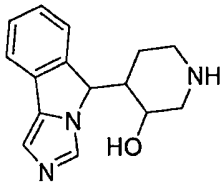
【0628】 **實例 063d**：(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.44 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (s, 1H)。

實例 064 及 065：4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇



步驟 1：

4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



【0629】 向 3-羥基-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg·0.28 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加氯化氫(1 mL)。所得溶液在室溫下攪拌 4 h。在真空下濃縮混合物。由此得到 50 mg (70%)呈黃色油狀之 4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 256.0 $[M+H]^+$。

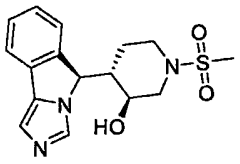
步驟 2：

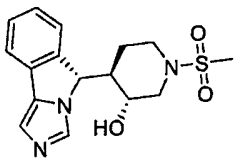
(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

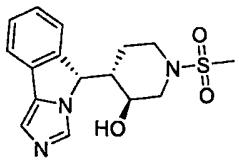
(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

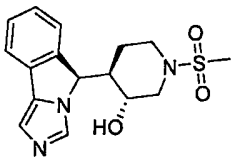
(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇


064a


064b


065a


065b

【0630】 向 4-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(50 mg，0.20 mmol)及 TEA (1 g，9.88 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(100 mg，0.873 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 3 h。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離。所有異構體 064a-b 及 065a-b 之絕對構形係任意指定。

【0631】 **實例 064a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(9.9 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.51 (dd, *J* = 9.6 Hz, 2.4Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68-2.57(m, 2H), 2.23 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 0.98 (dd, *J* = 13.6 Hz, 3.2 Hz, 1H)。0.68-0.64(m, 1H)。tR = 1.573 min (CHIRALCEL PAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。064a 與 064b 為對映異構體。

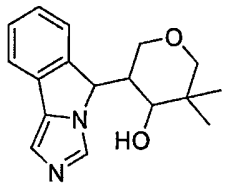
【0632】 **實例 064b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(16.2 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。tR = 2.048 min (CHIRALCEL PAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。064a 與 064b 為對映異構體。

【0633】 **實例 065a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(4.4 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 9.6 Hz, 2.4Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 4.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H)。2.20(dd, *J* = 10.4 Hz, 2.0Hz, 1H), 1.91 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H) , 1.88-1.74 (m, 1H)。

tR = 2.268 min (CHIRALCEL PAK IC-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。065a 與 065b 為對映異構體。

【0634】 **實例 065b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(6.7 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。tR = 3.284 min (CHIRALCEL PAK IC-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。065a 與 065b 為對映異構體。

實例 066：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇



(4R,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4R,5S)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4S,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

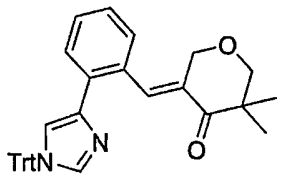
(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4S,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4R,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

步驟 1：

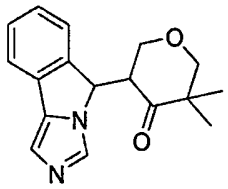
(E)-3,3-二甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)四氫-4H-哌喃-4-酮



【0635】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 524.4 $[M+H]^+$

步驟 2：

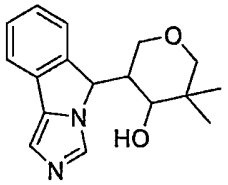
5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-4H-哌喃-4-酮



【0636】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 283.2 $[M+H]^+$

步驟 3：

5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇



【0637】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$。混合物係藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(4R,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4R,5S)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

(4S,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

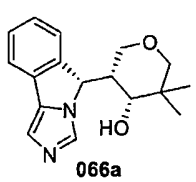
(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

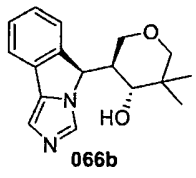
(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃

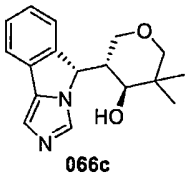
-4-醇

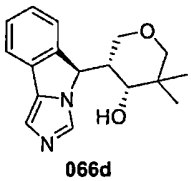
(4S,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

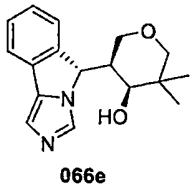
(4R,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

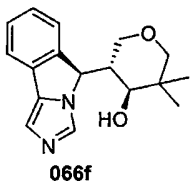

066a

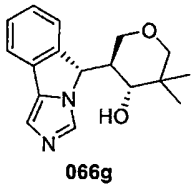

066b


066c


066d


066e


066f


066g

【0638】 **實例 066a**：(4R,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 (ddt, J = 15.1, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0639】 **實例 066b**：(4R,5S)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.29 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

【0640】 **實例 066c**:(4S,5R)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.33 (d,

J = 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.61 (dq, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0641】 **實例 066d**：(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

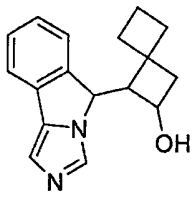
【0642】 **實例 066e**:(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.53 – 5.44 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.61 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.28 (dq, *J* = 8.2, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【0643】 **實例 066f**:(4S,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.61 (ddt, *J* = 11.2, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0644】 **實例 066g**:(4R,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇

【0645】 LCMS (ESI, m/z): 285.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

實例 067：1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇



(1*R*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*R*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*S*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*S*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*S*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

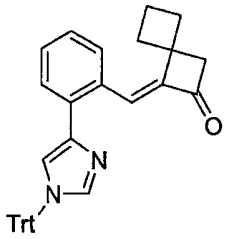
(1*S*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*R*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*R*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

步驟 1：

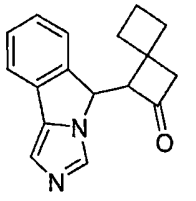
(*E*)-1-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)螺[3.3]庚-2-酮



【0646】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及螺[3.3]庚-2-酮(863 mg，7.84 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中逐滴添加哌啶(0.595 mL，6.03 mmol)。使該溶液回流 2 小時。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 EtOAc:己烷= 25: 75 溶離。LCMS (ESI, m/z): 507.4 $[M+H]^+$。

步驟 2：

1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-酮



【0647】 在 90℃下，將(*E*)-1-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)螺[3.3]庚-2-酮(2.38 g，4.70 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (20 mL)中攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加DCM (20 mL)。收集有機層且水層用DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 進行純化。產物用 DCM:MeOH = 98:2 溶離。LCMS (ESI, m/z): 265.4 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(1*R*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*R*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*S*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

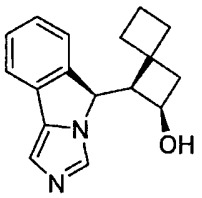
(1*S*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*S*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

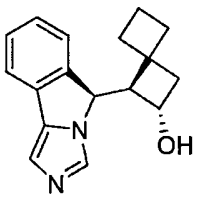
(1*S*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

(1*R*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇

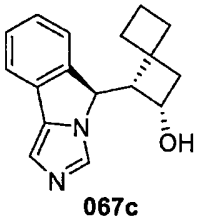
(1*R*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇



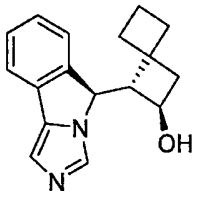
067a



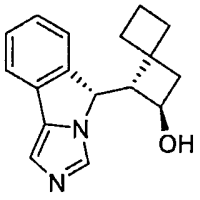
067b



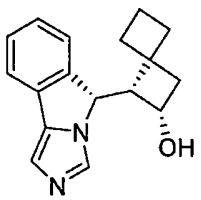
067c



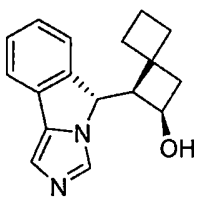
067d



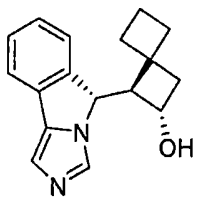
067e



067f



067g



067h

【0648】 在 0℃下，向 1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-酮(1.05 g，3.98 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (301 mg，7.97 mmol)且該溶液在 0℃下再攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用含 5%三氟乙醇之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash

純化且產物用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0649】 **實例 067a**：(1*R*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 1.71 (dd, *J* = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H)。

【0650】 **實例 067b**：(1*R*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 11.7, 7.3, 2.4 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 11.8, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 1H)。

【0651】 **實例 067c**：(1*S*,2*S*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (tt, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 1.75 (tt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 1.65 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H)。

【0652】 **實例 067d**：(1*S*,2*R*)-1-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H),

2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 (dt, *J* = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 4H)。

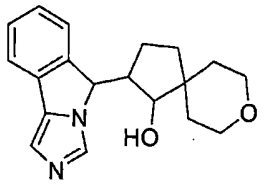
【0653】 **實例 067e**：(1*S*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (tdd, *J* = 7.5, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 11.8, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 1H)。

【0654】 **實例 067f**：(1*S*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* = 4.4, 2.3 Hz, 3H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H)。

【0655】 **實例 067g**：(1*R*,2*R*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (tt, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.19 (ddt, *J* = 9.5, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 9.8, 6.0, 3.4 Hz, 2H), 1.65 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H)。

【0656】 **實例 067h**：(1*R*,2*S*)-1-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[3.3]庚-2-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 4H)。

實例 068：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇



(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

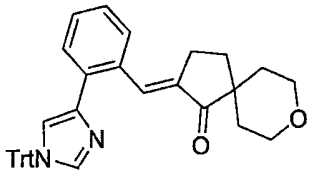
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

步驟 1：

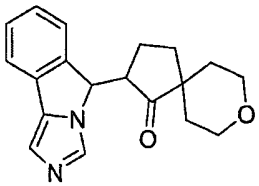
(E)-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-酮



【0657】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 551.6 $[M+H]^+$

步驟 2：

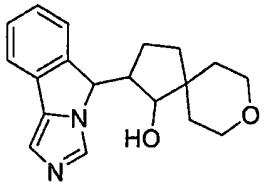
2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-酮



【0658】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 309.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇



【0659】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

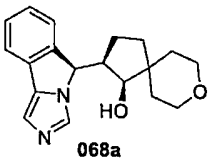
(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

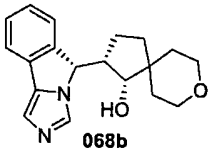
(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

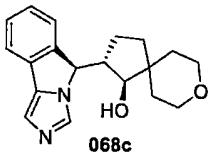
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

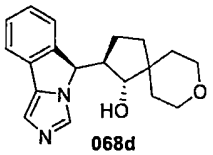
(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

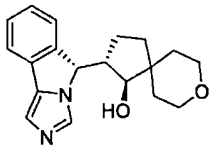
(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

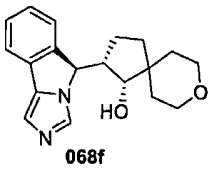

068a

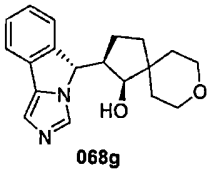

068b

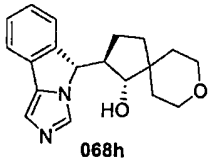

068c


068d


068e


068f


068g


068h

【0660】 **實例 068a**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0661】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (ddt, J = 19.2, 11.1, 3.9 Hz, 3H), 3.42 (dtd, J = 16.8, 11.3, 2.5 Hz, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 17.4, 9.4 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 13.1, 9.5, 3.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H),

1.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。

【0662】 **實例 068b**：(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0663】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 3H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 2.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.9, 9.5, 3.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。

【0664】 **實例 068c**：(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0665】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (dtd, J = 15.2, 7.7, 3.8 Hz, 3H), 3.43 (dtd, J = 16.8, 11.4, 2.5 Hz, 3H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 13.0, 9.5, 3.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。

【0666】 **實例 068d**：(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0667】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 0.89 – 0.78

(m, 1H)。

【0668】 **實例 068e**：(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0669】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.27 (tdd, J = 13.9, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 0.98 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 0.84 (dtd, J = 13.2, 9.6, 5.9 Hz, 1H)。

【0670】 **實例 068f**：(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0671】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.24 (qd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dddt, J = 23.1, 13.7, 9.9, 4.5 Hz, 3H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 13.5, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。

【0672】 **實例 068g**：(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

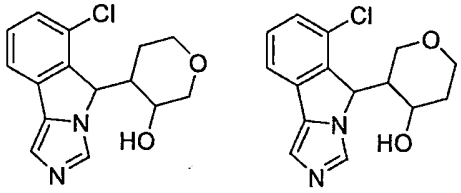
【0673】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.70 (ddd, J = 13.8, 9.9, 3.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 13.5 Hz,

1H), 1.25 (ddd, J = 13.6, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。

【0674】 **實例 068h**：(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氧雜螺[4.5]癸-1-醇

【0675】 LCMS (ESI, m/z): 311.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 13.5, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。

實例 069：4-(6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇及3-(6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇



(*3R,4R*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3S,4S*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3S,4S*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3R,4R*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

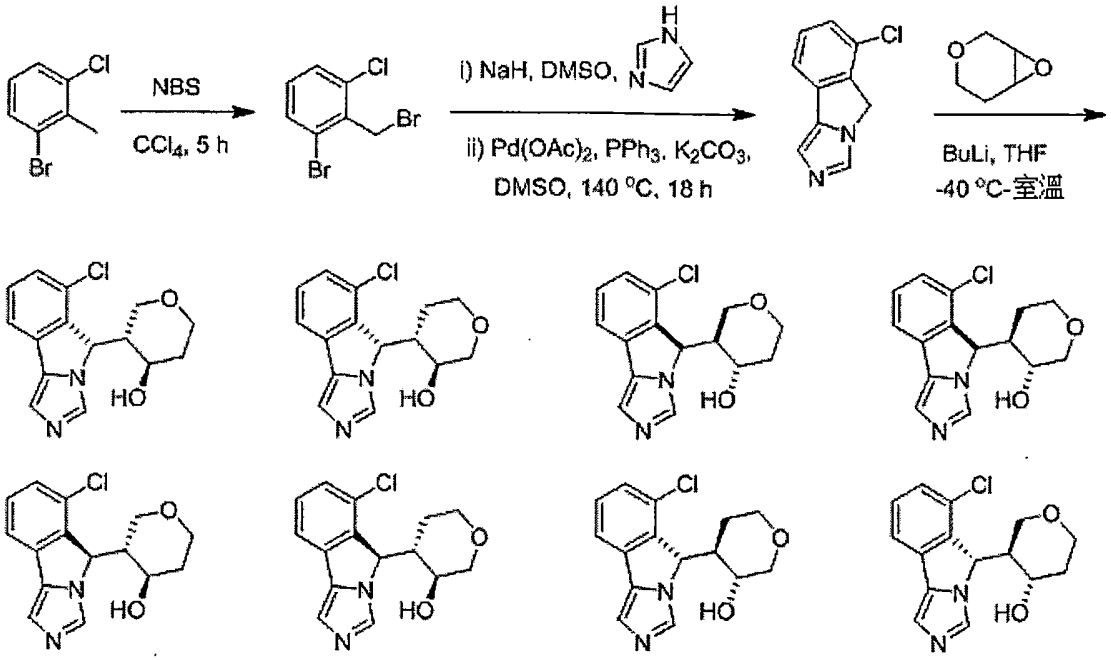
(*3R,4R*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3S,4S*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3R,4R*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

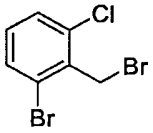
(*3S,4S*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

合成途徑



步驟 1：

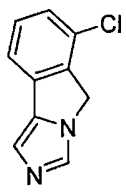
1-溴-2-(溴代甲基)-3-氯苯



【0676】 在 90℃下，向 1-溴-3-氯-2-甲基苯(5 g，24.33 mmol)於四氯甲烷(60 mL)中之溶液中添加 1-溴代吡咯啶-2,5-二酮(2.33 g)，隨後添加過氧化苯甲醯(147 mg)，將混合物加熱至回流，保持 2 h。再添加一份 1-溴代吡咯啶-2,5-二酮(2.0 g)及過氧化苯甲醯(148 mg)且再繼續反應 3 h。在冷卻至室溫後，反應物用二氯甲烷(60 mL)稀釋且有機層用冰冷的 20% $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗品，以原樣用於下一步驟(6.85 g，99%)。^1H NMR(氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

步驟 2：

6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚



【0677】 在室溫下，向 NaH (23.91 mmol)於無水 DSMO (50 mL)中之懸浮液中添加咪唑(1.63 g，23.91 mmol)於 DMSO (10 mL)中之溶液。該懸浮液在室溫下攪拌 2 小時。添加 1-溴-2-(溴代甲基)-3-氯苯(6.8 g，23.91 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液且在室溫下繼續攪拌隔夜。將無水 K_2CO_3 (6.6 g，47.82 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (429.5 mg，1.91 mmol)及 PPh_3 (1.0 g，3.83 mmol)添加至混合物中。用氬氣淨化溶液 5 分鐘且混合物在 130℃下攪拌 18 小時。使溶液冷卻至室溫，用二氯甲烷(50 mL)稀釋且經矽藻土過濾。減壓移除溶劑，得到粗產物，藉由 CombiFlash 純化(2.6 g，57%)。LCMS (ESI, m/z): 191.19 $[M+H]^+$。^1H NMR(氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 5.02 (s, 2H)。

步驟 3：

(*3R,4R*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3S,4S*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3S,4S*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

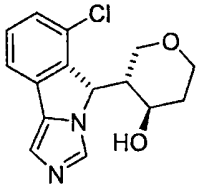
(*3R,4R*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3R,4R*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

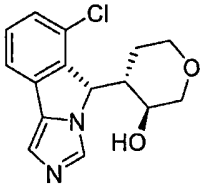
(*3S,4S*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3R,4R*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

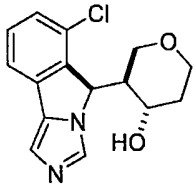
(*3S,4S*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇



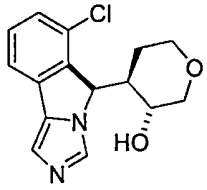
069a



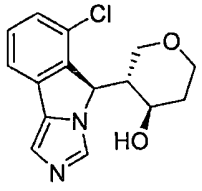
069b



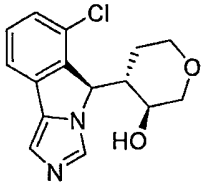
069c



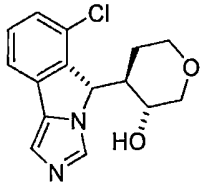
069d



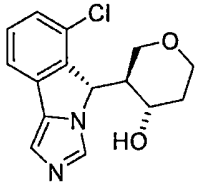
069e



069f



069g



069h

【0678】 在-40℃下，向 6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(1.0 g，5.25 mmol)於無水 THF (25 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.3 mL，5.77 mmol，2.5

M 之己烷溶液)。在-40℃下攪拌 1.5 小時後，添加 3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚烷(577 mg，5.77 mmol)且使反應物經 2 小時時間升溫至室溫並繼續攪拌隔夜(18 小時)。藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應且反應物用水(30 mL)稀釋，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 40 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 CombiFlash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。異構體之構形係任意指定。

【0679】 **實例 069a**：(*3R,4R*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (tt, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (tt, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.92 (ddt, *J* = 12.7, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 1.58 (tdd, *J* = 12.7, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。

【0680】 **實例 069b**：(*3S,4S*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 0.64 (ddd, *J* = 11.6, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 0.35 (qd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H)。

【0681】 **實例 069c**：(*3S,4S*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (tt, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H)。

【0682】 **實例 069d**：(*3R,4R*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 0.68 – 0.60 (m, 1H), 0.35 (qd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H)。

【0683】 **實例 069e**：(*3R,4R*)-3-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.17 (dq, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.62 (qd, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。

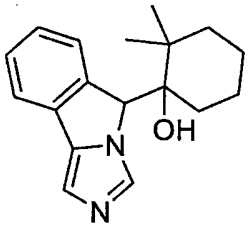
【0684】 **實例 069f**:(*3S,4S*)-4-((*R*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 1H)。

【0685】 **實例 069g**：(*3R,4R*)-4-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 1H)。

【0686】 **實例 069h**：(*3S,4S*)-3-((*S*)-6-氯-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

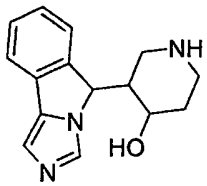
基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (p, J = 5.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.62 (qd, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H)。

實例 070：1-(環丙基磺醯基)-3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇



步驟 1：

3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇



【0687】 標題化合物係藉由與實例 064 相同之方法合成。

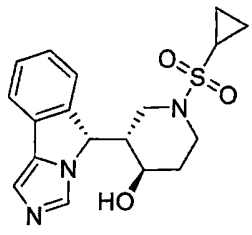
步驟 2：

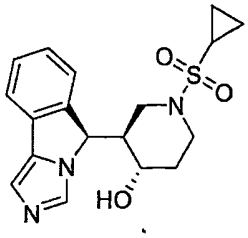
(3*S*,4R)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇

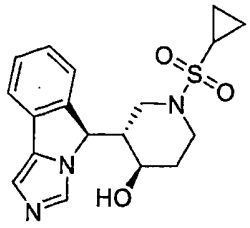
(3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇

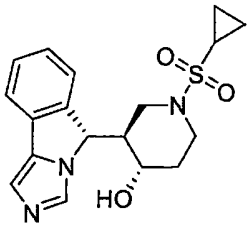
(3*S*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇

(3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇


070a


070b


070c


070d

【0688】 向 3-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-4-醇(100 mg，0.39 mmol)及 TEA (2 g，20.00 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(50 mg，0.37 mmol)。所得溶液攪拌在室溫下 2 h。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離。所有異構體 070a-d 之絕對構形係任意指定。

【0689】 **實例 070a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇(10.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 5.6 Hz,2.8 Hz, 1H), 2.88(t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H)。1.99 (t, J = 12 Hz, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 0.91-0.84(m, 2H), 0.77-0.74 (m, 1H)。tR = 2.056 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。070a 與 070b 為對映異構體。

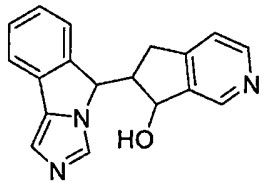
【0690】 **實例 070b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇(11.8 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 360.0 $[M+H]^+$。tR = 3.268 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。070a 與 070b 為對映異構體。

【0691】 **實例 070c**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇(12.0 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 360.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.62-2.49(m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H)。

1.75-1.68 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 0.93-0.79(m, 3H)。tR = 1.740 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。070c 與 070d 為對映異構體。

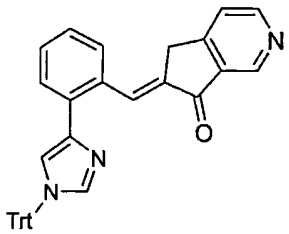
【0692】 **實例 070d**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-4-醇(13.8 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 360.1 $[M+H]^+$。tR = 3.058 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。070c 與 070d 為對映異構體。

實例 071：6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇



步驟 1：

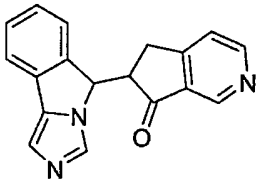
(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6-二氫-7H-環戊并[*c*]吡啶-7-酮



【0693】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 530.6 $[M+H]^+$

步驟 2：

6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6-二氫-7H-環戊并[*c*]吡啶-7-酮



【0694】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 288.3 $[M+H]^+$

步驟 3：

(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

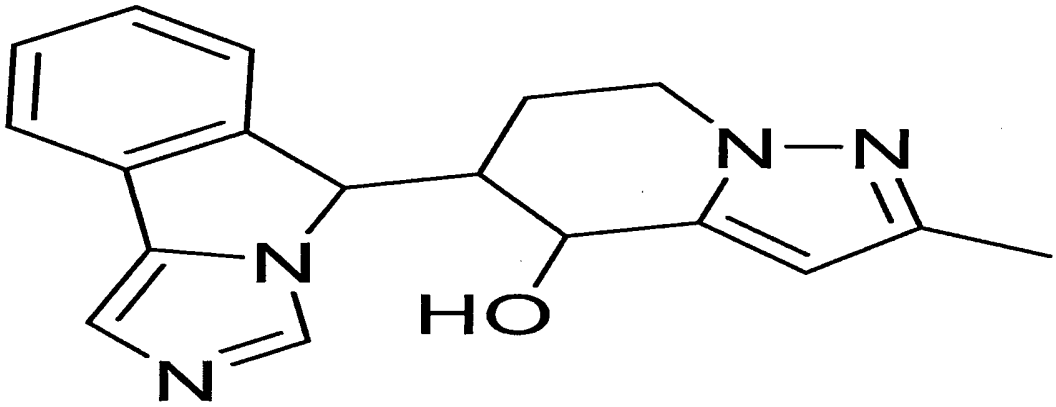
(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-7-醇

(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*S*,7S)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇



【0695】 向 6-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5H,6H,7H-環戊并[*c*]吡啶-7-酮(700 mg，2.44 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (278 mg，7.35 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 0.5 h。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離。所有異構體 071a-f 之絕對構形係任意指定。

【0696】 **實例 071a**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(3.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 3H), 7.53-7.32 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 2H), 5.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 17.3,

8.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 17.2, 5.4 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H)。tR = 3.265 min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm ; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071a 與 071b 為對映異構體。

【0697】 **實例 071b**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(4.2 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。tR = 3.871 min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm ; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071a 與 071b 為對映異構體。

【0698】 **實例 071c**：呈白色固體狀之(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(6.3 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 18.3, 7.7 Hz, 2H), 7.48 – 7.18 (m, 4H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.18 (dd, *J* = 16.6, 7.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.32 (s, 1H)。tR = 3.877 min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm ; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071c 與 071d 為對映異構體。

【0699】 **實例 071d**：呈白色固體狀之(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(3.1 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。tR = 4.877 min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm ; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071c 與 071d 為對映異構體。

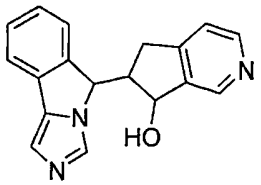
【0700】 **實例 071e**：呈白色固體狀之(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(1.6 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 290.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 3H), 5.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.17 (dd, *J* = 12.6, 7.3 Hz, 2H), 2.83-2.67 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H)。tR = 3.711min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071e 與 071f 為對映異構體。

【0701】 **實例 071f**：呈白色固體狀之(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(1.2 mg，1%)。LCMS (ESI,

m/z): 290.0 $[M+H]^+$。tR = 4.911min (CHIRALCEL PAK AD-3, 0.46×15cm ; 3μm, 100%MeOH(0.1%DEA), 1.0ml/min)。071e 與 071f 為對映異構體。

步驟 4：

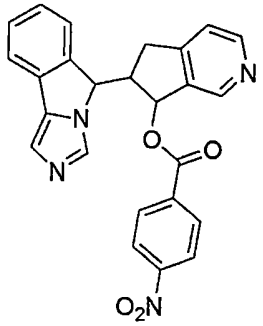
6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇



【0702】 在氮氣下，在-65℃下在乾冰浴中向 6-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5H,6H,7H-環戊并[*c*]吡啶-7-酮(260 mg，0.91 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 L-selectride (6 mL，6.00 mmol，1 mol/L 於 THF 中)。所得溶液在-65℃攪拌 1 h。接著藉由 MeOH (10 mL)淬滅反應。所得溶液用水(20 mL)稀釋。濾出固體且藉由 DCM 洗滌。所得溶液用 DCM(3 × 200 mL)萃取且合併有機層。溶液經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (13:1)溶離進行純化。由此得到 60 mg (23%)呈淺黃色固體狀之 6-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5H,6H,7H-環戊并[c]吡啶-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：

4-硝基苯甲酸 6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-基酯



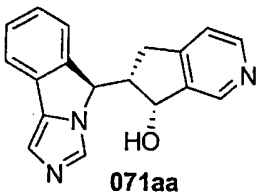
【0703】 向 6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(200 mg，0.69 mmol)、4-硝基苯甲酸(150 mg，0.90 mmol)及偶氮二甲酸二第三丁酯(800 mg，3.47 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加三正丁基膦(0.9 mL，3.60 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 16 h。所得溶液用 DCM (300 mL)稀釋。所得混合物用水(2×50 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥

且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (20:1)溶離進行純化。由此得到 500 mg (粗品)呈褐色固體狀之 4-硝基苯甲酸 6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-基酯。LCMS (ESI, *m/z*): 439.1 $[M+H]^+$。

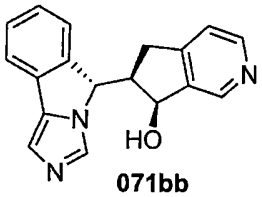
步驟 6：

(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇

(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇



071aa



071bb

【0704】 向 4-硝基苯甲酸 6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-7-基酯(500 mg，1.14 mmol)於 THF (5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(250 mg，10.44 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 30 min。混合物用 DCM (200 mL)稀釋且用水(1 × 20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此粗產物在以下條件下藉由製備型 HPLC 及對掌性製備型 HPLC 純化：

1. 柱，XBridge 製備型 C18 OBD 管柱 19×150mm 5μm；移動相，水(0.05%NH_4OH)：乙腈= 20%-35%；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20.0 mL/min ，得到 50 mg。

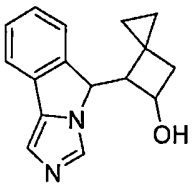
2. 柱：CHIRALPAK IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex—HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 18 min 內 50 B 至 50 B；220/254 nm

【0705】 **實例 071aa**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(1.6 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 290.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.34(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.63(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53(d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.43-7.41 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.00(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.49(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H)。tR = 2.243 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×15cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。071aa 與 071bb 為對映異構體。

【0706】 **實例 071bb**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[*c*]吡啶-7-醇(13.0 mg，1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 290.2 $[M+H]^+$。tR = 3.152 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×15cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。071aa 與 071bb 為對映異構體。

實例 72：4-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇



(4*R*,5*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*R*,5*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*S*,5*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*S*,5*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

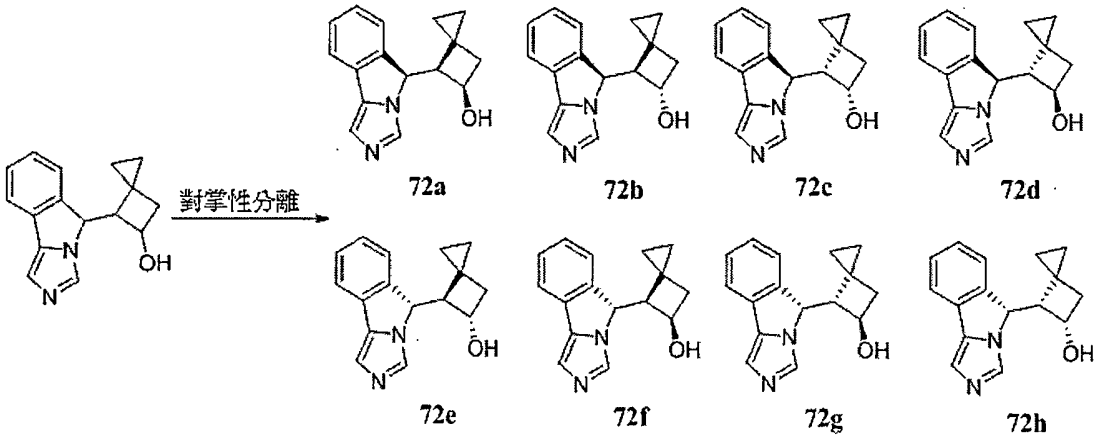
(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*R*,5*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇

【0707】 標題化合物係藉由與實例 67 相同之方法合成。



【0708】 異構體之構形係任意指定。

【0709】 **實例 72a**：(4*R*,5*R*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.77 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 3.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 0.30 (dddd, *J* = 24.2, 10.3, 6.1, 4.3 Hz, 2H), 0.13 (dt, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 1H)。72a 與 72h 為對映異構體。

【0710】 **實例 72b**：(4*R*,5*S*)-4-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.47 (m, 3H)。72b 與 72g 為對映異構體。

【0711】 **實例 72c**：(4*S*,5*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.45 (dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 0.87 – 0.71 (m, 4H)。72c 與 72f 為對映異構體。

【0712】 **實例 72d**：(4*S*,5*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 0.20 (ddd, *J* = 10.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H), -0.03 – -0.10 (m, 1H), -0.40 (ddd, *J* = 9.6, 6.4, 5.0 Hz, 1H), -0.50 (ddd, *J* = 9.7, 6.1, 5.0 Hz, 1H)。72d 與 72e 為對映異構體。

【0713】 **實例 72e**：(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.37 –

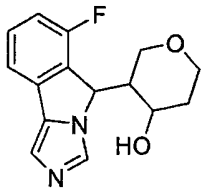
7.31 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.83 (qd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 0.20 (ddd, *J* = 10.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H), -0.07 (dd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 1H), -0.40 (ddd, *J* = 9.7, 6.5, 5.0 Hz, 1H), -0.47 – -0.54 (m, 1H)。72d 與 72e 為對映異構體。

【0714】 **實例 72f**:(4*R*,5*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (tdd, *J* = 7.7, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 0.87 – 0.71 (m, 4H)。72c 與 72f 為對映異構體。

【0715】 **實例 72g**：(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 1H), 0.60 – 0.48 (m, 3H)。72b 與 72g 為對映異構體。

【0716】 **實例 72h**:(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)螺[2.3]己-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 253.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (tt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.66 (tdd, *J* = 7.4, 6.0, 4.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 11.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 0.30 (dddd, *J* = 24.2, 10.4, 6.2, 4.3 Hz, 2H), 0.13 (dt, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 1H)。72a 與 72h 為對映異構體。

實例 73：3-(6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇



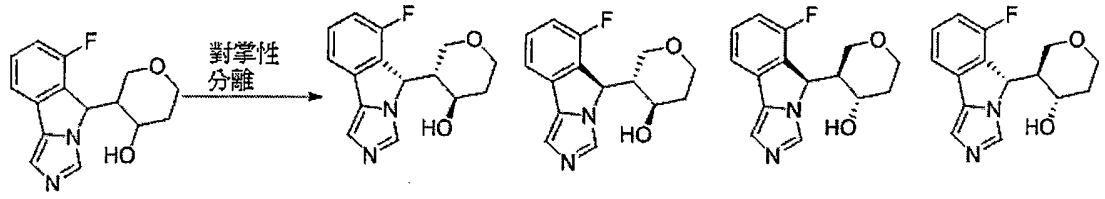
(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【0717】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



73a **73b** **73c** **73d**

【0718】 異構體之構形係任意指定。

【0719】 **實例 73a**：(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.22 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.44 (qd, *J* = 12.2, 4.7 Hz, 1H)。73a 與 73c 為對映異構體。

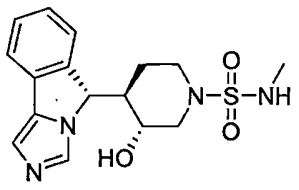
【0720】 **實例 73b**：(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (tt, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 12.1, 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 10.9, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 1H)。73b 與 73d 為對映異構體。

【0721】 **實例 73c**：(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 10.4, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (tt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.22 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.76 (ddd,

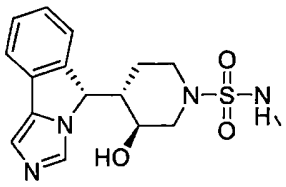
J = 12.8, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 1.44 (qd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H)。73a 與 73c 為對映異構體。

【0722】 **實例 73d**：(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (tt, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.56 (tdd, *J* = 12.6, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。73b 與 73d 為對映異構體。

實例 074：(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺及(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺



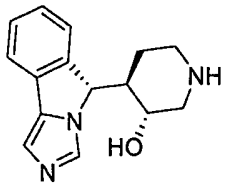
074a



074b

步驟 1：

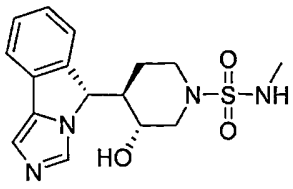
(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



【0723】 標題化合物係藉由與實例 064 相同之方法合成。

步驟 2：

(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺



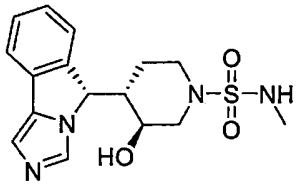
074a

【0724】 在 0℃下，向(3*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]

哌啶-3-醇(81 mg·0.32 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TEA (0.26 mL，1.871 mmol)及N-甲基胺磺醯氯(80 mg，0.617 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌12 h。接著藉由添加水(10 mL)淬滅反應。所得溶液用DCM (3×20 mL)萃取且合併有機層。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物藉由Combi-Flash，用(DCM/MeOH = 10:1)純化。

【0725】 **實例 074a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺(61.9 mg，56%)。LCMS (ESI, m/z): 349.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.6, 1H), 7.51(d, *J*= 7.6, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.06(q, *J*= 7.6, 1H),5.72(d, *J*= 3.3, 2H), 3.81-3.68(m, 2H), 3.30-3.27(m, 1H), 2.51-2.46(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.33-2.26(m, 1H), 0.70-0.64(m, 1H), 0.54-0.40(m, 1H)。

【0726】 (3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺

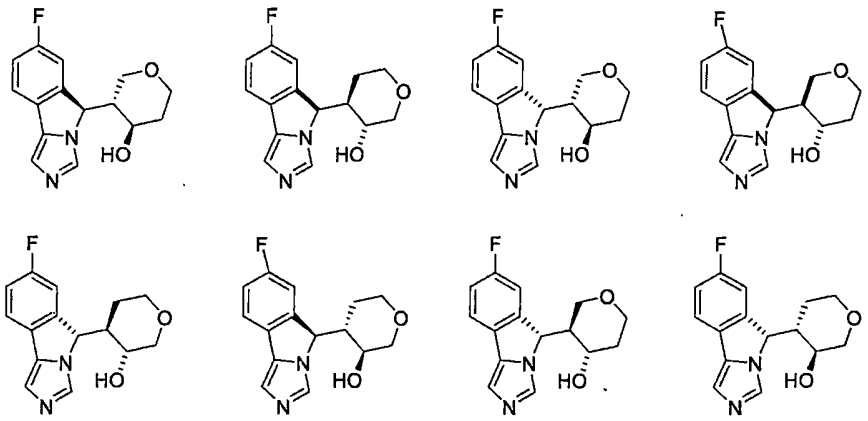


074b

【0727】 標題化合物係藉由與實例074b相同之方法合成。

【0728】 **實例 074b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺(31.7 mg，32%)。LCMS (ESI, m/z): 349.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.64(d, *J*= 7.5, 1H), 7.49(d, *J*= 7.5, 1H), 7.46-7.36(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82(d, *J*= 3.3, 1H), 3.97-3.91(m, 2H), 3.50-3.34(m, 1H), 2.72-2.58(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.27-2.12(m, 1H), 0.96-0.91(m, 1H), 0.67-0.63(m, 1H)。

實例 075：4-(7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇及3-(7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。



(*3R,4R*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3R,4R*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3R,4R*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3S,4S*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3R,4R*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

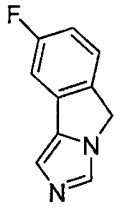
(*3S,4S*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3S,4S*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3S,4S*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

步驟 1：

8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚



【0729】 標題化合物係藉由與實例 **065** 相同之方法合成。

步驟 2：

(*3R,4R*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

(*3R,4R*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*3R,4R*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

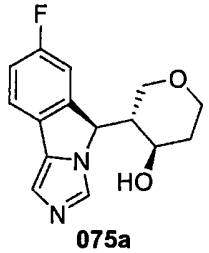
(*3S,4S*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

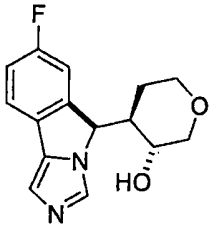
(*3R,4R*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

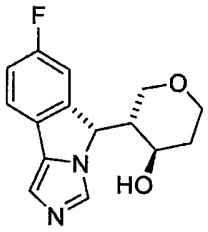
(*3S,4S*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

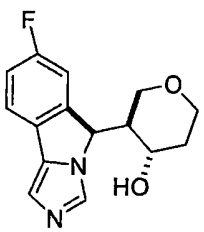
(*3S,4S*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇

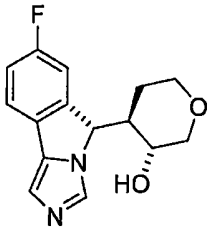
(*3S,4S*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

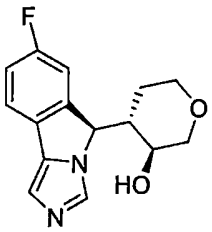

075a

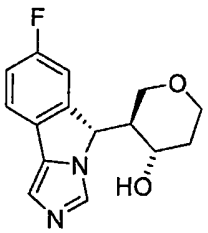

075b

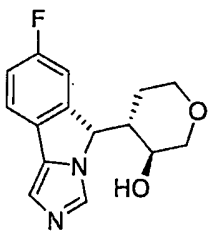

075c


075d


075e


075f


075g


075h

【0730】 標題化合物係藉由與實例 **065** 相同之方法合成。

【0731】 **實例 075a**：(*3R,4R*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 9.0, 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.20 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.39 (ddt, *J* = 10.6, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 12.7, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 1.50 (tdd, *J* = 12.4, 10.3, 4.8 Hz, 1H)。

【0732】 **實例 075b**：(*3R,4R*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 9.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (tt, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 10.6, 9.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.45 (qd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H)。

【0733】 **實例 075c**：(*3R,4R*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 9.0, 2.5,

1.0 Hz, 1H), 7.24 (dddd, *J* = 9.3, 8.5, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (tt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.56 (tdd, *J* = 12.7, 10.6, 4.8 Hz, 1H)。

【0734】 **實例 075d**：(*3S,4S*)-3-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 9.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dddd, *J* = 9.3, 8.4, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 14.0, 10.8, 3.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H)。

【0735】 **實例 075e**：(*3R,4R*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (ddt, *J* = 10.4, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.11 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 10.6, 9.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 0.64 – 0.52 (m, 2H)。

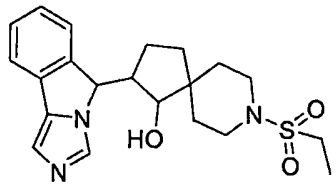
【0736】 **實例 075f:** (*3S,4S*)-4-((*R*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.11 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 15.2, 11.0, 4.3 Hz, 1H), 0.65 – 0.51 (m, 2H)。

【0737】 **實例 075g**：(*3S,4S*)-3-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 9.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dddd, J = 9.2, 8.4, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 14.0, 10.1, 4.7 Hz, 2H), 3.20 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 (tt, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 10.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 1H)。

【0738】 **實例 075h**：(*3S,4S*)-4-((*S*)-7-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.73 – 5.70 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 10.6, 9.9 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.45 (qd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H)。

實例 076：8-(乙基磺醯基)-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇



(1S,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

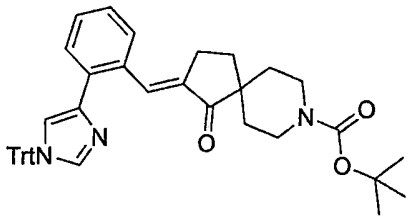
(1R,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

(1S,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

步驟 1：

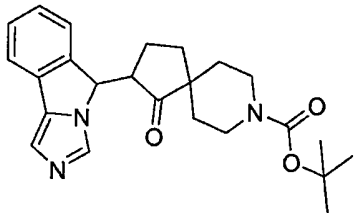
(E)-1-側氧基-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯



【0739】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 650.4 $[M+H]^+$

步驟 2：

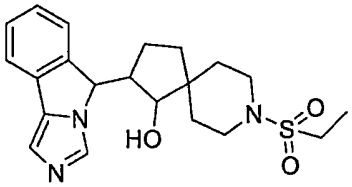
2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯



【0740】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 408.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

8-(乙基磺醯基)-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇



【0741】 在 0℃下，向溶解於無水 MeOH (15 mL)中之 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯之非對映異構體混合物(600 mg，1.47 mmol)中分四份添加硼氫化鈉(170 mg，4.42 mmol)。在室溫下攪拌反應 2 h。TLC 顯示無 SM 殘留。藉由添加 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應並用 DCM (3×25 mL)萃取，合併之有機相用鹽水洗滌並經 Na2SO4 乾燥。之後移除溶劑且殘餘物藉由矽膠管柱層析法進行純化。在室溫下，向醇混合物(400 mg，0.97 mmol)中添加 8 mL 無水 DCM，隨後添加三氟乙

酸(1.5 mL，20 mmol)且反應混合物攪拌半小時。TLC 指示無 SM 且減壓濃縮反應混合物並在高真空下乾燥殘餘物隔夜。此粗混合物不經純化即用於下一步驟。在室溫下，向於 8 mL 無水 DCM 中之化合物(0.25 g，0.81 mmol)中添加三乙胺(0.22 mL，1.62 mmol)，隨後添加乙基磺醯氯(0.08 mL，0.89 mmol)且攪拌半小時。半小時後，TLC 指示起始物質。因此添加 0.2 mL 三乙胺且反應混合物再攪拌半小時。TLC 指示無 SM 且用水(2 mL)淬滅反應混合物並使用 DCM (3×5 mL)處理反應物。合併之殘餘物經 Na2SO4 乾燥並減壓濃縮且使用急驟矽膠層析法純化。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

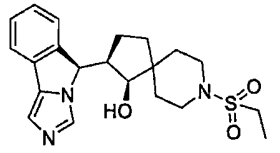
(1S,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

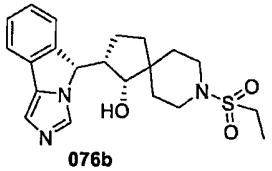
(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

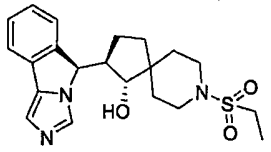
(1R,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

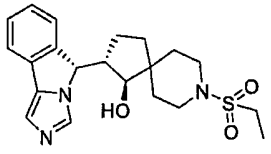
(1S,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇

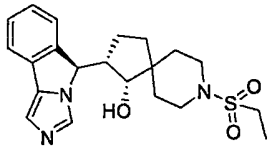
(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇


076a


076b


076c


076d


076e

【0742】 **實例 076a**：(1S,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J

= 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.99 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (td, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 3H), 1.30 (td, *J* = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.85 (ddt, *J* = 13.2, 9.5, 4.8 Hz, 1H)。

【0743】 **實例 076b**：(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 18.9, 8.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.65 (dt, *J* = 13.2, 6.1 Hz, 3H), 1.32 – 1.24 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

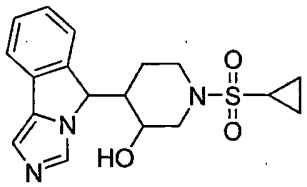
【0744】 **實例 076c**：(1R,2R)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 1.72 (ddq, *J* = 14.7, 8.6, 4.8 Hz, 3H), 1.62 – 1.52 (m, 3H), 1.35 – 1.30 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0745】 **實例 076d**：(1S,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.4, 6.5 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.71 (dtt, *J* = 13.1, 9.2, 5.4 Hz, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 3H), 1.34 – 1.30

(m, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

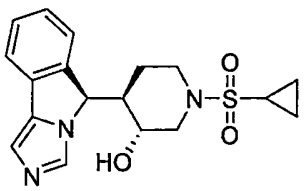
【0746】 **實例 076e**：(1R,2S)-8-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 402.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.30 (td, J = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.85 (ddt, J = 19.1, 9.6, 5.4 Hz, 1H)。

實例 077：1-(環丙基磺醯基)-4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇

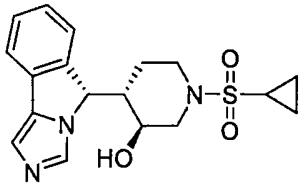


(3*R*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



077a



077b

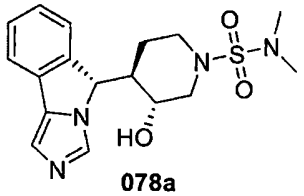
【0747】 標題化合物係藉由與實例 070a-d 相同之方法合成。兩種異構體之構形係任意指定。

【0748】 **實例 077a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇(34.6 mg，18%)。LCMS (ESI, m/z): 360.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m,

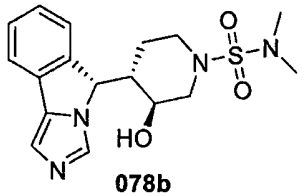
1H), 7.21 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.08-3.86 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.47 (tt, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.09-0.88 (m, 5H), 0.65 (qd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H)。tR = 1.478 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm ; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。077a 與 077b 為對映異構體。

【0749】 **實例 077b**：呈白色固體狀之(3*S*,4S*R*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇(23.4 mg，12%)。LCMS (ESI, m/z): 360.2 $[M+H]^+$。tR = 2.199 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm; 3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。077a 與 077b 為對映異構體。

實例 078：(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺醯胺及(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺醯胺



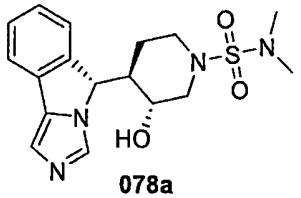
078a



078b

步驟 1：

(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺醯胺



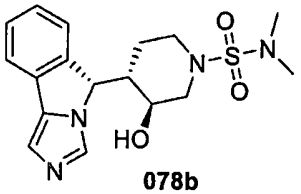
078a

【0750】 在 0℃下，向(3*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(78 mg，0.31 mmol)於 DCM (5.0 mL)中之溶液中添加 TEA (0.4 mL，2.878 mmol)。所得溶液在 0℃下攪拌 20 min。接著在 0℃下添加 N,N-二甲基胺磺醯氯(58 mg，0.41 mmol)。在攪拌下，使所得溶液在室溫下再反應 16 h。接著藉由水(5 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×20 mL)萃取且合併有機層。在真空下濃縮後，粗產物在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化：管柱，Xbridge C18；移動相，MeCN/H_2O=1/30 在 40 min 內遞增至

MeCN/H_2O=1/38；偵測器，UV 254 nm。

【0751】 **實例 078a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺醯胺(27.7 mg，25%)。LCMS (ESI, m/z): 363.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.65(d, *J*= 7.5, 1H), 7.56(d, *J*= 7.5, 1H), 7.48-7.33(m, 2H), 7.18(s, 1H), 5.83(d, *J*= 3.3, 1H), 3.95-3.82(m, 2H), 3.48-3.44(m, 1H), 2.76(s, 6H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.41-2.25(m, 1H), 0.82-0.61(m, 2H)。

(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺

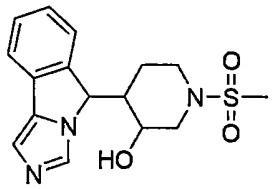


078b

【0752】 標題化合物係藉由與實例 078a 相同之方法合成。

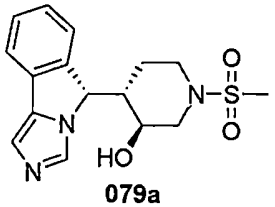
【0753】 **實例 078b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺(46.2 mg，38%)。LCMS (ESI, m/z): 363.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.64(d, *J*= 7.5, 1H), 7.49(d, *J*= 7.5, 1H), 7.46-7.36(m, 2H), 7.20(s, 1H), 5.82(d, *J*= 3.3, 1H), 3.95-3.90(m, 2H), 3.50-3.42(m, 1H), 2.79(s, 6H), 2.77-2.65(m, 2H), 2.21-2.12(m, 1H), 0.95-0.90(m, 1H), 0.67-0.63(m, 1H)。

實例 079：4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

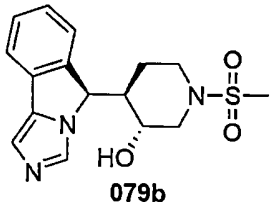


(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇



079a



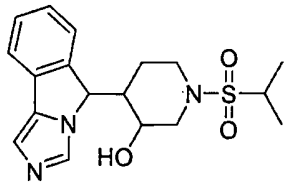
079b

【0754】 標題化合物係藉由與實例 064a-b 相同之方法合成。兩種異構體之構形係任意指定。

【0755】 **實例 079a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(34.6 mg，18%)。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.8Hz, 1H),7.52(d, *J*= 7.8Hz, 1H), 7.44-7.27(m, 2H), 7.15(s, 1H), 5.81(d, *J*= 3.6Hz, 1H), 5.79(d, *J*= 3.6Hz, 1H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.34-3.29(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.49-2.48(m, 1H), 2.34-2.21(m, 1H), 0.71-0.66(m, 1H), 0.55-0.54(m, 1H)。tR = 1.717 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。079a 與 079b 為對映異構體。

【0756】 **實例 079b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇(23.4 mg，12%)。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$。tR = 2.291 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 1.0ml/min)。079a 與 079b 為對映異構體。

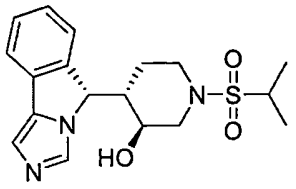
實例 080：4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇



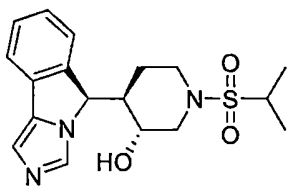
步驟 1：

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇



080a



080b

【0757】 在 0℃下，3*S*,4*S*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶

-3-醇及(3*R*,4*R*)-4-[(5*R*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(99 mg，0.39 mmol)及 TEA (0.45 mL，3.24 mmol)於 DCM (5.0 mL)中之溶液中加丙烷-2-磺醯氯(100 mg，0.70 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 20 h。接著藉由添加水(10 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×20 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物係在以下條件下藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

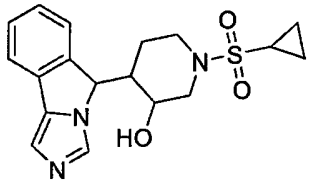
【0758】 管柱，CHIRALPAK IA，21.2×250mm，5 微米；移動相：乙醇:己烷(0.1%DEA) = 30:70；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20 mL/min。

【0759】 所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0760】 **實例 080a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇(4.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 362.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.88(s, 1H), 7.62(d, *J*= 7.8Hz, 1H),7.47(d, *J*= 7.8Hz, 1H), 7.44-7.32(m, 2H), 7.18(s, 1H), 5.81(d, *J*= 3.6Hz, 1H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.85-3.82(m, 1H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.84-2.70(m, 2H), 2.28-2.13(m, 1H), 1.26(d, *J*= 2.1Hz, 6H), 0.94-0.88(m, 1H), 0.62-0.58(m, 1H)。080a 與 080b 為對映異構體。

【0761】 **實例 080b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇(10.8 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 362.3 $[M+H]^+$。080a 與 080b 為對映異構體。

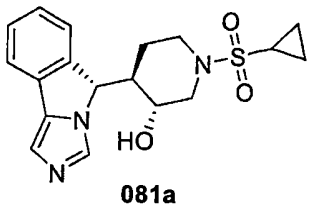
實例 081：1-(環丙基磺醯基)-4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



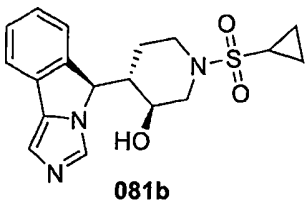
步驟 1：

(3*R*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇



081a



081b

【0762】 在0℃下，向(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇及(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇(158 mg，0.62 mmol)及TEA (0.6 mL，4.32 mmol)於DCM (5.0 mL)中之混合物中添加環丙烷磺醯氯(260 mg，1.849 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌1 h。接著藉由添加水(10 mL)淬滅反應。所得溶液用DCM (3×20 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物係在以下條件下藉由Combi-Flash純化且藉由對掌性分離進一步分離：

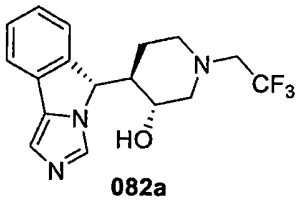
【0763】 管柱，Lux 5u Cellulose-4，AXIA填裝，250×21.2mm；移動相：乙醇:己烷(0.1%DEA) = 50:50；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20 mL/min。

【0764】 所有異構體081a-b之絕對構形係任意指定。

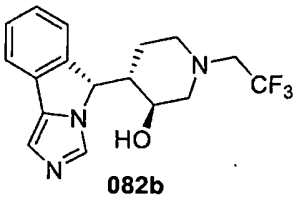
【0765】 **實例 081a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇(13.3 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 360.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.91(s, 1H), 7.66(d, *J*= 7.8Hz, 1H),7.56(d, *J*= 7.8Hz, 1H), 7.48-7.32(m, 2H), 7.19(s, 1H), 5.84(d, *J*= 3.6Hz, 1H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.85-3.82(m, 1H), 3.55-3.50(m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.47-2.28(m, 2H), 1.04-0.96(m, 4H), 0.82-0.72(m, 2H)。081a與081b為對映異構體。

【0766】 **實例 081b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)哌啶-3-醇(18.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 360.2 $[M+H]^+$。081a與081b為對映異構體。

實例 082：(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇及(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇

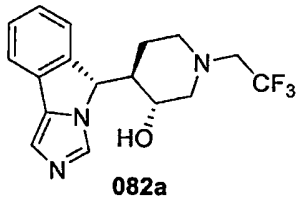


082a



082b

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇

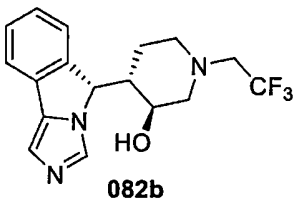


082a

【0767】 在 0℃下，向(3*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(70 mg，0.27 mmol)及 TEA (0.27 mL，1.94 mmol)於 DCM (3.0 mL)中之溶液中添加 2,2,2-三氟甲烷磺酸三氟乙酯(100 mg，0.43 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 30 h。接著藉由添加水(10 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×20 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物用 Combi-flash 純化。

【0768】 **實例 082a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇(19.2 mg，21%)。LCMS (ESI, m/z): 338.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.91(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.5, 1H), 7.55(d, *J*= 7.5, 1H), 7.45-7.31(m, 2H), 7.16(s, 1H), 5.78(d, *J*= 3.3, 1H), 3.93-3.81(m, 1H), 3.22-3.15(m, 1H), 3.09-2.98(m, 2H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.16-2.05(m, 3H), 0.72-0.60(m, 2H)。

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇



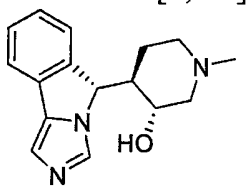
082b

【0769】 標題化合物係藉由與實例 082a 相同之方法合成。

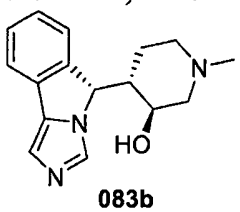
【0770】 **實例 082b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-醇(27.3 mg，21%)。LCMS (ESI, m/z):

338.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.5, 1H), 7.46(d, *J*= 7.5, 1H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.19(s, 1H), 5.78(d, *J*= 3.3, 1H), 3.93-3.86(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.13-3.03(m, 2H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.40-2.15(m, 2H), 2.04-2.02(m, 1H), 0.84-0.80(m, 1H), 0.65-0.59(m, 1H)。

實例 083：(3R,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-甲基哌啶-3-醇及(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-甲基哌啶-3-醇

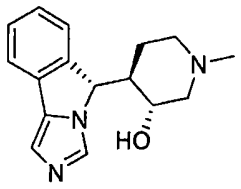


083a



083b

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基哌啶-3-醇

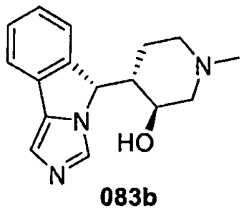


083a

【0771】 向(3*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]哌啶-3-醇(107 mg，0.42 mmol)於水(4 mL)中之溶液中添加乙酸(0.5 mL，17.452 mmol)及福爾馬林(1 mL，54.62 mmol)。混合物在室溫下攪拌 4 h。在 0℃下添加氰基硼氫化鈉(200 mg，3.18 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。接著藉由添加飽和硫酸氫鈉(20 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×30 mL)萃取且合併有機層。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物用 Combi-flash 純化。

【0772】 **實例 083a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-1-甲基哌啶-3-醇(1.7 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92(s, 1H), 7.61(d, *J*= 7.5, 1H), 7.51(d, *J*= 7.5, 1H), 7.40-7.26(m, 2H), 7.13(s, 1H), 5.30(d, *J*= 3.2, 1H), 5.37(d, *J*= 3.2, 1H), 3.82-3.73(m, 1H), 2.95-2.92(m, 1H), 2.46-2.45(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.07-2.03(m, 1H), 1.76-1.58(m, 2H), 0.52-0.41(m, 2H)。

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基哌啶-3-醇

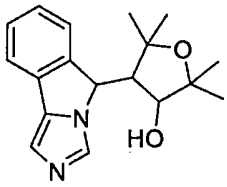


083b

【0773】 標題化合物係藉由與實例 083a 相同之方法合成。

【0774】 **實例 083b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基哌啶-3-醇(76.8 mg，25%)。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.5, 1H), 7.47(d, *J*= 7.5, 1H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.19(s, 1H), 5.80(d, *J*= 3.3, 1H), 3.97-3.90(m, 1H), 3.18-3.13(m, 1H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.06-1.83(m, 3H), 0.91-0.86(m, 1H), 0.72-0.64(m, 1H)。

實例 84：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇



(3S,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

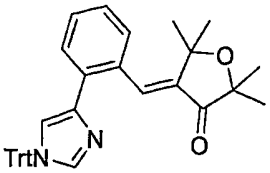
(3R,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

(3S,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

(3R,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

步驟 1：

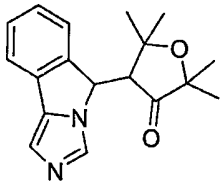
(E)-2,2,5,5-四甲基-4-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)二氫呋喃-3(2H)-酮



【0775】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 539.4 $[M+H]^+$

步驟 2：

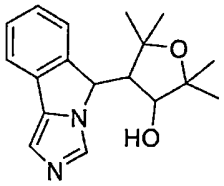
4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基二氫呋喃-3(2H)-酮



【0776】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 297.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇



【0777】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(3S,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

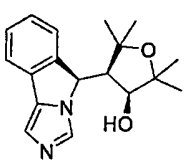
(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

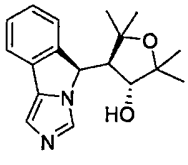
(3R,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃

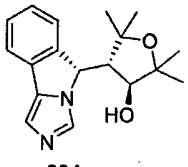
-3-醇

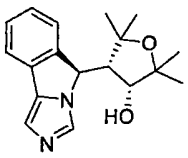
(3S,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

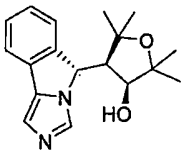
(3R,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇

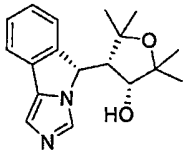

084a


084b


084c


084d


084e


084f

【0778】 **實例 084a**：(3S,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【0779】 **實例 084b**：(3R,4R)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 [M+H^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.78 – 5.59 (m, 2H), 4.09 (tt, J = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

【0780】 **實例 084c**：(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 0.81 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 5.61 – 5.74 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6

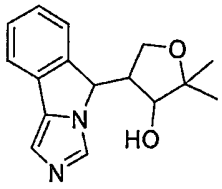
Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H)。

【0781】 **實例 084d**：(3R,4S)-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。

【0782】 **實例 084e**：(3S,4R)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0783】 **實例 084f**：(3R,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2,5,5-四甲基四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

實例 85：4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇



(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

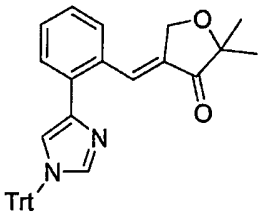
(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

步驟 1：

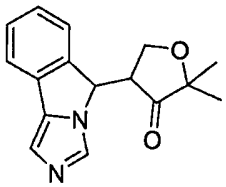
(*E*)-2,2-二甲基-4-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)二氫呋喃-3(2H)-酮



【0784】 將 10%氫氧化鈉水溶液(2.41 mL，6.03 mmol)添加至 2,2-二甲基二氫呋喃-3(2H)-酮(330 mg，2.89 mmol)及 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1.00 g，2.41 mmol)於 MeOH (20 mL)中之經攪拌溶液中。反應混合物在 65℃下加熱 6 小時，直至 LC-MS 顯示 SM 消失。反應混合物用 DCM (60 mL)稀釋且有機物用水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並濃縮。粗品直接用於下一步驟。

步驟 2：

4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基二氫呋喃-3(2H)-酮



【0785】 將粗品(1.5 g，2.94 mmol)溶解於 MeOH (30 mL)中且添加 AcOH (3.36 mL，58.8 mmol)並回流 6 h。濃縮反應混合物。將粗品溶解於 DCM (60 mL)中並用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由 combi-flash，使用 MeOH/DCM 作為溶離劑純化。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

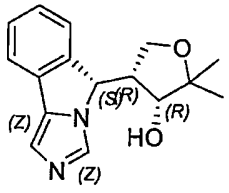
(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

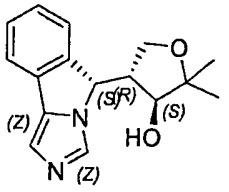
(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

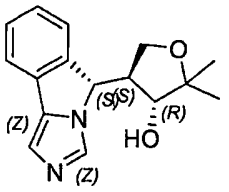
(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇



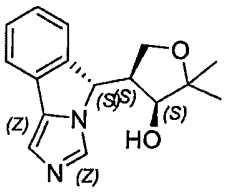
85a



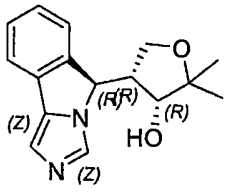
85b



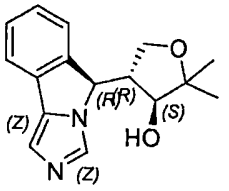
85c



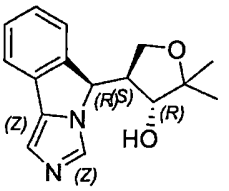
85d



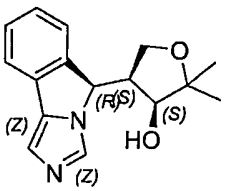
85e



85f



85g



85h

【0786】 將 4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基二氫呋喃-3(2H)-酮(900 mg，3.35 mmol)溶解於 MeOH (20 mL)中並冷卻至 0℃。將 NaBH4 (381 mg，10.1 mmol)添加至反應混合物中，在室溫下攪拌 2 h。將 NH4Cl (10 mL)添加至反應混合物中且攪拌 10 min。將溶液傾入含有水(20 mL)之分液漏斗中。水層用 DCM (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到呈非對映異構體混合物形式之所需產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0787】 **實例 85a**：(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0788】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (t,

J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (dq, J = 12.6, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 7.7 Hz, 6H)。

【0789】 **實例 85b**：(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0790】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0791】 **實例 85c**：(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0792】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0793】 **實例 85d**：(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0794】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (dq, J = 12.6, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 7.7 Hz, 6H)。

【0795】 **實例 85e**：(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0796】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (qd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0797】 **實例 85f**：(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0798】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

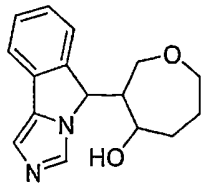
【0799】 **實例 85g**：(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

【0800】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (qd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0801】 **實例 85h**：(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基四氫呋喃-3-醇

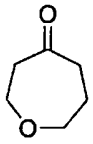
【0802】 LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

實例 086：3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇



步驟 1：

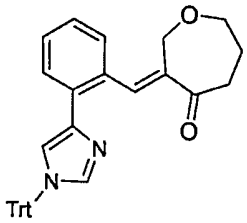
氧雜環庚-4-酮



【0803】 在-25℃下，向噁烷-4-酮(7 mL，83.90 mmol，1.000 當量)及(重氮甲基)三甲基矽烷(27.6 mL，193.31 mmol)於 DCM (400 mL)中之溶液中添加醚合三氟化硼(14 mL，128.23 mmol)。所得溶液在-25℃下攪拌 2.5 h。接著用水(400 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (2×200 mL)萃取且合併有機層。所得混合物用水(1 × 200mL)洗滌。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 250 mg (3%)呈黃色油狀之氧雜環庚-4-酮。

步驟 2：

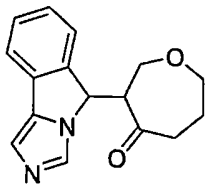
(*E*)-3-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)氧雜環庚-4-酮



【0804】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 511.6 $[M+H]^+$。

步驟 3：

3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-酮



【0805】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 269.0 $[M+H]^+$。

步驟 4：

(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

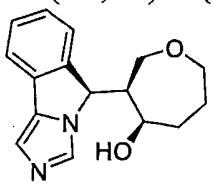
(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

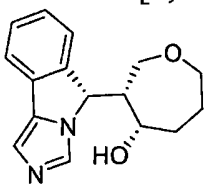
(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

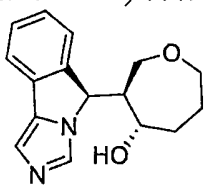
(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

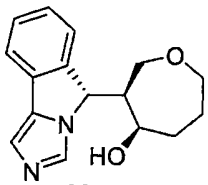
(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

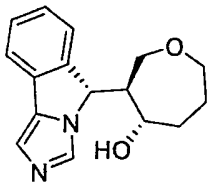
(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇

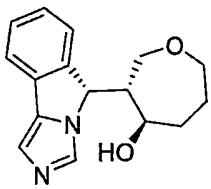

086a

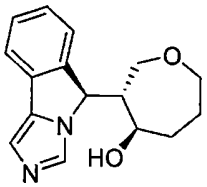

086b


086c


086d


086e


086f


086g

【0806】 標題化合物係藉由與實例 071 相同之方法合成。

【0807】 標題化合物係藉由與實例 086a-g 相同之方法合成。

【0808】 **實例 086a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(3.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.48-7.25 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 17H), 4.04 (s, 1H), 3.88-3.65 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 2.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.42-2.22 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 1H)。086a 與 086b 為對映異構體。

【0809】 **實例 086b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(3.3 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。086a 與 086b 為對映異構體。

【0810】 **實例 086c**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(8.4 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.57-7.49 (m, 4H), 7.47-7.27 (m, 4H), 7.12 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.55 (q, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.99-1.67 (m, 4H), 0.70-0.66 (m, 2H)。086c 與 086f 為對映異構體。

【0811】 **實例 086d**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]

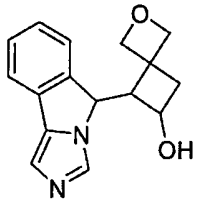
異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(25.2 mg，5.6%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.81 (dt, J = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H)。

【0812】 **實例 086e**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(4.5 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 3H), 3.42 (dt, J = 14.6, 4.8 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 1H)。086e 與 086g 為對映異構體。

【0813】 **實例 086f**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(10.7 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。086c 與 086f 為對映異構體。

【0814】 **實例 086g**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)氧雜環庚-4-醇(5.5 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$。086e 與 086g 為對映異構體。

實例 087：5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇



(5*R*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*S*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*S*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*R*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*R*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

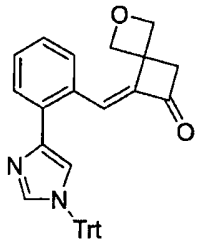
(5*S*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*R*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*S*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

步驟 1：

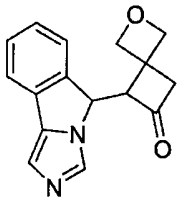
(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮



【0815】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及 2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮(879 mg，7.84 mmol)於 MeOH (40 mL)中之溶液中逐滴添加哌啶(0.595 mL，6.03 mmol)。使該溶液回流隔夜。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 EtOAc:己烷= 25: 75 溶離。LCMS (ESI, m/z): 509.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮



【0816】 在 90℃下，將(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮(0.78 g，1.53 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (10 mL)中攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化。LCMS (ESI, m/z): 267.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(5*R*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*S*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

(5*S*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

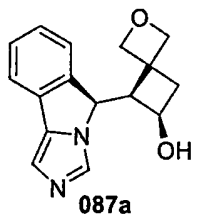
(5*R*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

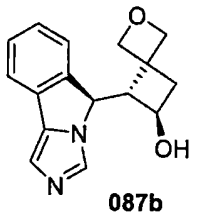
(5*R*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

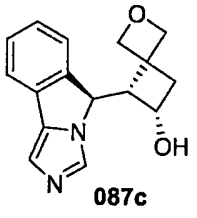
(5*S*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

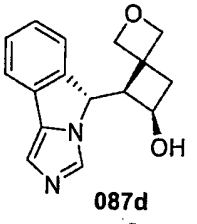
(5*R*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

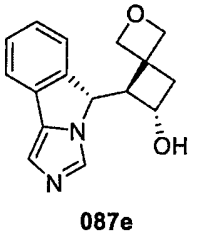
(5*S*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇

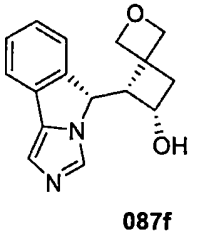

087a

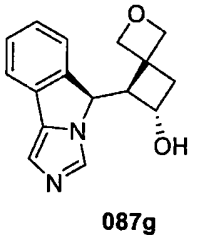

087b

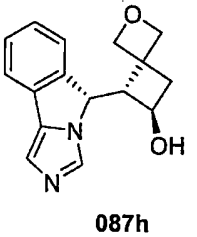

087c


087d


087e


087f


087g


087h

【0817】 在0℃下，向5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮(0.3 g，1.13 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加$NaBH_4$ (86 mg，2.25 mmol)且該溶液在0℃下攪拌2小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用含5%三氟乙醇之DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由CombiFlash純化且產物用DCM:MeOH = 95:5溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到8種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0818】 **實例087a**：(5*R*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$。

【0819】 **實例087b**：(5*S*,6*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* =

12.2, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 12.4, 2.5 Hz, 1H)。

【0820】 **實例 087c**：(5*S*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.18 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 11.3, 8.3 Hz, 1H)。

【0821】 **實例 087d**：(5*R*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 11.3, 8.3 Hz, 1H)。

【0822】 **實例 087e**：(5*R*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H)。

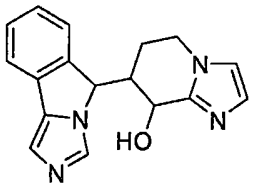
【0823】 **實例 087f**：(5*S*,6*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.26 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 (s,

1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.25 (s, 7H), 0.86 (s, 3H)。

【0824】 **實例 087g**：(5*R*,6*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H)。

【0825】 **實例 087h**：(5*S*,6*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇。LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.40 (tt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.4, 6.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H)。

實例 88：7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇



(7R,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7R,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

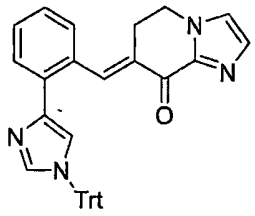
(7R,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7R,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

步驟 1：

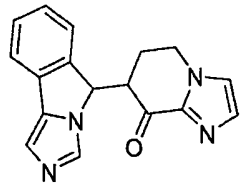
(E)-7-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8(5H)-酮



【0826】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 533.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

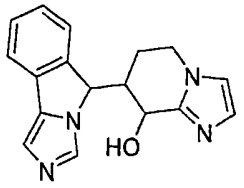
7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8(5H)-酮



【0827】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 291.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇



【0828】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$ 。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(7R,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

(7S,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

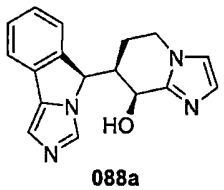
(7S,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

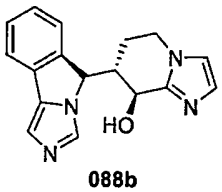
(7R,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

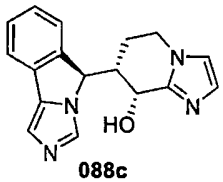
(7R,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

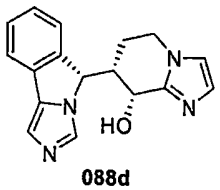
(7R,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

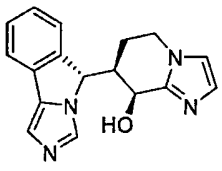
(7S,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇

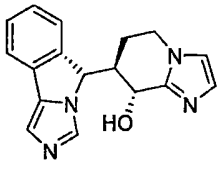

088a

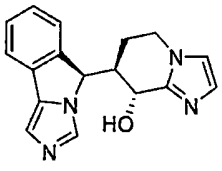

088b

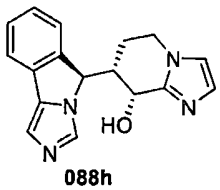

088c


088d


088e


088f


088g


088h

【0829】 **實例 88a**：(7R,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J

= 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.62 (m, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 1.04 – 0.99 (m, 1H)。

【0830】 **實例 88b**：(7S,8S)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.18 – 4.84 (m, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (td, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 1.81 (qd, *J* = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.16 – 1.00 (m, 1H)。

【0831】 **實例 88c**：(7S,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.64 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.08 – 1.05 (m, 2H)。

【0832】 **實例 88d**：(7S,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.64 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 1H)。

【0833】 **實例 88e**：(7R,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*

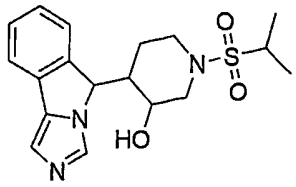
= 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 2H)。

【0834】 **實例 88f**：(7R,8R)-7-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.21 (qd, *J* = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H)。

【0835】 **實例 88g**：(7R,8R)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.25 – 4.88 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (td, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 1.81 (qd, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (dd, *J* = 16.3, 2.1 Hz, 1H)。

【0836】 **實例 88h**：(7S,8S)-7-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 293.2 [M+H^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.08 – 4.70 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (qd, *J* = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H)。

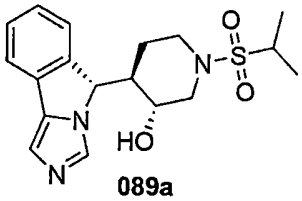
實例 089：4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇



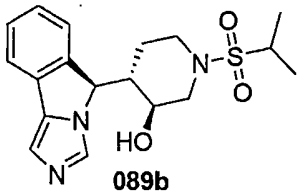
【0837】 標題化合物係藉由與實例 089a-b 相同之方法合成。兩種異構體之構形係任意指定。

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇



089a

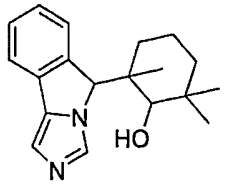


089b

【0838】 **實例 089a**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇(36.0 mg，15%)。LCMS (ESI, m/z): 362.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91(s, 1H), 7.65(d, *J*= 7.8Hz, 1H),7.55(d, *J*= 7.8Hz, 1H), 7.45-7.32(m, 2H), 7.17(s, 1H), 5.83(d, *J*= 3.6Hz, 1H), 4.01-3.85(m, 2H), 3.58-3.52(m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.82-2.70(m, 2H), 2.42-2.28(m, 1H), 1.27(d, J= 2.1Hz, 6H), 0.82-0.58(m, 2H)。089a 與 089b 為對映異構體。

【0839】 **實例 089b**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(異丙基磺醯基)哌啶-3-醇(29.7 mg，12%)。LCMS (ESI, m/z): 362.2 $[M+H]^+$。089a 與 089b 為對映異構體。

實例 090：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇



(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

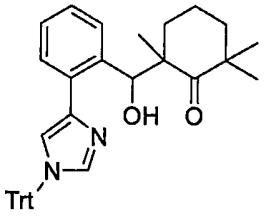
(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

步驟 1：

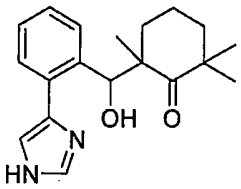
2-(羥基(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)甲基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮



【0840】 在-78℃下，向二異丙基胺基鋰(2M, 4.8 mL，9.6 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加2,2,6-三甲基環己-1-酮(1.35 g，9.6 mmol)。反應混合物接著升溫至室溫且攪拌 40 min。添加 $ZnCl_2$ 溶液(0.5 M，19.3 mL)且再攪拌混合物 10 min，隨後冷卻至-78℃。在-78℃下添加 2-[1-(三苯基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]苯甲醛(2 g，4.8 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液。之後，反應混合物攪拌 0.5 小時。在-78℃下藉由添加 10 mL 水，隨後添加 30 mL NH_4Cl 溶液淬滅反應。用 EtOAc (30 mL × 3)萃取反應物。合併之有機相用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。產物在 combi-flash 上，使用 20%-30% EtOAc/Hex 進行純化。LCMS (ESI, m/z): 555.7 $[M+H]^+$。

步驟 2：

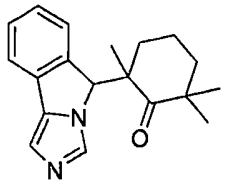
2-((2-(1H-咪唑-4-基)苯基)(羥基)甲基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮



【0841】 向 2-(羥基(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)甲基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮於 MeOH 中之溶液(15 mL)中添加乙酸(6 mL)且該溶液在 90℃下加熱 3 小時。減壓移除溶劑。產物在 combiflash 上，使用 4%-5% MeOH/DCM 進行純化。LCMS (ESI, m/z): 313.3 $[M+H]^+$。

步驟 3：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮



【0842】 在0℃下，向2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮(1.1 g，3.52 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.85 g，7.04 mmol)，隨後添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(1.38 mL，7.04 mmol)且使該溶液升溫至25℃。在25℃下攪拌2小時後，藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅反應。產物用DCM (3 × 50mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮，得到粗產物且經矽膠管柱層析法(MeOH/DCM = 1%-2%)進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 296.3 $[M+H]^+$。

步驟4：

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

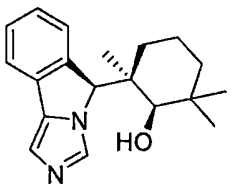
(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

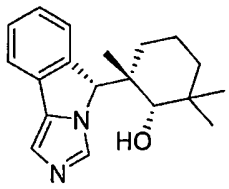
(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

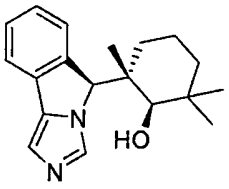
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇



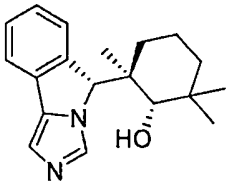
090a



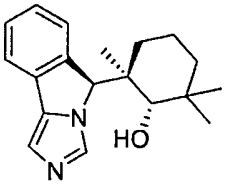
090b



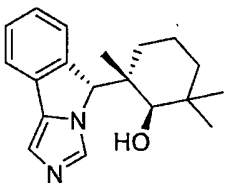
090c



090d



090e



090f

【0843】 在0℃下，向2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-酮(1.06 g，3.50 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液中分數份添加

$NaBH_4$ (280 mg，7.40 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨(20 mL)。水層用 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0844】 **實例 090a**：(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

【0845】 LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。1H NMR 與**實例 090b** 相同。

【0846】 **實例 090b**：(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.6, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 5H), 1.08 (dt, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (td, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 0.59 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 0.24 (td, J = 13.3, 4.0 Hz, 1H)。

【0847】 **實例 090c**：(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

【0848】 LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 18.0 Hz, 6H), 0.78 (td, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 0.53 (dd, *J* = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 0.39 (td, *J* = 13.3, 4.0 Hz, 1H)。

【0849】 **實例 090d**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇 LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。1H NMR 與**實例 090c** 相同

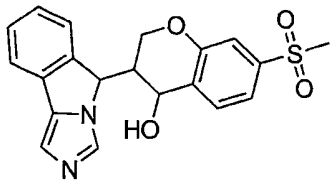
【0850】 **實例 090e**：(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

【0851】 LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。無 ^1H NMR 資料

【0852】 **實例 090f**：(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,6,6-三甲基環己-1-醇

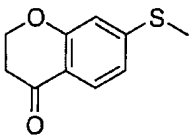
【0853】 LCMS (ESI, m/z): 297.5 $[M+H]^+$。無 ^1H NMR 資料

實例 091: 3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇



步驟 1：

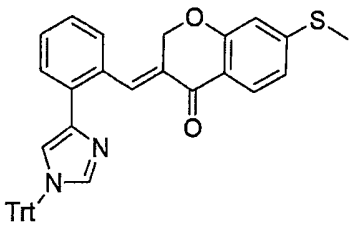
7-(甲硫基)色滿-4-酮



【0854】 在氮氣下，在油浴中將 7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-4-醇(3 g，13.10 mmol)、DIPEA (5.1 g，39.460 mmol，3.013 當量)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (1.35 g，1.30 mmol)、XantPhos (760 mg，1.31 mmol)及(甲硫基)鈉(1.39 g，19.86 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物在 110℃攪拌 3 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(1:9)溶離進行純化。由此得到 1.8 g (70%)呈黃色油狀之 7-(甲硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-4-醇。

步驟 2：

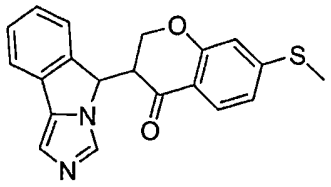
(*E*)-7-(甲硫基)-3-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)色滿-4-酮



【0855】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 591.0 $[M+H]^+$。

步驟 3：

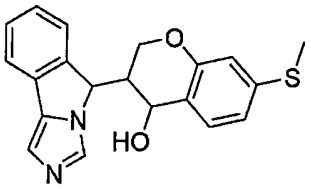
3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)色滿-4-酮



【0856】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 349.3 $[M+H]^+$。

步驟 4：

3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)色滿-4-醇



【0857】 標題化合物係藉由合成 Int-6 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 351.3 $[M+H]^+$。

(3*S*,4*S*)-3-((R)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

(3*R*,4R)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

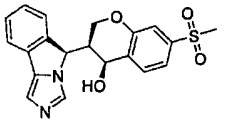
(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

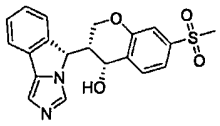
(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

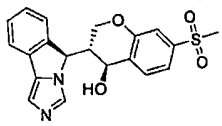
(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

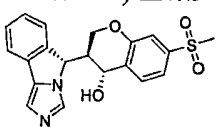
(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

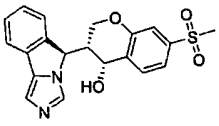
(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇

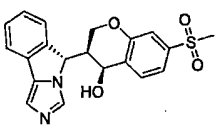

091a

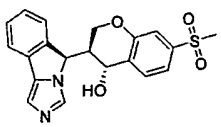

091b

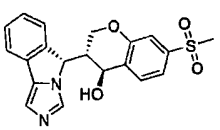

091c


091d


091e


091f


091g


091h

【0858】 向 3-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-7-(甲硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-4-醇(1.2 g，3.42 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 MCPBA (1.2 g，6.95 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 3 h。溶液之 pH 值用

飽和碳酸氫鈉調至 7。所得溶液用 EtOAc 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物用 DCM/MeOH (90:10)溶離進行純化。且接著在以下條件下藉由製備型 HPLC 及對掌性製備型 HPLC 進一步分離：

1. 管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5μm，19×150mm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 12 min 內 15.0% ACN 至 40.0%)；偵測器，UV 220nm。

2. 管柱，CHIRAL ART Cellulose-SB，250×20mmI.D.；移動相，Hex-及乙醇- (保持 35.0%乙醇，21 min)；偵測器，UV 254/220nm。

【0859】 所有異構體 091a-h 之絕對構形係任意指定。

【0860】 **實例 091a**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(14.2 mg，9%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.42(m, 3H),7.36-7.27 (m, 2H) 7.18 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H)。tR = 8.606 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm, 3μm; Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。091a 與 091b 為對映異構體。

【0861】 **實例 091b**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(13.9 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。tR = 10.172 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm, 3μm; Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1.0ml/min)。091a 與 091b 為對映異構體。

【0862】 **實例 091c**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(5.2 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 3H), 5.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H)。tR = 8.606 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm; 3μm; Hex(0.1%DEA):EtOH=65:35, 1.0ml/min)。091a 與 091b 為對映異構體。

【0863】 **實例 091d**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(2.9 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0

$[M+H]^+$。tR = 3.482 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm ; 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=65:35, 1.0ml/min)。091c 與 091d 為對映異構體。

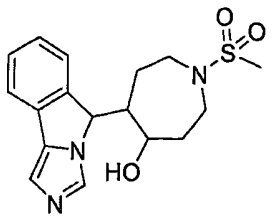
【0864】 **實例 091e**：呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(26.9 mg，16%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H)。tR = 5.875 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。091e 與 091f 為對映異構體。

【0865】 **實例 091f**：呈白色固體狀之(3S,4S)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(24.3 mg，15%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。tR = 6.560 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。091e 與 091f 為對映異構體。

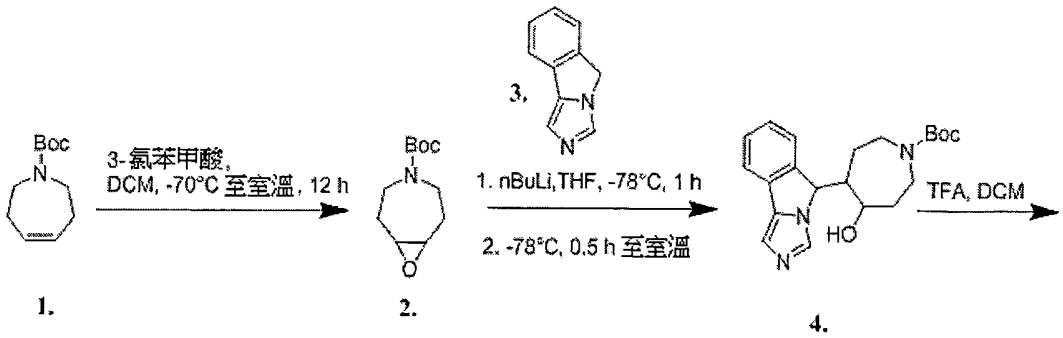
【0866】 **實例 091g**：呈白色固體狀之(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(45.7 mg，28%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H)。tR = 2.241 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×15cm, 3μm;Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。091g 與 091h 為對映異構體。

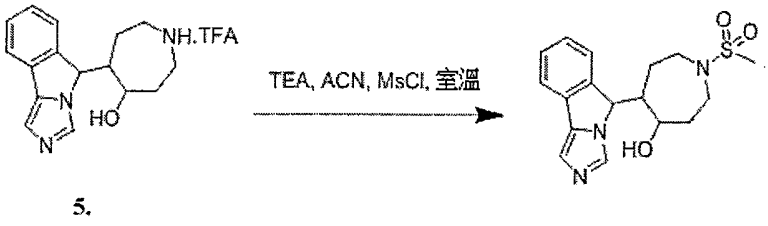
【0867】 **實例 091h**：呈白色固體狀之(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)色滿-4-醇(51.8 mg，32%)。LCMS (ESI, m/z): 383.0 $[M+H]^+$。tR = 2.971 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×15cm, 3μm ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。091g 與 091h 為對映異構體。

實例 92：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環庚-4-醇

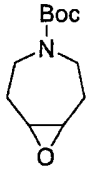


合成途徑





步驟 1：8-氧雜-4-氮雜雙環[5.1.0]辛烷-4-甲酸第三丁酯

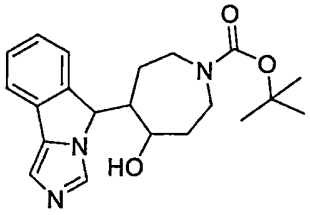


【0868】 在氮氣下，在-70℃下向 2,3,6,7-四氫氮呯-1-甲酸第三丁酯(**1**，4.23 g，21.4 mmol，100 質量%)於二氯甲烷(100 mL，1560 mmol，100 質量%)中之溶液中添加固體 3-氯過氧苯甲酸(9.7 g，43 mmol，77 質量%)。在氮氣下，將其攪拌隔夜，在此過程中使其升溫至室溫。過濾反應物以移除固體且減壓濃縮濾液，得到蠟狀白色固體。接著將其溶解於 150 mL 二氯甲烷中並用 200 mL 1N 碳酸鈉溶液洗滌。有機層接著用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到淡黃色油狀物。接著對其進行濃縮，將其溶解於 35 mL 二氯甲烷中且藉由急驟管柱純化，得到呈透明油狀之 8-氧雜-4-氮雜雙環[5.1.0]辛烷-4-甲酸第三丁酯(3.87 g)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.78 (dd, J = 57.6, 14.2 Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 4H),

1.45 (s, 9H)。

步驟 2：

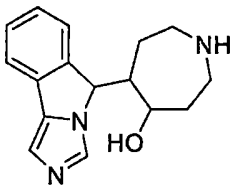
4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯



【0869】 在氮氣氛圍下，在-78℃下經 3-4 分鐘向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(**3**，1.9 g，12 mmol，100 質量%)於四氫呋喃(40 mL，491 mmol，100 質量%)中之溶液中逐滴添加於己烷(5.0 mL，13 mmol，2.5 mol/L)中之 n-BuLi (2.5 mol/L)。接著在氮氣下，將其攪拌在-78℃下 60 分鐘。在氮氣下，在-78℃下經 3 分鐘向其中逐滴添加於四氫呋喃(6 mL，73.7 mmol，100 質量%)中之8-氧雜-4-氮雜雙環[5.1.0]辛烷-4-甲酸第三丁酯(**2**，2.495 g，11.70 mmol，100 質量%)。接著在氮氣下，將其在-78℃下攪拌 30 分鐘。接著在氮氣下，使反應升溫至室溫。2 小時後，用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。合併之有機層用硫酸鎂乾燥，過濾。接著對其進行減壓濃縮且殘餘物藉由急驟管柱純化，得到呈灰白色泡沫狀固體狀之 4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(2.96 g)。LCMS (ESI, m/z): 370 $[M+H]^+$。

步驟 3：

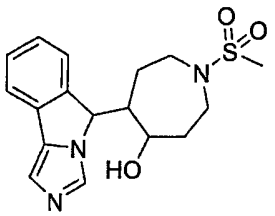
5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚-4-醇



【0870】 向 4-羥基-5-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**4**，822 mg，2.225 mmol，100 質量%)於二氯甲烷(20 mL，312.0 mmol，100 質量%)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL，66.13 mmol，100 質量%)且在室溫下攪拌 45 分鐘。接著減壓濃縮反應物並以 TFA 鹽形式用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$。

步驟 4：

5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環庚-4-醇



92a-d

【0871】 向 5-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)氮雜環庚-4-醇 2,2,2-三氟過氧乙酸(**5**，2.22 mmol，2.22 mmol，100 質量%)於乙腈(30 mL，572 mmol，100 質量%)中之溶液中添加三乙胺(5 mL，35.9 mmol，100 質量%)。接著將其攪拌 5 分鐘。在攪拌下，向其中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.26 mL，3.3 mmol，100 質量%)。接著將其在室溫下攪拌 72 h。減壓濃縮反應物且藉由急驟管柱純化，得到 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環庚-4-醇。接著對其進行純化且個別異構體藉由對掌性分離進行分離(SFC，管柱，Whelko-01, 150×21.2mm；移動相：CO_2:甲醇= 70:30；等度，偵測器，uv 270 nm；流速 70 mL/min，40℃)，得到 4 種異構體。

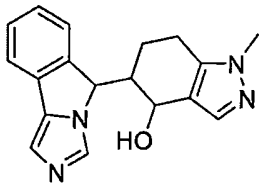
【0872】 **實例 92a**：LCMS (ESI, m/z): 348.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 5.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (tdd, J = 9.9, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.87 (ddd, J = 12.9, 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 0.78 – 0.65 (m, 2H)。

【0873】 **實例 92b**：LCMS (ESI, m/z): 348.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 1H), 5.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (ddd, J = 11.1, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 0.77 – 0.67 (m, 2H)。

【0874】 **實例 92c**：LCMS (ESI, m/z): 348.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 0.77 – 0.68 (m, 1H), 0.62 – 0.56 (m, 1H)。

【0875】 **實例 92d**：LCMS (ESI, m/z): 348.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.14 (ddt, J = 12.1, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 0.76 – 0.67 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 1H)。

實例 93: 5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇



(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

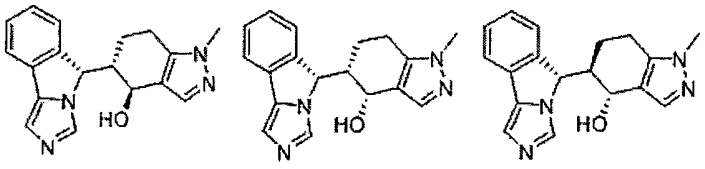
(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲

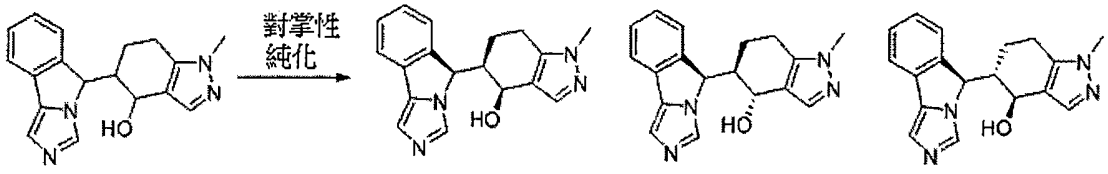
唑-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇

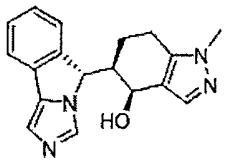
【0876】 標題化合物係藉由與實例 88 相同之方法合成。



93a 93b 93c



93d 93e 93f



93g

【0877】 異構體之構形係任意指定。

【0878】 **實例 93a**：(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 16.2, 5.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.20 (td, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 0.96 – 0.79 (m, 2H)。93a 與 93e 為對映異構體。

【0879】 **實例 93b**：(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (s,

1H), 3.62 (s, 3H), 2.69 (ddd, J = 16.3, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H)。93b 與 93d 為對映異構體。

【0880】 **實例 93c**：(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.50 – 5.42 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 16.8, 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 0.94 (m 1H)。93c 與 93f 為對映異構體。

【0881】 **實例 93d**：(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 306.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 12.6, 5.8 Hz, 1H)。93b 與 93d 為對映異構體。

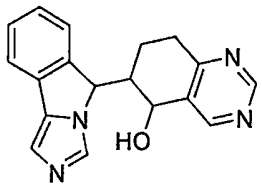
【0882】 **實例 93e**：(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 306.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 16.5, 11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 0.96 – 0.76 (m, 2H)。93a 與 93e 為對映異構體。

【0883】 **實例 93f**：(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (td, J = 7.7, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.50 –

5.42 (m, 2H), 4.98 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.58 (dd, *J* = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.48 (tt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H)。93c 與 93f 為對映異構體。

【0884】 **實例 93g**：(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.48 – 2.28 (m, 3H), 0.88 (dq, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 2H)。

實例 094：6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇



(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

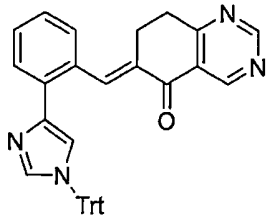
(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

步驟 1：

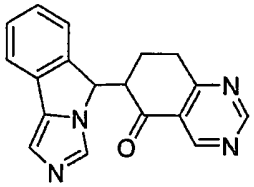
(E)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮



【0885】 將 7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮(715 mg，4.8 mmol)添加至 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(2 g.，4.8 mmol)及哌啶(205 mg，0.12 mmol)於乙醇溶液(30 mL)中之經攪拌溶液中。接著使反應混合物回流 3 小時。冷卻至室溫後，用水(100mL)淬滅反應並用 DCM (50 mL × 3)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且藉由 CombiFlash，使用 2-4% MeOH/DCM 進行純化。LCMS (ESI, m/z): 545.6 $[M+H]^+$

步驟 2：

6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮



【0886】 在 80℃下，將(E)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮於 MeOH (15 mL)及乙酸(5mL)中攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (2 × 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，其藉由 Combi-flash，使用甲醇/DCM 2%-4%進行純化。LCMS (ESI, m/z): 303.2 $[M+H]^+$

步驟 3：

(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

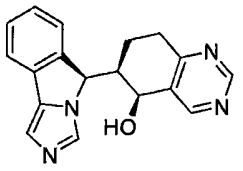
(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

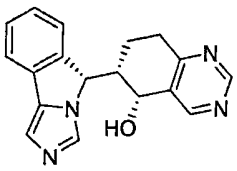
(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

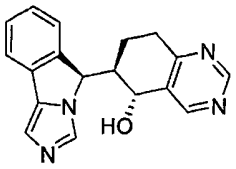
(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

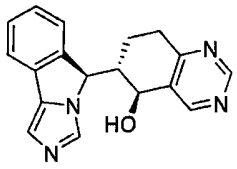
(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

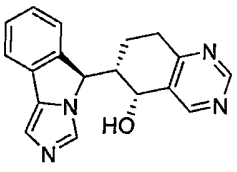
(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

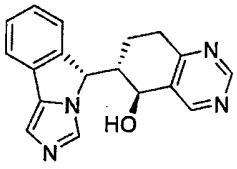

094a

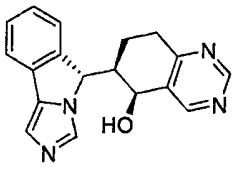

094b

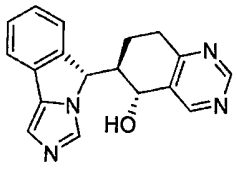

094c


094d


094e


094f


094g


094h

【0887】 在0℃下，將6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮(750 mg，2.48 mmol)溶解於無水MeOH (15 mL)中。分四份添加$NaBH_4$ (375 mg，9.92 mmol)。在室溫下攪拌反應0.5小時。藉由水淬滅反應並用DCM (25 mL × 3)萃取，合併之有機相用鹽水洗滌並經Na_2SO_4乾燥。粗產物藉由Combi-Flash純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之8種異構體。所有異構體之絕對構形係任意指定。

【0888】 **實例 094a**：(5S,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 18.6, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 18.5, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (ddt, *J* = 12.3, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.07 (qd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H)。

【0889】 **實例 094b**：(5R,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$; 1H NMR 與**實例 094a** 相同。

【0890】 **實例 094c**：(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.93 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H),

5.08 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.00 – 0.84 (m, 2H)。

【0891】 **實例 094d**：(5S,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 5.8, 1.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 18.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 18.7, 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.5--2.50 (m, 1H, 與 DMSO 合併), 1.62 (qd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H)。

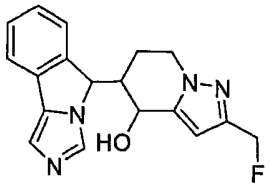
【0892】 **實例 094e**：(5R,6S)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.41 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 3H), 1.01 – 0.89 (m, 2H)。

【0893】 **實例 094f**：(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 094c** 相同。

【0894】 **實例 094g**：(5S,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 094e** 相同。

【0895】 **實例 094h**：(5R,6R)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 094d** 相同。

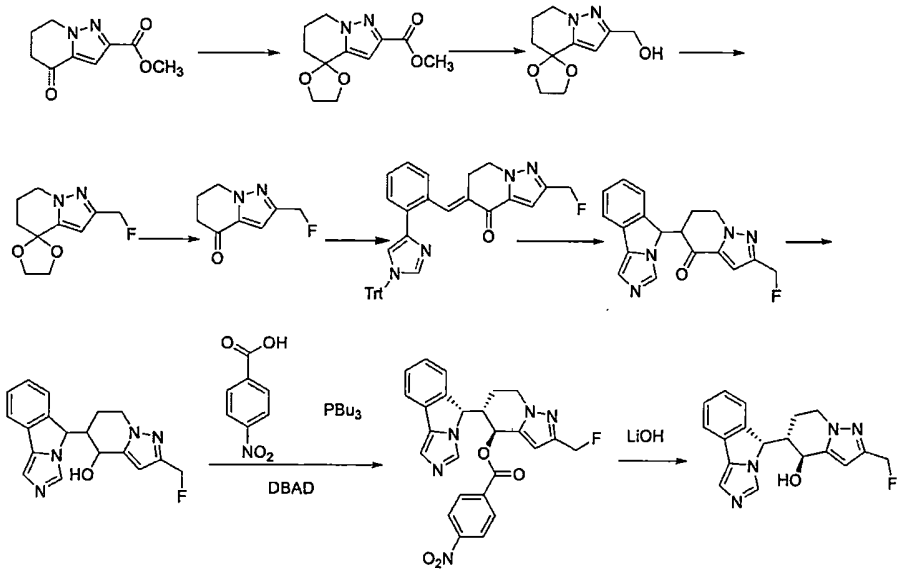
實例 95：2-(氟甲基)-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



(4S,5S)-2-(氟甲基)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

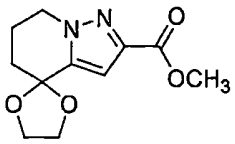
(4R,5R)-2-(氟甲基)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

合成途徑



步驟 1：

6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-2-甲酸甲酯

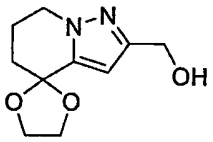


【0896】 將 4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.4g，7.21 mmol)、三甲氧基甲烷(2.3 g，22 mmol)、乙-1,2-二醇(17.9 g，288 mmol)及 pTSA (124 mg，0.72 mmol)溶解於無水甲苯(30 mL)中。反應混合物加熱至回流，保持 3 小時。TLC 顯示無起始物質殘留。將混合物冷卻至室溫，在真空下濃縮，且用 DCM (50 mL × 3)及 $NaHCO_3$ 溶液萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，藉由管柱純化(Hex/EtOAc 20-50%)。LCMS (ESI, m/z): 239.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ

6.79 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.03 (m, 7H), 3.97 – 3.85 (m, 3H), 2.25 (td, J = 7.6, 7.0, 3.2 Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H)。

步驟 2：

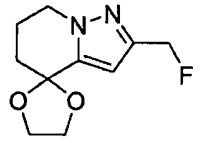
(6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-2-基)甲醇



【0897】 在 Ar 下，在 0℃下將 6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-2-甲酸甲酯(1.45 g，6.1 mmol)溶解於無水甲苯(30 mL)中。在 20 min 內將 DIBAL-H (1.2 M 之甲苯溶液，15 mL)緩慢添加至以上溶液中。當 TLC 顯示反應將完成時，在室溫下再攪拌反應混合物 2 小時。藉由緩慢添加 1 mL MeOH，隨後添加 20 mL 水淬滅反應。水性混合物接著用 DCM(3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，藉由管柱純化(EtOAc)。LCMS (ESI, m/z): 211.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.22 –4.00 (m, 6H), 2.21 (pd, J = 6.1, 1.9 Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H)。

步驟 3：

2-(氟甲基)-6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]

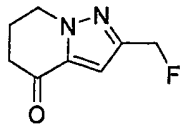


【0898】 在氮氣氛圍下，在 0℃下向(6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-2-基)甲醇(900 mg，4.28 mmol)於無水 DCM (20 mL)中之溶液中添加三氟化(二乙基胺基)硫(1.5 mL，8.56 mmol)。使反應升溫至室溫，保持 1 小時。在添加碳酸氫鈉(50 mL 飽和水溶液)後，反應混合物用 DCM (3 × 50 mL)洗滌，且過濾合併之有機萃取物並在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟層析法(溶離劑己烷:EtOAc [0-100%]梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。0.7g，69%產率。LCMS (ESI, m/z): 213.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 48.4, 1.7 Hz,

2H), 4.24 –4.00 (m, 6H), 2.23 (pt, J = 9.0, 4.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H)。

步驟 4：

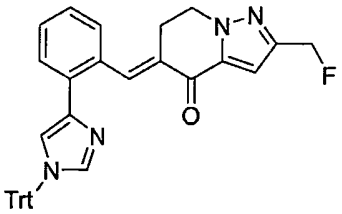
2-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮



【0899】 將 2-(氟甲基)-6,7-二氫-5H-螺[吡唑并[1,5-a]吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷] (700 mg，3.30 mmol)溶解於 30 mL THF 中，用 HCl 溶液(13.2 mL，5M)處理。在室溫下隔夜後，反應物用 $NaHCO_3$ 溶液鹼化，反應混合物用 DCM (3 × 50 mL)洗滌，且過濾合併之有機萃取物並在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟層析法(溶離劑己烷:EtOAc [0-50%]梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。0.52g，95%產率。LCMS (ESI, m/z): 169.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.97 – 6.92 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 48.3, 0.4 Hz, 2H), 4.43 – 4.37(m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 2H)。

步驟 4：

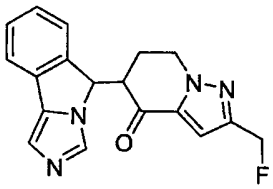
(E)-2-(氟甲基)-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮



【0900】 將 2-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮(0.45 g，2.65 mmol)添加至 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1.1g，2.65mmol)及乙醇鈉(2.8 mL，2.65 mmol)於 EtOH 溶液(25mL)中之經攪拌溶液中。接著使反應混合物回流 5 小時。TLC 顯示起始物質消失且形成新斑點。冷卻至室溫後，用 100 mL 水淬滅反應並用 DCM (50mL × 3)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且藉由 CombiFlash，使用 2-4% MeOH/DCM 純化。LCMS (ESI, m/z): 565.4 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.7 Hz, 13H), 7.19 – 7.04 (m, 9H), 5.46 (d, J = 48.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

步驟 5：

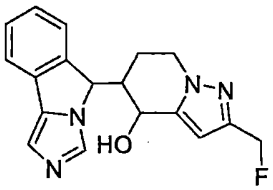
2-(氟甲基)-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮



【0901】 在 80℃下，將(E)-2-(氟甲基)-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮於 MeOH (25 mL)及 AcOH (8mL)中攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 NaHCO3 (30 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (2 × 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由 Combi-flash，使用甲醇/dcm 4%-8%進行純化。LCMS (ESI, m/z): 323.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 1H),7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 48.0, 2.3 Hz, 2H), 4.44 –4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 12.9, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.49 (m, 2H)。

步驟 6：

2-(氟甲基)-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

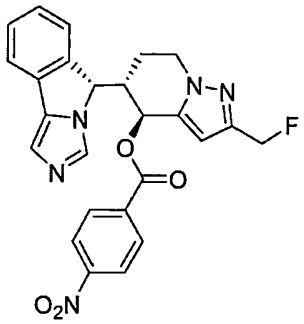


【0902】 在 0℃下，將 2-(氟甲基)-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮(400 mg，1.24 mmol)溶解於無水 THF (30 mL)中。將 $LiAl(Ot\text{-}Bu)_3$ (THF 溶液，1.1M，3.4 mL)緩慢添加至以上溶液中，攪拌反應物，使其升溫至室溫且保持 1 小時。藉由水淬滅反應並用 CF_3CH_2OH/DCM (20%，50 mL × 3)萃取，合併之有機相用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑之後且殘餘物藉由矽膠管柱層析法(MeOH : DCM

= 4:96 – 10:90)進行純化。LCMS (ESI, m/z): 325.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H),7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.49 – 5.35 (m, 2H), 5.25 (d, *J* =1.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.57 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.83 (qd, *J* =13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H)。

步驟 7：

4-硝基苯甲酸(4S,5S)-2-(氟甲基)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基酯

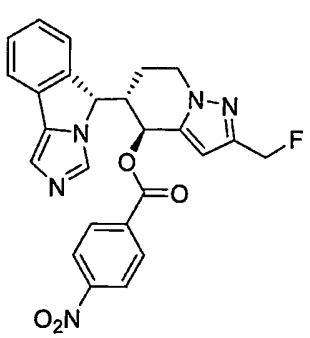
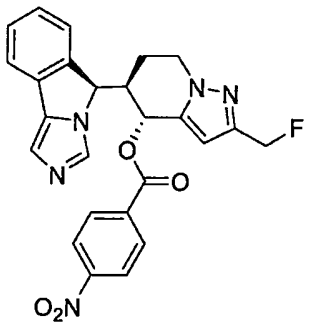


【0903】 在氬氣下，在 0℃下向 2-(氟甲基)-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(300 mg，0.925 mmol，1.000 當量)、4-硝基苯甲酸(232 mg，1.39 mmol，1.5 當量)於 THF (15.0 mL)中之溶液中添加 n-Bu_3P (10 mL，4.62 mmol，5.000 當量，10%於己烷中)。隨後在 0℃下添加偶氮二甲酸二第三丁酯(6 mL，4.62 mol，5.000 當量，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。所得溶液用 DCM (20 mL)稀釋且接著藉由添加水(20 mL)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3 × 15 mL)萃取且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物在甲醇/二氯甲烷/ (2-5%)存在下施加至矽膠管柱上。LCMS (ESI, m/z): 474.2 $[M+H]^+$；

步驟 8：

(4R,5R)-2-(氟甲基)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5S)-2-(氟甲基)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

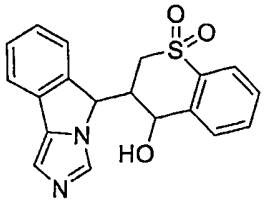



【0904】 向 4-硝基苯甲酸(4S,5S)-2-(氟甲基)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基酯(435mg，0.96 mmol，1.000 當量)於 THF (20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加 LiOH (402 mg，9.6 mmol，10 當量)。所得溶液在室溫下攪拌 16 h。所得溶液用水(20 mL)稀釋。所得溶液用二氯甲烷萃取併合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。殘餘物在二氯甲烷/甲醇(10:1)存在下施加至矽膠管柱上。由此得到 270 mg (86%)呈白色固體狀之產物。產物藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

【0905】 **實例 95a**：(4S,5S)-2-(氟甲基)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 325.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.01 (s, 1H), 7.65 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz,1H), 7.43 (tdd, *J* = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.0, 0.8Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.79 – 5.76 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 48.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 10.5, 6.9Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 10.5, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 1.16 – 0.98 (m, 2H)。

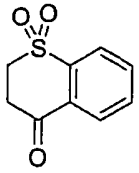
【0906】 **實例 95b**：(4R,5R)-2-(氟甲基)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 325.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 3a** 相同。

【0907】 **實例 096a**：4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)硫代色滿 1,1-二氧化物



步驟 1：

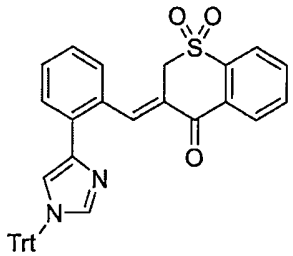
硫代色滿-4-酮 1,1-二氧化物



【0908】 向含有硫代色滿-4-酮(1.6 g，9.74 mmol)之圓底燒瓶中添加 12 mL 冰乙酸及 4.6 mL 35% w/wH_2O_2 溶液(1.66 g，48.7 mmol)且溶液在 100 ℃下加熱 2 小時。在室溫下冷卻反應混合物後，添加 30 mL 水且來自水層之產物用 DCM 萃取兩次。所得有機相用鹽水洗滌一次且在 Na_2SO_4 下乾燥。移除溶劑後，形成固體，藉由用 EtOH (20-30 mL)重結晶進行純化。減壓乾燥固體後，得到 1.53 g (3.31 mmol)產物，產率 80%。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 2H)。

步驟 2：

(Z)-3-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)硫代色滿-4-酮 1,1-二氧化物

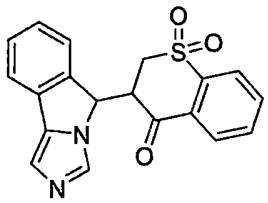


【0909】 將硫代色滿-4-酮 1,1-二氧化物(1.51 g., 7.7 mmol)添加至 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(2.9 g，7.0 mmol)及哌啶(0.34 mL，3.5 mmol)於甲醇溶液(50 mL)中之經攪拌溶液中。接著使反應混合物回流 1 小時並冷卻至室溫。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 NaCl 溶液(50 mL)

添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (50 mL)。收集有機層且水層用 DCM (2 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由 Combi-flash，使用 DCM 進行純化。LCMS (ESI, m/z): 593.1 $[M+H]^+$

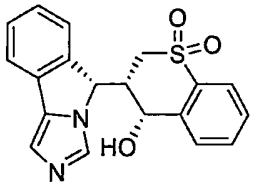
步驟 3：

3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)硫代色滿-4-酮 1,1-二氧化物



【0910】 將(Z)-3-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)硫代色滿-4-酮 1,1-二氧化物(3.2 g，5.4 mmol)溶解於無水甲醇(40 mL)及乙酸(16 mL，270 mmol)中。使反應混合物回流 1 小時並冷卻至室溫。減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (50 mL)。收集有機層且水層用 DCM (2 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由 Combi-flash，使用 MeOH/DCM 3%進行純化。LCMS (ESI, m/z): 351.2 $[M+H]^+$

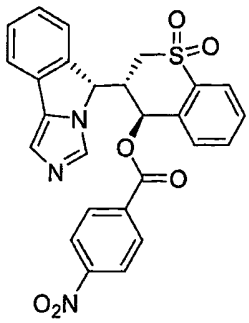
步驟 3：4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)硫代色滿 1,1-二氧化物



【0911】 在氬氣下，在-78℃下向 7-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮(30 mg，0.086 mmol，1.000 當量)於 THF (7 mL)中之溶液中添加 L-Selectride (0.51 mL，0.51 mmol，6 當量，1.0 M 之 THF 溶液)。所得溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著藉由添加乙醇(1 mL)淬滅反應。在真空下濃縮所得混合物。所得溶液用 DCM (20 mL)稀釋。所得混合物用水及鹽水洗滌。殘餘物施加至 combiflash 上，用二氯甲烷/甲醇(20:1)進行分離。由此得到 26 mg (90%)呈淺黃色固體狀之產物。LCMS (ESI, m/z): 353.3 $[M+H]^+$

步驟 4：

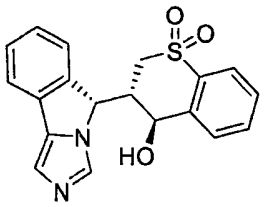
4-硝基苯甲酸 3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,1-二氧離子基硫代色滿-4-基酯



【0912】 在氬氣下，在 0℃下向 4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)硫代色滿 1,1-二氧化物(50 mg，0.141 mmol，1.000 當量)、4-硝基苯甲酸(36 mg，0.212 mmol，1.5 當量)於 THF (2.0 mL)中之溶液中添加 n-Bu_3P (1.5 mL，0.71 mol，5.000 當量，10%於己烷中)。隨後在 0℃下添加偶氮二甲酸二第三丁酯(DBAD，0.85 mL，0.71 mmol，5.000 當量，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。所得溶液用 DCM (20 mL)稀釋且接著藉由添加水(20 mL)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3 × 15 mL)萃取且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物在甲醇/二氯甲烷/ (2%)存在下施加至矽膠管柱上。LCMS (ESI, m/z): 502.5 $[M+H]^+$

步驟 5：

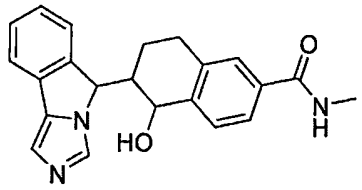
4-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)硫代色滿 1,1-二氧化物



【0913】 向 4-硝基苯甲酸 3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,1-二氧離子基硫代色滿-4-基酯(50 mg，0.1 mmol，1.000 當量)於 THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加 LiOH (42 mg，1 mmol，10 當量)。所得溶液在室溫下攪拌 40 min。所得溶液用水(10 mL)稀釋。所得溶液用二氯甲烷萃取且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥。殘餘物在二氯甲烷/甲醇(10:1)存在下施加至矽膠管柱上。由此得到 10 mg (30%)呈對映異構體混合物形式之產物。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.92

(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.25 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。

實例 097：5-羥基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

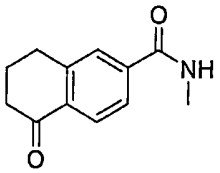
(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

步驟 1：

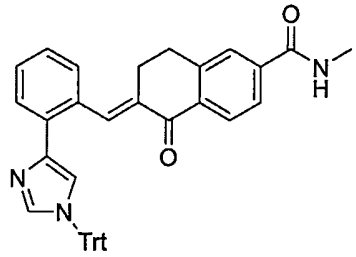
N-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0914】 向含有溶於無水 DCM (50 mL)中之 5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸(2.00 g，10.52 mmol)之圓底燒瓶中添加三乙胺(4.4 mL，31.55 mmol)及 HATU (4.80 g，12.62 mmol)。將甲基胺之 THF 溶液(6.31 mL，12.62 mmol)添加至以上混合物中。反應混合物在室溫下攪拌 18 h 並濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(30 mL)中且傾入水(30 mL)中且水層用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用水(3 × 10 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 EtOAc:Hex = 75:25 溶離。LCMS (ESI, m/z): 204.4 $[M+H]^+$。

步驟 2：

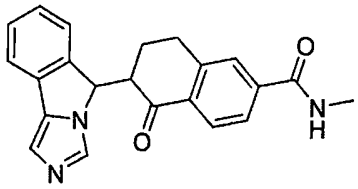
(*E*)-*N*-甲基-5-側氧基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0915】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(1.6 g，3.86 mmol)及 *N*-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(0.95 g，4.63 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (143 mg，1.93 mmol)。混合物在 90℃下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 Hex:EtOAc = 20: 80 溶離。LCMS (ESI, m/z): 600.4 $[M+H]^+$。

步驟 3：

6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0916】 在 90℃下，將(*E*)-*N*-甲基-5-側氧基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(1.83 g，3.05 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (50 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含 10%三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 358.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

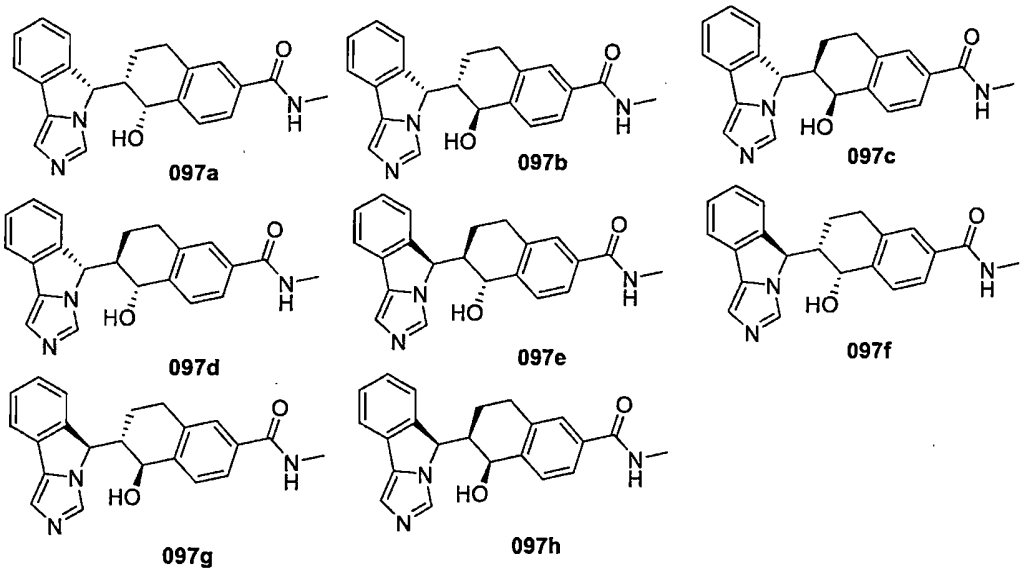
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0917】 在 0℃下，向 6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(1.03 g，2.88 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (272 mg，7.20 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(20 mL)。水層用含 10%三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 90:10 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0918】 **實例 097a**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 12.4, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H)。

【0919】 **實例 097b**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz,

1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 0.92 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 0.84 (dt, J = 17.4, 8.3 Hz, 1H)。

【0920】 **實例 097c**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.47 (dt, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H)。

【0921】 **實例 097d**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 0.87 (h, J = 4.9 Hz, 2H)。

【0922】 **實例 097e**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.40 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 1H), 0.83 (dq, J = 17.1, 6.5 Hz, 1H)。

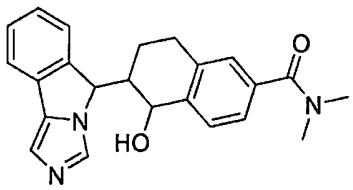
【0923】 **實例 097f**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd,

J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.72 (dd, *J* = 16.7, 4.2 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 1.49 (qd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 1H)。

【0924】 **實例 097g**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$。

【0925】 **實例 097h**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 360.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.3, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.15 (dq, *J* = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H)。

實例 098：5-羥基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

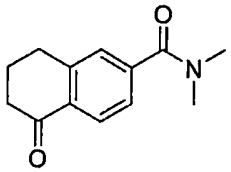
(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

步驟 1：

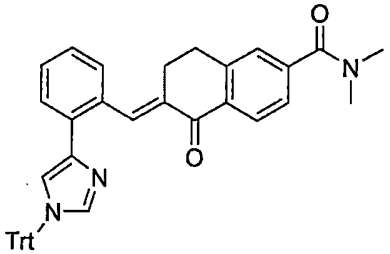
N,*N*-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0926】 向含有溶於無水 DCM (50 mL)中之 5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸(2.00 g，10.52 mmol)之圓底燒瓶中添加三乙胺(4.4 mL，31.55 mmol)及 HATU (4.80 g，12.62 mmol)。將二甲基胺之 THF 溶液(6.31 mL，12.62 mmol)添加至以上混合物中。反應混合物在室溫下攪拌 18 h 並濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(30 mL)中且傾入水(30 mL)中，且水層用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用水(3 × 10 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 DCM:MeOH = 97:3 溶離。LCMS (ESI, m/z): 102.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

(*E*)-*N*,*N*-二甲基-5-側氧基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

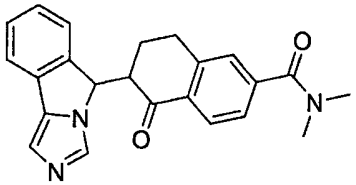


【0927】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(3.0 g，7.24 mmol)及

N,N-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(2.04 g，9.41 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中逐滴添加哌啶(0.36 mL，3.62 mmol)。混合物在 80℃下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 Hex:EtOAc = 20: 80 溶離。LCMS (ESI, m/z): 614.4 $[M+H]^+$。

步驟 3：

6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



【0928】 在 90℃下，將(*E*)-*N,N*-二甲基-5-側氧基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(2.35 g，3.83 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (20 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 372.3 $[M+H]^+$。

步驟 4：

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

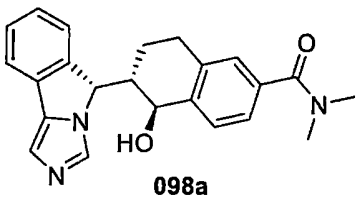
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N,N*-二甲基

-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

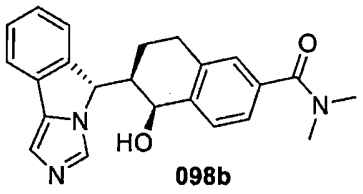
(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

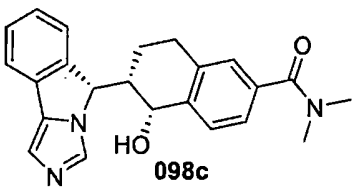
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



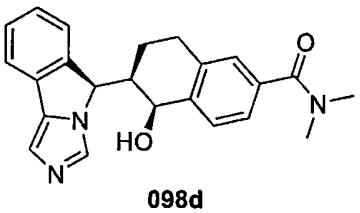
098a



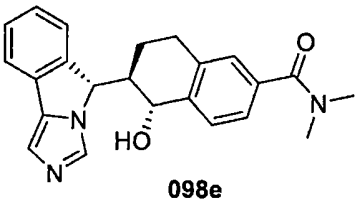
098b



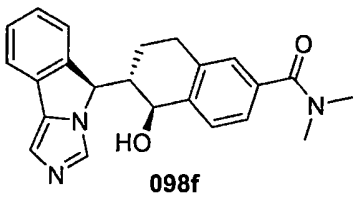
098c



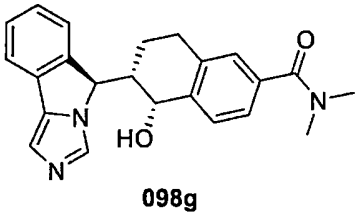
098d



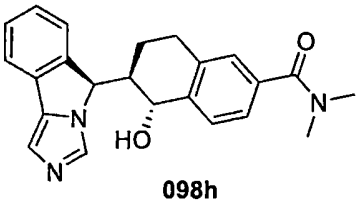
098e



098f



098g



098h

【0929】 在 0℃下，向 6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺(0.703 g，2.33 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (265 mg，7.0 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。水層用 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 92:8 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0930】 **實例 098a**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.7

Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 0.92 (dd, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 1H)。

【0931】 **實例 098b**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 17.9, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (ddt, *J* = 19.8, 15.9, 2.9 Hz, 3H), 0.91 – 0.84 (m, 2H)。

【0932】 **實例 098c**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.1, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 17.3, 4.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 1.49 (qd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H)。

【0933】 **實例 098d**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 17.3, 4.6 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 1.49 (qd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H)。

【0934】 **實例 098e**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.2, 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 12.3, 6.0, 3.1 Hz, 1H), 1.94 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H)。

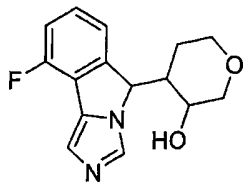
【0935】 **實例 098f**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.18 (dq, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H)。

【0936】 **實例 098g**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 3H), 0.92 – 0.84 (m, 2H)。

【0937】 **實例 098h**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*,*N*-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 374.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H),

0.88 – 0.77 (m, 1H)。

實例 99：4-(9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



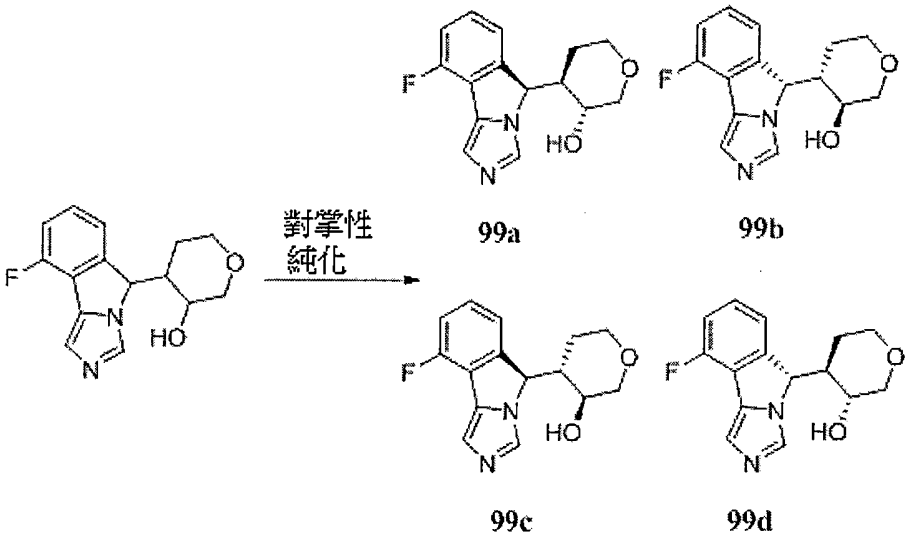
(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【0938】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



【0939】 異構體之構形係任意指定。

【0940】 **實例 99a**：(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.40 (tt, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 0.65 – 0.50 (m, 2H)。99a 與 99b 為對映異構體。

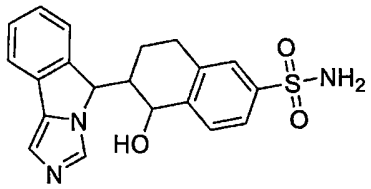
【0941】 **實例 99b**：(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (d, J = 3.7 Hz,

1H), 5.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (tt, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.6, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 0.65 – 0.50 (m, 2H)。99a 與 99b 為對映異構體。

【0942】 **實例 99c**：(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (dq, *J* = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (tt, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.23 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.47 (qd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H)。99c 與 99d 為對映異構體。

【0943】 **實例 99d**：(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.36 (td, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (tt, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 14.3, 9.3, 3.3 Hz, 1H), 0.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 0.47 (qd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H)。99c 與 99d 為對映異構體。

實例 100：5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-

磺醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

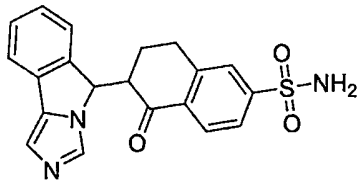
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

步驟 1：

6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



【0944】 將甲醇鋰(10%溶液，6.94 mL，14.47 mmol)逐滴添加至 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1.5g，3.62 mmol)及 5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺(815.17 mg，3.62 mmol)於 DMF/甲醇之 7:3 混合物(15 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌。TLC 指示反應在 4 小時後完成。將水(30 mL)添加至反應混合物中且粗產物用 DCM (2 × 20 mL)萃取。合併之有機層用水洗滌多次以移除過量 DMF 並蒸發。將甲醇(20 mL)及乙酸(4 mL)添加至粗產物中並回流 3 小時。蒸發甲醇並添加固體碳酸鈉以中和反應混合物。粗產物用 DCM 萃取，使其經 Combi-Flash 進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 380.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

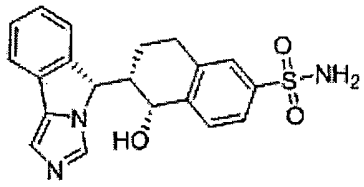
(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

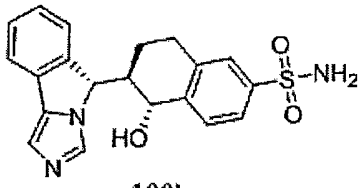
(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

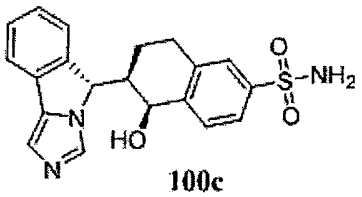
(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



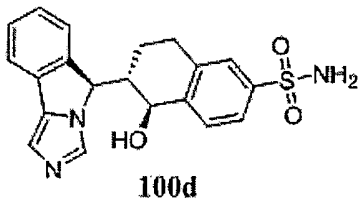
100a



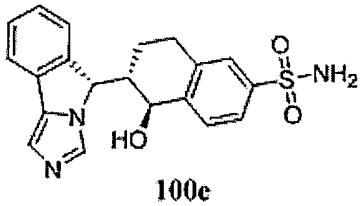
100b



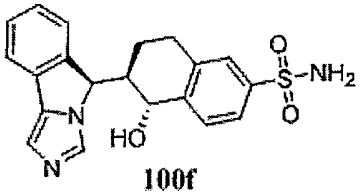
100c



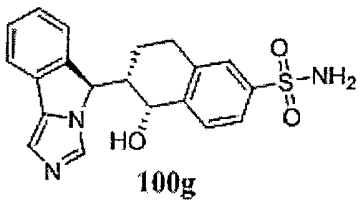
100d



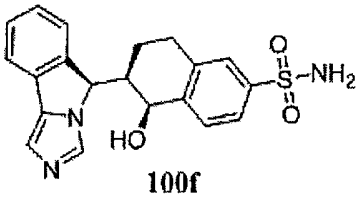
100e



100f



100g



100f

【0945】 在 0℃下，將硼氫化鈉(0.358g, 9.49 mmol)逐份添加至 6-(5H-

咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺(1.2g，3.16mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。接著將反應燒瓶自冰浴移出且在室溫下攪拌反應 2 小時。將飽和氯化銨溶液(10 mL)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓蒸發甲醇且粗產物用含 10% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (2 × 20 mL)萃取。蒸發合併之有機層，得到粗產物，在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【0946】 **實例 100a**：(5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

【0947】 LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 17.5, 12.5, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 1H)。

【0948】 **實例 100b**：(5*R*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H)。

【0949】 **實例 100c**：(5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.72 (m, 2H)。

【0950】 **實例 100d**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 2.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)。

【0951】 **實例 100e**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H)。

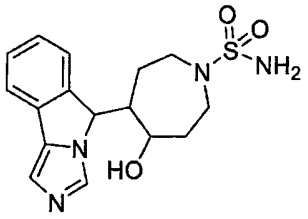
【0952】 **實例 100f**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H)。

【0953】 **實例 100g**：((5*R*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.72 (m, 2H)。

【0954】 **實例 100h**：((5*S*,6*R*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*

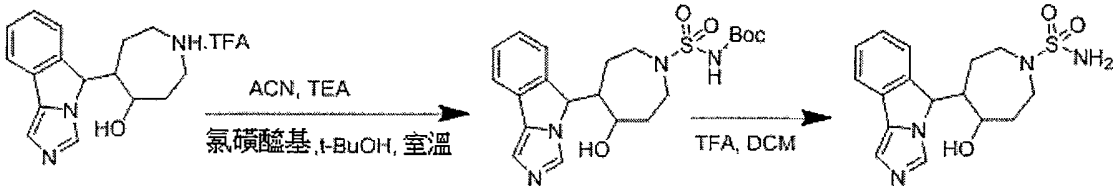
= 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 17.5, 12.5, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 1H)。

實例 101:4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚烷-1-磺醯胺



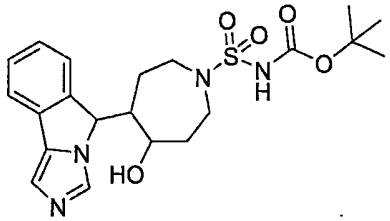
101a-d

合成途徑



5. **6.**

((4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚-1-基)磺醯基)胺基甲酸第三丁酯。

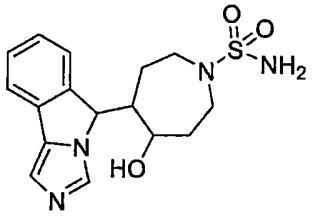


【0955】 向 5-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)氮雜環庚-4-醇；2,2,2-三氟乙酸(**5**，2.01 mmol，2.01 mmol，100 質量)於乙腈(20 mL，381 mmol，100 質量%)中之溶液中添加三乙胺(4 mL，28.7 mmol，100 質量%)。接著將其攪拌 5 分鐘。

【0956】 向溶於 DCM 中之氯磺醯基異氰酸酯(1.5 當量，3.01 mmol，98 質量%)中添加第三丁醇(2.4 當量，4.82 mmol，100 質量%)。接著將其逐滴添加至反應物中且接著在室溫下攪拌隔夜。藉由添加 2-3 mL 水淬滅反應。接著減壓濃縮反應物且殘餘物藉由急驟管柱純化，得到呈黃色油狀之((4-羥

基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚-1-基)磺醯基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 449 $[M+H]^+$。

4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)氮雜環庚烷-1-磺醯胺



101a-d

【0957】 向 N-[4-羥基-5-(5H-咪唑并[1,5-b]異吲哚-5-基)氮雜環庚-1-基]磺醯基胺基甲酸第三丁酯(**6**，2.01 mmol，2.01 mmol，100 質量%)於二氯甲烷(3 mL，46.80 mmol，100 質量%)中之溶液中添加三氟乙酸(4.1 mL，54 mmol，100 質量%)且在室溫下攪拌 3 小時。接著減壓濃縮反應物且接著純化殘餘物且個別異構體藉由對掌性分離進行分離(SFC，管柱，PPU, 150×30mm；移動相：CO_2:含 0.1%氫氧化銨之甲醇= 80:20；等度，偵測器，uv 270 nm；流速 150 mL/min，40℃)，得到 4 種異構體。

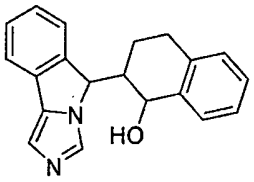
【0958】 **實例 101a**：LCMS (ESI, m/z): 349.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.79 (dt, J = 12.9, 7.5 Hz, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.13 (ddq, J = 11.0, 4.7, 2.3, 1.8 Hz, 1H), 1.82 (dtd, J = 14.3, 11.1, 3.4 Hz, 1H), 0.72 (h, J = 4.4 Hz, 2H)。

【0959】 **實例 101b**：LCMS (ESI, m/z): 349.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 1H)。

【0960】 **實例 101c**：LCMS (ESI, m/z): 349.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 0.78 – 0.68 (m, 1H), 0.61 – 0.54 (m, 1H)。

【0961】 **實例 101d**：LCMS (ESI, m/z): 349.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 0.72 (dt, J = 8.7, 4.6 Hz, 2H)。

實例 102：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

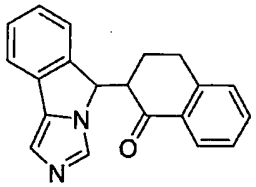
(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

步驟 1：

2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮



【0962】 將 3,4-二氫萘-1(2H)-酮(1.27 g，8.68 mmol)添加至 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(3 g，7.24 mmol)及乙醇鈉(9 mL，8.68 mmol)於乙醇溶液(50 mL)中之經攪拌溶液中。接著使反應混合物回流 2 小時並冷卻至室溫。接著將乙酸(9 mL，145 mmol)添加至反應混合物中。在 80℃下加熱反應 2 小時。減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (30 mL)。收集有機層且水層用 DCM (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，其藉由 Combi-flash，使用甲醇/DCM 2%-4%進行純化。LCMS (ESI, m/z): 301.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

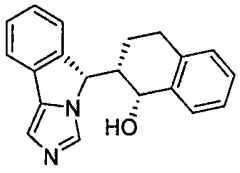
(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

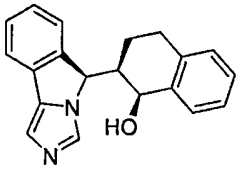
(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

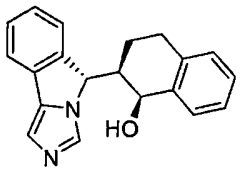
(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



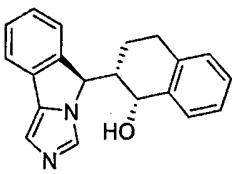
102a



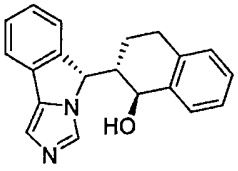
102b



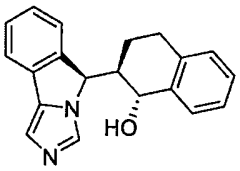
102c



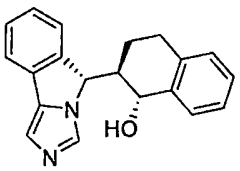
102d



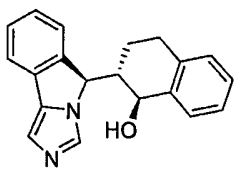
102e



102f



102g



102h

【0963】 在 0℃下，將 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-3,4-二氫萘

-1(2H)-酮(2.1 g，6.99 mmol)溶解於無水 MeOH (40 mL)中。分四份添加 $NaBH_4$ (1.06 mg，28 mmol)。在室溫下攪拌反應 0.5 小時。藉由水淬滅反應並用 CF_3CH_2OH/DCM (15%，40 mL × 3)萃取，合併之有機相用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在移除溶劑後且殘餘物藉由矽膠管柱層析法(甲醇/DCM 4%-8%.)進行純化。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。LCMS (ESI, m/z): 303.3。異構體 **102e** 及 **102f** 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法指定。其餘異構體之絕對構形係任意指定。

【0964】 **實例 102a**：(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.43 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.50 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H)。

【0965】 **實例 102b**：(1S,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 102a** 相同。

【0966】 **實例 102c**：(1S,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 17.3, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 17.4, 12.3, 5.9 Hz, 1H), 2.12 (ddt, *J* = 12.3, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H)。

【0967】 **實例 102d**：(1R,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 102c** 相同。

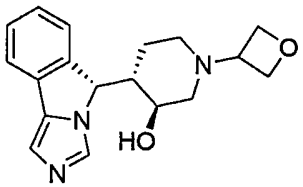
【0968】 **實例 102e**：(1S,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (tt, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 0.95 – 0.73 (m, 2H)。

【0969】 **實例 102f**：(1R,2R)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 102e** 相同。

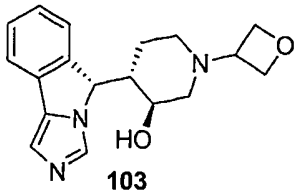
【0970】 **實例 102g**：(1R,2R)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 3H), 0.85 (h, *J* = 5.3, 4.8 Hz, 2H)。

【0971】 **實例 102h**：(1S,2S)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 303.3 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 102g** 相同。

實例 103：(3S,4S)-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-醇



(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-醇

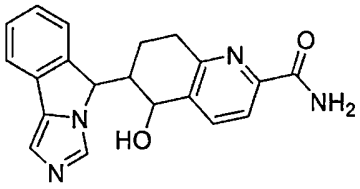


103

【0972】 在室溫下，將(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌錠 2,2,2-三氟乙酸鹽(310 mg，0.84 mmol)及氧雜環丁-3-酮(180 mg，2.50 mmol)於 DCE (5 mL)中之溶液攪拌 16 h。在添加 $NaBH_3CN$ (210 mg，3.34 mmol)之後，在攪拌下，在室溫下使所得溶液再反應 2 h。接著藉由添加飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×20 mL)萃取且合併有機層。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物用 Combi-flash 純化。

【0973】 **實例 103**：呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-4-[(5*R*)-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-醇(66.0 mg，25%)。LCMS (ESI, m/z): 312.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.63(d, *J*= 7.5, 1H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.20(s, 1H), 5.79(d, *J*= 3.3, 1H), 4.71-4.47(m, 4H), 3.97-3.96(m, 1H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.09-3.04(m, 1H), 2.61-2.49(m, 1H), 2.12-2.02(m, 1H), 1.89-1.65(m, 2H), 0.92-0.87(m, 1H), 0.71-0.55(m, 1H)。

實例 104：5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



(5R,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5S,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5S,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

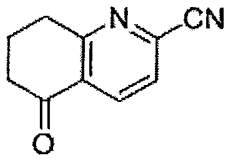
(5S,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5S,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

步驟 1：

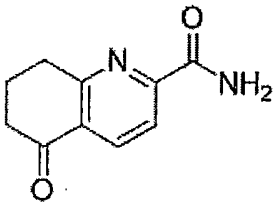
5-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲腈



【0974】 在氮氣下，將 2-氯-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(200 mg，1.10 mmol)、氰化鋅(211 mg，2.31 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(64 mg，0.05 mmol)懸浮於 2 mL 無水 N,N-二甲基乙醯胺(含水量<0.01%，事先用氮氣脫氣)中，加熱至 100℃，且在此溫度下攪拌 2 小時。完全轉化(藉由 TLC 監測，移動相石油醚/乙酸乙酯 2:1)後，將反應混合物(灰色懸浮液)冷卻至室溫。反應混合物用 EtOAc (10 mL)稀釋且用水(3×2 mL)洗滌。合併之有機層接著用鹽水(2 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥並減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 combi flash 管柱層析法進行純化。LCMS (ESI, m/z): 173.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

5-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

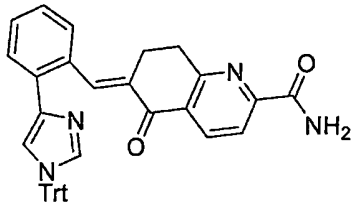


【0975】 在 0℃下，向 5-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲腈(200 mg，1.16 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加 NaOH 溶液(0.58 mL，6 M，3.48 mmol)，隨後添加過氧化氫(約 0.28 mL)且使混合物在室溫下攪拌 1 小時。一小時後，

TLC 指示無起始物質。反應混合物用水稀釋且接著使用 EtOAc (3×5 mL)萃取且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到 5-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 191.2 $[M+H]^+$

步驟 3：

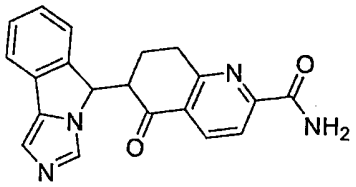
(E)-5-側氧基-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



【0976】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 587.3 $[M+H]^+$

步驟 4：

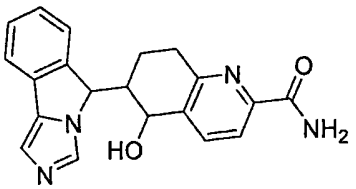
6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



【0977】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 345.2 [M+H]

步驟 5：

5-羥基-6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



【0978】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$。混合物係藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(5R,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5S,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

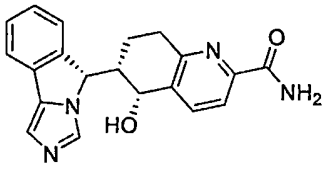
(5S,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

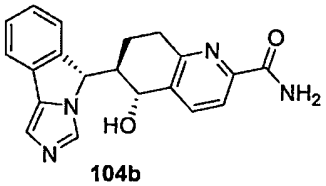
(5S,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

(5R,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

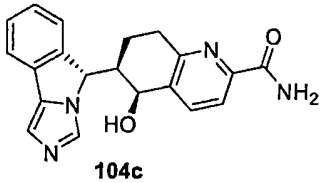
(5S,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



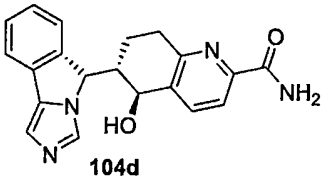
104a



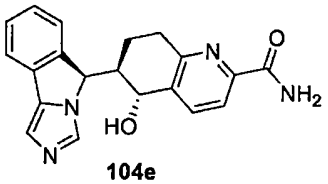
104b



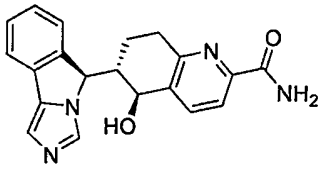
104c



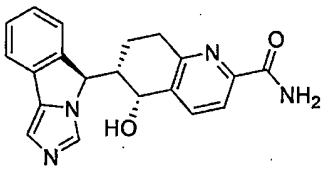
104d



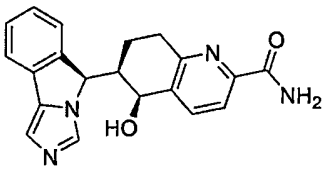
104e



104f



104g



104h

【0979】 **實例 104a**:(5R,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz,

1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 1.05 – 0.90 (m, 2H)。

【0980】 **實例 104b**：(5R,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.08 – 0.84 (m, 2H)。

【0981】 **實例 104c**：(5S,6R)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 17.8, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (td, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.62 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。

【0982】 **實例 104d**：(5S,6S)-5-羥基-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 17.9, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 18.1, 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.27 (dq, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 2.07 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

【0983】 **實例 104e**：(5R,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz,

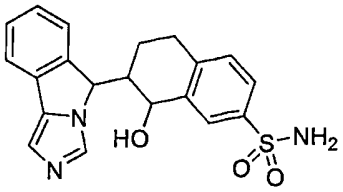
1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.79 (ddd, J = 18.0, 12.4, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (dq, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.07 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。

【0984】 **實例 104f**: (5S,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.07 – 0.87 (m, 2H)。

【0985】 **實例 104g**: (5R,6S)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.85 (dd, J = 17.7, 3.9 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 1.62 (qd, J = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

【0986】 **實例 104h**：(5S,6R)-5-羥基-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 20.0, 6.5 Hz, 2H)。

實例 105：8-羥基-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

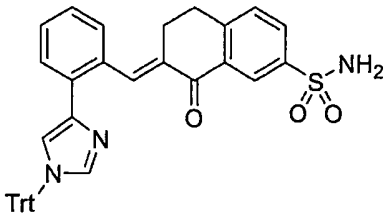
(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

步驟 1：

(*E*)-8-側氧基-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

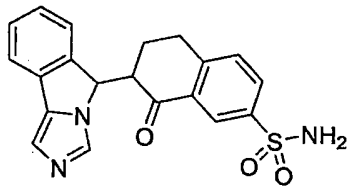


【0987】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及 8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺(1.63 g，7.24 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (223 mg，3.02 mmol)。混合物在 90℃下攪拌隔夜。

混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離且藉由 EtOAc 溶離。LCMS (ESI, m/z): 622.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



【0988】 在 90℃下，將(*E*)-8-側氧基-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺(3.5 g，5.63 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (100 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (30 mL)。收集有機層且水層用含 10%三氟乙醇之 DCM(3 × 30 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 380.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

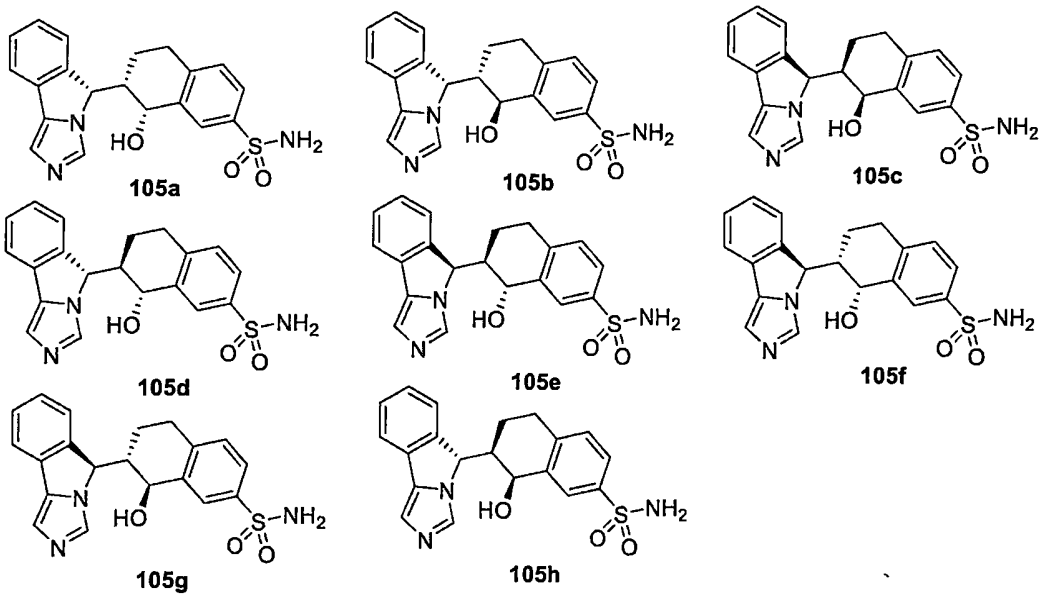
(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-

磺醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺



【0989】 在 0℃下，向 7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺(2.0 g，5.27 mmol)於 MeOH (50 mL)中之懸浮液中分數份添加 $NaBH_4$ (398 mg，10.54 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(50 mL)。水層用 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 90:10 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0990】 **實例 105a**：(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.55 (ddd, J = 18.5, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.49 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.06 – 0.96 (m, 1H)。

【0991】 **實例 105b**：(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.3, 5.7, 1.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

【0992】 **實例 105c**:(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.56 (ddd, J = 18.3, 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 1H)。

【0993】 **實例 105d**:(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 1H)。

【0994】 **實例 105e**:(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

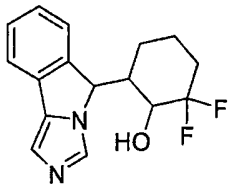
【0995】 **實例 105f**:(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500

MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.5, 5.1 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.14 (ddt, J = 12.5, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。

【0996】 **實例 105g**：(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 3.2 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 0.92 (dq, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 1H)。

【0997】 **實例 105h**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 17.8, 3.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 17.7, 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.6, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H)。

實例 106：2,2-二氟-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇



(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

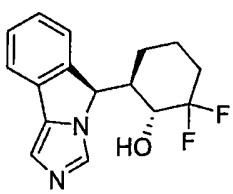
步驟 1：

(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

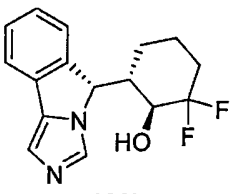
(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇

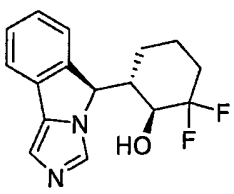
(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇



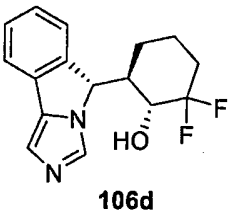
106a



106b



106c



106d

【0998】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(800 mg，5.12 mmol)於無水 THF (3 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(2.05 mL，5.12 mmol)且攪拌 1 小時。將 2,2-二氟-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷(755 mg，5.63 mmol)溶解於無水 THF (10 mL)中且將溶液逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。保持反應隔夜且用飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)淬滅。混合物用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由製備型 HPLC 純化。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【0999】 **實例 106a**：(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.71 (dt, *J* = 32.1, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 1H), 0.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 0.36 (qd, *J* = 13.1, 3.9 Hz, 1H)。

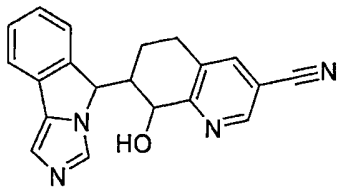
【1000】 **實例 106b**：(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.20 (q, *J* =

14.3, 13.1 Hz, 1H), 0.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 0.36 (qd, *J* = 13.1, 4.0 Hz, 1H)。

【1001】 **實例 106c**：(1*S*,6*S*)-2,2-二氟-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.64 (dt, *J* = 32.3, 14.0 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.21 (q, *J* = 13.7 Hz, 1H), 0.57 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 0.38 (td, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 1H)。

【1002】 **實例 106d**：(1*R*,6*R*)-2,2-二氟-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.86 (dddd, *J* = 21.6, 10.9, 6.5, 3.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 0.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 0.38 (td, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 1H)。

實例 107：8-羥基-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈



(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

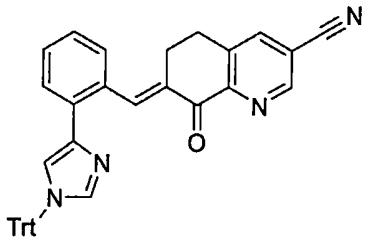
(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

步驟 1：

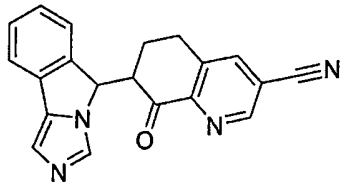
(*E*)-8-側氧基-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈



【1003】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.0 g，4.82 mmol)及 8-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈(914 mg，5.31 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (178 mg，2.41 mmol)。混合物在 90℃下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 EtOAc 溶離。LCMS (ESI, m/z): 569.1 $[M+H]^+$；

步驟 2：

7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈



【1004】 在 90℃下，將(*E*)-8-側氧基-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈(1.55 g，2.73 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (200 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$

(60 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含20%三氟乙醇之 DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 97:3 溶離。LCMS (ESI, m/z): 327.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

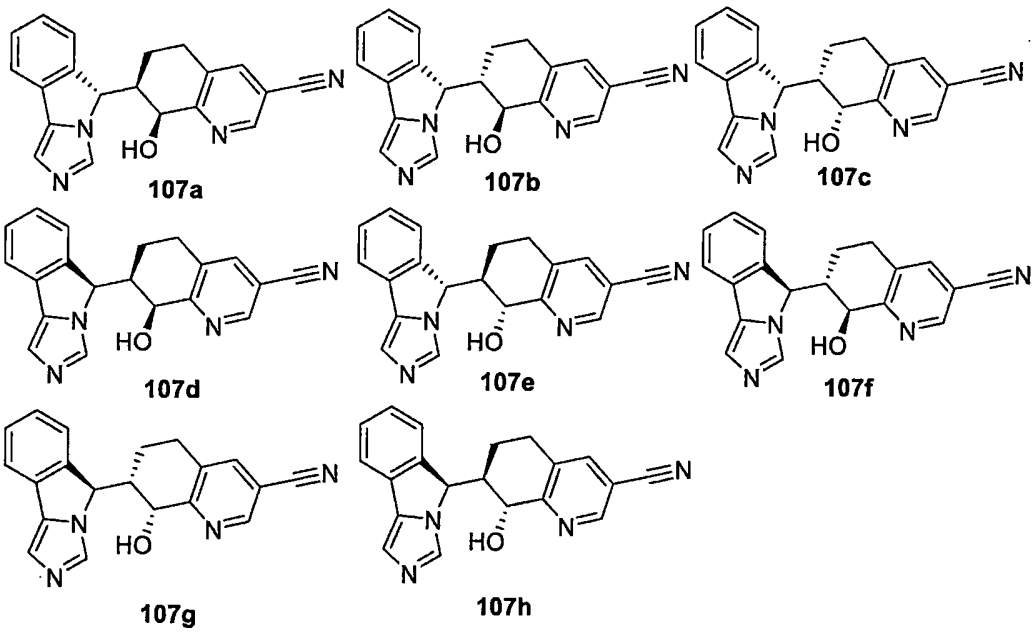
(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈



【1005】 在 0℃下，向 7-(5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈(0.70 g，2.14 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (243 mg，6.43 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(30 mL)。水層用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 90:10 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1006】 **實例 107a**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 0.99 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 2H)。

【1007】 **實例 107b**：(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.41 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz,

1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 2H), 1.50 (qd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 1H)。

【1008】 **實例 107c**：(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 17.8, 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.28 (dq, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 1.93 (qd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H)。

【1009】 **實例 107d**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.09 (dd, *J* = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.5, 4.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 17.8, 12.3, 6.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.93 (qd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H)。

【1010】 **實例 107e**：(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 13.3, 10.0, 3.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 1H), 0.89 (ddt, *J* = 18.2, 12.3, 6.2 Hz, 1H)。

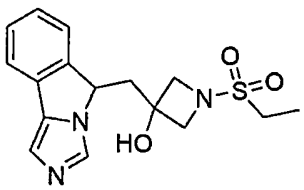
【1011】 **實例 107f**：(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500

MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 1H)。

【1012】 **實例 107g:** (7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 0.92 (h, J = 4.8 Hz, 2H)。

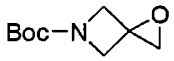
【1013】 **實例 107h：** (7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 329.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 5.6, 0.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。

實例 108： 3-((5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-醇



步驟 1：

1-氧雜-5-氮雜螺[2.3]己烷-5-甲酸 1,1-二甲基乙酯

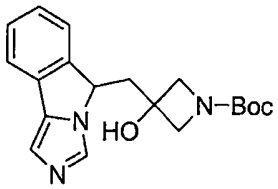


【1014】 向 3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯(5 g · 29.72

mmol)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加 MCPBA (18 g，104.31 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 48 h。濾出固體。接著藉由添加飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3×50 mL)萃取且合併有機層。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由 Combi-flash，用 DCM/石油醚(1/1)溶離進行純化。由此得到 750 mg (14%)呈黃色油狀之 1-氧雜-5-氮雜螺[2.3]己烷-5-甲酸 1,1-二甲基乙酯。LCMS (ESI, m/z): 186.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：

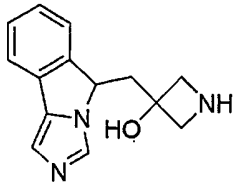
3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



【1015】 在氮氣下，在-78℃下，向 5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚(590 mg，3.78 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.27 mL，5.67 mmol，2.5 mol/L 於 THF 中)。所得溶液在-70℃攪拌 4 h。在添加 1-氧雜-5-氮雜螺[2.3]己烷-5-甲酸第三丁酯(700 mg，3.78 mmol)後，在攪拌下，在室溫下使所得溶液再反應 16 h。接著藉由添加 5 mL 水淬滅反應。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由 Combi-flash，用 DCM/MeOH (5/95)溶離進行純化。由此得到 1 g (78%)呈黃色固體狀之 3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 342.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：

3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)氮雜環丁-3-醇



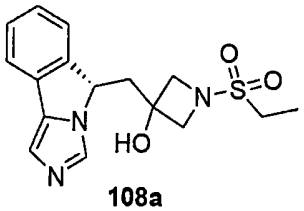
【1016】 在室溫下，將 3-羥基-3-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基甲基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.9 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於 DCM (20 mL)中之溶液攪拌 2 h。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 550 mg (78%)呈黃色油狀之 3-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基甲基]氮雜環丁-3-醇。LCMS

(ESI, m/z): 242.1 $[M+H]^+$。

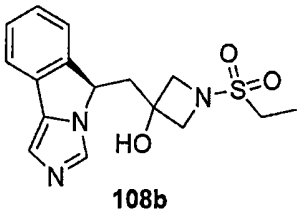
步驟 4：

(*S*)-3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-醇

(*R*)-3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-醇



108a



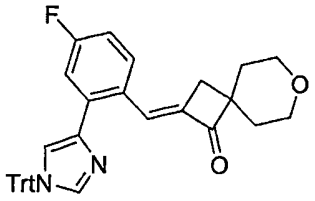
108b

【1017】 在氮氣下，向 3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)氮雜環丁-3-醇(300 mg，1.24 mmol)及碳酸鉀(515 mg，3.73 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物中添加乙烷磺醯氯(240 mg，1.87 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 4 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離。兩種異構體之構形係任意指定。

【1018】 **實例 108a**：呈白色固體狀之(*S*)-3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-醇(5.9 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.44 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 14.9, 3.7 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 14.9, 8.6, 1.1 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。t_R= 4.390 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。108a 與 108b 為對映異構體。

【1019】 **實例 108b**：呈白色固體狀之(*R*)-3-((5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-醇(6.4 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。t_R = 5.525 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。108a 與 108b 為對映異構體。

實例 109：2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇



(1S,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

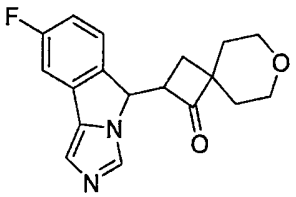
(1R,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

步驟 1：

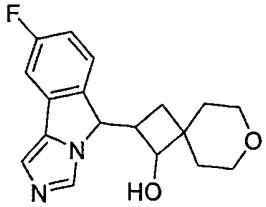
(E)-2-(4-氟-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-酮



【1020】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 555.5 $[M+H]^+$

步驟 2：

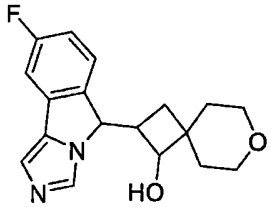
2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-酮



【1021】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 313.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

2-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇



【1022】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$。混合物係藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(1S,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

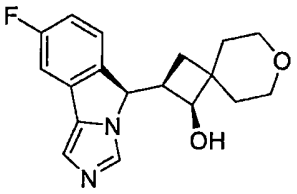
(1R,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

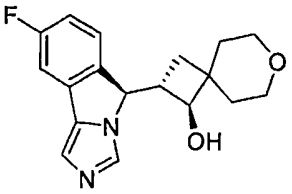
(1R,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

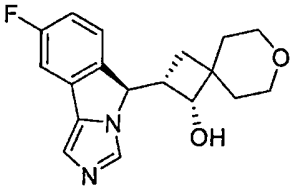
(1R,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

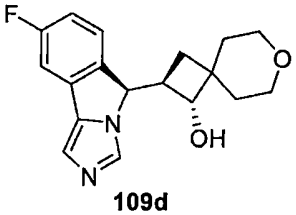
(1S,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

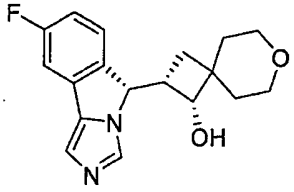
(1S,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇

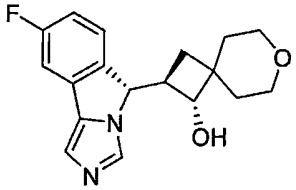

109a

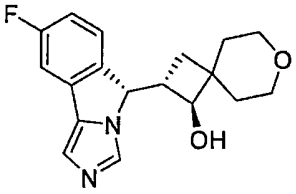

109b

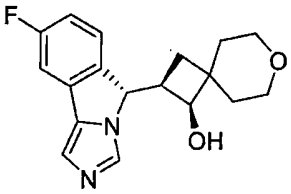

109c


109d


109e


109f


109g


109h

【1023】 **實例 109a**：(1S,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (td, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (td, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 10.6, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.31 (dd, J = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 11.2, 7.5, 3.4 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 5.9, 4.9 Hz, 3H)。

【1024】 **實例 109b**：(1S,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 1.88 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.50 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 1H)。

【1025】 **實例 109c**：(1R,2S)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.6, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 17.2, 9.4, 7.9 Hz, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 36.9, 13.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 10.3 Hz, 1H)。

【1026】 **實例 109d**：(1R,2R)-2-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 10.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (ddt, J = 16.1, 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 11.3, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.1, 6.6, 3.3 Hz, 1H)。

【1027】 **實例 109e**：(1R,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.60 (ddd, J = 10.5, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 11.1, 4.2, 3.0 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 11.2, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 5.9, 4.9 Hz, 3H)。

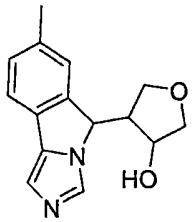
【1028】 **實例 109f**：(1R,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.5

Hz, 1H), 5.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 1.88 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 13.6 Hz, 2H)。

【1029】 **實例 109g**：(1S,2S)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 9.6, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 10.5, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (ddt, J = 16.1, 7.9, 4.4 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 11.4, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.2, 6.7, 3.4 Hz, 1H)。

【1030】 **實例 109h**：(1S,2R)-2-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 315.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 2H)。

實例 110: 4-(7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



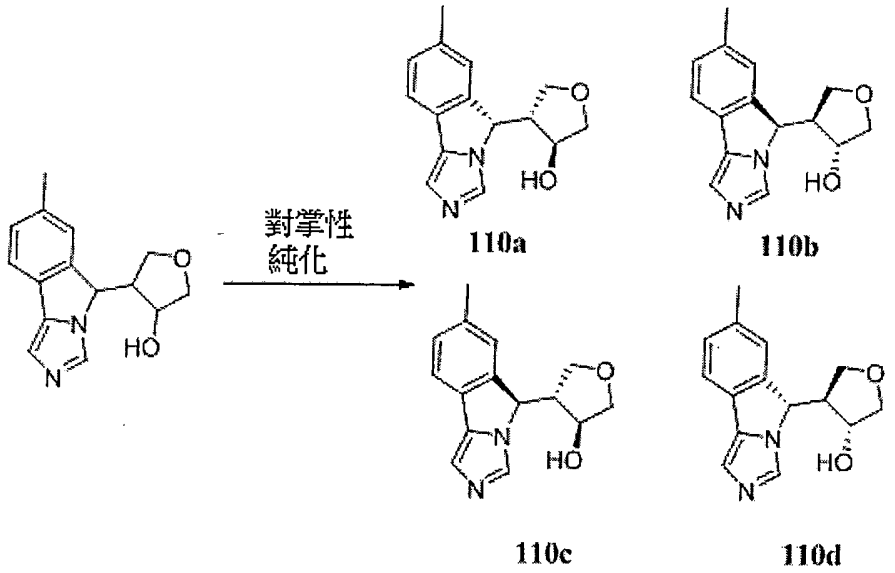
(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

【1031】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



【1032】 異構體之構形係任意指定。

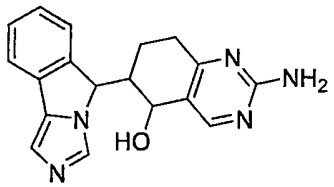
【1033】 **實例 110a**：(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (ddt, J = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (ddt, J = 8.0, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。110a 與 110b 為對映異構體。

【1034】 **實例 110b**：(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.20 (ddt, J = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (ddt, J = 8.1, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。110a 與 110b 為對映異構體。

【1035】 **實例 110c**：(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (ddt, *J* = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.76 (dtt, *J* = 7.8, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。110c 與 110d 為對映異構體。

【1036】 **實例 110d**：(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-7-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (dq, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (ddt, *J* = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 3.4 Hz, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)。110c 與 110d 為對映異構體。

實例 111：2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇



(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

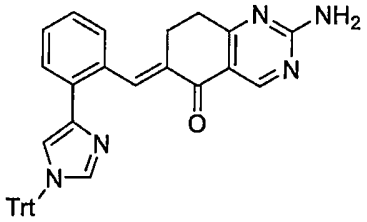
(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

步驟 1：

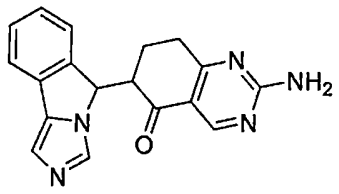
(E)-2-胺基-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮



【1037】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(3.0 g，7.24 mmol)及 2-胺基-7,8-二氫喹唑啉-5(6*H*)-酮(984 mg，6.03 mmol)於乙醇(60 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (1.12 g，15.08 mmol)。混合物在 90℃下攪拌 40 小時。趁熱過濾沈澱並將其再懸浮於熱 MeOH (50 mL)中。再次過濾固體並在空氣中乾燥。產物不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 560.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6*H*)-酮



【1038】 在 90℃下，將(*E*)-2-胺基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6*H*)-酮(3.38 g，6.04 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (200 mL)中攪拌 3 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (60 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 90:10 溶離。LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

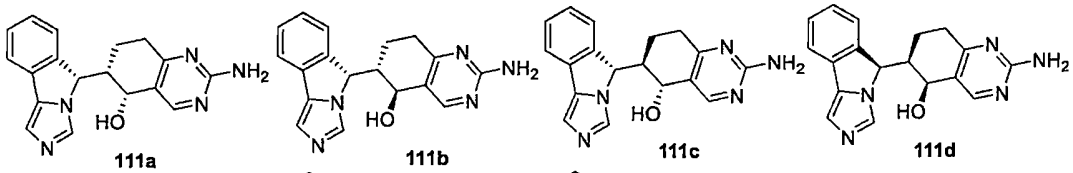
(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

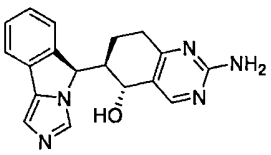


111a

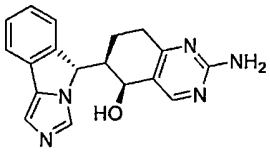
111b

111c

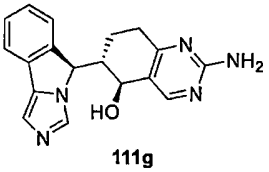
111d



111e



111f



111g

【1039】 在 0℃下，向 2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹唑啉-5(6*H*)-酮(0.705 g，2.22 mmol)於 MeOH (50 mL)中之懸浮液中分數份添加 $NaBH_4$ (336 mg，8.89 mmol)且該溶液在室溫下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(30 mL)。水層用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 80:20 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 7 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1040】 **實例 111a**：(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。

【1041】 **實例 11b**：(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 3H), 1.07 – 0.95 (m, 2H)。

【1042】 **實例 11c**：(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 0.91 – 0.79 (m, 2H)。

【1043】 **實例 11d**：(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 1.58 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

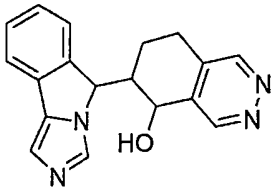
【1044】 **實例 11e**：(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H),

7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 1H)。

【1045】 **實例 111f**：(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 0.86 (ddt, J = 12.2, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 0.79 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H)。

【1046】 **實例 111g**：(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.45 (q, J = 9.6, 9.2 Hz, 2H), 2.36 (dt, J = 17.9, 4.0 Hz, 1H), 0.83 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 2H)。

實例 112：6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇



步驟 1：

1,2,4,5-四嗪

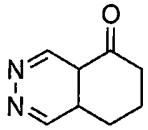


【1047】 在氮氣下，在 0℃下向甲脒(50 g，480.27 mmol)及水合肼(50 mL，1.03 mol)於 MeOH (80 mL)及 AcOH (150 mL)中之溶液中添加 $NaNO_2$ (66 g，956.59 mmol)。所得溶液在 0℃下攪拌 2.5 h。溶液之 pH 值用飽和碳

酸氫鈉調至 7。所得溶液用 DCM (4×300 mL)萃取且合併有機層。所得混合物用鹽水(2×800 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。由此得到 2 g (5%)呈紅色固體狀之 1,2,4,5-四嗪。

步驟 2：

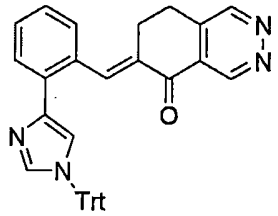
6,7,8,8a-四氫酞嗪-5(4aH)-酮



【1048】 在 120℃下，將 1,2,4,5-四嗪 (2 g，24.37 mmol)及環己-2-烯-1-酮(3.5 g，36.41 mmol)於二甲苯(30 mL)中之溶液攪拌 4 h。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用矽膠管柱，用 DCM/MeOH (1/99)溶離進行純化。由此得到 2 g 呈黃色油狀之 6,7,8,8a-四氫酞嗪-5(4aH)-酮。LCMS (ESI, m/z): 151.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：

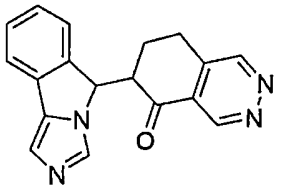
(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫酞嗪-5(6H)-酮



【1049】 在 80℃下，將 6,7,8,8a-四氫酞嗪-5(4aH)-酮(2 g，13.32 mmol)、2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(5.5 g，13.27 mmol)及 $Ca(OH)_2$ (1 g，13.50 mmol)於乙醇(100 mL)中之混合物攪拌 48 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (96/4)溶離進行純化。由此得到 3 g (41%)呈黃色固體狀之(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫酞嗪-5(6H)-酮。LCMS (ESI, m/z): 545.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：

6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫酞嗪-5(6H)-酮



【1050】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 303.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：

(5*S*,6*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

(5*R*,6*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

(5*S*,6*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

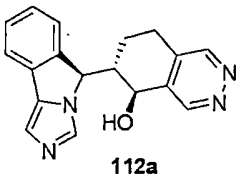
(5*R*,6*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

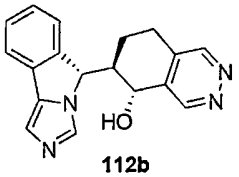
(5*R*,6*R*)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

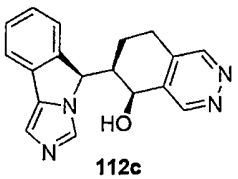
(5*S*,6*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

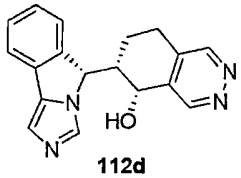
(5*R*,6*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

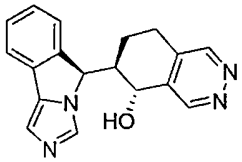
(5*S*,6*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇

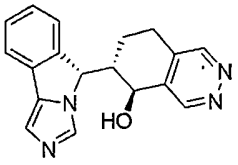

112a

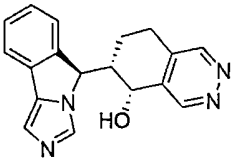

112b

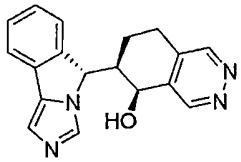

112c


112d


112e


112f


112g


112h

【1051】 標題化合物係藉由合成 Int-6 之通用程序合成。所有異構體 112a-h 之絕對構形係任意指定。

【1052】 **實例 112a**：呈白色固體狀之(5*S*,6*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(8.9 mg，0.8%)。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60-7.34 (m, 4H), 5.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.36-1.08 (m, 2H)。t_R = 1.693 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112a 與 112b 為對映異構體。

【1053】 **實例 112b**：呈白色固體狀之(5*R*,6*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(8.3 mg，0.8%)。LCMS (ESI, m/z): 30

5.3 $[M+H]^+$。t_R = 2.124 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112a 與 112b 為對映異構體。

【1054】 **實例 112c**：呈白色固體狀之(5*S*,6*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(2.1 mg，0.2%)。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 13.1, 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.79-2.57 (m, 3H), 1.19-1.04 (m, 2H)。t_R = 4.577 min (Chiral Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112c 與 112d 為對映異構體。

【1055】 **實例 112d**：呈白色固體狀之(5*R*,6*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(2.1 mg，0.2%)。LCMS (ESI, m/z): 305.4 $[M+H]^+$。t_R = 3.942 min (Chiral Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112c 與 112d 為對映異構體。

【1056】 **實例 112e**：呈白色固體狀之(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(10.2 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06-8.92 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 18.4, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H)。t_R = 1.957 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112e 與 112f 為對映異構體。

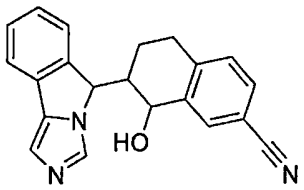
【1057】 **實例 112f**：呈白色固體狀之(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(13.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。t_R = 3.540 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112e 與 112f 為對映異構體。

【1058】 **實例 112g**：呈白色固體狀之(5*R*,6*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(95.5 mg，9%)。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* =

1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 18.2, 4.8 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 1H)。t_R = 2.863 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112g 與 112h 為對映異構體。

【1059】 **實例 112h**：呈白色固體狀之(5*S*,6*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫酞嗪-5-醇(83.9 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$。t_R = 6.421 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。112g 與 112h 為對映異構體。

實例 113：8-羥基-7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈



(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

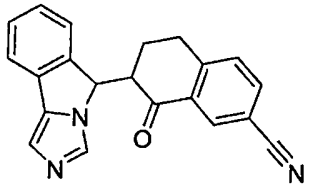
(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

步驟 1：

7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈



【1060】 向 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(2 g，4.83 mmol)及8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(1.03 g，6.03 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(21%之乙醇溶液 2.7 mL，7.24 mmol)。使該溶液回流。5 h 後，TLC 指示反應完成。將乙酸(7 mL)添加至反應混合物中並使其回流 4 小時。在旋轉蒸發器上蒸發甲醇及乙酸並將粗品懸浮於水中，逐份添加固體碳酸鈉以中和殘留乙酸。粗品接著使用 DCM (2 × 30 mL)萃取，使其經 Combi-Flash 進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 326.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

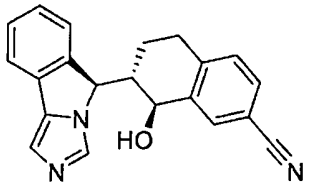
(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

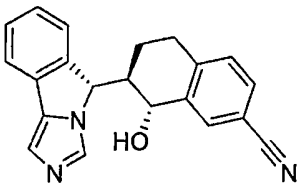
(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈

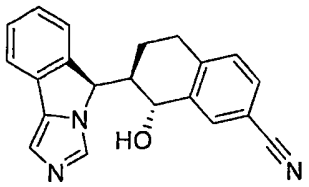
(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈



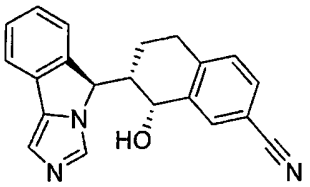
113a



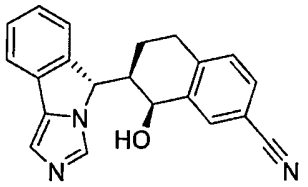
113b



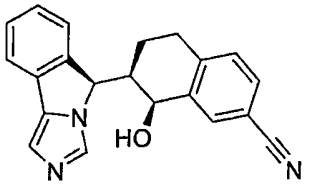
113c



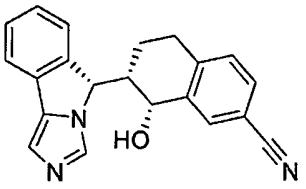
113d



113e



113f



113g

【1061】 將 7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(1.5g mL，4.61 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液冷卻至 0℃。逐份添加硼氫化鈉(0.523g, 13.83 mmol)且將反應混合物自冰浴移開。使反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。使用飽和 NH4Cl 溶液(15 mL)淬滅反應。粗品使用 5%2,2,2-三氟乙醇於 DCM 中之溶液萃取，在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 7 種異構體。異構體 113d、113e 之絕對構形係藉由 X 射線結晶法測定。其餘異構體之構形係任意地指定。

【1062】 **實例 113a**：(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。

【1063】 **實例 113b**：(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H),

7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H, 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。

【1064】 **實例 113c**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。

【1065】 **實例 113d**：(5*S*,6*S*)-5-羥基-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-磺醯胺。LCMS (ESI, m/z): 382.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.8, 7.7, 2.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)。

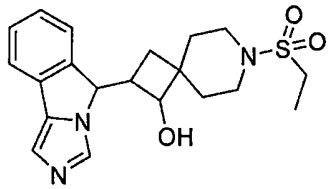
【1066】 **實例 113e**：(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。

【1067】 **實例 113f**：(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。

【1068】 **實例 113g**：(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 328.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 1.47 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。

實例 114：7-(乙基磺醯基)-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇



(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

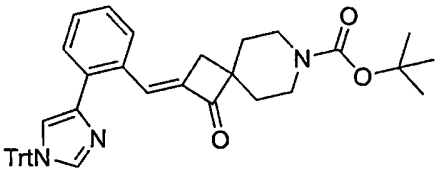
(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

步驟 1：

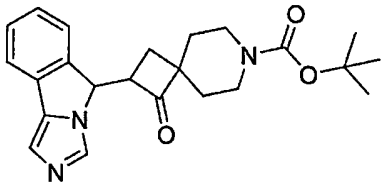
(E)-1-側氧基-2-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯



【1069】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 636.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

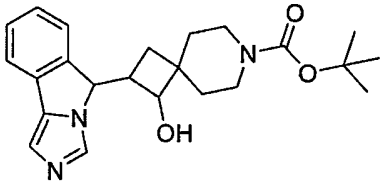
2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯



【1070】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 394.4 $[M+H]^+$

步驟 3：

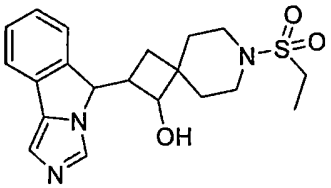
1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯



【1071】 標題化合物係藉由合成 Int-5 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 396.2 $[M+H]^+$

步驟 4：

7-(乙基磺醯基)-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇



【1072】 在 0℃下，向溶解於無水 MeOH (15 mL)中之 1-羥基-2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯之非對映異構體混合物(400 mg，1.0 mmol)中分四份添加硼氫化鈉(120 mg，3.0 mmol)。

在室溫下攪拌反應 2 h。TLC 顯示無 SM 殘留。藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(5 mL)淬滅反應並用 DCM (3×25 mL)萃取，合併之有機相用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在移除溶劑後且殘餘物藉由矽膠管柱層析法進行純化。在室溫下，向此混合物中添加 8mL 無水二氯甲烷，隨後添加三氟乙酸(1.5 mL，20 mmol)且攪拌反應混合物半小時。TLC 指示無 SM 且減壓濃縮反應混合物並在高真空泵下乾燥殘餘物數小時。此粗混合物不經純化即用於下一步驟。在室溫下，向溶於 8 mL 無水二氯甲烷中之粗反應混合物中添加三乙胺(0.22 mL，1.62 mmol)，隨後添加乙基磺醯氯(0.08 mL，0.89 mmol)且攪拌半小時。半小時後，TLC 指示起始物質。因此添加 0.2 mL 三乙胺添加且反應混合物再攪拌半小時。TLC 指示無起始物質且用水(2 mL)淬滅反應混合物，並使用 DCM 處理反應物。合併之殘餘物經 Na2SO4 乾燥並減壓濃縮，且經由急驟管柱層析法純化。分離出標題化合物並用於對掌性分離。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$。藉由對掌性分離法分離出純對映異構體且異構體之構形係任意指定。

(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

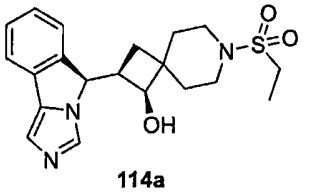
(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

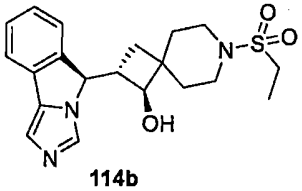
(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇

(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺

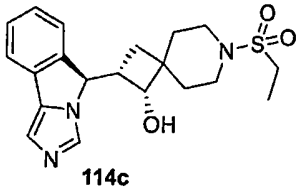
[3.5]壬-1-醇



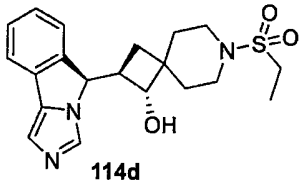
114a



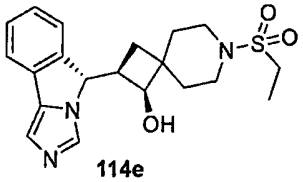
114b



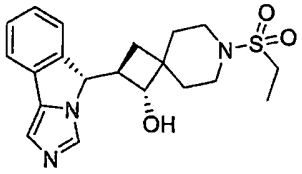
114c



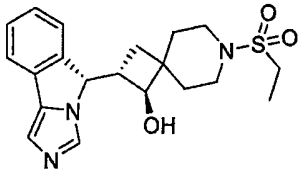
114d



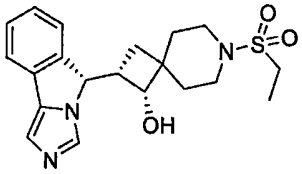
114e



114f



114g



114h

【1073】 **實例 114a**：(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.98 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (dtd, J = 27.0, 11.9, 10.1, 5.1 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 10.4 Hz, 1H)。

【1074】 **實例 114b**：(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.32 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【1075】 **實例 114c**：(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]

異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.32 – 3.96 (m, 1H), 3.24 (td, J = 7.6, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.09 (dt, J = 10.5, 4.7 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (dt, J= 17.2, 9.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 9.9, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 11.9, 8.0, 3.4 Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【1076】 **實例 114d**：(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 11.4, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 3H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.89 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.19 (td, J = 7.4, 3.1 Hz, 3H)。

【1077】 **實例 114e**：(1S,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 11.0, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.17 (dt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (dt, J = 17.4, 9.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 11.3, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 11.7, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

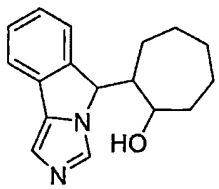
【1078】 **實例 114f**：(1R,2R)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.85 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【1079】 **實例 114g**：(1S,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 5.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 11.2, 7.2, 3.8 Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.07 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.55 (dt, J = 11.4, 5.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

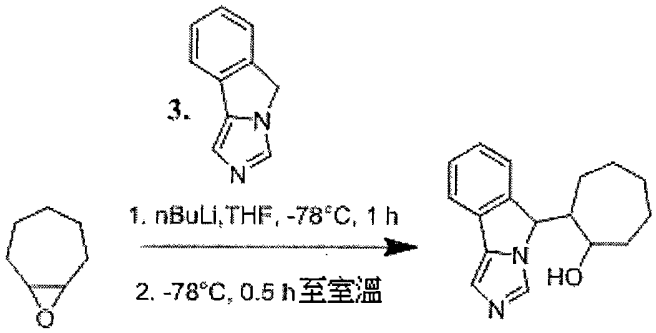
【1080】 **實例 114h**：(1R,2S)-7-(乙基磺醯基)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 388.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 – 3.96 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.64 (dtd, J = 27.0, 12.0, 10.1, 5.2 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 10.4 Hz, 1H)。

實例 115：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環庚-1-醇



115a-d

合成途徑



1.

【1081】 在-78℃下，在氮氣氛圍下經 2 min 向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(**3**，500 mg，3.2014 mmol，100 質量%)於四氫呋喃(10 mL，123 mmol，100 質量%)中之溶液中逐滴添加含 n-BuLi (2.5 mol/L)之己烷(1.0 當量，3.2014 mmol，2.5 mol/L)。接著在-78℃下，在氮氣下將其攪拌 45 分鐘。在-78℃下，在氮氣下經 3 分鐘向其中逐滴添加溶於四氫呋喃(2 mL，24.6 mmol，100 質量%)中之 8-氧雜雙環[5.1.0]辛烷(**1**，384.9 mg，3.260 mmol，95 質量%)。接著在-78℃下，在氮氣下對其進行攪拌，在該過程中使其升溫至室溫。用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應且攪拌 5 分鐘。接著將其用乙酸乙酯(3 ×50 mL)萃取。合併之乙酸乙酯層用硫酸鎂乾燥，過濾。減壓濃縮濾液且接著純化殘餘物且個別異構體藉由對掌性分離進行分離(SFC，管柱，Chiralpak OX, 250×21.2mm；移動相：CO_2:含 0.1%氫氧化銨之甲醇= 70:30；等度，偵測器，uv 270 nm；流速 70 mL/min，40℃)，得到 4 種異構體。

【1082】 **實例 115a**：LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 9.6, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.26 (m, 4H), 1.10 – 1.03 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H)。

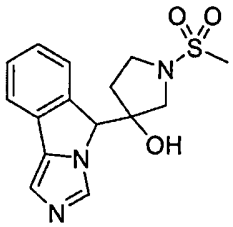
【1083】 **實例 115b**：LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 2.29 (ddt, J = 9.4, 6.2,

2.8 Hz, 1H), 1.89 (ddq, J = 10.2, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.35 (tdd, J = 8.3, 4.4, 2.6 Hz, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.51 (q, J = 4.1, 3.0 Hz, 2H)。

【1084】 **實例 115c**：LCMS (ESI, m/z): 269.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 9.6, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (ddq, J = 10.9, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.28 (m, 4H), 1.06 (dq, J = 13.9, 4.3, 3.7 Hz, 1H), 0.56 (tt, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 0.52 – 0.44 (m, 1H)。

【1085】 **實例 115d**：LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 5.9, 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.89 (dtd, J = 8.3, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.48 (dt, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (dtd, J = 8.1, 4.4, 2.5 Hz, 2H), 1.26 (ddd, J = 9.1, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 0.52 – 0.49 (m, 2H)。

實例 116：3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇



(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

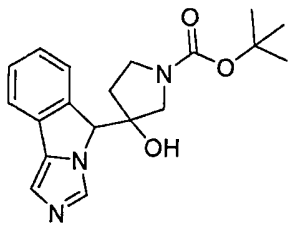
(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

(*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

步驟 1：

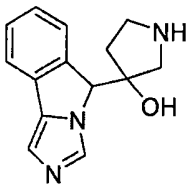
3-羥基-3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【1086】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(3.0 g，19.2 mmol)於無水 THF (30 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(9.2 mL，23.05 mmol)且攪拌 1 小時。用無水 THF (10 mL)溶解 3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(5.34 g，28.81 mmol)且將溶液逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。在室溫下保持反應隔夜且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅。混合物用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 342.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇



【1087】 在室溫下，向 3-羥基-3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.93 mmol)於無水 DCM (30 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.24 mL，29.29 mmol)且攪拌 2 小時。減壓移除溶劑且殘餘物在真空泵上保持隔夜以除去三氟乙酸。產物不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 242.3 $[M+H]^+$。

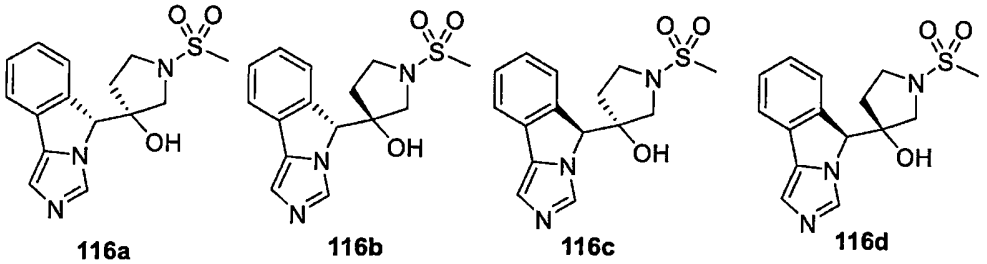
步驟 3：

(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

(*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇



116a 116b 116c 116d

【1088】 在冰浴上，向 3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)吡咯啶-3-醇(707 mg，2.93 mmol)及三甲胺(1.22 mL，8.79 mmol)於無水 DCM (30 mL)中之溶液中添加甲基磺醯氯(0.25 mL，3.22 mmol)且攪拌 2 小時。藉由飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅反應。混合物用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 ml)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 Combi-Flash 分離並用 DCM:MeOH = 92:8 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1089】 **實例 116a**：(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 9.6, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.07 (dt, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H)。

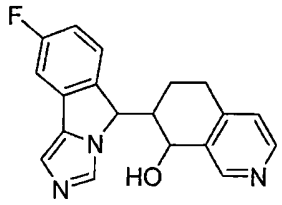
【1090】 **實例 116b**：(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (ddd, *J* = 12.7, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H)。

【1091】 **實例 116c**：(*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz,

1H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (ddd, J = 12.7, 10.7, 8.7 Hz, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H)。

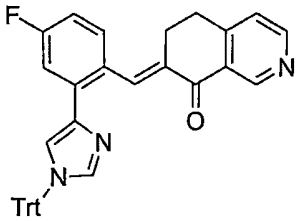
【1092】 **實例 116d**：(*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 320.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (ddt, J = 9.5, 7.7, 0.8 Hz, 2H), 7.41 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H)。

實例 117：7-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇



步驟 1：

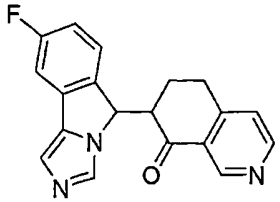
(*E*)-7-(4-氟-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫異喹啉-8(5H)-酮



【1093】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 562.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：

7-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫異喹啉-8(5H)-酮

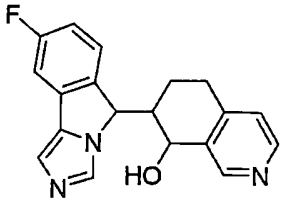


【1094】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI,

m/z): 320.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：

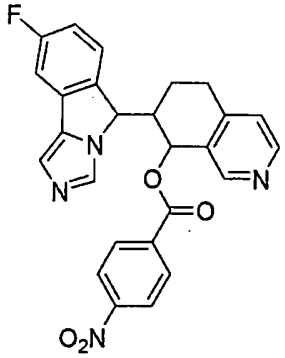
7-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇



【1095】 在氮氣下，在-78℃下向 7-[8-氟-5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-酮(1.6 g，5.01 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 L-selectride (15 mL，15.0 mmol，1 mol/L 於 THF 中)。所得溶液在-78℃下攪拌 3 h。在真空下濃縮所得混合物。所得溶液用水(20 mL)稀釋。濾出固體且藉由 DCM 洗滌。所得溶液用 DCM(3× 100 mL)萃取且合併有機層。溶液經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (12:1)溶離進行純化。由此得到 1.5 g (93%)呈黃色固體狀之 7-[8-氟-5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 322.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：

4-硝基苯甲酸 7-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基酯

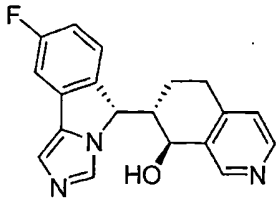


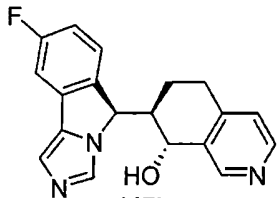
【1096】 標題化合物係藉由合成 071aa 與 071bb 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 471.1 $[M+H]^+$。

步驟 5：

(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇


117a

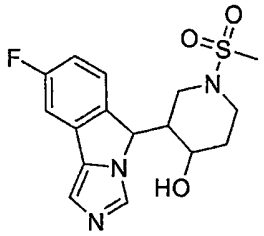

117b

【1097】 標題化合物係藉由合成 071aa 與 071bb 之通用程序合成。所有異構體 117a-b 之絕對構形係任意指定。

【1098】 **實例 117a**：呈白色固體狀之(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(56.2 mg，14%)。LCMS (ESI, m/z): 322.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 1H), 1.23-0.91 (m, 2H)。t_R = 2.134 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=65:35, 1 ml/min)。117a 與 117b 為對映異構體。

【1099】 **實例 117b**：呈白色固體狀之(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇(61.9 mg，15%)。LCMS (ESI, m/z): 322.2 $[M+H]^+$。t_R = 2.737 min (Lux Cellulose-4, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=65:35, 1 ml/min)。117a 與 117b 為對映異構體。

實例 118：3-(8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇



(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇

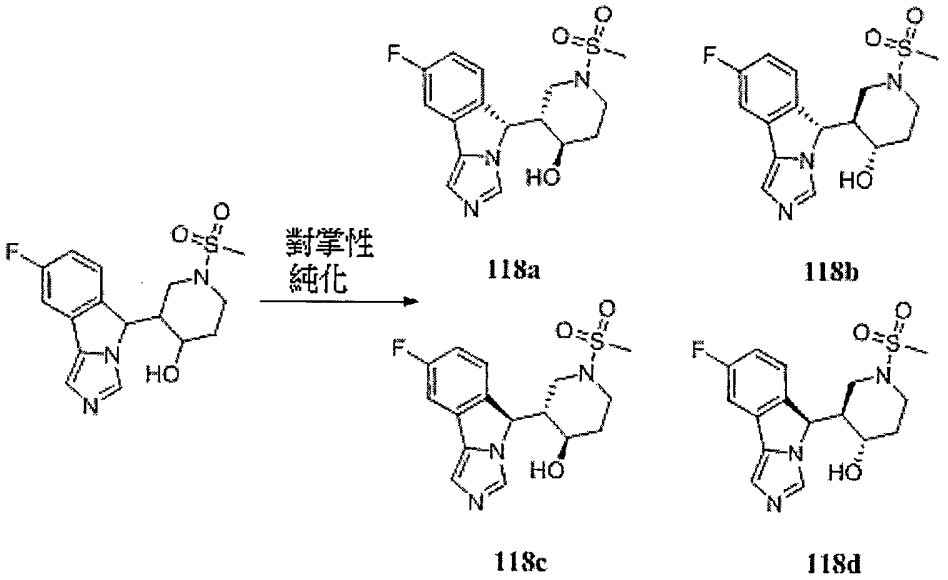
(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶

-4-醇

(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇

【1100】 標題化合物係藉由與實例 92 相同之方法合成。



【1101】 異構體之構形係任意指定。

【1102】 **實例 118a**：(3*S*,4*R*)-3-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 9.5, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (tt, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 5H), 2.45 (ddt, *J* = 10.9, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 1H)。118a 與 118d 為對映異構體。

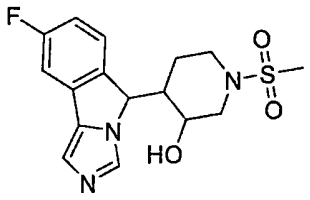
【1103】 **實例 118b**：(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 2.83 – 2.64

(m, 5H), 2.31 (ddt, J = 11.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 1H)。118b 與 118c 為對映異構體。

【1104】 **實例 118c**：(3*S*,4*R*)-3-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.5, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (dp, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (ddq, J = 12.1, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 11.6, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 1H)。118b 與 118c 為對映異構體。

【1105】 **實例 118d**：(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 5H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 1H)。118a 與 118d 為對映異構體。

實例 119：4-(8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

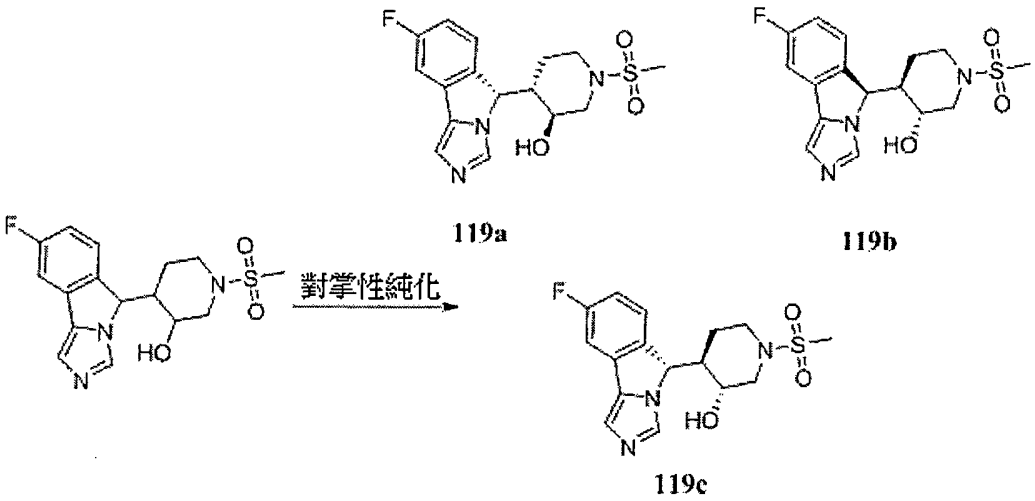


(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

【1106】 標題化合物係藉由與實例 92 相同之方法合成。



119a　　119b

119c

【1107】　異構體之構形係任意指定。

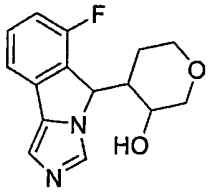
【1108】　**實例 119a**：(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.73 (ddt, *J* = 12.1, 6.6, 4.7 Hz, 2H), 3.35 (ddt, *J* = 4.5, 3.0, 0.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.28 (h, *J* = 6.5, 5.4 Hz, 1H), 0.70 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 0.52 (qd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H)。119a 與 119b 為對映異構體。

【1109】　**實例 119b**：(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.35 (dt, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.28 (tt, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 0.70 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 0.52 (qd, *J* = 12.7, 4.5 Hz, 1H)。119a 與 119b 為對映異構體。

【1110】　**實例 119c**：(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-8-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 352.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.4, 4.6, 1.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 9.5, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 4.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.44 (qd, *J*

= 12.7, 4.6 Hz, 1H)。

實例 120：4-(6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



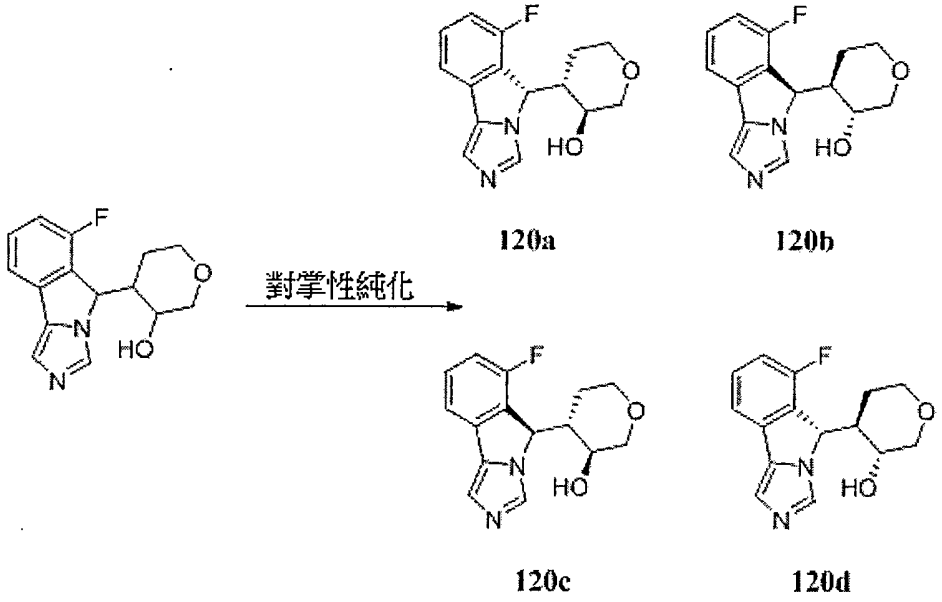
(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-6-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【1111】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



【1112】 異構體 **120a 與 120b** 之絕對構形藉由 X 射線結晶法測定。其餘異構體之構形係任意指定。

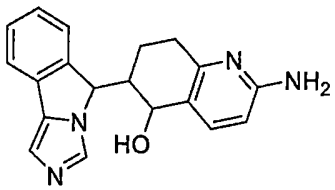
【1113】 **實例 120a**：(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.7, 9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 1H), 0.45 (qd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H)。120a 與 120b 為對映異構體。

【1114】 **實例 120b**：(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.7, 9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 0.82 – 0.65 (m, 1H), 0.45 (qd, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H)。120a 與 120b 為對映異構體。

【1115】 **實例 120c**：(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-6-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.56 (tt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 2.93 (td, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.01 – 0.79 (m, 2H)。120c 與 120d 為對映異構體。

【1116】 **實例 120d**：(3*R*,4*R*)-4-((*S*)-6-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 275.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.56 (tt, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.13 (td, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 1.00 – 0.76 (m, 2H)。120c 與 120d 為對映異構體。

實例 121：2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉

-5-醇

(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

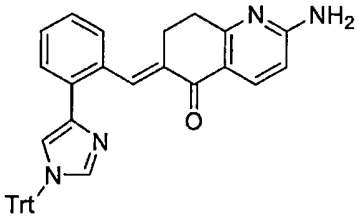
(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

步驟 1：

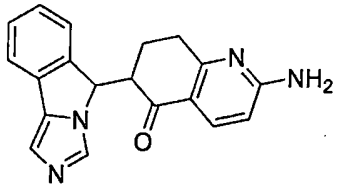
(*E*)-2-胺基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮



【1117】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及2-胺基-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮(1.17 g，7.24 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (1.12 g，15.08 mmol)。混合物在 90℃下攪拌隔夜。趁熱過濾沈澱並將其再懸浮於熱 MeOH (20 mL)中。再次過濾固體並在空氣中乾燥。產物不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 559.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮



【1118】 在90℃下，將(*E*)-2-胺基-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮(3.37 g，6.03 mmol)於含20% AcOH之MeOH (200 mL)攪拌2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和$NaHCO_3$ (60 mL)添加至殘餘物中，隨後添加DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含20%三氟乙醇之DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用CombiFlash純化且藉由DCM:MeOH = 90:10溶離。LCMS (ESI, m/z): 317.3 $[M+H]^+$。

步驟3：

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

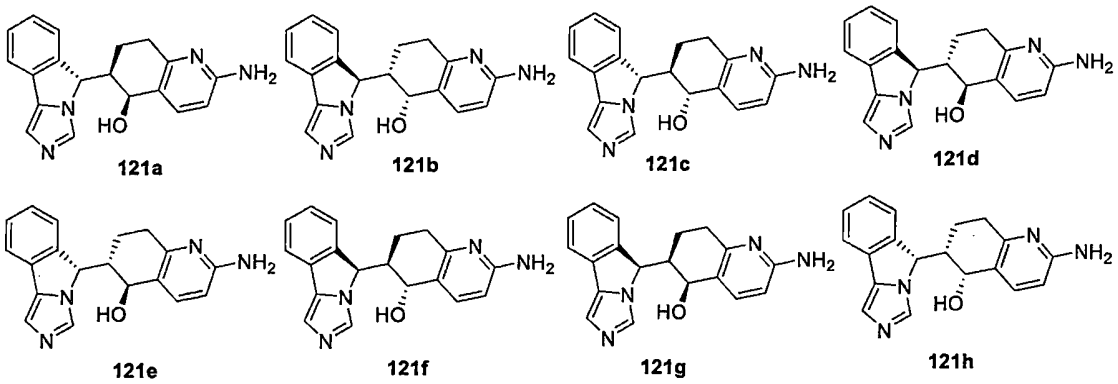
(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



【1119】 在 0℃下，向 2-胺基-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮(0.724 g，2.29 mmol)於 MeOH (50 mL)中之懸浮液中分數份添加 $NaBH_4$ (346 mg，9.15 mmol)且該溶液在室溫下攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑且添加飽和氯化銨溶液(30 mL)。水層用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 80:20 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1120】 **實例 121a**：(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1121】 **實例 121b**：(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1122】 **實例 121c**：(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1123】 **實例 121d**：(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1124】 **實例 121e**：(5*S*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

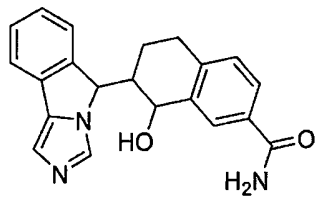
【1125】 **實例 121f**：(5*R*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1126】 **實例 121g**：(5*S*,6*R*)-2-胺基-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

【1127】 **實例 121h**：(5*R*,6*S*)-2-胺基-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.3 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H)。

實例 122：8-羥基-7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

步驟 1：

(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

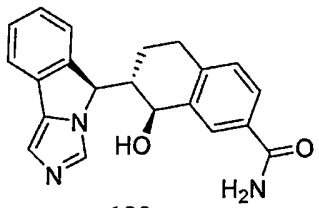
(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

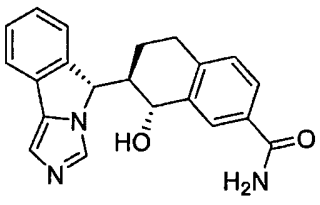
(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺

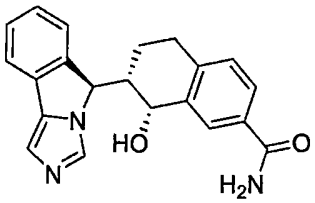
(7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺



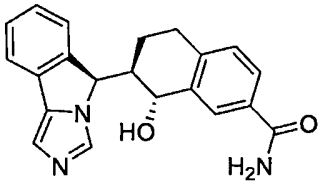
122a



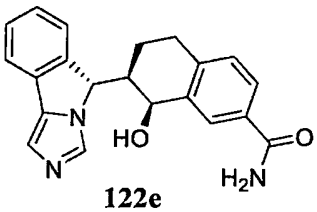
122b



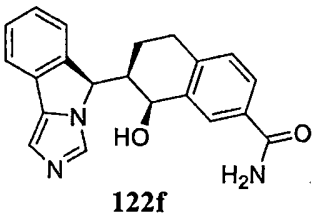
122c



122d



122e



122f

【1128】 向 8-羥基-7-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲腈(1.45g，4.43mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(1.77g，44.29 mmol)及過氧化氫(30%之水溶液，1.33 mL，13.29 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。移除溶劑且粗產物用 5% 2,2,2-三氟乙醇於 DCM 中之溶液萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到粗產物。粗產物在 Combi-Flash 上純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 6 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【1129】 **實例 122a**：(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.85 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 1H)。

【1130】 **實例 122b**：(7*R*,8*R*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.19 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (dq, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (tt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.44 (qd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H)。

【1131】 **實例 122c**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dq, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 17.5, 5.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (dq, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 1H)。

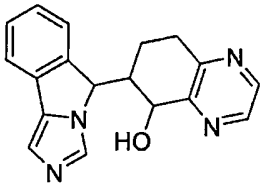
【1132】 **實例 122d**：(7*R*,8*S*)-8-羥基-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.91 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H)。

【1133】 **實例 122e**：(7*S*,8*R*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (ddt, *J* = 16.2, 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (qd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 17.3, 5.2 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 12.7,

3.1 Hz, 1H), 1.53 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H)。

【1134】 **實例 122f:** ((7*S*,8*S*)-8-羥基-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 346.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 5.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.4, 5.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.11 (ddt, J = 12.2, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.99 (qd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H)。

實例 123：6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

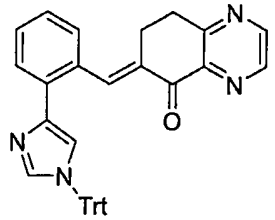


(5*S*,6*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

步驟 1：

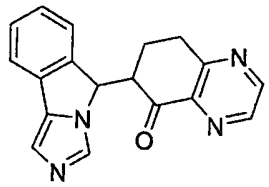
(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮



【1135】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.4 g，5.79 mmol)及 7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮(944 mg，6.37 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加氫氧化鈣(643 mg，8.68 mmol)。混合物在 100℃下攪拌 16 小時。混合物冷卻至室溫且添加水(50 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 30 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 EtOAc:Hex = 90:10 溶離。LCMS (ESI, m/z): 545.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

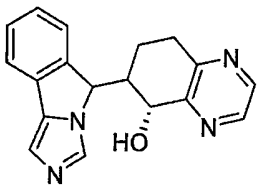
6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉啉-5(6*H*)-酮



【1136】 在 90℃下，將(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-7,8-二氫喹啉啉-5(6*H*)-酮(1.8 g，3.30 mmol)於甲醇(16 mL)及乙酸(4 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 92:8 溶離。LCMS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：

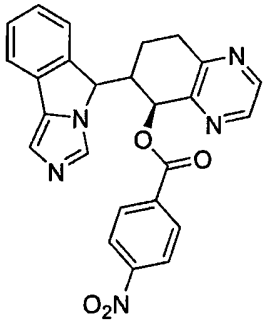
(5*R*)-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉啉-5-醇



【1137】 在-78℃下，向 6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-7,8-二氫喹啉啉-5(6*H*)-酮(200 mg，0.66 mmol)於無水 THF (10 mL)中之懸浮液中逐滴添加 L-selectride THF 溶液(1.32 mL，1.32 mmol)且使反應物升溫至-10℃並在 0℃下再保持 5 min。TLC 指示起始物質完全耗盡。用甲醇(5 mL)淬滅反應且將混合物傾入飽和氯化銨溶液(20 mL)中。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 96:4 溶離。LCMS (ESI, m/z): 305.3 $[M+H]^+$。

步驟 4：

4-硝基苯甲酸(5*S*)-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉啉-5-基酯

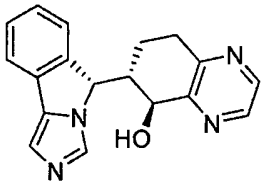


【1138】 在氮氣下，在 0℃下向(5*R*)-6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇(270 mg，0.89 mmol)、4-硝基苯甲酸(222 mg，1.33 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*-Bu_3P (12 mL，4.44 mmol，10%於己烷中)。隨後在 0℃下，向其中添加 DBAD (5.8 mL，4.44 mmol，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。所得溶液用 DCM (20 mL)稀釋且接著藉由添加水(20 mL)淬滅。所得溶液用含 20% 2,2,2,-三氟乙醇之二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 454.2 $[M+H]^+$。

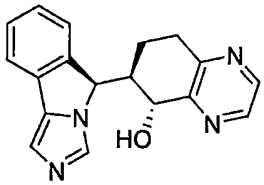
步驟 5：

(5*S*,6*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



123a



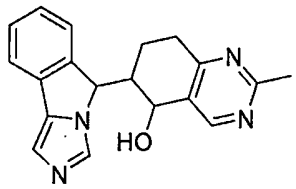
123b

【1139】 向 4-硝基苯甲酸(5*S*,6*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基酯(135 mg，0.3 mmol)於 THF (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (187 mg，4.47 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。LC-MS 指示起始物質耗盡。所得溶液用水(20 mL)稀釋。所得溶液用含 20% 2,2,2,-三氟乙醇之二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 2 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1140】 **實例 123a**：(5*S*,6*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.78 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.59 (tdd, *J* = 10.7, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 0.98 (ddd, *J* = 13.5, 8.5, 3.3 Hz, 2H)。

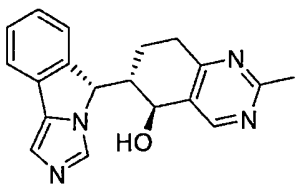
【1141】 **實例 123b**：(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 305.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 5.00 (dd, *J* = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 2H)。

實例 124：6-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

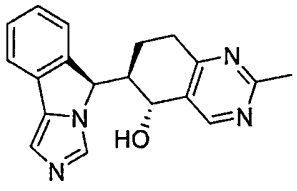


(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇



124a



124b

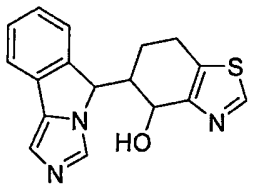
【1142】 標題化合物係藉由與實例 096 及 169 相同之方法合成。產物藉由對掌性分離進行分離，得到呈白色固體狀之 2 種異構體。每種異構體

之立體化學係任意指定。

【1143】 **實例 124a**：(5S,6S)-6-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.4 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.35 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 9.6, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 1.02 – 0.82 (m, 2H)。

【1144】 **實例 124b**：(5R,6R)-6-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 319.4 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 124a** 相同。

實例 125：5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇

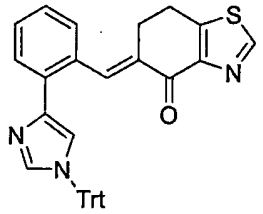


(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇

步驟 1：

(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮

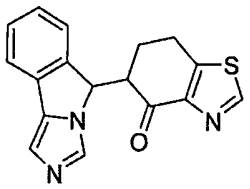


【1145】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.25 g，5.43 mmol)及 6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮(915 mg，5.97 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶

液中添加吡咯啶(0.49 mL，5.97 mmol)。混合物在90℃下攪拌24小時。混合物冷卻至室溫並添加水(30 mL)以淬滅反應。水相用DCM (3 × 30 mL)萃取且合併有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。所需產物藉由CombiFlash分離並用EtOAc:Hex = 60:40溶離。LCMS (ESI, m/z): 550.4 $[M+H]^+$。

步驟2：

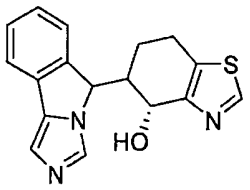
5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮



【1146】 在90℃下，將(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮(2.41 g，4.38 mmol)於甲醇(40 mL)及乙酸(10 mL)中攪拌2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和$NaHCO_3$ (50 mL)添加至殘餘物中，隨後添加DCM (20 mL)。收集有機層且水層用DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用CombiFlash純化且藉由DCM:MeOH = 96:4溶離。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$。

步驟3：

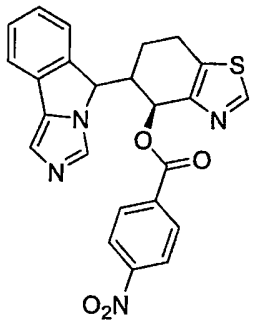
(4*R*)-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇



【1147】 在-78℃下，向溶於無水 THF (15 mL)中之 5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮(1.08 g，3.51 mmol)中逐滴添加L-Selectride 之 THF 溶液(5.3 mL，5.27 mmol)且該溶液在-78℃下攪拌1小時。用甲醇(5 mL)淬滅反應且將混合物傾入飽和氯化銨溶液(20 mL)中。水層用含20% 2,2,2-三氟乙醇之DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用DCM:MeOH = 94:6溶離。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$。

步驟4：

4-硝基苯甲酸(4*S*)-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-基酯

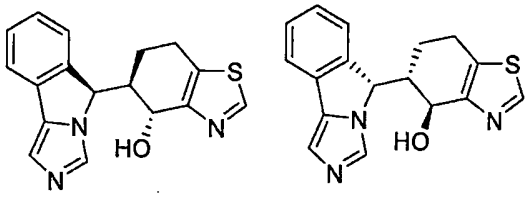


【1148】 在氮氣下，在 0℃下向(4*R*)-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇(270 mg，0.89 mmol)、4-硝基苯甲酸(222 mg，1.33 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*-Bu_3P (12 mL，4.44 mmol，10%於己烷中)。隨後在 0℃下，向其中添加 DBAD (5.8 mL，4.44 mmol，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。藉由添加水(20 mL)淬滅反應。所得溶液用含 20% 2,2,2,-三氟乙醇之二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 459.4 $[M+H]^+$。

步驟 5：

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇



125a 125b

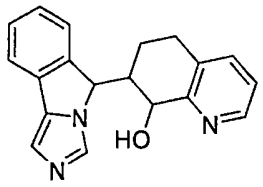
【1149】 向 4-硝基苯甲酸(4*S*)-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-基酯(1.17 g，2.55 mmol)於 THF (15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (1.07 g，25.52 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。LC-MS 指示起始物質耗盡。所得溶液用水(20 mL)稀釋。所得溶液用含 20% 2,2,2,-三氟乙醇之二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層且經

無水硫酸鈉乾燥。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 2 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1150】 **實例 125a**：(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.03 – 0.86 (m, 2H)。

【1151】 **實例 125b**：(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.03 – 0.86 (m, 2H)。

實例 126：7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

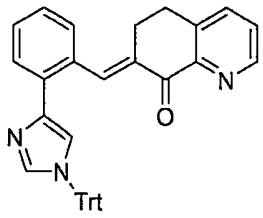


(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

步驟 1：

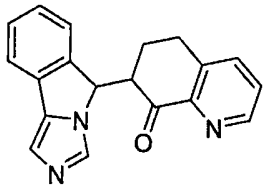
(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮



【1152】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.5 g，6.03 mmol)及6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(1.07 g，7.24 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加乙醇鈉之乙醇溶液(2.7 mL，7.24 mmol)。混合物在 90℃下攪拌 1 小時。混合物冷卻至室溫且添加水(50 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 30 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 EtOAc:Hex = 80:20 溶離。LCMS (ESI, m/z): 544.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

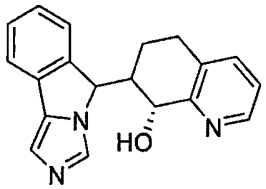
7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮



【1153】 在 90℃下，將(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(2.05 g，3.77 mmol)於甲醇(40 mL)及乙酸(10 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 302.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(8*R*)-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

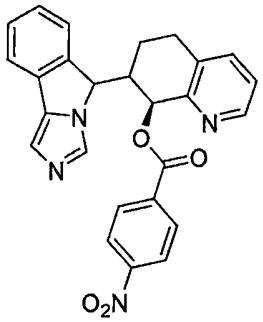


【1154】 在-78℃下，向 7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(810 mg，2.69 mmol)於無水 THF (10 mL)中之懸浮液中逐滴添加 L-selectride 之 THF 溶液(1.32 mL，1.32 mmol)且使反應物升溫至-10℃且再在 0℃下保持 5 min。TLC 指示起始物質完全耗盡。用甲醇(5 mL)淬滅反應且將混合物傾入飽和氯化銨溶液(20 mL)中。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，

得到粗產物。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 96:4 溶離。LCMS (ESI, m/z): 304.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：

4-硝基苯甲酸(8*S*)-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基酯

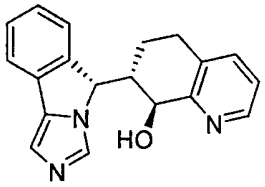


【1155】 在氮氣下，在 0℃下向(8*R*)-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇(200 mg，0.66 mmol)、4-硝基苯甲酸(165 mg，0.99 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*-Bu_3P (5.34 mL，1.98 mmol，10%於己烷中)。隨後在 0℃下，向其中添加 DBAD (2.59 mL，1.98 mmol，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。所得溶液用 DCM (20 mL)稀釋且接著藉由添加水(20 mL)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 453.2 $[M+H]^+$。

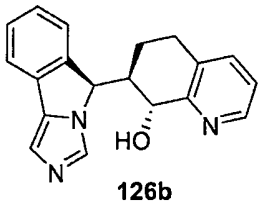
步驟 5：

(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇



126a



126b

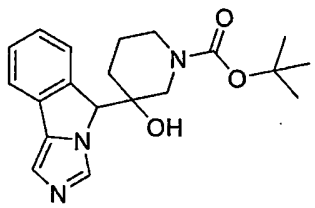
【1156】 向 4-硝基苯甲酸(8*S*)-7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基酯(298 mg，0.66 mmol，基於步驟 4 計算)於 THF (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (276 mg，6.59 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。LC-MS 指示起始物質耗盡。所得溶液用水(20 mL)稀釋。

所得溶液用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。所需產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 2 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1157】 **實例 126a**：(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 0.95 (dtd, *J* = 9.7, 6.8, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 0.91 – 0.80 (m, 1H)。

【1158】 **實例 126b**：(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 1.01 – 0.79 (m, 2H)。

實例 127：3-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

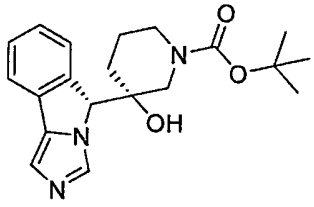
(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

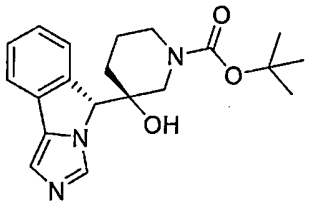
步驟 1：(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

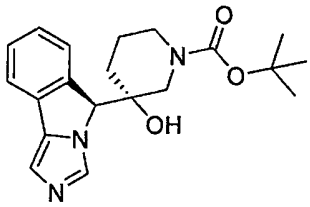
(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



127a



127b



127c

【1159】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(1.00 g，6.40 mmol)於無水 THF (50 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (3.20 mL，7.04 mmol，2.2 M 環己烷溶液)。在-78℃下攪拌 0.5 小時後，添加 3-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.55 g，12.8 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液且使反應物經 2 h 時間升溫至室溫並繼續攪拌隔夜(18 h)。藉由添加飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應且反應物用水(20 mL)稀釋，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 40 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮。粗品藉由 Combi-Flash，使用 MeOH/DCM (5:95)作為溶離劑進行純化。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 3 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

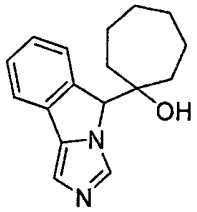
【1160】 **實例 127a**：(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 356.4 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

【1161】 **實例 127b**：(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 356.4 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 1.86 – 1.46 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

【1162】 **實例 127c**：(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)

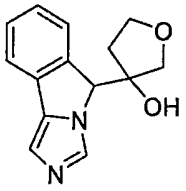
哌啶-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 356.4 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

實例 128：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環庚-1-醇



【1163】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(500 mg，3.20 mmol)於無水 THF (20 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.28 mL，3.20 mmol，2.5 M 之己烷溶液)。在-40℃下攪拌 1.0 小時後，添加環庚酮(395 mg，3.52 mmol)且使反應物經 2 小時時間升溫至室溫並繼續攪拌隔夜(18 小時)。藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)及水(15 mL)淬滅反應，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮，粗品藉由 CombiFlash 純化，得到呈米色固體狀之 1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環庚-1-醇(187 mg，22%產率)。LCMS (ESI, m/z): 269.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(氯仿-d, 400 MHz): δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.53 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 5H), 1.38 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 1H)。

實例 129：3-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

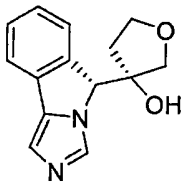
步驟 1：

(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

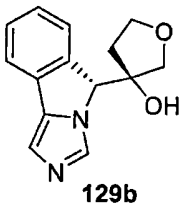
(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

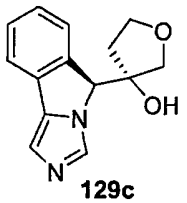
(R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



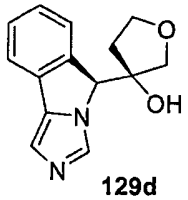
129a



129b



129c



129d

【1164】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(500 mg，3.2 mmol)於無水 THF (10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(1.54 mL，3.84 mmol)且攪拌 1 小時。將二氫呋喃-3(2H)-酮(0.37 mL，4.8 mmol)逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。在室溫下再保持反應 2 小時，且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅。混合物用 DCM (3 × 20 mL)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由製備型 HPLC 分離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

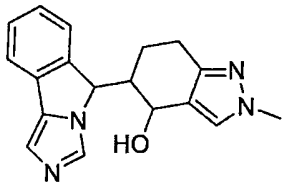
【1165】 **實例 129a**：(*S*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 243.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 9.1, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H)。

【1166】 **實例 129b**：(*R*)-3-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 243.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.73 (td, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 8.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H)。

【1167】 **實例 129c**：(*S*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 243.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tdd, *J* = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.73 (td, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 8.6 Hz, 1H), 1.94 (dddd, *J* = 12.8, 6.5, 3.3, 0.8 Hz, 1H)。

【1168】 **實例 129d**：(*R*)-3-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 243.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 9.2, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H)。

實例 130：5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇



(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

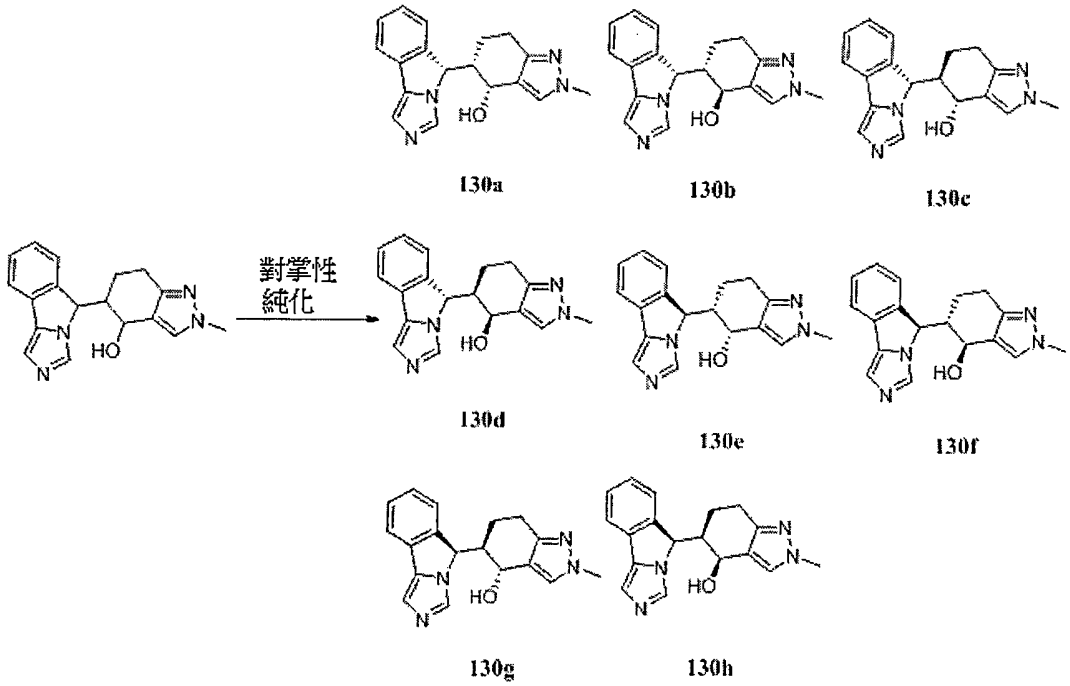
(4S,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲

唑-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇

【1169】 標題化合物係藉由與實例 88 相同之方法合成。



【1170】 異構體之構形係任意指定。

【1171】 **實例 130a**：(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 – 2.18 (m, 3H), 0.83 (m, 2H)。130a 與 130h 為對映異構體。

【1172】 **實例 130b**：(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 3H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.34

(d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。130b 與 130g 為對映異構體。

【1173】 **實例 130c**：(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.91 (dq, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H)。130c 與 130f 為對映異構體。

【1174】 **實例 130d**：(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 1H), 0.76 (qd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H)。130d 與 130e 為對映異構體。

【1175】 **實例 130e**：(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 16.1, 5.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 0.92 – 0.68 (m, 2H)。130d 與 130e 為對映異構體。

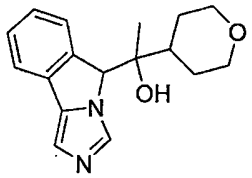
【1176】 **實例 130f**：(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 16.1, 4.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J

= 10.9 Hz, 1H)。130c 與 130f 為對映異構體。

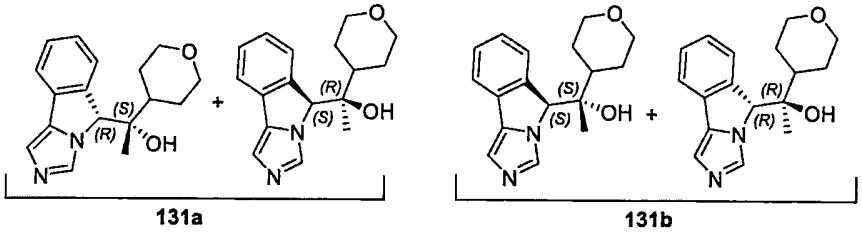
【1177】 **實例 130g**：(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 5.8, 0.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.48 (qd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 1H)。130b 與 130g 為對映異構體。

【1178】 **實例 130h**：(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 3H), 0.82 (m, 2H)。130a 與 130h 為對映異構體。

實例 131：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-醇



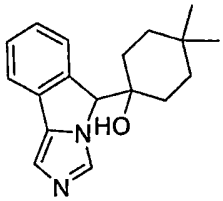
【1179】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(1.71 g，10.92 mmol)於無水 THF (25 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.18 mL，5.46 mmol，2.5 M 之己烷溶液)。在-40℃下攪拌 1.0 h 後，添加 1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮(700 mg，5.46 mmol)且使反應物升溫至-20℃且攪拌 1 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL)及水(20 mL)淬滅反應，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 35 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗混合物。粗混合物藉由 CombiFlash 純化，得到一對非對映異構體(455 mg，29%產率)，立體化學係任意指定。LCMS (ESI, m/z): 285.21 $[M+H]^+$。



【1180】 **實例 131a**：(*S*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-醇及(*R*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-醇之混合物。LCMS (ESI, m/z): 285.21 $[M+H]^+$。^1H NMR(氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.65--7.54 (m, 2H), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.02 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*=11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.25 (td, *J*=11.9, 2.2 Hz, 1H), 1.79 – 1.56 (m, 3H), 2.90 (s, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 1H), 1.21 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H)。

【1181】 **實例 131b**：(*S*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-醇及(*R*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-醇之混合物。LCMS (ESI, m/z): 285.21 $[M+H]^+$。^1H NMR(氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.87 (dq, *J*=19.2, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 1.58 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 0.58 (s, 3H)。

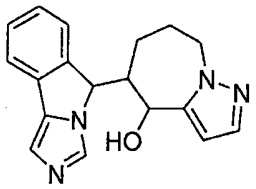
實例 132：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,4-二甲基環己-1-醇



【1182】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(300 mg，1.92 mmol)於無水 THF (15 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (0.85 mL，2.11 mmol，2.5 M 之己烷溶液)。在-78℃下攪拌 1 小時後，用 4,4'-二甲基環己酮(363 mg，2.88 mmol)於 3 mL THF 中之溶液處理上述懸浮液混合物。在-78℃下 1 小時後，用水(1 mL)及 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅反應。隨後用 DCM (20 mL × 3)萃取

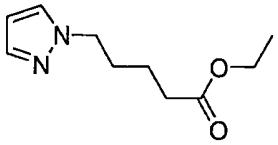
分離之水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在 Combi-Flash 上，使用 MeOH/DCM (4%-8%)進行純化。LCMS (ESI, m/z): 283.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (ddt, *J* = 9.1, 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (ddd, *J* = 13.3, 8.8, 2.7 Hz, 2H), 1.14 – 0.91 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 0.63 (s, 3H)。

實例 133：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇



步驟 1：

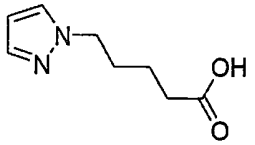
5-(1H-吡唑-1-基)戊酸乙酯



【1183】 在 0℃下，向氫化鈉(3.5 g，87.5 mmol，60%於油中之懸浮液)於乙二醇二甲基醚(300 mL)中之混合物中分數份添加 1H-吡唑(5.0 g，73.45 mmol)。所得溶液在 0℃下攪拌 20 min。添加 5-溴代戊酸乙酯(20 g，95.66 mmol)。在攪拌下，使所得溶液在 60℃下再反應 16 h。接著藉由添加水(100 mL)淬滅反應。所得溶液用乙醚(3 ×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物在 EtOAc/石油醚(1:3)存在下施加至矽膠管柱上。由此得到 12 g (83%)呈淺黃色油狀之 5-(1H-吡唑-1-基)戊酸乙酯。LCMS (ESI, *m/z*): 197.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

5-(1H-吡唑-1-基)戊酸

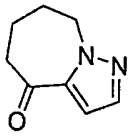


【1184】 向 5-(1H-吡唑-1-基)戊酸乙酯(12 g，61.15 mmol)於 THF (100

mL)中之溶液添加氫氧化鈉溶液(200 mL，4.0 mol，2.0 M 水溶液)。所得溶液在室溫下攪拌 16 h。溶液之 pH 值用 6 M 氯化氫調至 5。所得溶液用 EtOAc (3×500 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。由此得到 10 g (97%)呈淺黃色油狀之 5-(1H-吡唑-1-基)戊酸。LCMS (ESI, *m/z*): 169.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：

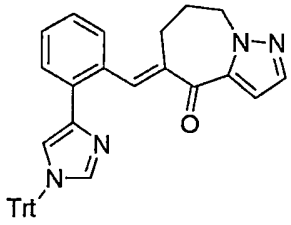
5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-酮



【1185】 在氮氣下，在-70℃下向 5-(1H-吡唑-1-基)戊酸(5.0 g，29.73 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液添加正丁基鋰(30 mL，75.00 mmol，2.5 M 之 THF 溶液)。所得溶液在-45℃下攪拌 1 h。在攪拌下，使所得溶液在室溫下再反應 1 h。接著藉由添加飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應。在真空下濃縮混合物。所得溶液用乙醚(3× 200 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(1:3)溶離進行純化。由此得到 600 mg (13%)呈淺黃色油狀之 5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-酮。LCMS (ESI, *m/z*): 151.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：

(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-a]氮呼-4-酮

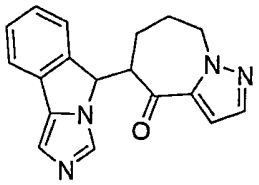


【1186】 向 5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-酮(600 mg，3.995 mmol)及 2-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]苯甲醛(1.5 g，3.619 mmol)於 MeOH (30 mL)之混合物中添加乙醇鈉(3.1 mL，9.57 mmol，21%於 MeOH 中)。在油浴中，在 80℃下攪拌所得溶液 16 h。所得溶液用 DCM (50 mL)稀釋。接著藉由添加水(20 mL)淬滅反應。所得溶液用 DCM (3× 100 mL)萃取。合併之有

機層經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物在 DCM/MeOH (13:1)存在下施加至矽膠管柱上。由此得到 1.9 g (87%)呈淺黃色固體狀之(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-*a*]氮呯-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 547.3 $[M+H]^+$

步驟 5：

5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-a]氮呯-4-酮



【1187】 向(*E*)-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-a]氮呯-4-酮(1.9 g，3.48 mmol)於 MeOH (20 mL)中之混合物中添加乙酸(4 mL)。在油浴中，在 80℃下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。所得溶液用 EtOAc (500 mL)稀釋。所得混合物用飽和氯化銨(1×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌。固體經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (13:1)溶離進行純化。由此得到 800 mg (76%)呈黃色固體狀之 5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-a]氮呯-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 305.1 $[M+H]^+$

步驟 6：

(4*R*,5S)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇

(4*R*,5R)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇

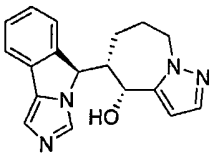
(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呯-4-醇

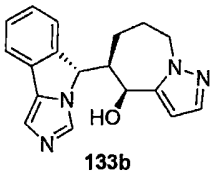
(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并

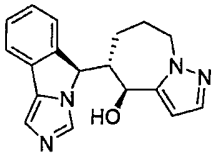
[1,5-a]氮呼-4-醇

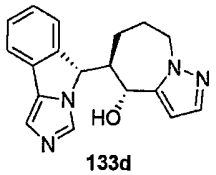
(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呼-4-醇

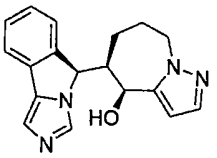
(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呼-4-醇

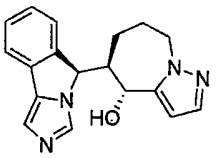

133a

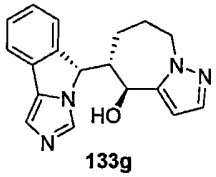

133b

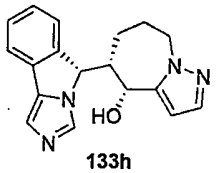

133c


133d


133e


133f


133g


133h

【1188】 向 5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[1,5-a]氮呼-4-酮(1.2 g，3.943 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(1.5 g，39.65 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用 DCM (300 mL)稀釋。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離.所有異構體 133a-h 之絕對構形係任意指定。

【1189】 **實例 133a**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(9.1 mg，1%)。LCMS $[M+H]^+$307.3；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.39-4.00 (m, 2H), 2.50-2.39(m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.81-1.60(m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。tR = 1.111 min (CHIRALPAK IB-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133a 與 133b 為對映異構體。

【1190】 **實例 133b**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(8.0 mg，1%)。LCMS

(ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。tR = 2.647 min (CHIRALPAK IB-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133a 與 133b 為對映異構體。

【1191】 **實例 133c**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(7.5 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.45-7.35(m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.93-3.81(m, 1H), 2.59-2.42 (m, 1H), 1.87-1.71(m, 1H), 1.49-1.27(m, 1H), 1.08-0.82(m, 2H)。tR = 2.067 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20, 1 ml/min)。133c 與 133d 為對映異構體。

【1192】 **實例 133d**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(8.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。tR = 6.144 min (CHIRALPAK IA-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20, 1 ml/min)。133c 與 133d 為對映異構體。

【1193】 **實例 133e**：呈白色固體狀之(4S,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(38.3 mg，31%)。LCMS (ESI, m/z): 307.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.61-7.59(m, 1H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.34(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.58(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 2.49-2.41(m, 1H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.57-1.36(m, 1H), 1.05-0.92(m, 1H)。tR = 2.991 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133e 與 133h 為對映異構體。

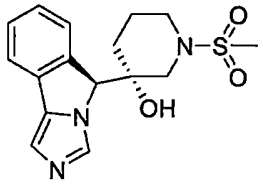
【1194】 **實例 133f**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呼-4-醇(41.5 mg，31%)。LCMS (ESI, m/z): 307.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.43-7.33(m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.47(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.00(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.98-3.89(m, 1H), 2.41-2.32(m, 1H), 1.70-1.66(m, 1H), 1.42-1.16(m, 2H), 0.99-0.81(m, 1H)。tR = 4.079 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm,

Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133f 與 133g 為對映異構體。

【1195】 **實例 133g**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呯-4-醇(33.3 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。tR = 3.049 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133f 與 133g 為對映異構體。

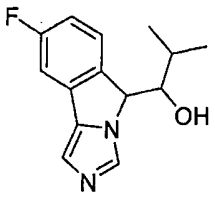
【1196】 **實例 133h**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-*a*]氮呯-4-醇 40.2 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。tR = 5.696 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。133e 與 133h 為對映異構體。

實例 134a：(R)-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-醇

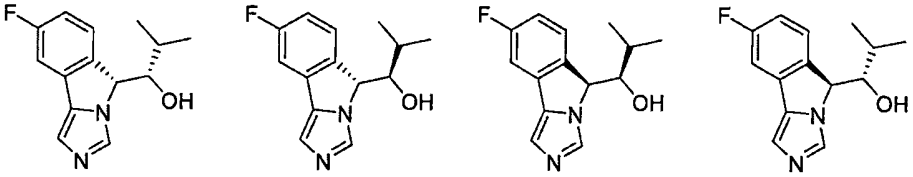


【1197】 在室溫下，向(R)-3-羥基-3-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例 127c，72.2 mg，0.20 mmol)於無水 MeOH 中之溶液中添加 4N HCl (0.51 mL，20 mmol)且再攪拌 4 小時。藉由 LC-MS 監測反應。起始物質耗盡後，蒸發溶劑且藉由真空乾燥粗產物。將粗產物溶解於無水 DCM 中並在 0℃下添加三乙胺(72 μL，0.51 mmol)。接著將甲烷磺醯氯(24 μL，0.31 mmol)添加至混合物中。使反應物升溫至室溫且再攪拌 2 小時。藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)淬滅反應。粗產物用 DCM (3 × mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 94:6 溶離。LCMS (ESI, m/z): 334.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.88 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.63 -7.59 (m, 1H), 7.44 7.38 (m, 1H), 7.30 -7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 5.48 (m, 1H), 5.34 -5.31 (m, 1H), 3.53 -3.47 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.71 -2.60 (m, 1H),1.86 -1.75 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.18 -1.10 (m, 2H)。

實例 135：1-(8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇



【1198】 標題化合物係藉由與實例 **128** 相同之方法合成，以 30%產率獲得產物。立體異構體藉由對掌性 SFC 分離，立體化學係任意指定。LCMS (ESI, m/z): 247.34 $[M+H]^+$。



135a **135b** **135c** **135d**

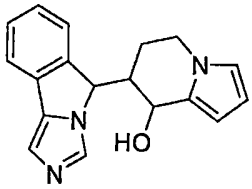
【1199】 **實例 135a**：(S)-1-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 247.34 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J*=9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 1.63 (dq, *J*=13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.84 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

【1200】 **實例 135b**：(R)-1-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 247.34 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J*=9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.48 (td, *J*=6.5, 4.9 Hz, 1H), 1.89 (h, *J*=6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

【1201】 **實例 135c**：(R)-1-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 247.34 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **135a** 相同

【1202】 **實例 135d**：(S)-1-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 247.34 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **135b** 相同。

實例 136：7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇



(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

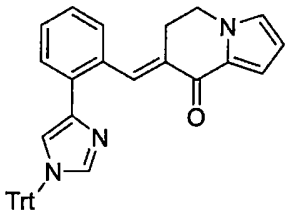
(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*S*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

步驟 1：

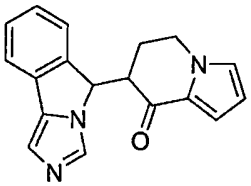
(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吲嗪-8(5*H*)-酮



【1203】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(3.0 g，7.24 mmol)及 6,7-二氫吲嗪-8(5*H*)-酮(1.17 g，8.68 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加無水 $Ca(OH)_2$ (268 mg，3.62 mmol)。混合物在 90℃下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl 溶液(50 mL)以淬滅反應。水相用 DCM (3 × 50 mL)萃取且合併有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 EtOAc:Hex = 50:50 溶離。LCMS (ESI, m/z): 532.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吲嗪-8(5*H*)-酮



【1204】 在 90℃下，將(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吲嗪-8(5*H*)-酮(3.2 g，6.02 mmol)於含 20% AcOH 之 MeOH (50

mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (60 mL)添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用含 20%三氟乙醇之 DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化且藉由 DCM:MeOH = 97:3 溶離。LCMS (ESI, m/z): 290.4 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

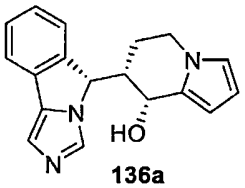
(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

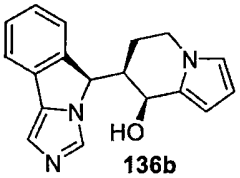
(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

(7*S*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇

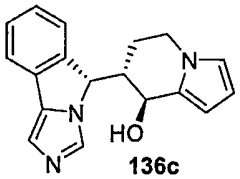
(7*R*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇



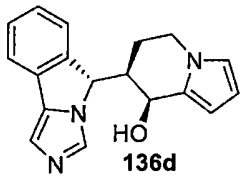
136a



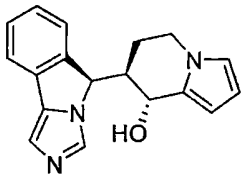
136b



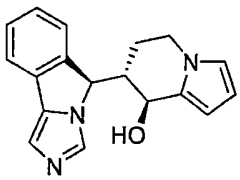
136c



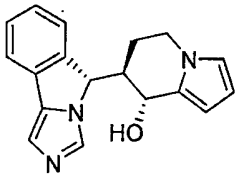
136d



136e



136f



136g

【1205】 在 0℃下，向 7-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吲嗪-8(5*H*)-酮(1.0 g，3.46 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(261 mg，6.91 mmol)。在 0℃下保持反應 2 小時。藉由飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅反應。水層用 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。產物藉由 CombiFlash 分離並用 MeOH:DCM = 2:98 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 7 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1206】 **實例 136a**：(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.54 – 6.50 (m, 1H), 6.09 (ddd, J = 3.5, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 0.99 (dq, J = 9.0, 4.9 Hz, 2H)。

【1207】 **實例 136b**：(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 12.4, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.82 (qd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.17 – 1.07 (m, 1H)。

【1208】 **實例 136c**：(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.74 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 2H), 5.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 4.8, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 12.4, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H)。

【1209】 **實例 136d**：(7*R*,8*S*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (ddd, J = 3.5, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 3.79 (ddt, J = 11.3, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 2.63 –

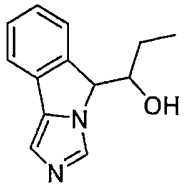
2.54 (m, 1H), 1.05 (ddt, J = 17.6, 12.2, 6.1 Hz, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 1H)。

【1210】 **實例 136e**：(7*R*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.68 (td, *J* = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H)。

【1211】 **實例 136f**：(7*S*,8*S*)-7-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 12.4, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 (qd, *J* = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 1H)。

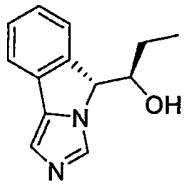
【1212】 **實例 136g**：(7*R*,8*R*)-7-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫吲嗪-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 292.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.09 (dq, *J* = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 1H), 3.78 (dt, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 0.99 (dq, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 2H)。

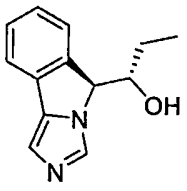
實例 137：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-1-醇

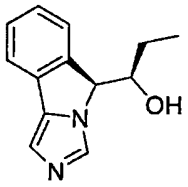


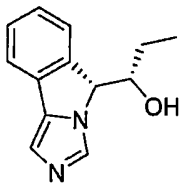
【1213】 標題化合物係藉由與實例 **128** 相同之方法合成，以 57%產

率獲得產物。立體異構體藉由對掌性 SFC 分離，立體化學係任意指定。LCMS (ESI, m/z): 215.21 $[M+H]^+$。


137a


137b


137c


137d

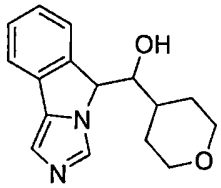
【1214】 **實例 137a**：(R)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 215.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (tdd, *J*=7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 1.27 (qd, *J*=7.8, 6.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

【1215】 **實例 137b**:(S)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 215.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **137a** 相同

【1216】 **實例 137c**:(R)-1-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 215.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.59 (dt, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tdd, *J*=7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.46 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 5.37 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.06 (ddt, *J*=9.5, 4.6, 3.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.67 (m, 5H)

【1217】 **實例 137d**:(S)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)丙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 215.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)：與 **137c** 相同

實例 138：(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇



(*R*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

(*S*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

(*R*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

(*S*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

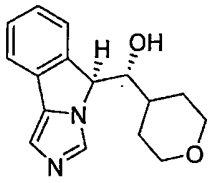
步驟 1：

(*R*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

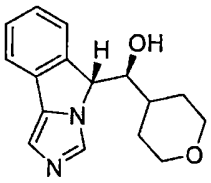
(*S*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

(*R*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

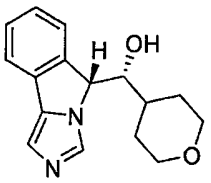
(*S*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇



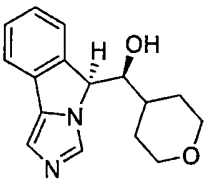
138a



138b



138c



138d

【1218】 標題化合物係藉由與實例 148 相同之方法合成。

【1219】 **實例 138a**：(*R*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 271.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 1.56 (tt, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 3H)。tR=0.956 min (Chiralpak AD，含 0.1% NH_4OH 共溶劑之 15% CH_3OH)。

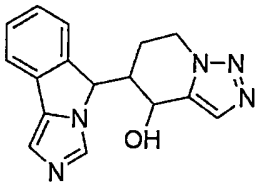
【1220】 **實例 138b**：(*S*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 271.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 1.56 (tt, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 3H)。tR=1.024 min (Chiralpak AD，含 0.1% NH_4OH 共溶劑之 15% CH_3OH)。

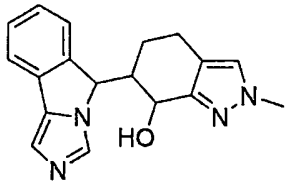
【1221】 **實例 138c**：(*R*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-

哌喃-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 271.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.64 (td, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.51 – 1.30 (m, 3H)。tR=1.545 min (Chiralpak AD，含 0.1% NH_4OH 共溶劑之 15% CH_3OH)。

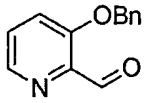
【1222】 **實例 138d**：(*S*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 271.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.64 (td, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.51 – 1.30 (m, 3H)。tR=1.521 min (Chiralpak AD，含 0.1% NH_4OH 共溶劑之 15% CH_3OH)。

實例 139：5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇及 6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇



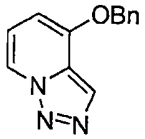


步驟 1：3-(苯甲氧基)吡啶甲醛



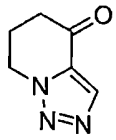
【1223】 向(3-(苯甲氧基)吡啶-2-基)甲醇(6.9 g，32.06 mmol)於 1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加二氧化錳(15.4 g，177.14 mmol)。在油浴中，在 80℃下攪拌所得溶液 20 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 5.6 g (82%)呈褐色油狀之 3-(苯甲氧基)吡啶甲醛。LCMS (ESI, m/z): 214.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：4-(苯甲氧基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶



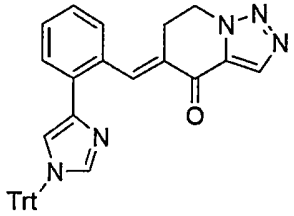
【1224】 向 3-(苯甲氧基)吡啶甲醛(5.6 g，26.26 mmol)於 DCM (30 mL)及 MeOH (30 mL)中之溶液中添加 4-甲基苯-1-磺醯肼(5.6 g，30.070 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 1.5 h。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用嗎啉(15 mL)稀釋。在油浴中，在 95℃下攪拌所得溶液 2 h。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(1:3)溶離進行純化。由此得到 4.6 g (78%)呈淺黃色固體狀之 4-(苯甲氧基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶。LCMS (ESI, *m/z*): 226.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：6,7-二氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



【1225】 在氫氣下，向 4-(苯甲氧基)-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶(2.0 g，8.88 mmol)於 MeOH (80 mL)中之混合物中添加鈀/碳(1.45 g，13.625 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 20 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用 EtOAc (600 mL)稀釋。用飽和碳酸鉀洗滌溶液。所得混合物經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。由此得到 500 mg (41%)呈淺黃色固體狀之 4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 138.2 $[M+H]^+$。

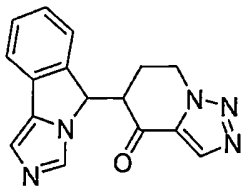
步驟 4：(5*E*)-5-([2-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)-4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮



【1226】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。

步驟 5：

5-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮

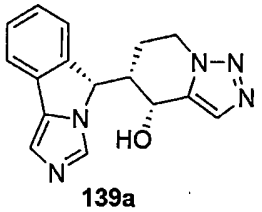


【1227】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。

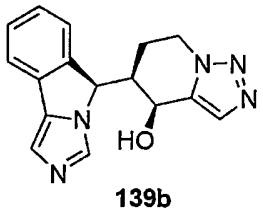
步驟 6：

(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



139a



139b

【1228】 在氮氣下，在-65℃下向 5-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮(580 mg，1.99 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 L-Selectride (10 mL，10 mmol，1 mol/L 於 THF 中)。所得溶液在-65℃下攪拌 1 h。接著藉由添加乙醇(10 mL)淬滅反應。所得溶液用水(50 mL)稀釋。所得溶液用 DCM (3×200 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (13:1)溶離進行純化。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. XBridge 製備型 C18 OBD 管柱 19×150mm 5μm；移動相 A：水(0.05%NH3H2O)，移動相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 11 min 內 10% B 至 27% B；254/220 nm。

2. 管柱：Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相 A：Hex—HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：16 mL/min；梯度：在 24 min 內 50 B 至 50 B；220/254 nm。

【1229】 所有異構體 139a-b 之絕對構形係任意指定。

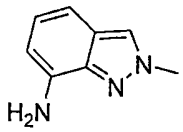
【1230】 **實例 139a**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]

異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(21.4 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 294.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.33(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 1H)。tR = 4.092 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=40:60, 1 ml/min)。139a 與 139b 為對映異構體。

【1231】 **實例 139b**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(17.4 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 294.2 $[M+H]^+$。tR = 5.055 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=40:60, 1 ml/min)。139a 與 139b 為對映異構體。

步驟 1：

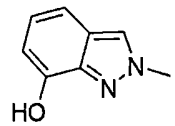
2-甲基-2H-吲唑-7-胺



【1232】 向 2-甲基-7-硝基-2H-吲唑(10 g，56.45 mmol)及鈀/碳(2 g，18.80 mmol，5%)於 MeOH (100 mL)中之混合物中添加肼(20 mL)。所得溶液在 70℃下攪拌 4 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 7 g (84%) 2-甲基-2H-吲唑-7-胺。LCMS (ESI, m/z): 148.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：

2-甲基-2H-吲唑-7-醇

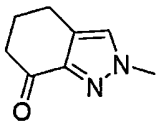


【1233】 向 2-甲基-2H-吲唑-7-胺(3 g，20.38 mmol)於水(40 mL)及硫酸(30 mL，562.82 mmol)中之溶液中添加溶於水(20 mL)中之 $NaNO_2$ (1.4 g，20.29 mmol)。所得溶液在 0℃下攪拌 1.5 h。使所得溶液在 100℃下反應 3 h。接著藉由飽和碳酸氫鈉(200 mL)淬滅反應。溶液之 pH 值用碳酸氫鈉調至 8。

所得溶液用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(3/7)溶離進行純化。由此得到 0.8 g (27%)呈黃色固體狀之 2-甲基-2H-吲唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 149.2 $[M+H]^+$。

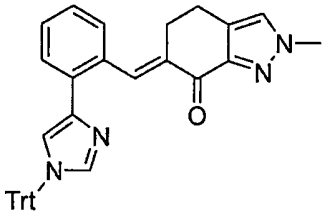
步驟 3：

2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-酮



【1234】 向2-甲基-2H-吲唑-7-醇(1.8 g，12.15 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加鈀/碳(300 mg，2.82 mmol，10%)。在 25℃下，混合物在 20 巴氫氣下氫化 24 h。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 1.5 g (82%)呈黑色油狀之 2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-酮。

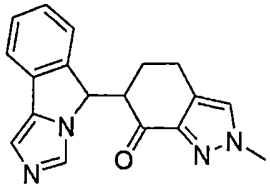
步驟 4：(6*E*)-2-甲基-6-([2-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-酮



【1235】 標題化合物係藉由合成 int-2 之通用程序合成。

步驟 5：

6-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-酮



【1236】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。

步驟 6：

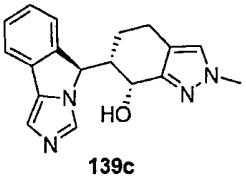
(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇

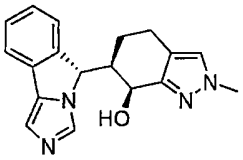
(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲

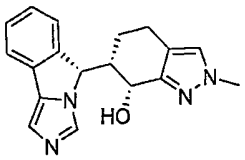
唑-7-醇

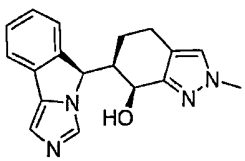
(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇

(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇


139c


139d


139e


139f

【1237】 向 6-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-酮(900 mg，2.96 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 L-Selectride (8.42 mL，8.42 mmol，1 mol/L 於 THF 中)。所得溶液在-78℃下攪拌 3 h。接著藉由水(4 mL)淬滅反應。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (96/4)溶離進行純化。粗產物藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離。

【1238】 所有異構體 139c-f 之絕對構形係任意指定。

【1239】 **實例 139c**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(3.7 mg，0.4%)。LCMS (ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 23.2, 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (ddd, *J* = 14.1, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.04-0.88 (m, 2H)。tR = 2.164 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=40:60, 1 ml/min)。139c 與 139d 為對映異構體。

【1240】 **實例 139d**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(3.7 mg，0.4%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。tR = 4.219 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=40:60, 1 ml/min)。139c 與 139d 為對映異構體。

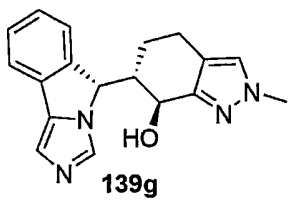
【1241】 **實例 139e**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(16.1 mg，0.4%)。LCMS (ESI,

m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.47-7.25 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (ddd, *J* = 16.1, 5.5, 2.3 Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.51 (qd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H)。tR = 3.828 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min)。139e 與 139f 為對映異構體。

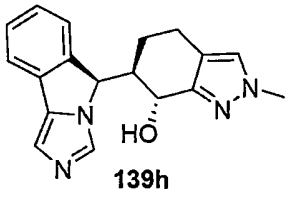
【1242】 **實例 139f**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(14.7 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。tR = 4.616 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min)。139e 與 139f 為對映異構體。

(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇

(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇



139g



139h

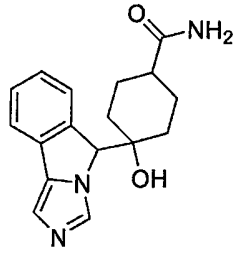
【1243】 標題化合物係藉由合成 117a-b 之通用程序合成。所有異構體 139g-h 之絕對構形係任意指定。

【1244】 **實例 139g**：呈白色固體狀之(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(30.4 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.48-2.24 (m, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 1H)。tR = 5.758 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20, 1 ml/min)。139g 與 139h 為對映異構體。

【1245】 **實例 139h**：呈白色固體狀之(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]

異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-7-醇(29.9 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。tR = 7.006 min (CHIRALPAK AD-3, 0.46×5cm, Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20, 1 ml/min)。139g 與 139h 為對映異構體。

實例 140：4-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺

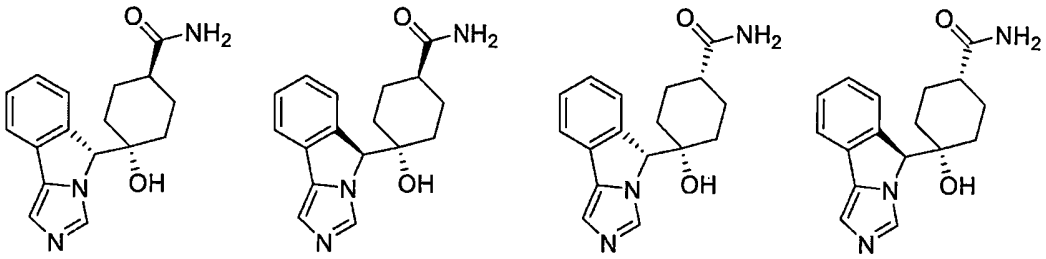


(1R,4r)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺

(1S,4r)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺

(1S,4s)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺

(1R,4s)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺



140a **140b** **140c** **140d**

【1246】 向 4-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈(實例 145，540 mg，2.1 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(840 mg，21 mmol)及 30%過氧化氫(2.11 mL，21 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑且粗產物用含 5% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM 萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在 Combi-Flash 上，使用 MeOH/DCM (6%-10%)純化。產物藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

【1247】 **實例 140a**：(1R,4r)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺

【1248】 LCMS (ESI, m/z): 298.1 $[M+H]^+$；1H NMR (DMSO-*d6*) δ：7.79 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H),7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H),

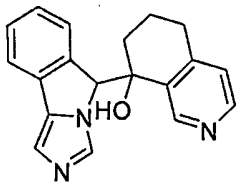
6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 1.89 – 1.55 (m, 5H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H)

【1249】 **實例 140b**：(1S,4r)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.1 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 140a** 相同。

【1250】 **實例 140c**：(1S,4s)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺，LCMS (ESI, m/z): 298.1 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 8.0, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 1.88 – 1.54 (m, 4H), 1.43 (ddd, *J* = 29.0, 26.2, 13.7 Hz, 3H), 1.04 – 0.95 (m, 1H), 0.86 (td, *J* = 13.3, 4.2 Hz, 1H)。

【1251】 **實例 140d**：(1R,4s)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 298.1 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 140c** 相同。

實例 141：8-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

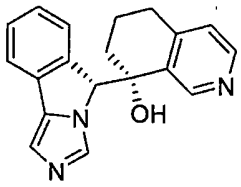


(R)-8-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

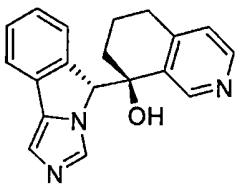
(S)-8-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

(R)-8-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

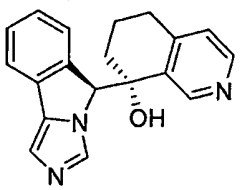
(S)-8-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇



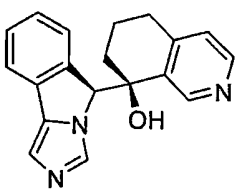
141a



141b



141c



141d

【1252】 在-70℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(573 mg，3.67 mmol)於無水 THF (15 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.47 mL，3.67 mmol，2.5 M 之

己烷溶液)。在-70℃下攪拌1小時後，添加6,7-二氫異喹啉-8(5H)-酮(180 mg，1.22 mmol)於 5 mL THF 中之混合物。在-78℃下 1 小時後，用水(1 mL)及 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅反應。隨後用 DCM (20 mL × 3)萃取分離之水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在 Combi-Flash 上，使用 MeOH/DCM (4%-10%)純化。產物藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

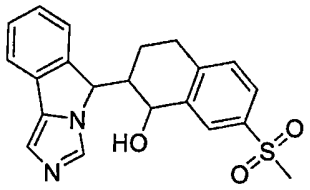
【1253】 **實例 141a**：(R)-8-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 141d** 相同。

【1254】 **實例 141b**：(S)-8-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (tt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (dq, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (ddd, *J* = 13.6, 11.2, 2.9 Hz, 1H)。

【1255】 **實例 141c**：(R)-8-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 141b** 相同。

【1256】 **實例 141d**：(S)-8-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.11 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tdd, *J* = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 16.6, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.92 (ddd, *J* = 14.3, 11.4, 3.1 Hz, 1H)。

實例 142：2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

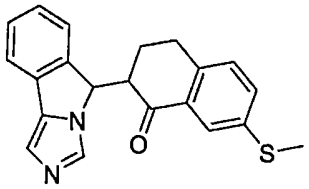


(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

步驟 1：

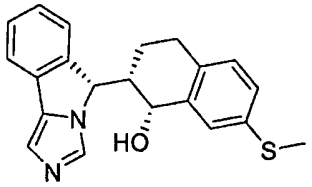
2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮



【1257】 向 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(1.5g, 3.62mmol)及7-(甲硫基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(869mg，4.52mmol)於甲醇(120 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(2.03 mL，5.43mmol，21%於乙醇中)且使反應物回流 5 小時。將乙酸(7 mL)添加至反應混合物中且使其回流 2 小時。在旋轉蒸發器上蒸發甲醇及乙酸並將粗品溶解於水中，一次性添加固體碳酸鈉以中和殘留乙酸。粗品接著使用 DCM (2 × 30 mL)萃取，在 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 347.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

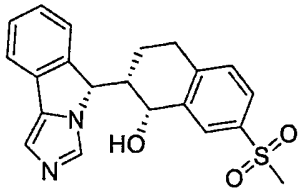


【1258】 在氬氣下，在-78℃下將 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(800 mg，2.31 mmol，1.000 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加至 L-Selectride (3.46 mL，3.46 mmol，1.0 M 之 THF 溶液)。所得溶液在-78℃下攪拌 15 分鐘。接著藉由添加乙醇(25 mL)淬滅反

應。所得混合物在真空下濃縮，用水及鹽水洗滌。殘餘物施加至 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 349.2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.47 (qd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。

步驟 3：

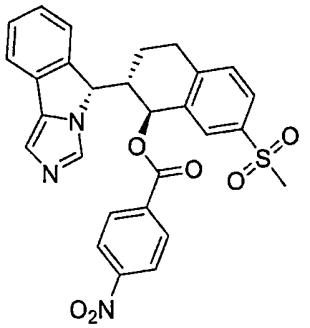
(1R,2S)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



【1259】 向 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(0.4g, 1.15 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液中添加過氧化氫(30%於水中之溶液，0.39g，1.14 mL，11.48 mmol)且在室溫下攪拌反應 28 小時。接著使用旋轉蒸發器移除乙酸，使用飽和碳酸鈉溶液淬滅殘留乙酸。粗產物使用含 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在旋轉蒸發器上蒸發，得到粗產物。殘餘物施加至 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$

步驟 4：

4-硝基苯甲酸(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基酯



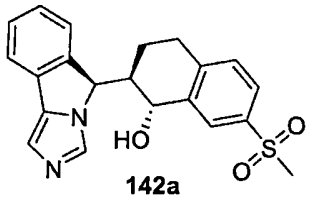
【1260】 在氬氣下，在 0℃下向 2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-

基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(420mg，1.1 mmol)、4-硝基苯甲酸(276 mg，1.66 mmol，1.5 當量)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 n-Bu_3P (16.92 mL，5.52 mmol，10%於己烷中)。隨後在0℃下，向其中添加DBAD (7.39 mL，5.52 mmol，20%於甲苯中)。所得溶液在室溫下攪拌 16 h。所得溶液用 DCM (30 mL)稀釋且接著藉由添加水(10 mL)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3×15 mL)萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物在 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 530.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 21.3, 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.57 (m, 3H)。

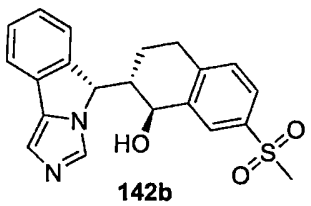
步驟 5：

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



142a



142b

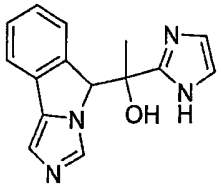
【1261】 向4-硝基苯甲酸2-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基酯(360 mg，0.68 mmol)於 THF (10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加 LiOH (167 mg，6.8 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 40 min。所得溶液用水(10 mL)稀釋。所得溶液用二氯甲烷萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥，得到粗產物，在 Combi-Flash 上純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 2 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【1262】 **實例 142a**：(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 2H)。

【1263】 **實例 142b**：(1*S*,2*S*)-2-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-7-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

實例 143：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇



(*R*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

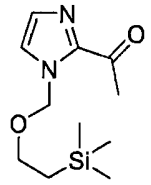
(*R*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

(*S*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

(*S*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

步驟 1：

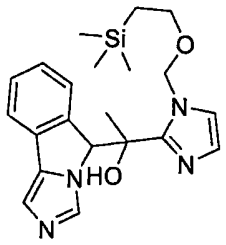
1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-酮



【1264】 向 1- (1H-咪唑-2-基)乙酮(500 mg，4.54 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.58 ml, 9.09 mmol)及SEM氯化物(0.80 ml溶解於 5 mL DCM 中，4.54 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且水相用 DCM (3 × 10 mL 萃取)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 183.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。

步驟 2：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧

基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇



【1265】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(870 mg，5.57 mmol)於無水 THF (20 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.5M 之己烷溶液，0.357g, 2.23mL，5.57 mmol)且攪拌 1 小時。逐滴添加 1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-酮(0.67g, 2.79 mmol)於無水 THF (3 mL)中之溶液且使反應物經 3 小時時間緩慢升溫至 0℃。再將反應物冷卻至 40℃並用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅。粗產物使用 DCM 萃取且在 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 397.3 $[M+H]^+$。

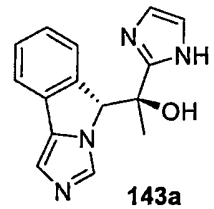
步驟 3：

(*R*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

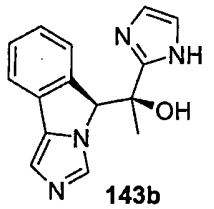
(*R*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

(*S*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇

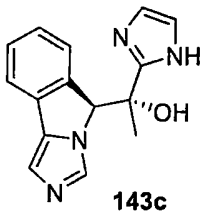
(*S*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇



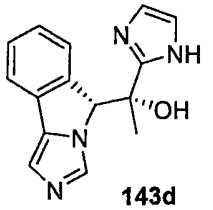
143a



143b



143c



143d

【1266】 將 4M HCl 之二噁烷溶液(3 mL)添加至 1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇(480 mg)中且混合物在 50℃下攪拌 3 小時。藉由飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅反應，且粗產物使用含 10% TFE 之 DCM 萃取。粗產物在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。所有

異構體之絕對構形均任意地指定。

【1267】 **實例 143a**：(*R*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 267.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.03 – 5.98 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。

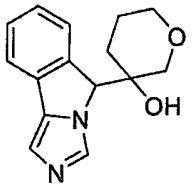
【1268】 **實例 143b**：(*R*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 267.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.13 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.6, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 1.3, 1.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.10 (s, 3H)。

【1269】 **實例 143c**：(*S*)-1-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 267.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。

【1270】 **實例 143d**：(*S*)-1-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 267.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.13 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.11 (s, 3H)。

【1271】 LCMS (ESI, m/z): 381.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 2H)。

實例 144：3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇



(*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

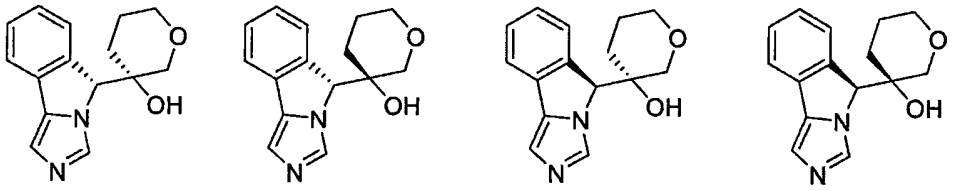
步驟 1：

(*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

(*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇



144a　144b　144c　144d

【1272】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(500 mg，3.20 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.28 mL，3.20 mmol，2.5 M 之己烷溶液)。在-78℃下攪拌0.5小時後，添加二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(160 mg，1.60 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液且使反應物經 3 h 時間升溫至室溫並藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅且用水(30 mL)稀釋反應物，產物用 CH_2Cl_2 (3 × 40 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮。粗品藉由 Combi-Flash，使用 MeOH/DCM (1:9)作為溶離劑純化。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1273】 **實例 144a**：(*R*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【1274】 LCMS (ESI, m/z): 257.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.61 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H),

5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 21.4, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)。

【1275】 **實例 144b**：(*R*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

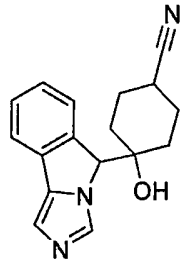
【1276】 LCMS (ESI, m/z): 257.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 2H)。

【1277】 **實例 144c**:(*S*)-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【1278】 LCMS (ESI, m/z): 257.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 2H)。

【1279】 **實例 144d**：(*S*)-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.61 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 21.4, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)。

實例 145：4-羥基-4-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈

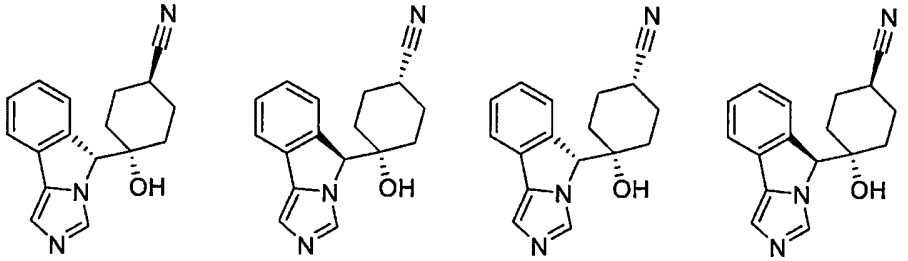


(1R,4r)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈

(1R,4s)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈

(1S,4s)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈

(1S,4r)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈



145a **145b** **145c** **145d**

【1280】 在-78℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(600 mg，3.84 mmol)於無水 THF (15 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (1.54 mL，3.84 mmol，2.5 M 己烷溶液)。在-78℃下攪拌 1 小時後，使溶液升溫至 0℃。將含有 4-側氧基環己烷-1-甲腈(473 mg，3.84 mmol)於 10 mL THF 中之混合物的另一燒冷卻至-78℃，逐滴用以上就地產生之鋰試劑處理 10 min。在-78℃下 1 小時後，用水(1 mL)及 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅反應。隨後用 DCM (20 mL × 3)萃取分離之水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在 Combi-Flash 上，使用 MeOH/DCM (4%-8%)進行純化。產物藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

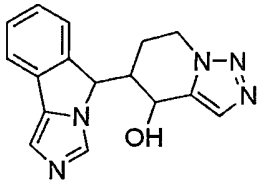
【1281】 **實例 145a**：(1R,4r)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 280.2 $[M+H]^+$；1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.47 (td, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.00 (dd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 0.93 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H)。

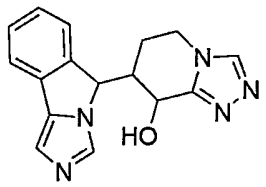
【1282】 **實例 145b**：(1R,4s)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 280.2 $[M+H]^+$；1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dq, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 1.92 (ddt, *J* = 12.8, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.60 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.09 (td, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H)。

【1283】 **實例 145c**：(1S,4s)-4-羥基-4-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 280.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 145b** 相同。

【1284】 **實例 145d**：(1S,4r)-4-羥基-4-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環己烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 280.2 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 145a** 相同。

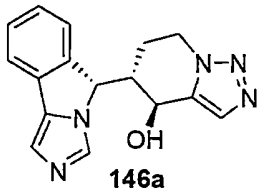
實例 146：5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-醇及7-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇



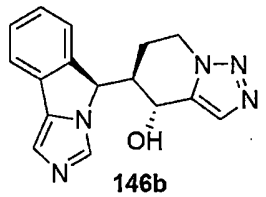


步驟 1：(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



146a



146b

【1285】 標題化合物係藉由合成 117a-b 之通用程序合成。

【1286】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1.管柱，XBridge 製備型 C18 OBD 管柱 19×150mm 5μm；移動相，水(0.05%NH4OH)：乙腈= 10%-27%；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20.0 mL/min。

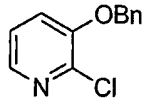
2. 管柱，EnantioPak A1-5，2.12×25cm，5μm；移動相：IPA:己烷 =30:70；偵測器，uv 254/220 nm；流速，20 mL/min，得到 2 種化合物：

【1287】 所有異構體 146a-b 之絕對構形係任意指定。

【1288】 **實例 146a**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(11.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 294.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.46(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.26-1.07 (m, 2H)。tR = 3.570 min (校正之對掌性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=70:30, 1 ml/min)。146a 與 146b 為對映異構體。

【1289】 **實例 146b**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(12.5 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 294.2 $[M+H]^+$。tR = 4.661 min (校正之對掌性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=70:30, 1 ml/min)。146a 與 146b 為對映異構體。

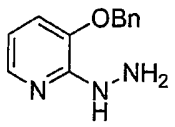
步驟 1：3-(苯甲氧基)-2-氯吡啶



【1290】 向 2-氯吡啶-3-醇(20 g，154.39 mmol)及碳酸鉀(23 g，166.42 mmol)於丙酮(150 mL)中之混合物中添加 BnBr (28.9 g，168.97 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 16 h。濾出固體。在真空下濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(3.5/96.5)溶離進行純化。由此得到 27 g (80%)呈灰白色油狀之 3-(苯甲氧基)-2-氯吡啶。LCMS (ESI, m/z): 220.2 $[M+H]^+$。

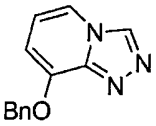
步驟 2：

3-(苯甲氧基)-2-肼基吡啶



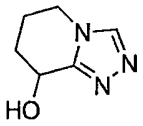
【1291】 向 3-(苯甲氧基)-2-氯吡啶(7 g，31.87 mmol)、肼(50 mL)於 2-甲基丙-2-醇(90 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(13 g，94.06 mmol)。所得溶液在 100℃下攪拌 5 天。濾出固體。在真空下濃縮所得溶液。由此得到 3.5 g (50%)呈黃色固體狀之 3-(苯甲氧基)-2-肼基吡啶。LCMS (ESI, m/z): 216.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：8-(苯甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶



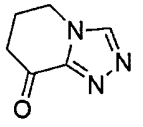
【1292】 在 160℃下，將 3-(苯甲氧基)-2-肼基吡啶(22 g，102.21 mmol)於(二乙氧基甲氧基)乙烷(100 mL)中之溶液攪拌 3 h。藉由過濾收集固體。由此得到 15 g (65%)呈黃色固體狀之 8-(苯甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶。LCMS (ESI, m/z): 226.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇



【1293】 在氫氣下，向 8-(苯甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶(6.5 g，28.86 mmol)於 MeOH (200 mL)中之溶液中添加鈀/碳(2 g，18.793 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 24 h。濾出固體。在真空下濃縮所得溶液。由此得到3.8 g (95%)呈黃色固體狀之5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇。LCMS (ESI, m/z): 140.2 $[M+H]^+$。

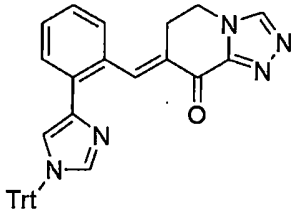
步驟 5：6,7-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8(5H)-酮



【1294】 向 5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇(2 g，14.37 mmol，1.000 當量)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加 DMP (12 g，28.29 mmol)。所得溶液在 25℃下攪拌 3 h。溶液之 pH 值用 $Ca(OH)_2$ 調至 7-8。濾出固體。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (95/5)溶離進行純化。由此得到 1.6 g

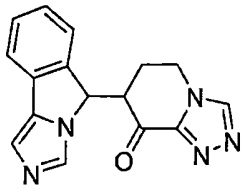
(81%)呈白色固體狀之 5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-酮。

步驟 6：(*E*)-7-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8(5H)-酮



【1295】 標題化合物係藉由合成 int-2 之通用程序合成。

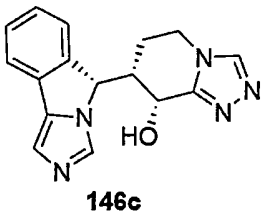
步驟 7：7-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8(5H)-酮



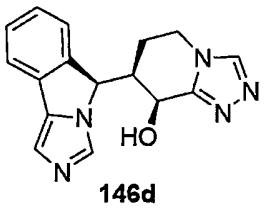
【1296】 標題化合物係藉由合成 int-3 之通用程序合成。

步驟 8：(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇

(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇



146c



146d

【1297】 標題化合物係藉由合成 139c-f 之通用程序合成。所有異構體 146c-d 之絕對構形係任意指定。

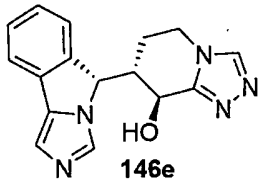
【1298】 **實例 146c**：呈白色固體狀之(7*S*,8*R*)-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇(14.8 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 294.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H)。tR = 2.759 min (校正之對掌

性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=50:50, 1 ml/min)。146c 與 146d 為對映異構體。

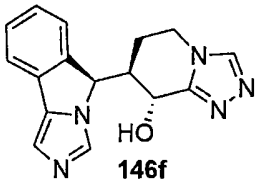
【1299】 **實例 146d**：呈白色固體狀之(7*R*,8*S*)-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇(11.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 294.2 $[M+H]^+$。tR = 3.867 min (校正之對掌性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=50:50, 1 ml/min)。146c 與 146d 為對映異構體。

(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇

(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇



146e



146f

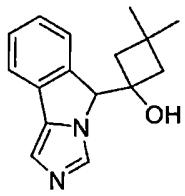
【1300】 標題化合物係藉由合成 117a-b 之通用程序合成。

【1301】 所有異構體 146e-f 之絕對構形係任意指定。

【1302】 **實例 146e**：呈白色固體狀之(7*S*,8*S*)-7-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇(8 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 294.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H)。tR = 3.994 min (校正之對掌性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=50:50, 1 ml/min)。146e 與 146f 為對映異構體。

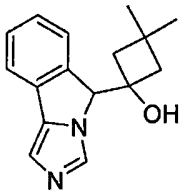
【1303】 **實例 146f**：呈白色固體狀之(7*R*,8*R*)-7-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-醇(8.1 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z): 294.2 $[M+H]^+$。tR = 4.805 min (校正之對掌性 ADH, 0.46×5cm, Hex(0.2%IPA):IPA=50:50, 1 ml/min)。146e 與 146f 為對映異構體。

實例 147：1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇



步驟 1：

1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇

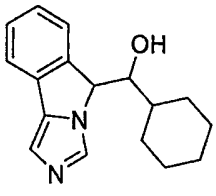


147a

【1304】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(400 mg，2.56 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(1.23 mL，3.07 mmol)且攪拌 1 小時。將 3,3-二甲基環丁-1-酮(0.377 g，3.84 mmol)逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。再在室溫下保持反應 2 小時，且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅。混合物用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之二氯甲烷(3 × 20 ml)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 97:3 溶離。獲得呈對映異構體混合物形式之產物。

【1305】 **實例 147a**：1-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3,3-二甲基環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 255.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.19 (dd, *J* = 20.2, 12.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

實例 148：環己基(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲醇



(*R*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*S*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*R*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*S*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

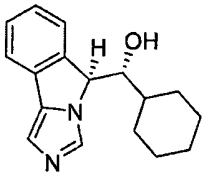
步驟 1：

(*R*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

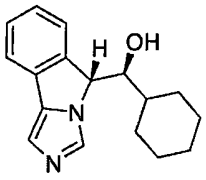
(*S*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*R*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

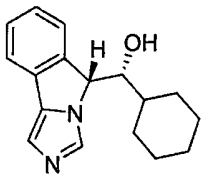
(*S*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇



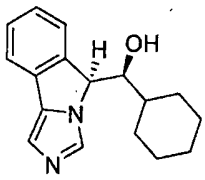
148a



148b



148c



148d

【1306】 在分子氮氛圍下，在丙酮-乾冰浴中將 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(1.00 g，6.40 mmol，1.0 當量)於無水 THF (32 mL)中之溶液冷卻至-78℃，保持 15 min。經 5 min 逐滴添加第二丁基鋰之環己烷溶液(1.4 mol/L，5.0 mL，7.04 mmol，1.10 當量)。接著在-78℃下攪拌溶液 60 min。在-78℃下，沿燒瓶側面添加環己烷甲醛(790 mg，7.04 mmol，1.10 當量)於無水 THF (6.4 mL)中之溶液。30 min 後，將燒瓶自冷浴中移出且使其升溫至室溫，保持 60 min。藉由緩慢添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅反應。將兩相混合物轉移至分液漏斗中且用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物並濃縮。粗產物藉由 Combi-Flash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈無色固體狀之 4 種異構體。異構體之相對構形係藉由 ^{1}H NMR 指定。絕對構形係任意指定。

【1307】 **實例 148a**：(*R*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 5.9, 4.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.44 (m, 4H), 1.36 (s, 1H), 1.20 – 0.94 (m, 3H)。tR=0.945 min (Chiralcel-3，含 0.1% NH4OH 共溶劑之 10% EtOH)。

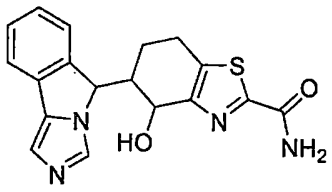
【1308】 **實例 148b**：(*S*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲

醇。LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 5.9, 4.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.44 (m, 4H), 1.36 (s, 1H), 1.20 – 0.94 (m, 3H)。tR=0.807 min (Chiralcel-3，含 0.1% NH4OH 共溶劑之 10% EtOH)。

【1309】 **實例 148c**：(*R*)-環己基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 2H), 1.36 – 1.06 (m, 4H)。tR=0.820 min (Chiralcel-3，含 0.1% NH4OH 共溶劑之 10% EtOH)。

【1310】 **實例 148d**：(*S*)-環己基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 269.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 2H), 1.36 – 1.06 (m, 4H)。tR=0.691 min (Chiralcel-3，含 0.1% NH4OH 共溶劑之 10% EtOH)。

實例 149：4-羥基-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

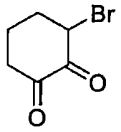
(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

步驟 1：

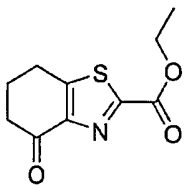
3-溴代環己-1,2-二酮



【1311】 在 0℃下，經 10 min 向 1,2-環己二酮(5.1 g，45.5 mmol)於乙醚(46 mL)中之溶液中逐滴添加 Br_2 (2.34 mL，45.5 mmol)。當添加完成時，使反應物達到室溫且攪拌 15 min，此時，減壓濃縮反應混合物。將所得深色油狀物溶解於 2.5% MeOH/$CHCl_3$ 中並使其通過矽膠墊，用相同溶劑混合物溶離。接著減壓移除溶劑且所得黃色固體用冷乙醚(15 mL)濕磨。過濾產物並乾燥。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.45 (s, 1H), 2.90 (td, *J* = 6.0, 5.6, 0.6 Hz, 2H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 2.05 – 2.13 (m, 2H)。

步驟 2：

4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲酸乙酯

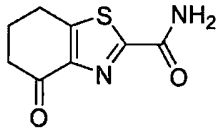


【1312】 將 3-溴代環己-1,2-二酮 3 (10.76 g，56.32 mmol)及 2-胺基-2-

硫代乙酸乙酯(5.0 g，37.55 mmol)於乙醇(150 mL)中之混合物加熱至回流且攪拌 15 h。將混合物冷卻至室溫。減壓移除溶劑且藉由 CombiFlash 分離產物。產物用 EtOAc:己烷= 50:50 溶離。LCMS (ESI, m/z): 226.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

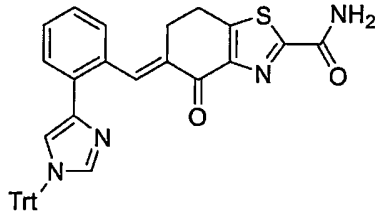
4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1313】 在室溫下，向 4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲酸乙酯(1.6 g，7.1 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加氫氧化銨水溶液(26.88 mL，426 mmol)。所得混合物在 95℃下攪拌 30 min。TLC 指示起始物質完全耗盡且將混合物冷卻至室溫。過濾沈澱並用冷甲醇(10 mL)洗滌。乾燥產物且不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 197.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：

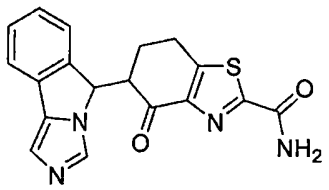
(*E*)-4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1314】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.0 g，4.82 mmol)及 6,7-二氫苯并[*d*]噻唑-4(5*H*)-酮(1.14 g，5.79 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加吡咯啶(0.48 mL，5.79 mmol)。混合物在 90℃下攪拌 6 小時。過濾固體並用冷甲醇(10 mL)洗滌。收集到呈淺黃色固體狀之所需產物且不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI, m/z): 593.2 $[M+H]^+$。

步驟 5：

5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1315】 在90℃下，將(*E*)-4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺(1.37 g，2.30 mmol)於甲醇(55 mL)及乙酸(12.5 mL)中攪拌2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且添加飽和$NaHCO_3$ (20 mL)以淬滅乙酸。水層用含10% 2,2,2-三氟乙醇之DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用CombiFlash純化並用DCM:MeOH = 94:6溶離。LCMS (ESI, m/z): 351.2 $[M+H]^+$。

步驟6：

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

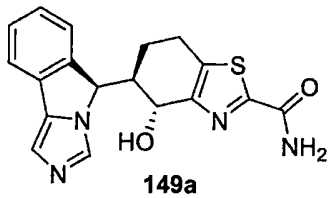
(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

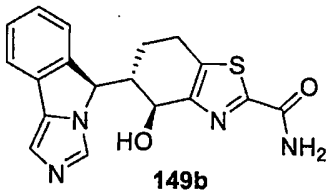
(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

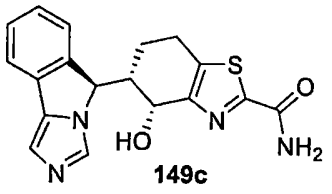
(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

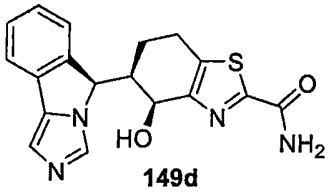
(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

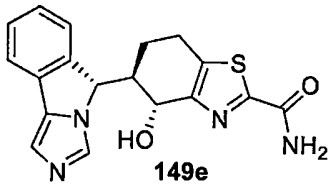
(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

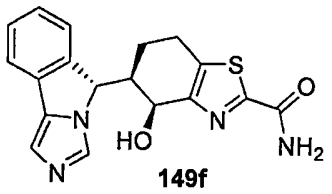

149a

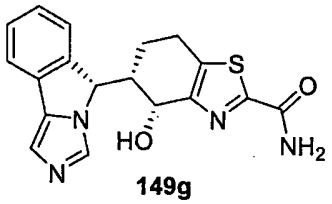

149b

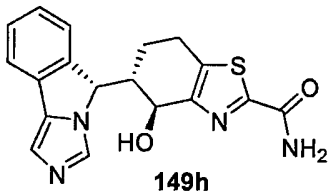

149c


149d


149e


149f


149g


149h

【1316】 在 0℃下，向 5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺(755 mg，2.15 mmol)於甲醇(15 mL)中之懸浮液中逐份添加硼氫化鈉(163 mg，4.31 mmol)。使混合物升溫至室溫且再攪拌 1 小時。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 90:10 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1317】 **實例 149a**：(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H)。

【1318】 **實例 149b**：(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H),

7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H)。

【1319】 **實例 149c**：(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.6, 5.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.56 (qd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。

【1320】 **實例 149d**：(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 17.4, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.97 (tt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。

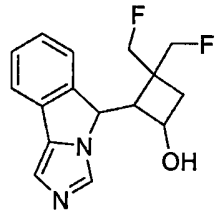
【1321】 **實例 149e**：(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 1.04 – 0.89 (m, 2H)。

【1322】 **實例 149f**：(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.65 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H)。

【1323】 **實例 149g**：(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$。

【1324】 **實例 149h**：(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 353.2 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.05 – 0.90 (m, 2H)。

實例 150：3,3-雙(氟甲基)-2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

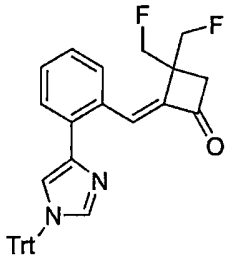
(1*S*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

步驟 1：

(*E*)-3,3-雙(氟甲基)-2-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁-1-酮

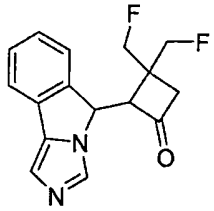


【1325】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.4 g，5.79 mmol)及3,3-雙(氟甲基)環丁-1-酮(932 mg，6.95 mmol)於無水乙醇(30 mL)中之溶液中添加氫氧化鈣(515 mg，6.95 mmol)且所得混合物在 90℃下攪拌 16 小時。藉由 50 mL 水淬滅反應且混合物用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。合併有機層，

用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。LCMS (ESI, m/z): 531.4 $[M+H]^+$。

步驟 2：

3,3-雙(氟甲基)-2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮



【1326】 向(*E*)-2-(2-(1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-3,3-雙(氟甲基)環丁-1-酮(510 mg，1.77 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.73 mL，35.38 mmol)且該溶液在室溫下攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由 30 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應且用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取混合物。合併有機層，用鹽水及水洗滌，且用無水 Na_2SO_4 乾燥。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 94:6 溶離。LCMS (ESI, m/z): 289.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

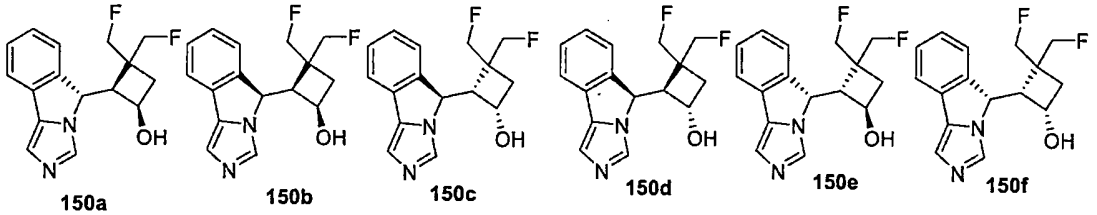
(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*S*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*R*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇

(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇



150a 150b 150c 150d 150e 150f

【1327】 在 0℃下，向 3,3-雙(氟甲基)-2-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-酮(346 mg，1.2 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (91 mg，2.4 mmol)且該溶液在 0℃下攪拌 30 min。藉由飽和氯化銨(10 mL)淬滅反應。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由

CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 94:6 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 6 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1328】 **實例 105a**：(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 47.7, 9.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 3H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 12.5, 4.7 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H)。

【1329】 **實例 150b**：(1*R*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 46.8, 10.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 47.5, 9.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 47.5, 9.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.10 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 12.0, 8.1, 4.8 Hz, 1H)。

【1330】 **實例 150c**：(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 47.8, 9.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 47.4, 9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H)。

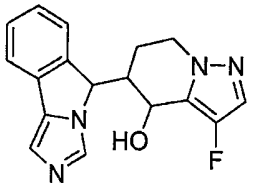
【1331】 **實例 150d**：(1*S*,2*R*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (ddt, *J* = 8.3, 7.3, 0.9 Hz, 2H), 7.37 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 3H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* =

20.2, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 11.8, 8.1, 4.2 Hz, 1H)。

【1332】 **實例 150e**：(1*R*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.37 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 20.2, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 11.8, 8.1, 4.3 Hz, 1H)。

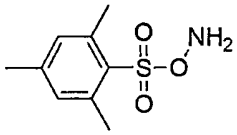
【1333】 **實例 150f**：(1*S*,2*S*)-3,3-雙(氟甲基)-2-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 291.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 46.9, 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 47.5, 9.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 47.5, 9.4 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 11.4, 8.1, 4.8 Hz, 1H)。

實例 151：3-氟-5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



步驟 1：

O-(均三甲苯基磺醯基)羥基胺

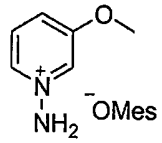


【1334】 在 0℃下，向(*Z*)-(N-[[(2,4,6-三甲基苯)磺醯基]氧基]-乙烯亞胺基甲酸乙酯) (43.5 g，152.44 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液逐滴添加高氯酸(50 mL，70%溶液)。所得溶液在 0℃下攪拌 1 h。接著藉由添加冰

水淬滅反應。藉由過濾收集固體。由此得到 30 g (粗品)呈白色固體狀之胺基 *O*-(均三甲苯基磺醯基)羥基胺。粗產物不經表徵即直接用於下一步驟反應。

步驟 2：

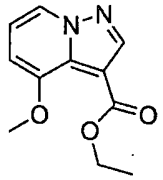
1-胺基-3-甲氧基吡啶-1-鎓 2,4,6-三甲基苯-1-酚鹽



【1335】 在 0℃下，向胺基 3-甲氧基吡啶(15 g，137.46 mmol)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加溶於 DCM (50 mL)中之 2,4,6-三甲基苯-1-磺酸酯(30 g，139.36 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。由此得到 33 g 呈無色油狀之 1-胺基-3-甲氧基吡啶-1-鎓 2,4,6-三甲基苯-1-酚鹽。LCMS (ESI, m/z): 226.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

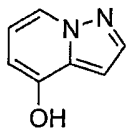
4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯



【1336】 向 1-胺基-3-甲氧基吡啶-1-鎓 2,4,6-三甲基苯-1-酚鹽(33 g，126.76 mmol)及丙-2-炔酸乙酯(18.2 g，185.56 mmol)於 DMF (100 mL，1.29 mol)中之溶液中添加碳酸鉀(25.6 g，185.23 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 24 h。濾出固體。用水(500 mL)稀釋該溶液。所得溶液用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取且合併有機層。所得混合物用鹽水(1 × 200 mL)洗滌。有機層在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(13:87)溶離進行純化。由此得到 11.3 g (40%)呈褐色油狀之 4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 221.3 $[M+H]^+$。

步驟 4：

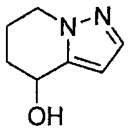
吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



【1337】 在油浴中，在 100℃下將 4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯(5 g，22.70 mmol)於 HBr (100 mL，48% w/v)中之溶液攪拌 2 天。在真空下濃縮所得混合物。溶液之 pH 值用 2 M 氫氧化鈉溶液調至弱酸性。所得溶液用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(30:70)溶離進行純化。由此得到 1.6 g (53%)呈白色固體狀之吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 135.3 $[M+H]^+$。

步驟 5：

4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



【1338】 在氫氣下，向吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(1.6 g，11.93 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加鈀/碳(1.6 g，10%)。所得溶液在室溫下攪拌 3 天。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (98:2)溶離進行純化。由此得到 900 mg (55%)呈白色固體狀之 4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 139.2 $[M+H]^+$。

步驟 6：

3-氟-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

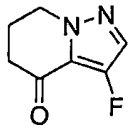


【1339】 向 4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(900 mg，6.52 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加 selectfluor (4.6 g，12.99 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 4 h 且接著用水(100mL)淬滅。所得溶液用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(30:70)溶離進行純化。由此得到 400 mg (39%)呈黃色油狀之 3-氟-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z):

157.2 $[M+H]^+$。

步驟 7：

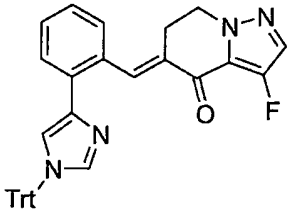
3-氟-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮



【1340】 向 3-氟-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(750 mg，4.80 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 DMP (4.05 g，9.55 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 h。接著藉由添加 $Ca(OH)_2$ (4 g)淬滅反應。濾出固體。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(30:70)溶離進行純化。由此得到 400 mg (54%)呈黃色油狀之 3-氟-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮。

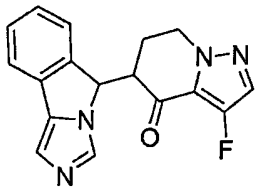
步驟 8：

(*E*)-3-氟-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



【1341】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

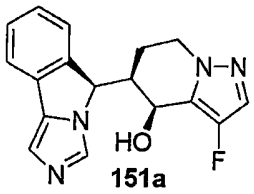
步驟 9：3-氟-5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



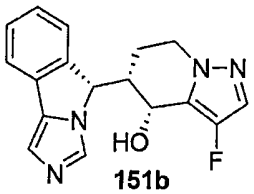
【1342】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 10：(4*S*,5*R*)-3-氟-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*R*,5*S*)-3-氟-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



151a



151b

【1343】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

【1344】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱·XBridge C18 OBD 製備型管柱·100·10 μm·19 mm × 250 mm；移動相，水(10MMOL/L NH_4HCO_3)及 ACN (在 10 min 內 15.0% ACN 至 37.0%)；偵測器，UV 254/220nm。

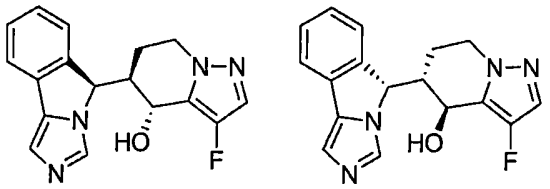
2. 管柱·Chiralpak IC·2×25cm·5μm；移動相·Hex—HPLC 及乙醇-HPLC (保持 50%乙醇-HPLC·25 min)；偵測器·UV 220/254nm。所有異構體 151a-b 之絕對構形係任意指定。

【1345】 **實例 151a**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-3-氟-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(25.8 mg，13%)。LCMS (ESI, m/z): 311.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15(s, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.42-5.41 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H)。t_R = 1.397 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。151a 與 151b 為對映異構體。

【1346】 **實例 151b**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-3-氟-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(30.4 mg，15%)。LCMS (ESI, m/z): 311.2 $[M+H]^+$。t_R = 1.997 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。151a 與 151b 為對映異構體。

(4*R*,5*R*)-3-氟-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*S*,5*S*)-3-氟-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



151c 151d

【1347】 標題化合物係藉由合成 146e-f 之通用程序合成。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱·XBridge C18 OBD 製備型管柱·100·10 μm·19 mm × 250 mm；移動相，水(10MMOL/L NH_4HCO_3)及 ACN (在 10 min 內 15.0% ACN 至 37.0%)；偵測器，UV 254/220nm。

2. 管柱·Chiralpak IC·2×25cm·5μm；移動相·Hex--HPLC 及乙醇-HPLC (保持 50%乙醇--HPLC·25 min)；偵測器·UV 220/254nm。所有異構體 151c-d 之絕對構形係任意指定。

【1348】 **實例 151c**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-3-氟-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(32.7 mg，10%)。LCMS (ESI, m/z): 311.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 2H)。t_R = 1.296 min (CHIRALPAK IF-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。151c 與 151d 為對映異構體。

【1349】 **實例 151d**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-3-氟-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(30.8 mg，9%)。LCMS (ESI, m/z): 311.2 $[M+H]^+$。t_R = 1.898 min (CHIRALPAK IF-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。151c 與 151d 為對映異構體。

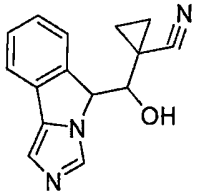
【1350】 **實例 152a**：(*S*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(吡啶-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 264.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.22 (m, 2H), 7.83 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (tdd, *J* = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H)。

【1351】 **實例 152b**：(*R*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(吡啶-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 264.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 – 8.22 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H)。

【1352】 **實例 152c**：(*S*)-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(吡啶-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 264.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H)。

【1353】 **實例 152d**：(*R*)-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)(吡啶-4-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 264.1 $[M+H]^+$；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H)。

實例 153：1-(羥基(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈



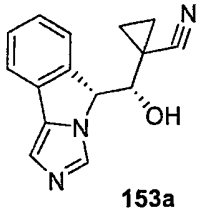
1-((*R*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈

1-((*S*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈

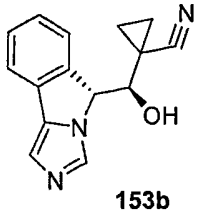
步驟 1：

1-((*R*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈

1-((*S*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈



153a



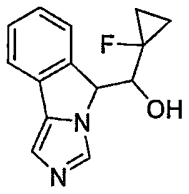
153b

【1354】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(2g, 12.81 mmol)於無水 THF 中之溶液中添加 n-BuLi (5.12 mL，12.81mmol，2.5M 之溶液己烷)且在-40℃下攪拌 1 小時。在-40℃下，緩慢添加 1-氰基環丙烷-1-甲酸乙酯(1.78 g，12.81 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液且使反應物經 4 小時時間逐漸升溫至 0℃。藉由冷卻至-40℃淬滅反應且添加甲醇(10 mL)。使反應物升溫至0℃且添加 $NaBH_4$ (1g)。攪拌反應2小時，同時使其緩慢升溫至室溫。粗產物在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由製備型 HPLC 進一步分離，得到呈對映異構體混合物形式之 2 種異構體。所有異構體之構形係任意指定。

【1355】 **實例 153a**：1-((*R*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 252.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.08 – 0.86 (m, 3H), 0.73 (dd, J = 3.9, 2.7 Hz, 1H)。

【1356】 **實例 153b**：1-((*S*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 252.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.77 (s, 1H)。

實例 154：(1-氟環丙基)(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇



(*R*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*S*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*S*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*R*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

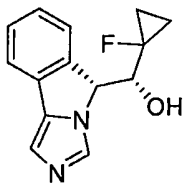
步驟 1：

(*R*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

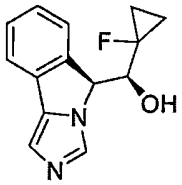
(*S*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

(*S*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇

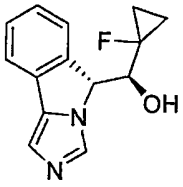
(*R*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇



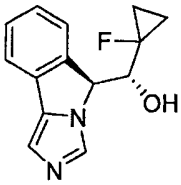
154a



154b



154c



154d

【1357】 在-78℃下，向 5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚(300 mg，1.92 mmol)於無水 THF (10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi 溶液(0.92 mL，2.3 mmol)且攪拌 1 小時。將溶於無水 THF (2.0 mL)中之 1-氟環丙烷-1-甲醛(237 mg，2.69 mmol)逐滴添加至反應混合物中。再在-78℃下保持反應 30 min 且將其升溫至室溫。再在室溫下保持反應 2 小時，且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅。混合物用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 ml)萃取且合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。產物藉由 CombiFlash 分離並用 DCM:MeOH = 96:4 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 4 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1358】 **實例 154a**：(*R*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 245 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (tdd, *J* = 7.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 20.5, 5.6 Hz, 1H), 0.98 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.52 (m, 2H)。

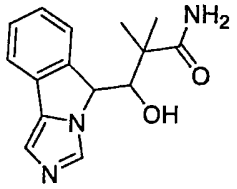
【1359】 **實例 154b**：(*S*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 245 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (q, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (tdd, *J* = 7.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 20.6, 5.7 Hz, 1H), 0.98 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.52 (m, 2H)。

【1360】 **實例 154c**：(*S*)-(1-氟環丙基)((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-

基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 245 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 22.0, 6.0 Hz, 1H), 1.17 – 0.99 (m, 2H), 0.77 – 0.70 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 1H)。

【1361】 **實例 154d**：(*R*)-(1-氟環丙基)((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)甲醇。LCMS (ESI, m/z): 245 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (ddt, J = 6.7, 5.9, 0.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (dt, J = 21.9, 6.1 Hz, 1H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 1H)。

實例 155：3-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺



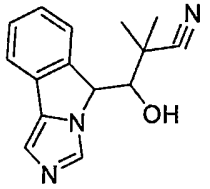
(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(*S*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

步驟 1：3-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙腈



【1362】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(0.5g, 3.20mmol)於無水 THF 中之溶液中添加 n-BuLi (1.28 mL，3.2mmol，2.5M 之己烷溶液)且在-40℃下攪拌 1 小時。在-40℃下，緩慢添加 2-氰基-2-甲基丙酸乙酯(0.45g，3.2mmol)於無水 THF (1 mL)中之溶液且使反應物經 4 小時時間逐漸升溫至 0℃。藉由冷卻至-40℃淬滅反應並添加飽和 NH_4Cl 溶液。粗產物使用 DCM 萃取，在 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 254.2 $[M+H]^+$。

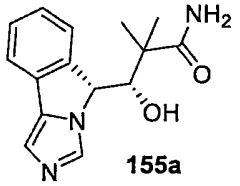
步驟 2：

(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

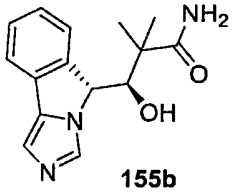
(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺

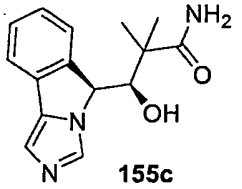
(*S*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺



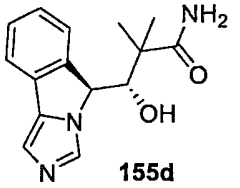
155a



155b



155c



155d

【1363】 向 3-羥基-3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙腈(200 mg，0.79 mmol)於甲醇中之溶液中添加 NaOH (315 mg，7.90 mmol)及過氧化氫(0.8 mL，7.9 mmol)。反應混合物攪拌 3 天。粗產物使用 2,2,2-三氟乙醇萃取。粗產物在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。所有異構體之絕對構形係任意指定

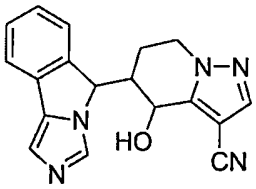
【1364】 **實例 155a**：(*R*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺。LCMS (ESI, m/z): 272.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s,3H)。

【1365】 **實例 155b**：(*R*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺。LCMS (ESI, m/z): 272.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 0.98 (s,3H), 0.97 (s, 3H)。

【1366】 **實例 155c**：(*S*)-3-羥基-3-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺。LCMS (ESI, m/z): 272.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.67 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

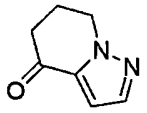
【1367】 **實例 155d**：(*S*)-3-羥基-3-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺。LCMS (ESI, m/z): 272.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (s, 1H), 7.54 (ddt, *J* = 6.5, 5.7, 0.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

實例 156：4-羥基-5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈



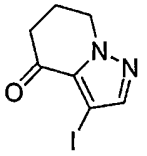
步驟 1：

4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮



【1368】 標題化合物係藉由合成 151a-b 之通用程序合成。

步驟 2：3-碘-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮

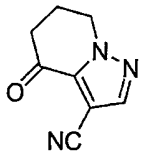


【1369】 向 4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮(600 mg，4.41 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加 I_2 (667 mg，2.628 mmol)及 CAN (2.880 g，5.23 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 1 天。接著藉由添加飽和 NaS_2O_3 溶液(100 mL)淬滅反應。所得溶液用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取且合併有機層。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(30:70)溶離進行純化。由此得到 600 mg

(52%)呈黃色固體狀之 3-碘-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 263.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

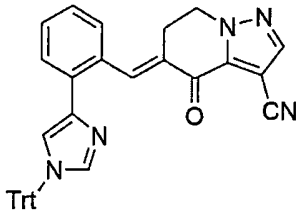
4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈



【1370】 在 150℃下，將 3-碘-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮 (900 mg，3.43 mmol)及 CuCN (900 mg，10.05 mmol)於 DMF (50 mL)中之混合物攪拌 1 h。濾出固體。溶液用水(200 mL)稀釋。所得溶液用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(42:58)溶離進行純化。由此得到 570 mg (粗品)呈褐色固體狀之 4-側氧基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 162.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：

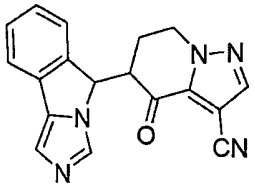
(*E*)-4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



【1371】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 5：

5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈



【1372】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

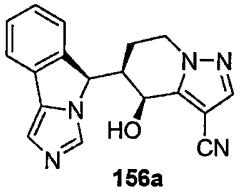
步驟 6：

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈

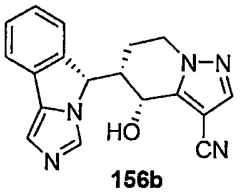
(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

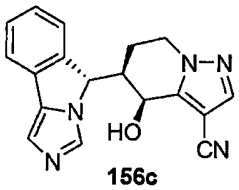
(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈



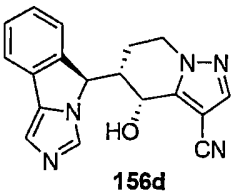
156a



156b



156c



156d

【1373】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

【1374】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5μm，19×150mm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 7 min 內 13.0% ACN 至 40.0%)；偵測器，UV 220nm。

2. 管柱，Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相，Hex--HPLC 及乙醇-HPLC (保持 50%乙醇--HPLC，25 min)；偵測器，UV 220/254nm。

3. 管柱，CHIRALPAK IA，2.12×15cm，5μm；移動相，Hex-及乙醇- (保持 50.0%乙醇-，10 min)；偵測器，UV 220/254nm。

【1375】 所有異構體 156a-e 之絕對構形係任意指定。

【1376】 **實例 156a**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(22.4 mg，11%)。LCMS (ESI, m/z): 318.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H)。t_R = 2.082 min (校正之對掌性 IC, 0.46×10cm；5μm, MeOH(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。156a 與 156b

為對映異構體。

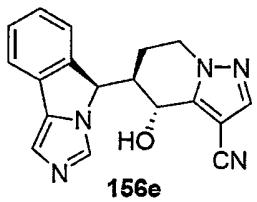
【1377】 **實例 156b**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(23.0 mg，12%)。LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+H]^+$。t_R = 2.784 min (校正之對掌性 IC, 0.46×10cm；5μm, MeOH(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。156a 與 156b 為對映異構體。

【1378】 **實例 156c**：呈白色固體狀之(4*S*,5R)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(4.1 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 318.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.03-1.00 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H)。t_R = 4.180 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm；5μm, Hex(0.1%IPA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。156c 與 156d 為對映異構體。

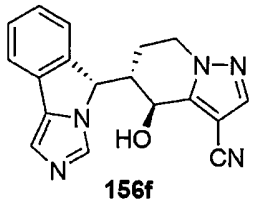
【1379】 **實例 156d**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(3.8 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+H]^+$。t_R = 5.039 min (CHIRAL Cellulose-SB, 0.46×15cm；5μm, Hex(0.1%IPA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。156c 與 156d 為對映異構體。

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈



156e



156f

【1380】 標題化合物係藉由合成 146e-f 之通用程序合成。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

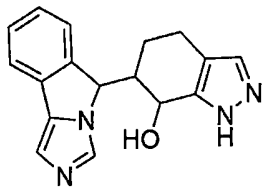
1. 管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5μm，19×150mm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 7 min 內 13% ACN 至 40%)；偵測器，UV 220nm。

2. 管柱，Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相，Hex--HPLC 及乙醇-HPLC (保持 50%乙醇--HPLC，25 min)；偵測器，UV 220/254nm。所有異構體 156e-f 之絕對構形係任意指定。

【1381】 **實例 156e**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(10.9 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 318.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 5.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H)。t_R = 3.016 min (CHIRALPAK IF-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min)。156e 與 156f 為對映異構體。

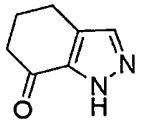
【1382】 **實例 156f**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(10.0 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+H]^+$。t_R = 1.875 min (CHIRALPAK IF-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min)。156e 與 156f 為對映異構體。

實例 157：6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇



步驟 1：

5,6-二氫-1H-吲唑-7(4H)-酮

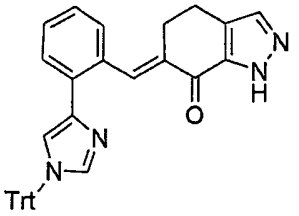


【1383】 向 1H-吲唑-7-醇(4.0 g，22.37 mmol)於 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 10% Pd/C (1.0 g)。在 80℃下，混合物在 20 巴氫氣下氫化 16 h。

過濾混合物，並蒸發濾液。殘餘物藉由急驟層析法(PE-EtOAc 7:3)純化，得到 1.5 g (43%)呈褐色油狀之 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-酮。LCMS (ESI, m/z): 137.2

步驟 2：

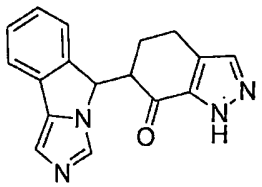
(*E*)-6-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-5,6-二氫-1H-吲唑-7(4H)-酮



【1384】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 3：

6-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-5,6-二氫-1H-吲唑-7(4H)-酮



【1385】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 4：

(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

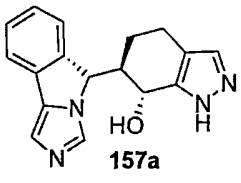
(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

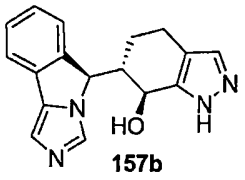
(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

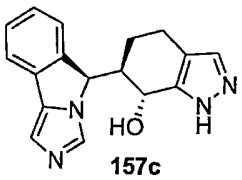
(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

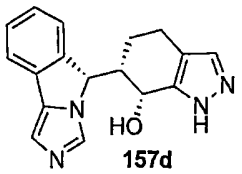
(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

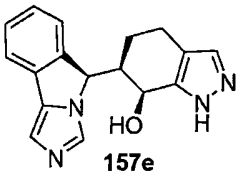
(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇

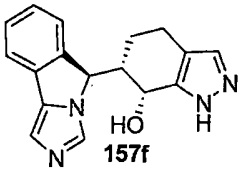

157a

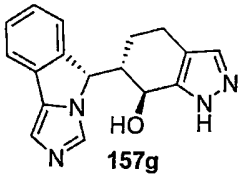

157b

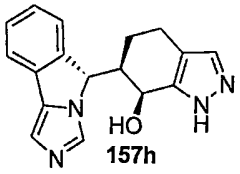

157c


157d


157e


157f


157g


157h

【1386】 向 6-[5H-咪唑并[4,3-*a*]異吲哚-5-基]-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-酮(800 mg，2.77 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (314 mg，8.30 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 20 min。接著藉由添加水(100 mL)淬滅反應。所得溶液用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (80:10)溶離進行純化。粗產物藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離。所有異構體 157a-h 之絕對構形係任意指定。

【1387】 **實例 157a**：呈白色固體狀之(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(18.1 mg，2%)。LCMS (ESI, m/z): 293.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.53-7.24 (m, 4H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)。t_R = 1.872 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。157a 與 157b 為對映異構體。

【1388】 **實例 157b**：呈白色固體狀之(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(20.7 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 293.3 $[M+H]^+$。t_R = 2.812 min (CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。157a 與 157b 為對映異構體。

【1389】 **實例 157c**：呈白色固體狀之(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(24.2 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H),

7.56-7.26 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 3H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.96 (m, 1H)。t_R = 0.680 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3×100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157c 與 157g 為對映異構體。

【1390】 **實例 157d**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(128.4 mg，14%)。LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50-7.28 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.00 (m, 1H)。t_R = 0.599 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3×100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157d 與 157e 為對映異構體。

【1391】 **實例 157e**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(167.1 mg，16%)。LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$。t_R = 1.086 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3×100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157d 與 157e 為對映異構體。

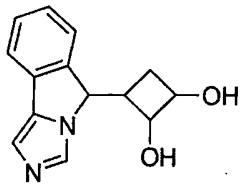
【1392】 **實例 157f**：呈白色固體狀之(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(35.8 mg，4%)。LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。t_R = 1.505 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3×100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157f 與 157h 為對映異構體。

【1393】 **實例 157g**：呈白色固體狀之(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(68.2 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 293.1 $[M+H]^+$。t_R = 1.910 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3 × 100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157c 與 157g 為對映異構體。

【1394】 **實例 157h**：呈白色固體狀之(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-醇(50.5 mg，6%)。LCMS (ESI, m/z):

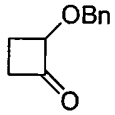
293.1 $[M+H]^+$。t_R = 2.961 min (SFC, CHIRALPAK AD-3 3×100mm,3μm, CO_2:IPA(0.1%DEA) 50%, 2.0ml/min)。157f 與 157h 為對映異構體。

實例 158a：3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁烷-1,2-二醇



步驟 1：

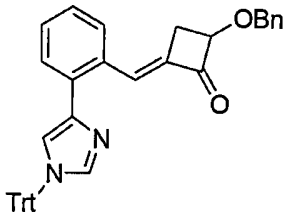
2-(苯甲氧基)環丁酮



【1395】 向苯甲醇(2.5 mL，23.35 mmol)於 HCl/1,4-二噁烷(200 mL，4.0 M)中之溶液中添加三甲基([2-[(三甲基矽烷基)氧基]環丁-1-烯-1-基]氧基)矽烷(5.0 g，21.70mmol)。在油浴中，在 80℃下攪拌所得溶液 4 h。在真空下濃縮所得混合物。所得溶液用 EtOAc (500 mL)稀釋。所得混合物用飽和碳酸氫鈉(2×100 mL)及鹽水(1 ×100 mL)洗滌。有機層在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(0-30%)溶離進行純化。由此得到 2.2 g (58%)呈無色油狀之 2-(苯甲氧基)環丁-1-酮。^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 7.41-7.34(m,5H), 4.81-4.72(m, 2H), 4.68-4.62(m, 1H), 2.83-2.74(m, 2H), 2.40-2.27(m, 1H), 2.05-1.92(m, 1H)。

步驟 2：

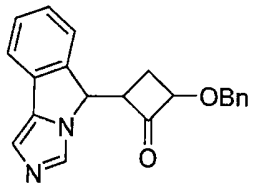
(*E*)-2-(苯甲氧基)-4-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)環丁酮



【1396】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 3：

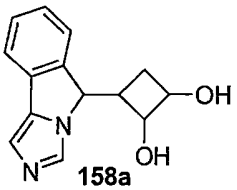
2-(苯甲氧基)-4-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁酮



【1397】 向(4*E*)-2-(苯甲氧基)-4-([2-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]苯基]亞甲基)環丁-1-酮(1.7 g，2.97 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。所得溶液在室溫下攪拌 40 min。所得溶液用水(50 mL)稀釋。溶液之 pH 值用碳酸鉀調至 10。所得溶液用 DCM (3×100 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 DCM/MeOH (0-5%)進行純化。由此得到 900 mg (92%)呈淺黃色固體狀之 2-(苯甲氧基)-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-酮。LCMS (ESI, *m/z*): 331.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：

3-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)環丁烷-1,2-二醇



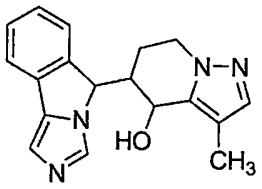
158a

【1398】 向 2-(苯甲氧基)-4-[5H-咪唑并[4,3-a]異吲哚-5-基]環丁-1-醇(1.2 g，3.61 mmol)及甲酸銨(3.0 g，47.58 mmol)於 MeOH (60 mL)中之溶液中添加鈀/碳(1.6 g，10%)。在油浴中，在 80℃下攪拌所得溶液 4 h。濾出固體。在真空下濃縮濾液。殘餘物在以下條件下用製備型 HPLC 純化：

【1399】 管柱：XBridge BEH130 製備型 C18 OBD 管柱 19×150mm 5μm 13nm；移動相 A：水(0.05%NH3H2O)，移動相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 10 min 內 15% B 至 27% B；254/220 nm。

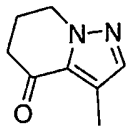
【1400】 **實例 158a**：呈白色固體狀之 3-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)環丁烷-1,2-二醇(21.3 mg，2.5%)。LCMS (ESI, m/z): 243.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.60(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11(s, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.86-1.77(m, 1H)。

實例 159：5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



步驟 1：

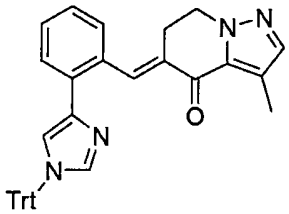
3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



【1401】 在氮氣下，向 3-碘-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮(1.3 g，4.96 mmol)於二噁烷(100 mL，1.18 mol)中之溶液中添加三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(3.71 g，14.77 mmol，50%於 THF 中)、$Pd(PPh_3)_4$ (570 mg，0.493 mmol)及碳酸鉀(1.35 g，9.80 mmol)。在油浴中，在 100℃下攪拌所得溶液 2 h。混合物用水(100 mL)稀釋。所得溶液用 EtOAc 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(40:60)溶離進行純化。由此得到 700 mg (94%)呈褐色固體狀之 3-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 151.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：

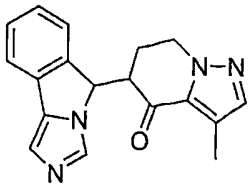
(*E*)-3-甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



【1402】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 3：

5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮

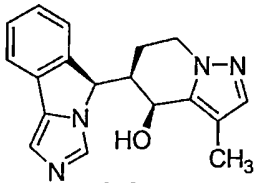


【1403】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

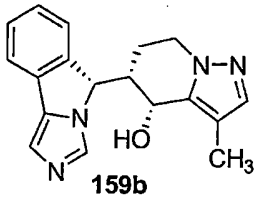
步驟 4：

(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



159a



159b

【1404】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。粗產物在以下條件下藉由製備型 HPLC 及對掌性 HPLC 純化：

1. 管柱，XBridge BEH130 製備型 C18 OBD 管柱，19×150mm 5μm 13nm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 10 min 內 21.0% ACN 至 31.0%)；偵測器，uv 254/220nm。

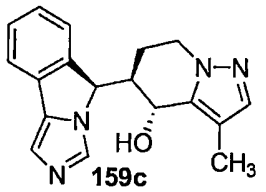
2. 管柱，Lux 5u Cellulose-4，AXIA 填裝，2.12×25cm，5μm；移動相，Hex(0.2%DEA)及乙醇(保持 50.0%乙醇，在 14 min 內)；偵測器，UV 220/254nm。所有異構體 159a-b 之絕對構形係任意指定。

【1405】 **實例 159a**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(21.7 mg，14%)。LCMS (ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d d, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H)。t_R = 1.436 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。159a 與 159b 為對映異構體。

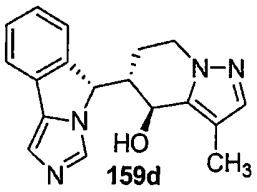
【1406】 **實例 159b**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(24.4 mg，16%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。t_R = 2.115 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min)。159a 與 159b 為對映異構體。

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



159c



159d

【1407】 標題化合物係藉由合成 146e-f 之通用程序合成。粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱，XBridge BEH130 製備型 C18 OBD 管柱，19×150mm 5μm 13nm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 7 min 內 17.0% ACN 至 30.0%)；偵測器，uv 254/220nm。

2. 管柱，Phenomenex Lux 5u Cellulose-4 AXIA 填裝，2.12×25cm，5μm；移動相，Hex 及乙醇(保持 30.0%乙醇，在 16 min 內)；偵測器，UV 254/220nm。

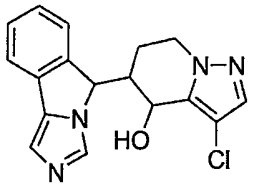
【1408】 所有異構體 159c-d 之絕對構形係任意指定。

【1409】 **實例 159c**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(37.5 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H)。t_R = 1.603 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。159c 與 159d 為對映異構體。

【1410】 **實例 159d**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]

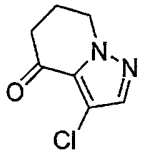
異吲哚-5-基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(38.0 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。t_R = 1.603 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。159c 與 159d 為對映異構體。

實例 160：3-氯-5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



步驟 1：

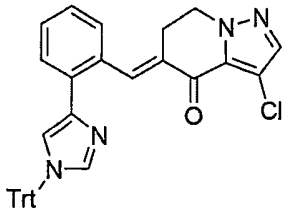
3-氯-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5H)-酮



【1411】 向 4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮(1.7 g，12.49 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液中添加 NCS (1.7 g，12.73 mmol)。在油浴中，在 100℃下攪拌所得溶液 2 h。反應物用水(200 mL)稀釋。所得溶液用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用 EtOAc/石油醚(1:1)溶離進行純化。由此得到 2.3 g (粗品)呈黃色固體狀之 3-氯-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮。LCMS (ESI, m/z): 171.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：

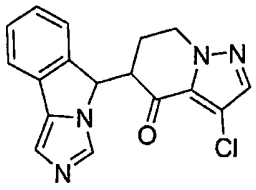
(*E*)-3-氯-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮



【1412】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

步驟 3：

3-氯-5-(5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮



【1413】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。

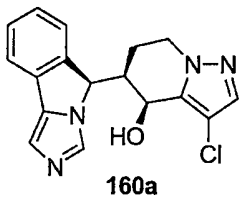
步驟 4：

(4*S*,5*R*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

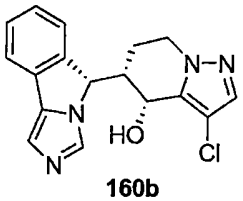
(4*R*,5*S*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*S*,5*R*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

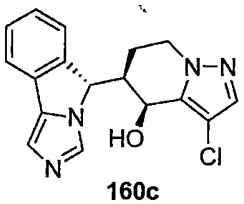
(4*R*,5*S*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



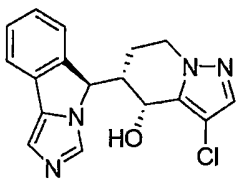
160a



160b



160c



160d

【1414】 標題化合物係藉由合成 146c-d 之通用程序合成。粗產物在以下條件下藉由製備型 HPLC 及對掌性 HPLC 純化：

1. 管柱，XBridge BEH130 製備型 C18 OBD 管柱，19×150mm 5μm 13nm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 10 min 內 22% ACN 至 30%)；偵測器，uv 254/220nm。

2. 管柱，Chiralpak IC，2×25cm，5μm；移動相，Hex(0.1%DEA)--HPLC 及乙醇-HPLC (保持 50%乙醇--HPLC，在 19 min 內)；偵測器，UV 220/254nm。

【1415】 所有異構體 160a-d 之絕對構形係任意指定。

【1416】 **實例 160a**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,

1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(51.4 mg，29%)。LCMS (ESI, m/z): 327.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H)。t_R=1.340min(CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。160a 與 160b 為對映異構體。

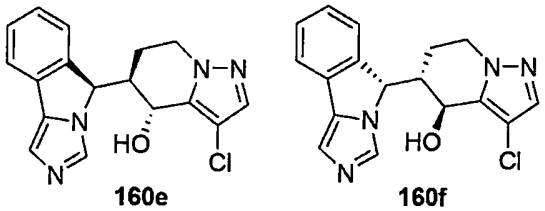
【1417】 **實例 160b**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(49.8 mg，28%)。LCMS (ESI, m/z): 327.2 $[M+H]^+$。t_R=1.770min(CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。160a 與 160b 為對映異構體。

【1418】 **實例 160c**：呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(14.0 mg，8%)。LCMS (ESI, m/z): 307.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H)。t_R=1.593min(CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。160c 與 160d 為對映異構體。

【1419】 **實例 160d**：呈白色固體狀之(4*R*,5*S*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(12.5 mg，7%)。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$。t_R= 2.068min(CHIRALPAK IC-3, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1.0ml/min)。160c 與 160d 為對映異構體。

(4*R*,5*R*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*S*,5*S*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



160e 160f

【1420】 標題化合物係藉由合成 146e-f 之通用程序合成。

【1421】 粗產物係在以下條件下藉由製備型 HPLC 純化且藉由對掌性分離進一步分離：

1. 管柱，XBridge BEH130 製備型 C18 OBD 管柱，19×150mm 5μm 13nm；移動相，水(0.05%NH_3H_2O)及 ACN (在 10 min 內 22.0% ACN 至 30.0%)；偵測器，uv 254/220nm。

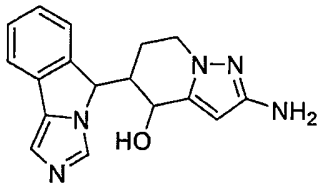
2. 管柱，CHIRALPAK IF，2×25cm，5μm；移動相，Hex 0.1%DEA 及乙醇(保持 50.0%乙醇，在 17 min 內)；偵測器，UV 220/254nm。

【1422】 所有異構體 160e-f 之絕對構形係任意指定。

【1423】 **實例 160e**：呈白色固體狀之(4*R*,5*R*)-3-氯-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(6.0 mg，1%)。LCMS (ESI, m/z): 327.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.38-1.17 (m, 2H)。t_R= 2.208min(Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):IPA=50:50, 1.0ml/min)。160e 與 160f 為對映異構體。

【1424】 **實例 160f**：呈白色固體狀之(4*S*,5*S*)-3-氯-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(24.0 mg，3%)。LCMS (ESI, m/z): 327.2 $[M+H]^+$。t_R = 1.515 min (Lux 3u Cellulose-4, 0.46×5cm；3μm, Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min)。160e 與 160f 為對映異構體。

實例 161：2-胺基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



(4R,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5S)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

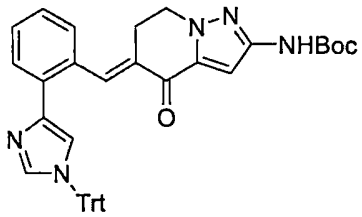
(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5R)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

步驟 1：

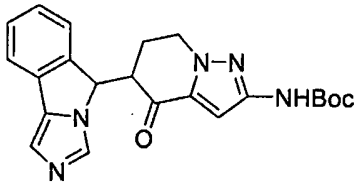
(E)-(4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【1425】 標題化合物係藉由合成 Int-2 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 648.3 $[M+H]^+$

步驟 2：

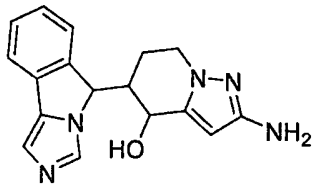
(5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【1426】 標題化合物係藉由合成 Int-3 之通用程序合成。LCMS (ESI, m/z): 406.3 $[M+H]^+$

步驟 3：

2-胺基-5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



【1427】 在-10℃下，向(5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.4 g，3.45 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中分數份添加 $NaBH_4$ (391 mg，10.36 mmol)且該溶液在室溫下攪拌 1 小時。藉由飽和氯化銨(10 mL)淬滅反應。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 94:6 溶離。在室溫下，向該醇(1g，2.45 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 TFA (約 5 mL，61.35 mmol)且攪拌 4 小時。4 h 後，減壓移除溶劑且將飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)緩慢添加至殘餘物中，隨後添加 DCM (20 mL)。收集有機層且水層用 DCM 及三氟乙醇(2 × 20 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，使用 combi flash 進行純化。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$。混合物藉由對掌性分離方法進行分離且異構體之構形係任意指定。

(4R,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5S)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑

并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

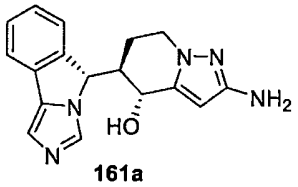
(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

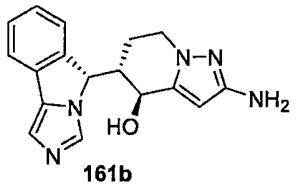
(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

(4R,5R)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

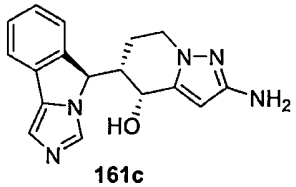
(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇



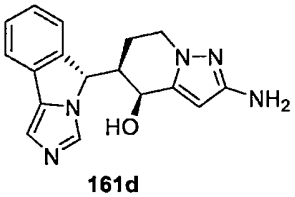
161a



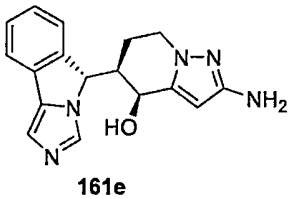
161b



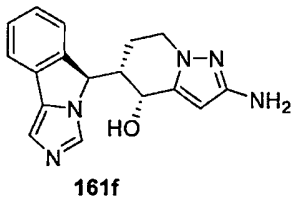
161c



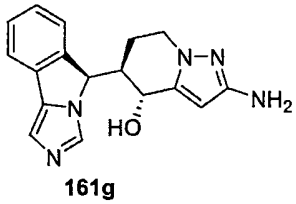
161d



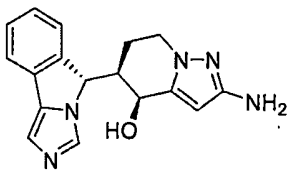
161e



161f



161g



161h

【1428】 **實例 161b**:(4S,5S)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇

【1429】 LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.98 (d, J =

7.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.6,5.8 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 1.06 – 0.88 (m, 2H)。

【1430】 **實例 161c**:(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.49 (td, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 1.79 (tq, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)。

【1431】 **實例 161d**:(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.45 (m, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H)。

【1432】 **實例 161e**:(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.49 (td, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.79 (tq, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H)。

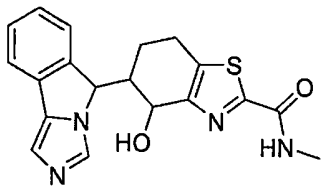
【1433】 **實例 161f**:(4R,5S)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.81 (d, *J* =

5.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.66 – 3.50(m, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H)。

【1434】 **實例 161g**：(4R,5R)-2-胺基-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 2H)。

【1435】 **實例 161h**：(4S,5R)-2-胺基-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.81 (dd, *J* = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.06 (tq, *J* = 12.5, 5.9 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H)。

實例 162：4-羥基-5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四

氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

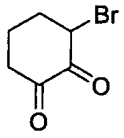
(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

步驟 1：

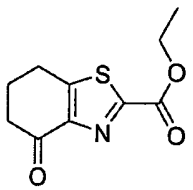
3-溴代環己-1,2-二酮



【1436】 在 0℃下，經 10 min 向 1,2-環己二酮(5.1 g，45.5 mmol)於乙醚(46 mL)中之溶液中逐滴添加 Br_2 (2.34 mL，45.5 mmol)。當添加完成時，使反應物達到室溫且攪拌 15 min，此時減壓濃縮反應混合物。將所得深色油狀物溶解於 2.5% MeOH/$CHCl_3$ 中並使其通過矽膠墊，用相同溶劑混合物溶離。接著減壓移除溶劑且所得黃色固體用冷乙醚(15 mL)濕磨。過濾產物並乾燥。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.45 (s, 1H), 2.90 (td, *J* = 6.0, 5.6, 0.6 Hz, 2H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 2.05 – 2.13 (m, 2H)。

步驟 2：

4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲酸乙酯

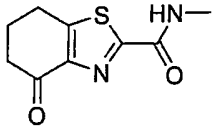


【1437】 將 3-溴代環己-1,2-二酮 3 (10.76 g，56.32 mmol)及 2-胺基-2-硫代乙酸乙酯(5.0 g，37.55 mmol)於乙醇(150 mL)中之混合物加熱至回流且攪拌 15 h。將混合物冷卻至室溫。減壓移除溶劑且產物藉由 CombiFlash 分

離。產物用 EtOAc:己烷= 50:50 溶離。LCMS (ESI, m/z): 226.2 $[M+H]^+$。

步驟 3：

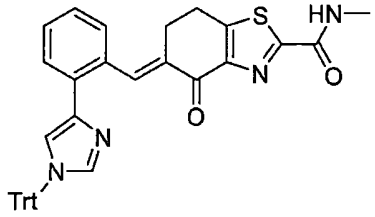
N-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1438】 在室溫下，向 4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲酸乙酯(2.0 g，8.88 mmol)於乙醇(13.5 mL)中之溶液中添加甲胺溶液(2.0 M)於 THF (13.3 mL，26.64 mmol)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌 3 小時。TLC 指示起始物質完全耗盡。減壓移除溶劑且產物藉由 CombiFlash 分離。所需產物用 MeOH:DCM = 3:97 溶離。LCMS (ESI, m/z): 211.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：

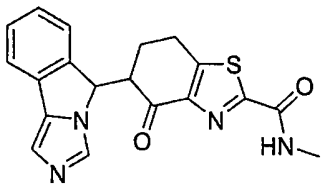
(*E*)-*N*-甲基-4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1439】 向 2-(1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醛(2.45 g，5.91 mmol)及 *N*-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺(1.49 g，7.09 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中添加吡咯啶(388 mL，4.73 mmol)。混合物在 95 ℃下攪拌 5 小時。減壓移除溶劑且產物藉由 CombiFlash 分離。所需產物用 EtOAc:Hex = 60:40 溶離。LCMS (ESI, m/z): 607.3 $[M+H]^+$。

步驟 5：

5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1440】 在 90℃下，將(*E*)-*N*-甲基-4-側氧基-5-(2-(1-三苯甲基-1*H*-咪

唑-4-基)苯亞甲基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺(2.59 g，4.27 mmol)於甲醇(20 mL)及乙酸(5 mL)中攪拌 2 h。冷卻至室溫後，減壓移除溶劑且添加飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)以淬滅乙酸。水層用 DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發溶劑，得到粗產物，藉由使用 CombiFlash 純化並用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。LCMS (ESI, m/z): 365.2 $[M+H]^+$。

步驟 6：

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

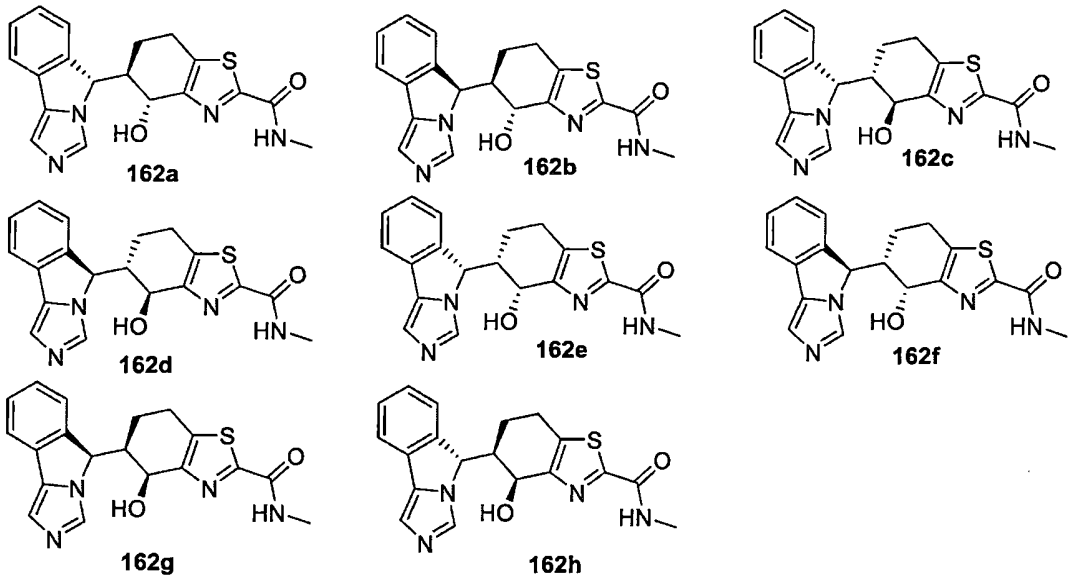
(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺

(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺



【1441】 在 0℃下，向 5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺(1.02 g，2.80 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(212 mg，5.60 mmol)。使混合物升溫至室溫且再攪拌 1 小時。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應。水層用含 20% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經(Na_2SO_4)乾燥且減壓濃縮，得到粗產物。粗品藉由 CombiFlash 純化且產物用 DCM:MeOH = 95:5 溶離。終產物藉由對掌性分離進一步分離，得到 8 種異構體且每種異構體之立體化學係任意指定。

【1442】 **實例 162a**：(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.60 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 2H)。

【1443】 **實例 162b**：(4*R*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (td,

J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 2H)。

【1444】 **實例 162c**：(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 2H)。

【1445】 **實例 162d**：(4*S*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H)。

【1446】 **實例 162e**：(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。

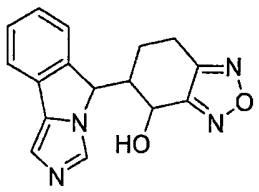
【1447】 **實例 162f**：(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8

Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.4, 5.5, 1.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 17.5, 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.96 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H)。

【1448】 **實例 162g**:(4*S*,5*R*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.55 – 5.47 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H)。

【1449】 **實例 162h**:(4*R*,5*S*)-4-羥基-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-2-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.4, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (ddd, J = 17.5, 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (ddt, J = 12.0, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。

實例 163：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇



(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]

氧雜二唑-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

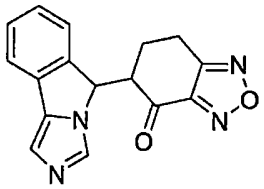
(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

步驟 1：

5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4(5H)-酮



【1450】 向2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(2g，4.82mmol)及6,7-二氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4(5H)-酮(749.76mg，5.43mmol)於甲醇(130 mL)中之溶液中添加吡咯啶(0.98 mL，2.41 mmol)且使反應物回流隔夜。將乙酸(7 mL)添加至反應混合物中並使其回流 4 小時。在旋轉蒸發器上蒸發甲醇及乙酸並將粗品溶解於水中，逐份添加固體碳酸鈉以中和殘留乙酸。粗品接著使用 DCM (2 × 30 mL)萃取，在 Combi-Flash 上進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 293.2.2 $[M+H]^+$

步驟 2：

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

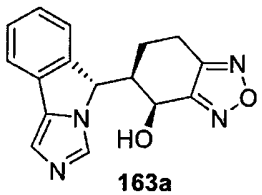
(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

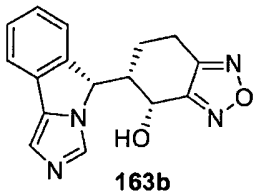
(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

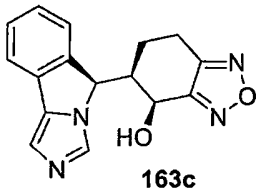
(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

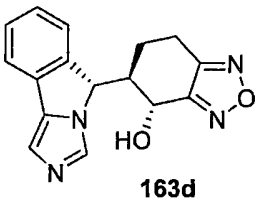
(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

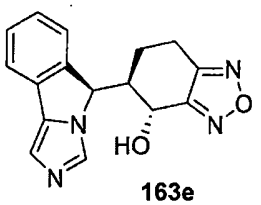
(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇

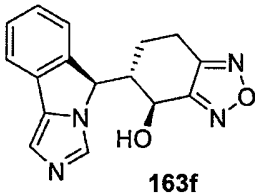

163a

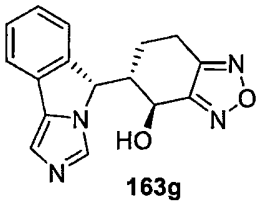

163b

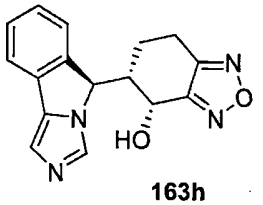

163c


163d


163e


163f


163g


163h

【1451】 在 0℃下，向 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-6,7-二氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4(5H)-酮(800 mg，2.74 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉 (0.31g，8.21 mmol)。接著將反應燒瓶自冰浴移出並攪拌反應 2 小時。藉由緩慢添加飽和 NH_4Cl 淬滅反應。在真空下濃縮所得混合物且使用含 10% TFE 之 DCM 萃取粗產物。蒸發合併之有機層，得到粗產物，

在 Combi-Flash 上進一步純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 8 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【1452】 **實例 163a**：(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 1H)。

【1453】 **實例 163b**：(4*R*,5*R*)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (ddt, *J* = 7.7, 6.6, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.62 – 5.55 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.4, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 12.6, 2.7, Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.4, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.56 (qd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.06 – 0.95 (m, 1H)。

【1454】 **實例 163c**：(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (tt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.62 – 5.55 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.4, 5.6, 1.8 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 17.4, 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 1H)。

【1455】 **實例 163d**：(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (tt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.26 (dd, *J*

= 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 17.3, 3.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 0.96 (dtd, *J* = 11.2, 6.4, 3.9 Hz, 2H)。

【1456】 **實例 163e**：(4*S*,5*R*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 0.89 - 1.04 (m, 2H)。

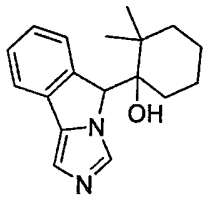
【1457】 **實例 163f**：(4*S*,5*R*)-5-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.80 – 5.76 (m, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 17.3, 3.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.01 – 0.91 (m, 2H)。

【1458】 **實例 163g**：(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.81 – 0.93 (m, 1H)。

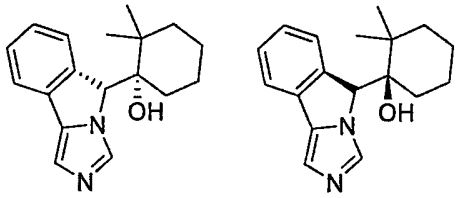
【1459】 **實例 163h**：(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]氧雜二唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 295.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 17.5, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 17.4,

12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.95 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.26 (m, 1H)。

實例 164：1-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇



【1460】 在-40℃下，向 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚(0.866 g，5.55 mmol)於無水 THF (25 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.22 mL，5.55 mmol，2.5 M 之己烷溶液)。在-40℃下攪拌 1.0 小時後，添加 2,2-二甲基環己-1-酮(350 mg，2.77 mmol)且使反應物升溫至-10℃且攪拌 3 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL)及水(20 mL)淬滅反應，用 CH_2Cl_2 (3 × 35 mL)萃取產物。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗混合物。粗產物藉由 CombiFlash 純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 2 種異構體，立體化學係任意指定。LCMS (ESI, m/z): 283.23 $[M+H]^+$。



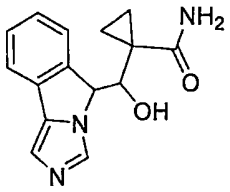
164a **164b**

【1461】 **實例 164a**：(S)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇。LCMS (ESI, m/z): 283.23 $[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (tt, *J*=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 2H), 0.65 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 0.19 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。

【1462】 **實例 164b**：(R)-1-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2,2-二甲基環己-1-醇

【1463】 LCMS (ESI, m/z): 283.23 $[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz)：與 **164a** 相同。

實例 165：1-(羥基(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺



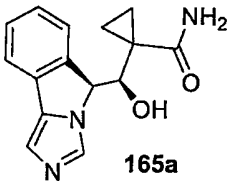
步驟 1：

1-((*R*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺

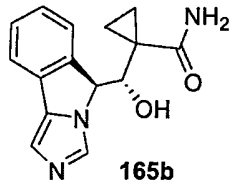
1-((*R*)-羥基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺

1-((*S*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺

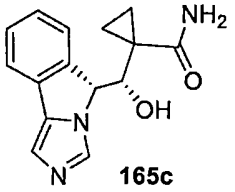
1-((*S*)-羥基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺



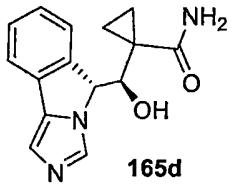
165a



165b



165c



165d

【1464】 向 1-(羥基(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲腈(800 mg，3.18 mmol)於甲醇中之溶液中添加 NaOH (1.27 g，31.84 mmol)及過氧化氫(2.49 mL，31.84 mmol，30%於水中之溶液)。攪拌反應混合物 3 天。使用 5% 2,2,2-三氟乙醇之 DCM 溶液萃取粗產物並在 Combi-Flash 上純化且藉由對掌性分離進一步分離，得到呈白色固體狀之 4 種異構體。所有異構體之絕對構形均任意地指定。

【1465】 **實例 165a**：1-((*R*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 1H), 0.52 – 0.42 (m, 1H)。

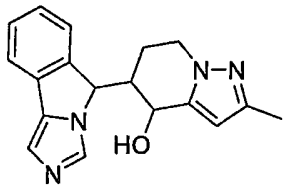
【1466】 **實例 165b**：1-((*R*)-羥基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-*d6*) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.97 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 4.1 Hz, 1H), 0.78 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.40 (ddd, *J* = 9.4, 6.5, 4.2 Hz, 1H)。

【1467】 **實例 165c**：1-((*S*)-羥基((*R*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.00 - 0.97 (q, 2H), 0.72 – 0.66 (m, 1H), 0.51 – 0.43 (m, 1H)。

【1468】 **實例 165d**：1-((*S*)-羥基((*S*)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)甲基)環丙烷-1-甲醯胺。LCMS (ESI, m/z): 270.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.97 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 4.1 Hz, 1H), 0.78 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 0.40 (ddd, *J* = 9.4, 6.5, 4.2 Hz, 1H)。

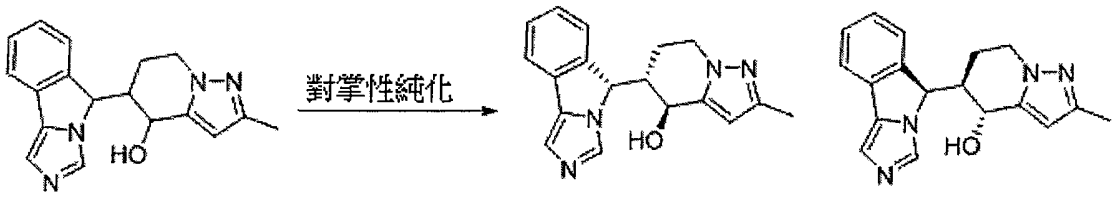
實例 166：5-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇



(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇

【1469】 標題化合物係藉由與實例 96 相同之方法合成。



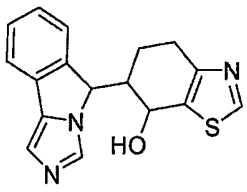
166a **166b**

【1470】 異構體之構形係任意指定。

【1471】 **實例 166a**：(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.69 (td, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H)。166a 與 166b 為對映異構體。

【1472】 **實例 166b**：(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 307.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.69 (td, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H)。166a 與 166b 為對映異構體。

實例 167：6-(5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇



(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑

-7-醇

(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

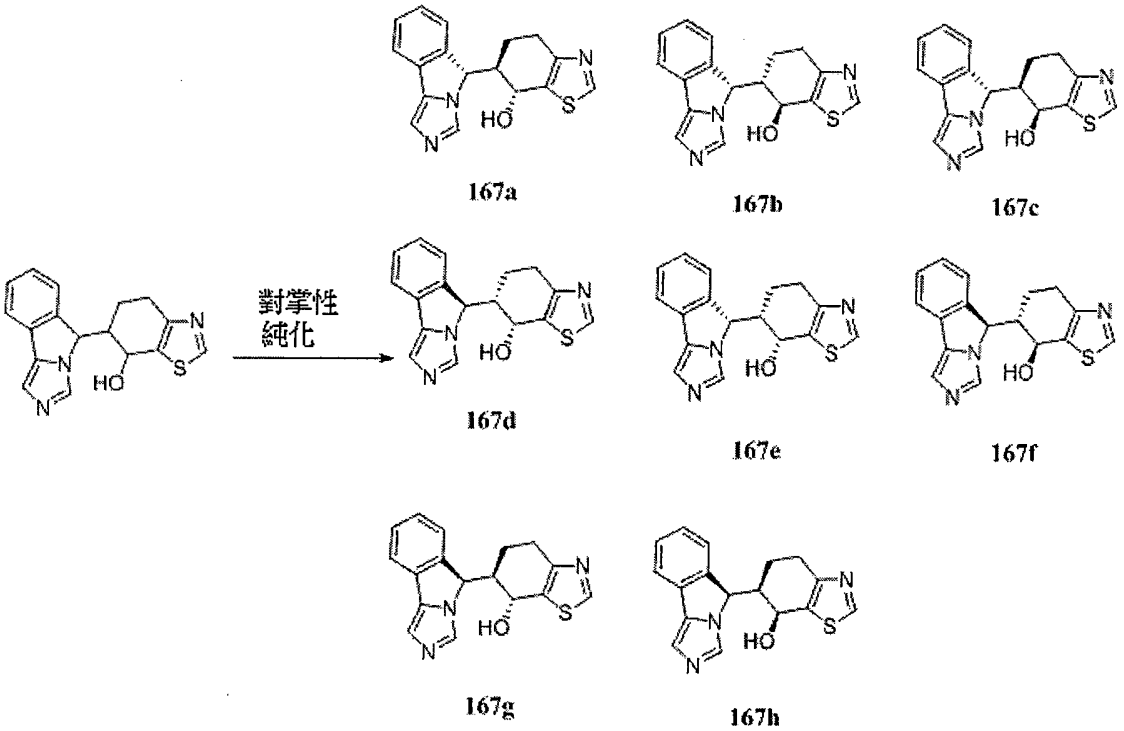
(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

(6*R*,7*S*)-6-((R)-5*H*-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇

【1473】 標題化合物係藉由與實例 88 相同之方法合成。



【1474】 異構體之構形係任意指定。

【1475】 **實例 167a**：(6*R*,7*R*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 16.8, 3.9 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 16.9, 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。167a 與 167f 為對映異構體。

【1476】 **實例 167b**：(6*S*,7*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 14.2, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.5, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.06 – 0.82 (m, 3H)。167b 與 167g 為對映異構體。

【1477】 **實例 167c**：(6*R*,7*S*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.49 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 0.96 – 0.84 (m, 2H)。167c 與 167d 為對映異構體。

【1478】 **實例 167d**：(6*S*,7*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.43 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 0.99 – 0.84 (m, 2H)。167c 與 167d 為對映異構體。

【1479】 **實例 167e**：(6*S*,7*R*)-6-((*S*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (ddt, J = 12.0, 7.7, 0.9

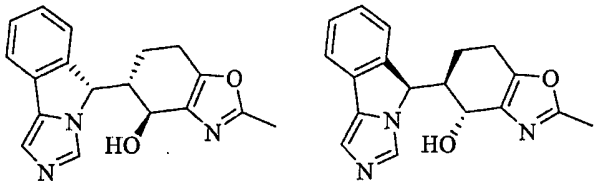
Hz, 2H), 7.39 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.52 (qd, J = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 1H)。167e 與 167h 為對映異構體。

【1480】 **實例 167f**：(6*S*,7*S*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.57 (ddd, J = 17.0, 11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.9, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (qd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H)。167a 與 167f 為對映異構體。

【1481】 **實例 167g**：(6*R*,7*R*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 1.06 – 0.79 (m, 3H)。167b 與 167g 為對映異構體。

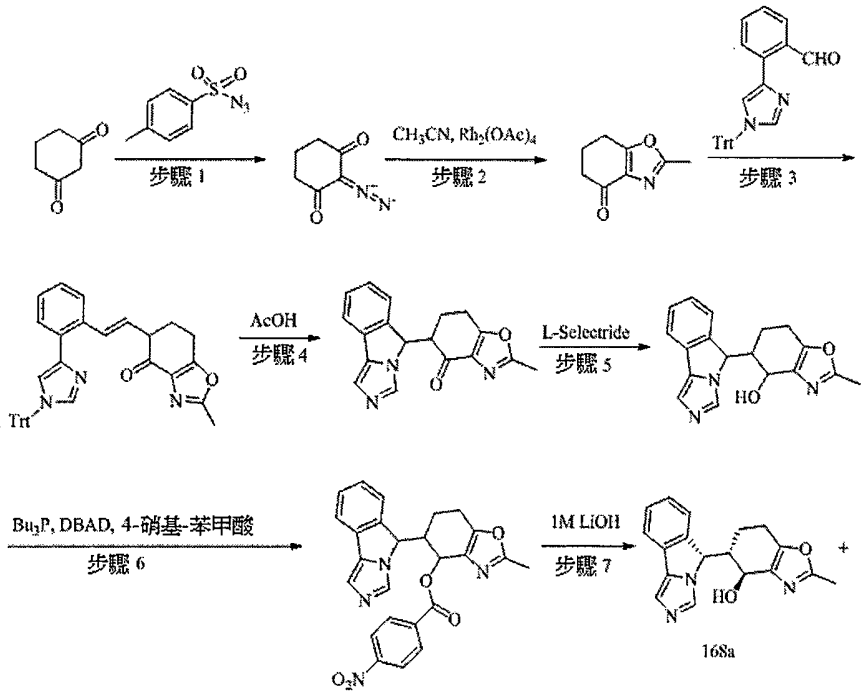
【1482】 **實例 167h**：(6*R*,7*S*)-6-((*R*)-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-7-醇。LCMS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (ddt, J = 12.1, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.39 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.52 (qd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 1H)。167e 與 167h 為對映異構體。

實例 168：5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇。



168a

168b



步驟 1：2-重氮環己-1,3-二酮

【1483】 將環己-1,3-二酮(5.0 g，44.6 mmol)溶解於 80 g 含 11%對甲苯磺醯基疊氮化物(44.6 mmol)之甲苯中並裝入三甲胺(18.6 mL，134 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用 500 mL EtOAc 及 500 mL 水稀釋溶液。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。粗殘餘物接著藉由矽膠層析法(15 -50%庚烷於 EtOAc)中純化，得到 2-重氮環己-1,3-二酮(5.1 g，83%產率)。LCMS (ESI, m/z): 139.1 (M+H)。

步驟 2：2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮

【1484】 將 2-重氮環己-1,3-二酮(300 mg，2.2 mmol)溶解於 10 ml ACN 中並裝入四乙酸二銠(88 mg，0.2 mmol)。在 60℃下加熱混合物隔夜後，用 50 mL EtOAc 及 50 mL 水稀釋混合物。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。粗殘餘物接著藉由矽膠層析法(1 – 15% MeOH 於 DCM 中純化)，得到 2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(210 mg，64%產率)。LCMS (ESI, m/z): 152.1 (M+H)。

步驟 3：(E)-2-甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯乙烯基)-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮

【1485】 將二異丙基胺(1.3 mL，9.3 mmol)溶解於 5 mL 無水 THF 中，冷卻至 0℃，並裝入 2.5M 正丁基鋰之己烷溶液(3.7 mL，9.3 mmol)。接著在 0℃下攪拌溶液 15 分鐘並冷卻至-78℃。在獨立燒瓶中，將 2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(1.4 g，9.3mmol)溶解於 5 ml 無水 THF 中並在-78℃下，將其逐滴添加至上述二異丙基胺/正丁基鋰於 THF 中之混合物中。在獨立燒瓶中，將 2-(1-三苯甲基-1H 咪唑-4-基)苯甲醛(3.5 g，8.4 mmol)溶解於 20 mL 無水 THF 中且接著在-78℃下，將其逐滴添加至上述混合物中。接著在室溫下攪拌溶液隔夜，溶液用 500 mL EtOAc 及 500 mL 水稀釋。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。粗殘餘物接著藉由矽膠層析法(15 -50%庚烷於 EtOAc 中)純化，得到(E)-2-甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯乙烯基)-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(3.3 g，71%產率)。LCMS (ESI, m/z): 562.2 (M+H)。

步驟 4：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮

【1486】 將(E)-2-甲基-5-(2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯乙烯基)-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(3.0 g，5.5 mmol)溶解於 10 mL AcOH 及 30 mL MeOH 中且在 80℃下加熱兩小時。接著在真空中濃縮溶液且藉由矽膠層析法(1-15% MeOH 於 DCM 中)純化，得到 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(1.1 g，66%產率)。LCMS (ESI, m/z): 306.1 (M+H)。

步驟 5：5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇

【1487】 將 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-6,7-二氫苯并[d]噁唑-4(5H)-酮(1.1 g，3.6 mmol)溶解於 10 mL THF 中，冷卻至-78℃，並裝入 L-Selectride (1.0 M 之 THF 溶液，20 mL，20 mmol)。在-78℃下攪拌 30 分鐘後，添加 2 mL AcOH。接著用 100 mL EtOAc 及 100 mL 水稀釋溶液。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。

粗殘餘物接著藉由矽膠層析法(1-15% MeOH 於 DCM 中)純化，得到 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇(800 mg，72%產率)。LCMS (ESI, m/z): 308.1 (M+H)。

步驟 6：4-硝基苯甲酸 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-基酯

【1488】 將 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇(230 mg，0.74 mmol)溶解於 3 ml THF 中並裝入疊氮基甲酸二第三丁酯(861 mg，3.7 mmol)、4-硝基-苯甲酸(188 mg，1.1mmol)及三丁基膦(930 μL，3.7 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，在真空中濃縮溶液。接著向粗殘餘物中裝入 10 mL 1.0 M 檸檬酸及 10 mL EtOAc。丟棄有機層且水層用 10 mL 1.0 M 碳酸氫鈉處理。水層接著用 EtOAc 萃取兩次且合併有機層並在真空中濃縮。殘餘物接著藉由矽膠層析法純化，得到 4-硝基苯甲酸 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-基酯(200 mg，59%產率)。LCMS (ESI, m/z): 457.1 (M+H)

步驟 7：(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇

【1489】 將 4-硝基苯甲酸 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-基酯(100 mg，0.21 mmol)溶解於 1 mL THF 中並裝入 600 μL 1 M LiOH (水溶液)。在室溫下攪拌 30 分鐘後，接著用 10 mL EtOAc 及 5 mL 水稀釋溶液。丟棄水層且有機層用水洗滌一次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。粗殘餘物接著藉由矽膠層析法(1 – 15% MeOH 於 DCM 中)純化，得到 5-(5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇(40 mg，62%產率)。LCMS (ESI, m/z): 308.1 (M+H)

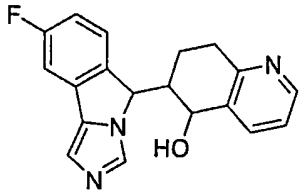
【1490】 (5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇藉由對掌性 SFC (含 0.1% NH_4OH 之甲醇，在 10 % MeOH 下等度溶離，Cellulose-3 (150 × 21 mm, 5μm))純化，得到絕對構形未測定之單一立體異構體。實例 168a 與 168b 互為對映異構體。絕對構型係任意指定。

【1491】 **實例 168a**：(4S,5S)-5-((S)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.1 (M+H)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.72 (m, J = 6.9 Hz, 2H), 4.89 (m, 1H), 2.43 – 2.26 (m, 5H), 0.99 – 0.78 (m, 2H)。tR = 0.39 min (Cellulose 3, 含 0.1%NH4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

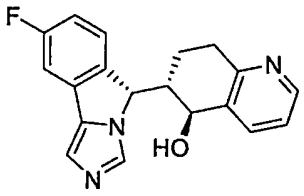
【1492】 **實例 168b**：(4R,5R)-5-((R)-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 308.1 (M+H)。^{1}H NMR 與 168a 相同。tR = 0.59 min (Cellulose 3, 含 0.1%NH4OH 之甲醇, 1.5 ml/min)。

實例 169：8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

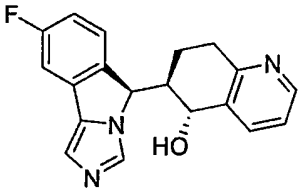


(5S,6S)-6-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇

(5R,6R)-6-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇



169a



169b

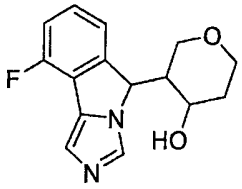
【1493】 標題化合物係藉由與實例 096 相同之方法合成。產物藉由對掌性分離進行分離，得到呈白色固體狀之 2 種異構體。每種異構體之立體化學係任意指定。

【1494】 **實例 169a**：(5S,6S)-6-((S)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 322.3 $[M+H]^+$；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.35 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 9.6, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 2.47 –

2.38 (m, 1H), 1.02 – 0.82 (m, 2H)。

【1495】 **實例 169b**：(5R,6R)-6-((R)-8-氟-5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇。LCMS (ESI, m/z): 322.3 $[M+H]^+$；1H NMR 與**實例 122g** 相同。

實例 170：3-(9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇



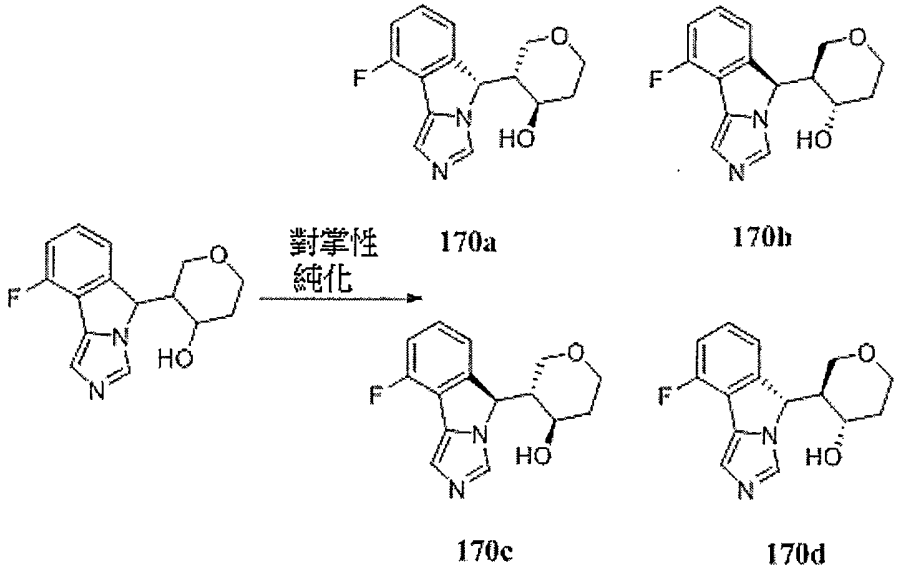
(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-9-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-9-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-9-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【1496】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



【1497】 異構體之構形係任意指定。

【1498】 **實例 170a**：(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (ddt, *J* = 9.0, 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.81 – 5.77 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.03 –

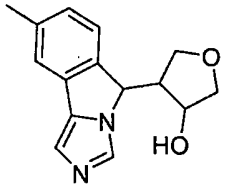
2.96 (m, 1H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.25 (tt, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H)。170a 與 170b 為對映異構體。

【1499】 **實例 170b**：(3*S*,4*S*)-3-((*R*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2H-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (tt, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.25 (tt, J = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 1.92 (ddt, J = 12.6, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 1.56 (tdd, J = 12.5, 10.5, 4.8 Hz, 1H)。170a 與 170b 為對映異構體。

【1500】 **實例 170c**：(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-9-氟-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.41 (dq, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (qd, J = 13.2, 11.7, 4.7 Hz, 2H), 3.17 (td, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (ddt, J = 10.7, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H)。170c 與 170d 為對映異構體。

【1501】 **實例 170d**：(3*S*,4*S*)-3-((*S*)-9-氟-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇。LCMS (ESI, m/z): 261.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.78 (ddd, J = 21.3, 10.9, 4.4 Hz, 2H), 3.17 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (tt, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H)。170c 與 170d 為對映異構體。

實例 171：4-(8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇



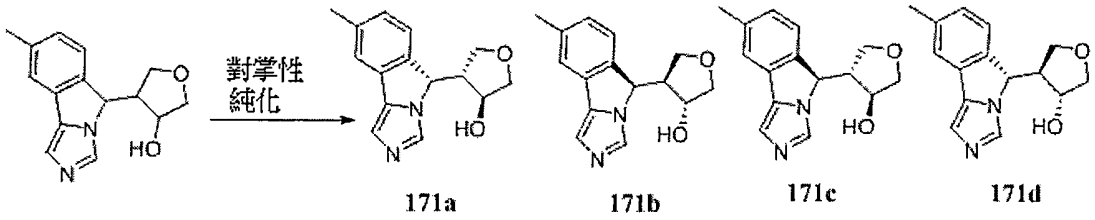
(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇

【1502】 標題化合物係藉由與實例 69 相同之方法合成。



【1503】 異構體之構形係任意指定。

【1504】 **實例 171a**：(3*S*,4*R*)-4-((*S*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dq, *J* = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.81 (ddt, *J* = 8.1, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。171a 與 171b 為對映異構體。

【1505】 **實例 171b**：(3*R*,4*S*)-4-((*R*)-8-甲基-5H-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.81 (ddt, *J* = 8.0, 6.2, 4.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 3H)。171a 與 171b 為對映異構體。

【1506】 **實例 171c**：(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 2.75 (dtd, *J* = 8.1, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。

171c 與 171d 為對映異構體。

【1507】 **實例 171d**：(3*R*,4*S*)-4-((*S*)-8-甲基-5*H*-咪唑并[5,1-*a*]異吲哚-5-基)四氫呋喃-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (qd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 2H), 2.75 (dtd, *J* = 8.0, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。171c 與 171d 為對映異構體。

【1508】 TDO2 生物化學分析量測化合物抑制人重組 TDO2 活性之能力，該 TDO2 分解代謝色胺酸受質以產生產物 N-甲醯基犬尿胺酸(NFK)。受質及產物濃度藉由 RapidFire-質譜法(RF-MS)監測。

IDO1 及 TDO2 細胞分析

【1509】 NFK GreenScreen™ (NTRC, Netherlands)使用結合至 N-甲醯基犬尿胺酸(NFK，由 IDO 或 TDO 促進之色胺酸分解代謝產物且當在 410 nm 下激發時在 510 nm 引起螢光)之特異性化學探針。該分析用於評估在 SW48 細胞(高 TDO 表現性細胞)中抑制 TDO 及 IDO 導致 NFK 含量降低之化合物且測定化合物係對 A172+IFNg 細胞(高 IDO 表現性細胞)抑或為細胞中之雙重抑制劑。該分析用 Cell Titer-Glo® (Promega)進行多路複用以確定化合物是否具有細胞毒性。簡言之，在生長培養基，即含 10% FBS、2 mM L-麩醯胺酸及 1x 青黴素/鏈黴素之 RPMI 1640 中收集 SW48 或 A172 細胞。細胞再懸浮於分析培養基，即補充有 2%透析 FBS、2 mM L-麩醯胺酸及 1x 青黴素/鏈黴素之無色胺酸 RPMI 1640 中。在 Vi-Cell (Beckman Coulter)上進行細胞計數。在分析培養基中將 SW48 細胞稀釋至 1×10^6 個細胞/毫升。在分析培養基中將 A172 細胞稀釋至 0.24×10^6 個細胞/毫升。一式兩份，用 Multi-Flo (Bio-Tek)分配器將 25 μl 細胞與 14 種化合物一起分配於 384 孔 greiner μclear 盤(Greiner, 781091)中。用 Echo® (Labcyte)將化合物分配於盤中，該化合物以 25 μM 最高濃度起始且以 10 點滴定以約 3x 稀釋。在每一孔中，將含 1.2 mM 色胺酸之 5μl 分析培養基添加至 SW48 細胞中，達到 200μM 色胺酸之最終濃度。在每一孔中，將含有 600μM 色胺酸及 600ng/ml IFNγ 之 5μl 分析

培養基添加至 A172 細胞中，達到 100μM 色胺酸及 100ng/ml IFNγ 之最終濃度。最終 DMSO 濃度為 0.5%。細胞盤在室溫下置放於吹風機關閉的密閉 TC 通風櫥中，使細胞沈降約 30 min。接著將盤移至 37℃、5% CO_2 之恆溫箱中，保持 24 小時。24 小時化合物培育之後，將 8μl NFK green 試劑用 Multidrop™ Combi 分配器(Thermo Scientific)添加至各孔中。密封盤且在 37℃、5% CO_2 培育 5 小時，接著在 PHERAstar®(BMG labtech)上讀取。藉由針對 DMSO 及高抑制劑對照物標準化來分析資料。在讀取盤中之 NFK green 之後，將 25μl Cell Titer-Glo® (Promega)添加至各孔中，在室溫下培育 15 分鐘，並在 Envision (Perkin Elmer)上讀取。藉由針對 DMSO 對照物標準化來分析 Cell Titer-Glo 資料。使用四參數曲線擬合且報告 EC50 資料。

表 3

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
01a	14
01b	0.15
01c	> 25
01d	0.037
01e	1.1
01f	> 25
01g	3.3
01h	16
02a	12
02b	0.12
02c	0.30
02d	14
02e	17
02f	0.070
02g	0.34
02h	> 25
03a	0.077
03b	0.083
03c	> 25
03d	0.036
03e	16
03f	0.30
03g	7.6
03h	13
04a	1.3
04b	> 25
04c	1.0
04d	20
04e	0.049
04f	2.3
04g	19
04h	0.13
05a	23
05b	0.21
05c	> 25
05d	1.0
06a	> 25
06b	0.078
06c	11
06d	1.3
06e	> 25
06f	0.90
06g	0.56
06h	> 25
07a	15
07b	> 25
07c	0.43
07d	> 25
07e	2.2
07f	> 25
07g	> 25
07h	0.86
08a	0.048
08b	0.60
08c	5.2
08d	0.51
08e	0.23
08f	12
08g	8.3
08h	0.10
09a	> 25
09b	3.0
09c	> 25
09d	> 25
10a	2.1
10b	> 25
10c	19
10d	> 25
11a	15

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
11b	> 25
11c	> 25
11d	22
12a	2.7
12b	> 25
12c	> 25
12d	> 25
13a	0.030
13b	1.8
13c	1.7
13d	0.83
13e	0.24
13f	4.6
13g	17
13h	2.1
14a	0.36
14b	>25
14c	20
14d	>25
15a	> 25
15b	> 25
15c	7.5
15d	> 25
16a	0.11
16b	> 25
16c	5.7
16d	> 25
17a	16
17b	1.4
17c	0.22
17d	0.26
17e	0.086
18a	0.065
18b	0.062
18c	0.32
18d	8.0
18e	7.5
18f	15
18g	0.11

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
18h	13
19a	7.4
19b	0.51
19c	0.18
19d	0.20
19e	2.0
19f	4.4
20a	> 25
20b	0.43
20c	3.6
20d	0.099
21a	0.053
21b	4.5
21c	9.0
21d	0.043
21e	6.7
21f	0.40
22a	0.060
22b	0.016
22c	> 25
22d	6.9
22e	3.5
22f	1.1
22g	0.78
22h	0.40
23a	> 25
23b	0.085
23c	0.081
23d	0.11
23e	17
23f	2.7
24a	0.057
24b	8.7
24c	5.5
24d	1.1
24e	0.13
24f	na
24g	0.34
24h	12

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
25a	0.51
25b	> 25
25c	20
25d	0.048
26a	> 25
26b	0.23
26c	0.71
26d	> 25
27a	> 25
27b	18
27c	> 25
27d	3.0
28a	> 25
28b	4.4
28c	> 25
28d	> 25
29a	> 25
29b	0.67
29c	24
29d	5.7
29e	0.44
29f	> 25
30a	0.26
30b	15
30c	2.1
30d	> 25
31a	> 25
31b	1.4
31c	17
31d	> 25
31e	1.1
31f	0.082
31g	1.8
31h	0.12
32a	> 25
32b	11
32c	5.2
32d	> 25
33a	> 25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
33b	0.12
33c	3.5
33d	> 25
34a	1.8
34b	> 25
34c	> 25
34d	0.23
35a	> 25
35b	0.45
35c	> 25
35d	0.35
36a	1.3
36b	0.058
36c	7.4
36d	3.8
36e	2.7
36f	0.14
36g	19
36h	0.98
37a	0.057
37b	0.022
37c	0.14
37d	21
37e	11
37f	11
37g	0.13
38a	16
38b	0.15
38c	22
38d	3.8
39a	>25
39b	3.7
39c	>25
39d	0.056
40a	6.4
40b	16
40c	>25
40d	>25
41a	>25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
41b	0.8
41c	23
41d	3.2
41e	0.62
41f	17
41g	>25
41h	0.75
42a	> 25
42b	11.8
42c	0.25
42d	23.7
43	2.86
44	6.84
45	0.28
46a	0.15
46b	14.1
47a	0.35
47b	>25
48	7.26
49a	18
49b	19.6
49c	>25
49d	1.44
50	2.6
51a	>25
51b	>25
51c	0.11
51d	14
52a	0.24
52b	23.7
52c	>25
52d	2
53	0.17
54	3.4
55	1.6
56a	0.15
56b	0.37
56c	>25
56d	>25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
56e	0.76
56f	3.8
56g	>25
57a	11
57b	5.0
57c	0.40
57d	> 25
57e	0.077
57f	0.73
57g	0.21
57h	> 25
58a	0.36
58b	> 25
58c	20
58d	> 25
59a	0.95
59b	0.82
59c	1.6
59d	> 25
60a	0.48
60b	4.1
60c	2.4
60d	0.74
60e	0.035
60f	0.057
61a	0.57
61b	2.6
61c	9.1
61d	21
62a	10
62b	0.31
62c	6.6
62d	0.082
62e	0.52
62f	2.5
62g	14
63a	0.061
63b	19
63c	20

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
63e	0.70
64a	> 25
64b	0.087
65a	> 25
65b	2.5
66a	> 25
66b	0.19
66c	4.8
66d	2.0
66e	25
66f	0.16
66g	0.071
67a	1.2
67b	> 25
67c	1.1
67d	0.24
67e	0.044
67f	0.046
67g	2.4
67h	16
68a	6.8
68b	7.4
68c	> 25
68d	> 25
68e	0.27
68f	0.12
68g	> 25
68h	> 25
69a	> 25
69b	> 25
69c	11
69d	4.6
69e	> 25
69f	> 25
69g	> 25
69h	> 25
70a	> 25
70b	1.1
70c	> 25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
70d	> 25
71a	17
71aa	> 25
71b	0.63
71bb	0.49
71c	> 25
71d	1.6
71e	11
71f	> 25
72a	6.6
72b	0.65
72c	10
72d	9.0
72e	0.052
72f	11
72g	11
72h	18
73a	6.4
73b	2.2
73c	0.34
73d	> 25
74a	4.0
74b	0.11
75a	> 25
75b	0.11
75c	19
75d	0.52
75e	5.7
75f	> 25
75g	1.2
75h	> 25
76a	9.5
76b	15
76c	0.071
76d	15
76e	0.25
77a	> 25
77b	0.086
78a	4.5

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
78b	0.16
79a	8.1
79b	5.2
80a	> 25
80b	0.14
80c	15
80d	> 25
81a	5.3
81b	> 25
82a	4.4
82b	0.33
83a	> 25
83b	1.4
84a	14
84b	0.067
84c	13
84d	3.6
84e	> 25
84f	> 25
85a	24
85b	0.13
85c	11
85d	0.66
85e	> 25
85f	> 25
85g	0.14
85h	0.66
86a	14
86b	0.52
86c	> 25
86d	0.14
86e	> 25
86f	0.15
86g	0.84
87a	18
87b	0.30
87c	6.0
87d	> 25
87e	14

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
87f	17
87g	0.24
87h	11
88a	> 25
88b	> 25
88c	> 25
88d	21
88e	> 25
88f	5.8
88g	0.73
88h	> 25
89a	14
89b	> 25
90a	> 25
90b	> 25
90c	0.057
90d	9.4
90e	
90f	0.41
91a	2.8
91b	> 25
91c	> 25
91d	0.36
91e	6.1
91f	0.81
91g	2.3
91h	> 25
92a	1.2
92b	8.6
92c	18
92d	0.24
93a	0.38
93b	5.5
93c	1.4
93d	1.4
93e	4.3
93f	0.81
93g	> 25
94a	2.3

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
94b	3.1
94c	0.11
94d	0.13
94e	2.0
94f	12
94g	14
94h	> 25
95a	>25
95b	0.24
96a	0.89
97a	14
97b	0.040
97c	0.10
97d	0.25
97e	3.1
97f	8.7
97g	5.7
97h	1.3
98a	0.073
98b	8.7
98c	0.18
98d	9.5
98e	22
98f	2.5
98g	0.86
98h	9.8
99a	> 25
99b	> 25
99c	> 25
99d	0.73
100a	0.12
100b	1.3
100c	7.4
100d	> 25
100e	1.3
100f	15
100g	0.057
100h	4.8
101a	> 25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
101b	5.1
101c	> 25
101d	0.77
102a	0.072
102b	19
102c	0.32
102d	11
102e	0.032
102f	5.4
102g	0.35
102h	8.4
103	12
104a	2.2
104b	0.20
104c	23
104d	14
104e	3.4
104f	8.6
104g	0.33
104h	20
105a	12
105b	8.6
105c	0.077
105d	0.044
105e	0.46
105f	16
105g	9.2
105h	0.51
106a	> 25
106b	0.17
106c	8.1
106d	0.93
107a	17
107b	> 25
107c	21
107d	2.4
107e	23
107f	0.42
107g	0.87

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
107h	0.16
108a	2.8
108b	> 25
109a	0.62
109b	3.9
109c	0.23
109d	3.7
109e	9.5
109f	> 25
109g	0.15
109h	> 25
110a	0.52
110b	> 25
110c	3.9
110d	> 25
110e	1.00
110f	> 25
110g	5.8
110h	18
111a	0.54
111b	0.12
111c	7.8
111d	> 25
111e	5.7
111f	> 25
111g	> 25
112a	> 25
112b	0.24
112c	> 25
112d	5.6
112e	> 25
112f	3.8
112g	0.27
112h	> 25
113a	1.0
113b	5.0
113c	0.060
113d	12
113e	1.3

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
113f	0.17
113g	3.3
114a	0.39
114b	> 25
114c	15
114d	0.22
114e	1.2
114f	0.91
115a	14
115b	3.4
115c	0.050
115d	0.10
116a	> 25
116b	2.5
116c	> 25
116d	0.73
117a	16
117b	0.069
118a	> 25
118b	> 25
118c	13
118d	> 25
119a	> 25
119b	8.4
119c	0.22
120a	> 25
120b	> 25
120c	14
120d	> 25
121a	0.84
121b	> 25
121c	0.22
121d	17
121e	16
121f	24
121g	> 25
121h	4.8
122a	0.035
122b	12

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
122c	23
122d	0.37
122e	0.090
122f	0.91
123a	24
123b	0.23
124a	16
124b	0.29
125a	> 25
125b	0.067
126a	> 25
126b	0.083
127a	3.7
127b	0.89
127c	0.76
128a	0.31
129a	> 25
129b	17
129c	4.5
129d	2.6
130a	1.5
130b	0.65
130c	> 25
130d	0.087
130e	3.1
130f	1.2
130g	4.5
130h	> 25
131a	19
131b	3.7
132a	0.76
133a	> 25
133b	0.94
133c	6.0
133d	> 25
133e	0.28
133f	> 25
133g	3.0
133h	> 25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
134a	1.1
135a	> 25
135b	> 25
135c	3.0
135d	0.13
136a	25
136b	> 25
136c	6.7
136d	15
136e	0.64
136f	0.36
136g	0.20
137a	> 25
137b	7.9
137c	0.20
138a	9.7
138b	> 25
138c	> 25
138d	10
139a	> 25
139b	1.0
139c	5.3
139d	> 25
139e	> 25
139f	0.70
139g	> 25
139h	0.21
140a	> 25
140b	> 25
140c	> 25
140d	3.5
141a	17
141b	3.8
141c	> 25
141d	> 25
142a	0.037
142b	5.9
143a	> 25
143b	> 25

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
143c	16
143d	> 25
144a	1.0
144b	> 25
144c	2.1
144d	> 25
145a	4.2
145b	1.1
145c	19
145d	> 25
146a	0.33
146b	> 25
146c	> 25
146d	7.4
146e	> 25
146f	12
147a	0.81
148a	14
148b	16
148c	0.88
148d	> 25
149a	0.19
149b	0.055
149c	0.15
149d	9.6
149e	1.4
149f	> 25
149g	
149h	24
150a	12
150b	2.1
150c	0.11
150d	18
150e	0.053
150f	11
151a	0.52
151b	> 25
151c	> 25
151d	0.13

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
152a	14
152b	> 25
152c	> 25
152d	> 25
153a	0.62
153b	11
154a	0.13
154b	> 25
154c	5.4
154d	13
155a	0.33
155b	> 25
155c	21
155d	> 25
156a	> 25
156b	0.24
156c	19
156d	> 25
156e	0.25
156f	> 25
157a	0.37
157b	22
157c	14
157d	23
157e	0.096
157f	> 25
157g	0.042
157h	0.76
158a	7.9
159a	0.27
159b	14
159c	0.25
159d	3.7
160a	> 25
160b	0.20
160c	23
160d	6.0
160e	> 25
160e	0.11

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
161a	18
161b	0.70
161c	1.0
161d	12
161e	> 25
161f	> 25
161g	> 25
161h	18
162a	18
162b	1.7
162c	0.059
162d	0.13
162e	1.9
162f	11
162g	0.14
162h	0.61
163a	0.10

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
163b	0.060
163c	15
163d	0.054
163e	6.1
163f	> 25
163g	0.44
163h	0.93
164a	0.040
164b	7.5
165a	16
165b	> 25
165c	11
165d	> 25
166a	> 25
166b	0.27
167a	0.28
167b	0.36

實例編號	TDO2 細胞螢光分析 EC50 [μM]
167c	6.3
167d	0.043
167e	4.7
167f	23
167g	2.0
167h	0.089
168a	0.14
169a	0.21
169b	16
170a	> 25
170b	2.1
170c	> 25
170d	13
171a	0.999
171b	>25
171c	5.8
171d	17.7

【符號說明】

無

201730190

發明摘要

※ 申請案號：105143062

※ 申請日：105/12/23 ※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

TDO2 抑制劑

TDO2 INHIBITORS

【中文】

本文提供細胞表現之 TDO2 之抑制劑及其醫藥組合物，其可用於調節色胺酸 2,3 雙加氧酶之活性；治療免疫抑制；治療得益於抑制色胺酸降解之醫學病狀；增強包含投與抗癌劑之抗癌治療的有效性；及治療與癌症相關之腫瘤特異性免疫抑制。

【英文】

Presently provided are inhibitors of cellularly expressed TDO2 and pharmaceutical compositions thereof, useful for modulating an activity of tryptophan 2,3 dioxygenase; treating immunosuppression; treating a medical conditions that benefit from the inhibition of tryptophan degradation; enhancing the effectiveness of an anti-cancer treatment comprising administering an anti-cancer agent; and treating tumor-specific immunosuppression associated with cancer.

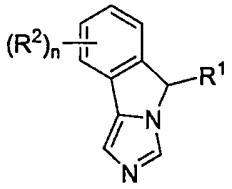
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

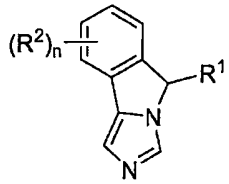
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，



(I)

或其立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及 -N(R)C(O)N$(R)_2$；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、-OR、-NR_2 或-SR；及

R 各自為氫、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

其限制條件為：

(a) 當 R^1 為 3-7 員雜環基時，該 3-7 員雜環基中不含-NH-，及

(b) 當 R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基時，R^1 在鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子上，或在與該鍵結至 5H-咪唑并[5,1-a]異吲哚基之碳原子相鄰之碳原子上經-NR_2 或-OH 取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

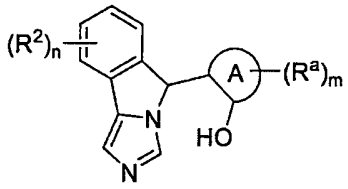
R^1 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況與芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基稠合；或

其中該 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基視情況經=(螺-C_{3-7} 環烷基)或=(螺-(3-7 員雜環基))取代；

其中 R^1 經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：側氧基、鹵素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-氰基、C_3 環烷基、-OR、-NR_2、-SR、-C(O)OR、-C(O)N$(R)_2$、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2$OR、-$S(O)_2$N$(R)_2$、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR 及 -N(R)C(O)N$(R)_2$。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其具有式(II)：



(II)

其中

環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基；

m 為 0、1、2、3 或 4；及

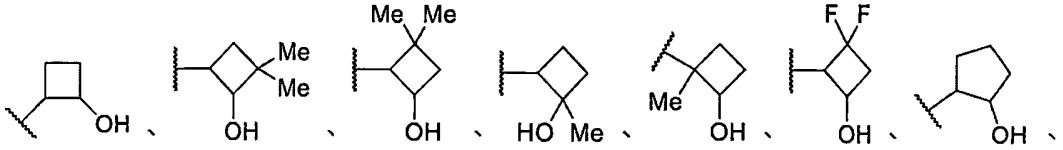
R^4 為-NR_2 或-OR。

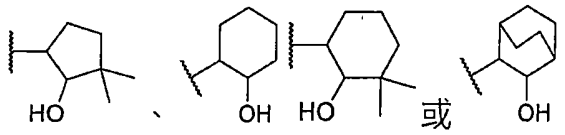
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

環 A 為 C_{3-10} 環烷基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

環 A 為



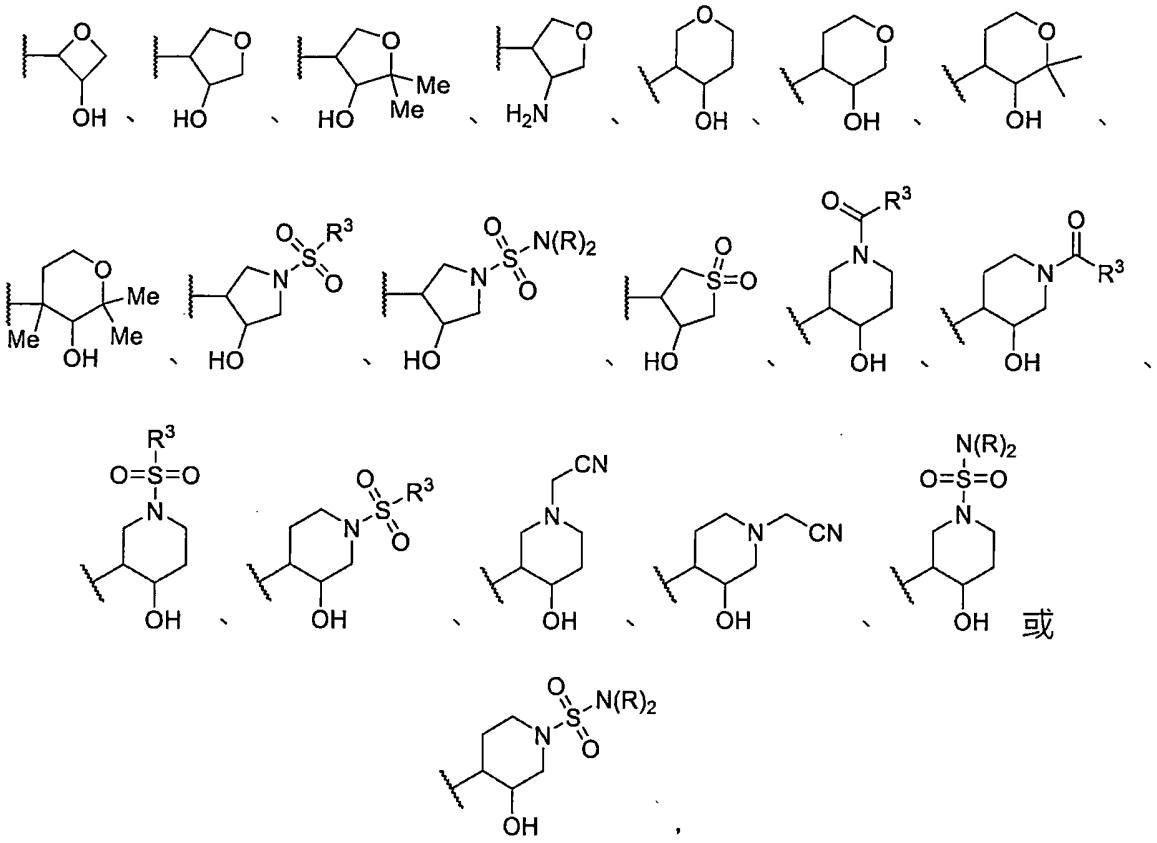


6. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

環 A 為 3-7 員雜環基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中

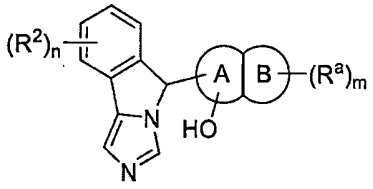
環 A 為



其中

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基或-O-丁基。

8. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其具有式(III)：



(III)

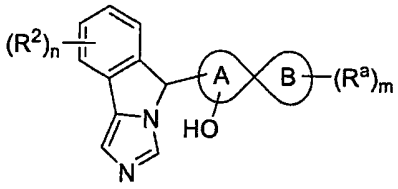
其中

環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

m 為 0、1、2、3 或 4。

9. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其具有式(IV)：



(IV)

其中

環 A 及環 B 形成螺環系統，

環 A 為 C_{3-8} 環烷基或 3-7 員雜環基；

環 B 為 C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；及

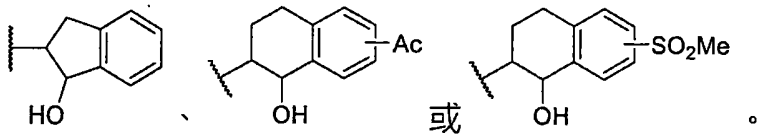
m 為 0、1、2、3 或 4。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

環 A 為 C_{3-8} 環烷基；

環 B 為芳基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：



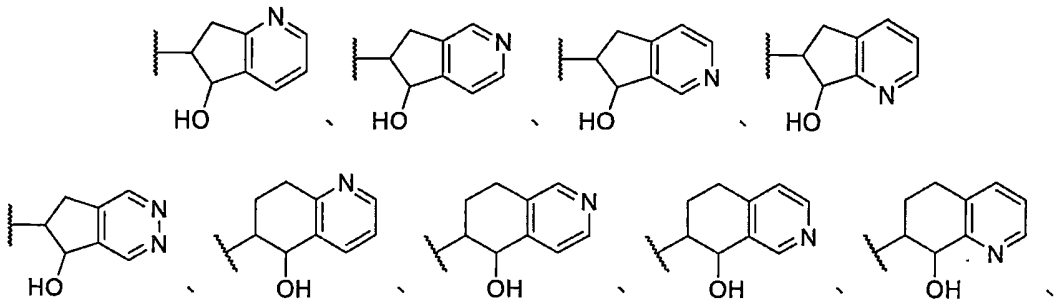
或 。

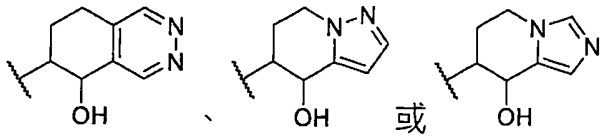
12. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

環 A 為 C_{3-8} 環烷基；

環 B 為雜芳基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：



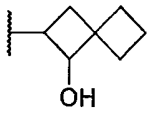


14. 如申請專利範圍第 8 項或第 9 項之化合物，其中

環 A 為 C_{3-8} 環烷基；

環 B 為 C_{3-7} 環烷基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：

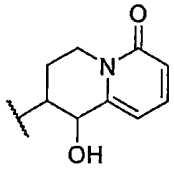


16. 如申請專利範圍第 8 項或第 9 項之化合物，其中

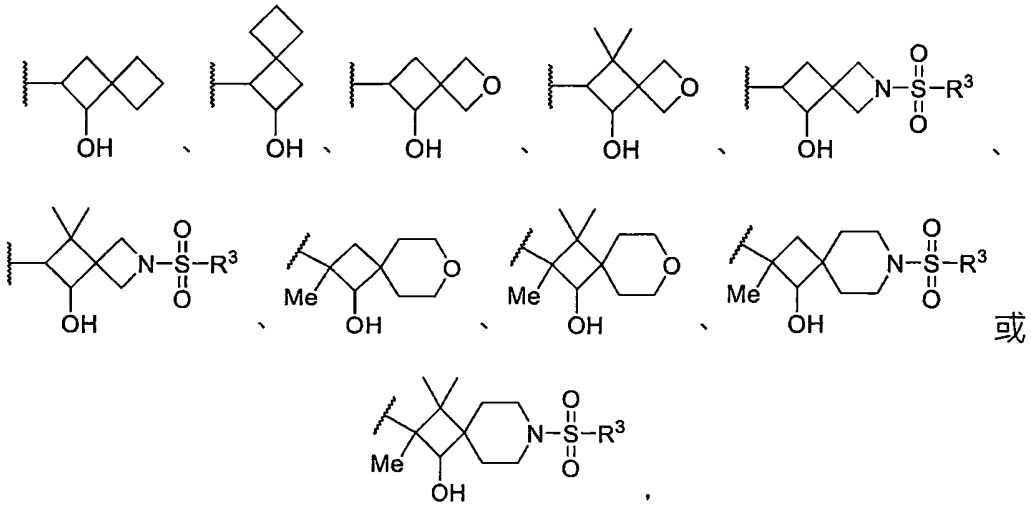
環 A 為 C_{3-8} 環烷基；

環 B 為 3-7 員雜環基。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：



18. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：



其中

R^3 為甲基、乙基、丙基或丁基。

19. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

環 A 為 3-7 員雜環基；

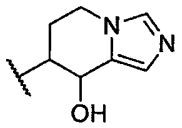
環 B 為芳基。

20. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

環 A 為 3-7 員雜環基；

環 B 為雜芳基。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中環 A 及環 B 形成：



。

22. 如申請專利範圍第 8 項或第 9 項之化合物，其中

環 A 為 3-7 員雜環基；

環 B 為 C_{3-7} 環烷基。

23. 如申請專利範圍第 8 項或第 9 項之化合物，其中

環 A 為 3-7 員雜環基；

環 B 為 3-7 員雜環基。

24. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項及第 22 項至第 23 項中任一項之化合物，其中 m 為 0、1、2 或 3。

25. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項及第 22 項至第 23 項中任一項之化合物，其中 m 為 0、1 或 2。

26. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項及第 22 項至第 23 項中任一項之化合物，其中 m 為 1。

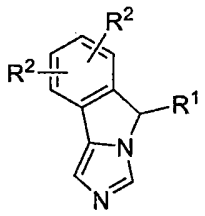
27. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自鹵素、C_{1-6} 烷基、-OR、$-S(O)_2R$ 及 $-S(O)_2N(R)_2$。

28. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項

至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2R$。

29. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、-OR 及-$S(O)_2N(R)_2$。
30. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自-OR 及-$S(O)_2R$。
31. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自-OR 及-$S(O)_2N(R)_2$。
32. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及-OR。
33. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 為 C_{1-6} 烷基。
34. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項、第 22 項至第 23 項及第 24 項至第 26 項中任一項之化合物，其中 R^a 為-OR。
35. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 項、第 6 項、第 8 項至第 10 項、第 12 項、第 14 項、第 16 項、第 19 項至第 20 項及第 22 項至第 23 項中任一項之化合物，其中 m 為 0。
36. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。
37. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 n 為 0、1 或 2。
38. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 n 為 1。

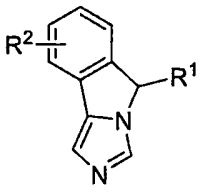
39. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物，其中 R^2 各自獨立地為鹵素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_3 環烷基或-OR。
40. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物，其中 R^2 各自獨立地為鹵素、C_{1-6} 烷基或-OR。
41. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物，其中 R^2 各自獨立地為鹵素或 C_{1-6} 烷基。
42. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物，其中 R^2 各自獨立地為鹵素。
43. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物，其中 R^2 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基。
44. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 n 為 0。
45. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ib)，



(Ib)

或其立體異構體混合物。

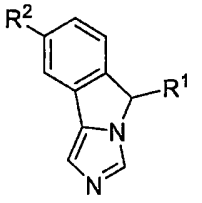
46. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ic)，



(Ic)

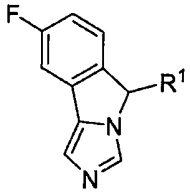
或其立體異構體混合物。

47. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Id)：



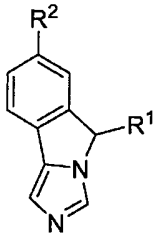
(Id)。

48. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ie)：



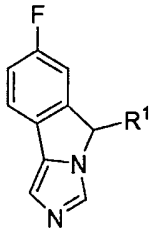
(Ie)。

49. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(If)：



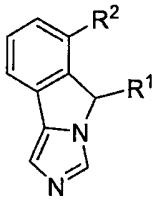
(If)。

50. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ig)：



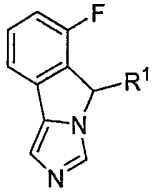
(Ig)。

51. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ih)：



(Ih)。

52. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其具有式(Ii)：



(Ii)。

53. 如申請專利範圍第 1 項至第 52 項中任一項之化合物，其中 R 各自為氫

或 C_{1-6} 烷基。

54. 如申請專利範圍第 1 項至第 52 項中任一項之化合物，其中 R 各自為氫，或其醫藥學上可接受之鹽。

55. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

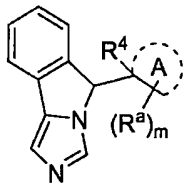
56. 如申請專利範圍第 1 項或第 55 項之化合物，其中 R^1 經一個或兩個獨立地選自以下之 R^a 基團取代：鹵素、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 鹵烷基、C_3 環烷基或-OR。

57. 如申請專利範圍第 1 項或第 55 項之化合物，其中 R^1 經一個或兩個-OH 取代。

58. 如申請專利範圍第 1 項或第 55 項之化合物，其中 R^1 經一個-OH 取代。

59. 如申請專利範圍第 1 項或第 55 項之化合物，其中 R^1 經兩個-OH 取代。

60. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(IIj)：



(IIj)

其中

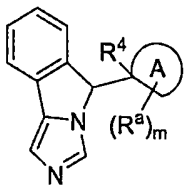
環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基，

或環 A 不存在；

m 為 0、1、2、3 或 4；及

R^4 為-NR_2 或-OR。

61. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(IIk)：



(IIk)

其中

環 A 為 C_{3-10} 環烷基或 3-7 員雜環基；

m 為 0、1、2、3 或 4；及

R^4 為-NR_2 或-OR。

62. 如申請專利範圍第 61 項之化合物，其中

環 A 為 C_{3-10} 環烷基。

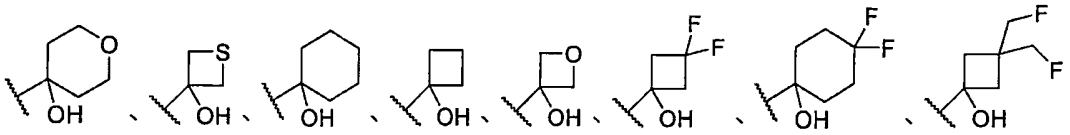
63. 如申請專利範圍第 61 項之化合物，其中

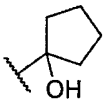
環 A 為 3-7 員雜環基。

64. 如申請專利範圍第 60 項至第 63 項中任一項之化合物，其中 R^4 為-OH。

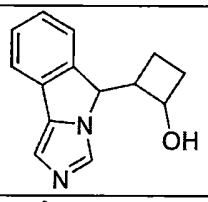
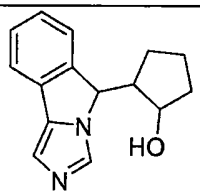
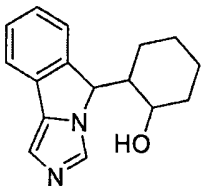
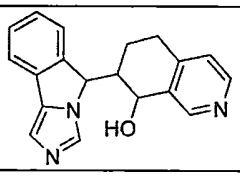
65. 如申請專利範圍第 61 項之化合物，其中

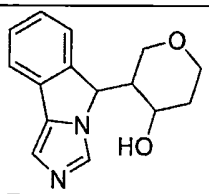
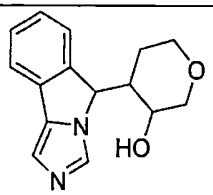
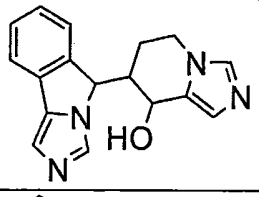
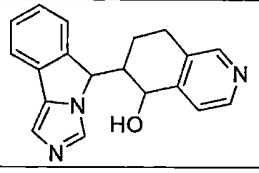
環 A 為

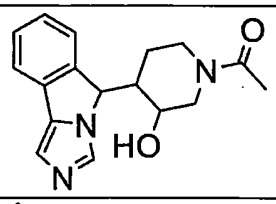
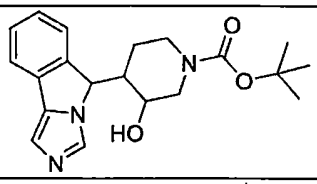
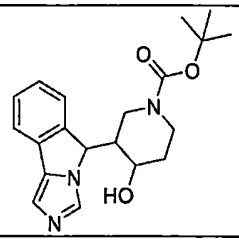
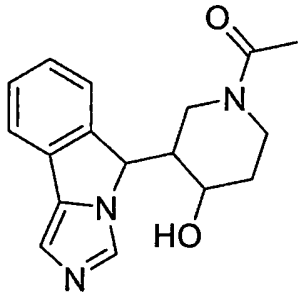
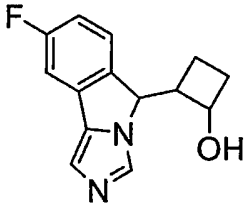
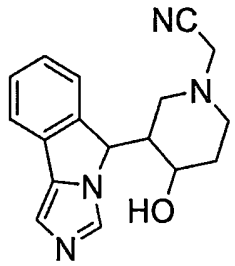
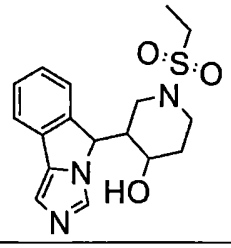


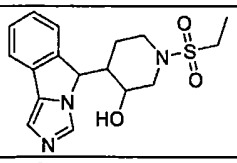
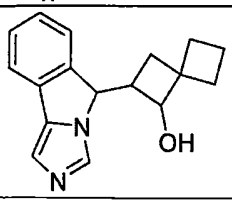
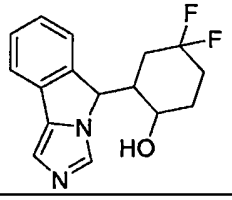
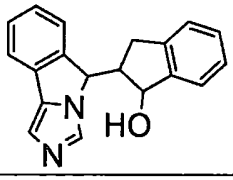
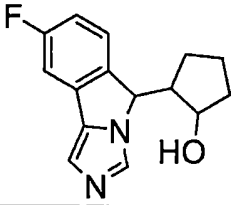
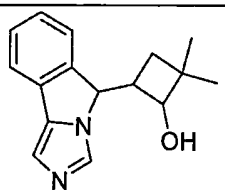
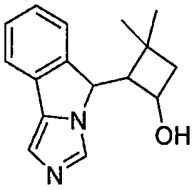
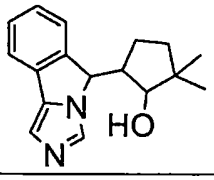
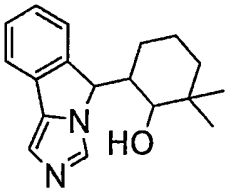
或  。

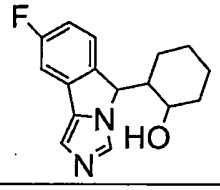
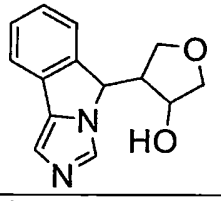
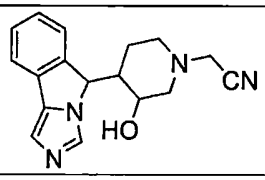
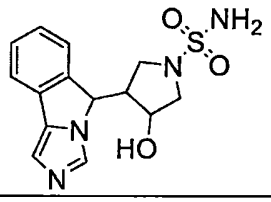
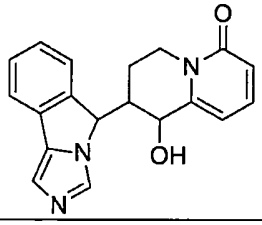
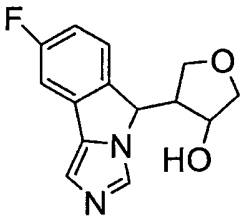
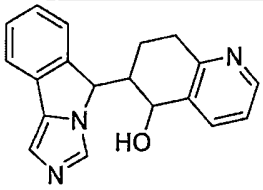
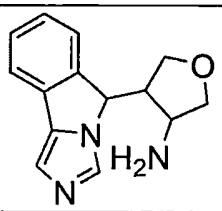
66. 一種化合物，其為

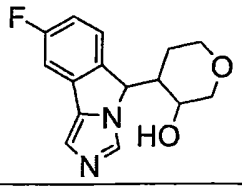
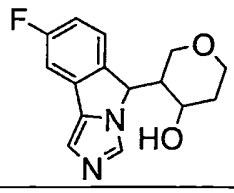
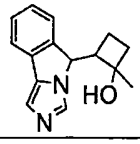
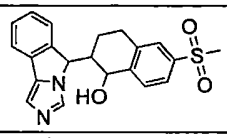
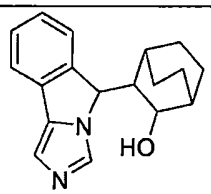
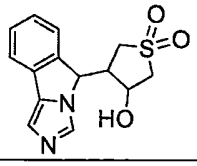
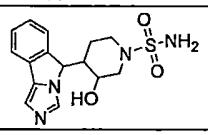
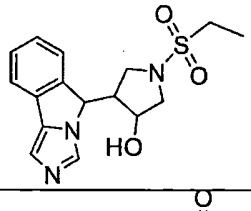
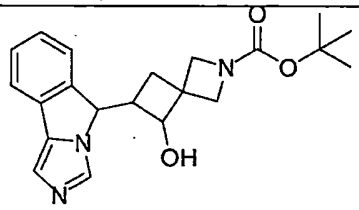
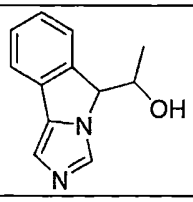
編號	結構
1	
2	
3	
4	

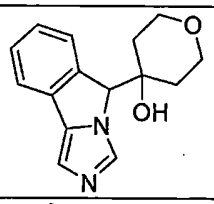
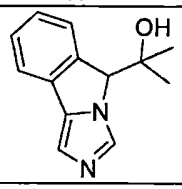
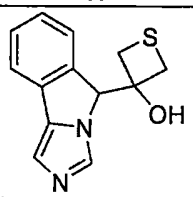
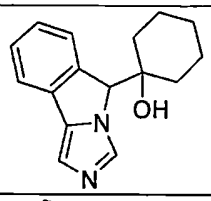
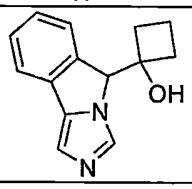
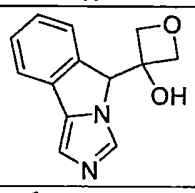
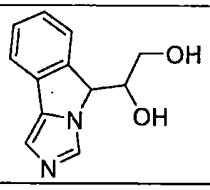
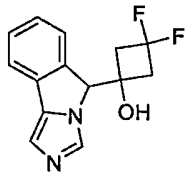
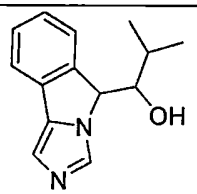
編號	結構
5	
6	
7	
8	

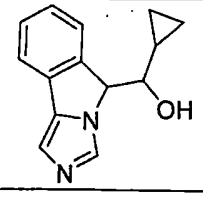
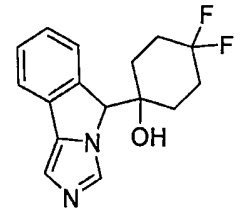
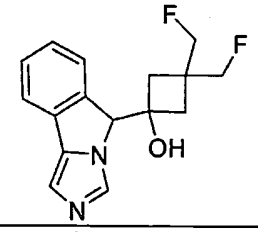
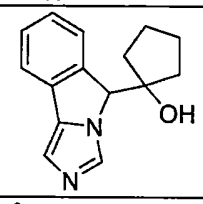
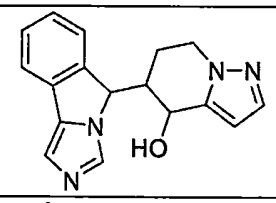
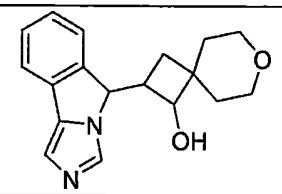
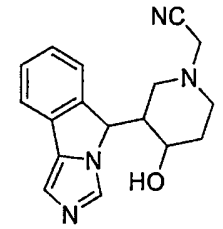
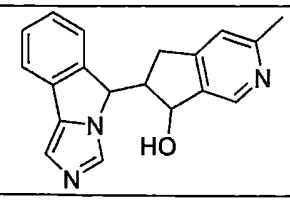
編號	結構
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

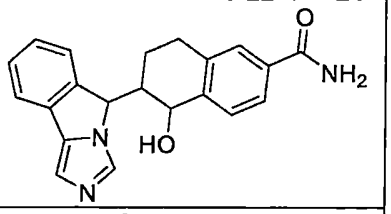
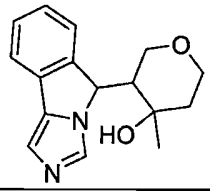
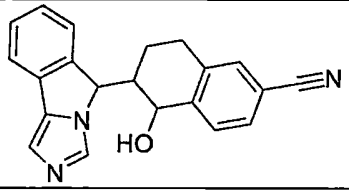
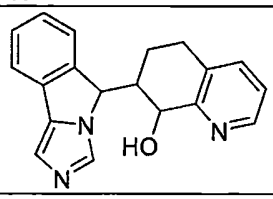
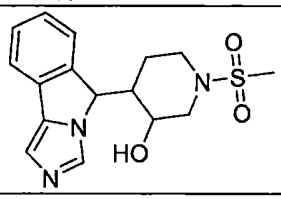
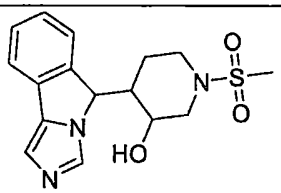
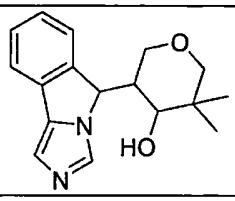
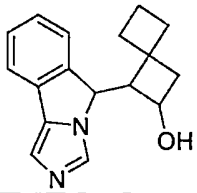
編號	結構
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

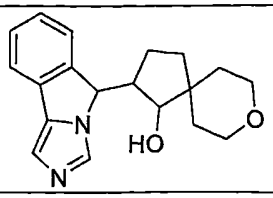
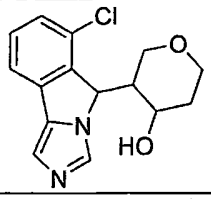
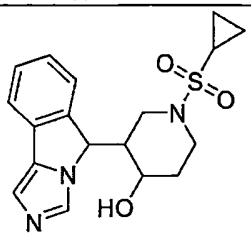
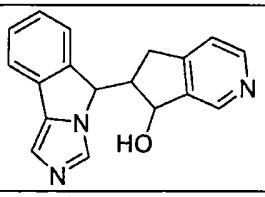
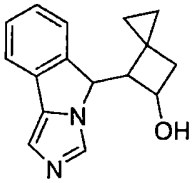
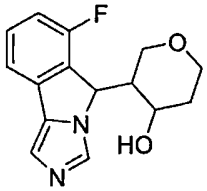
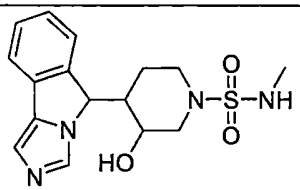
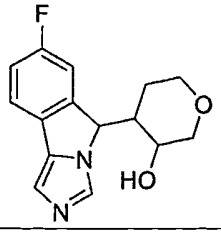
編號	結構
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

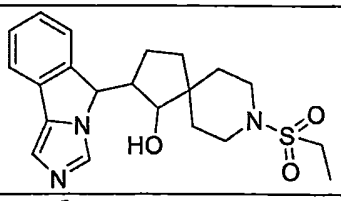
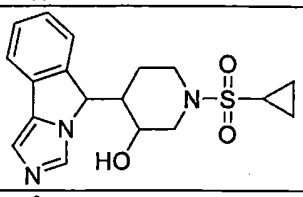
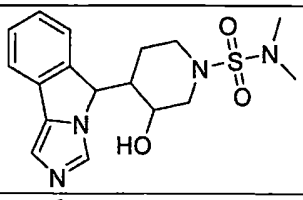
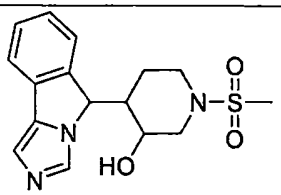
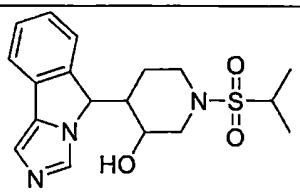
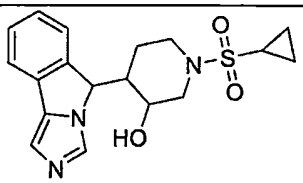
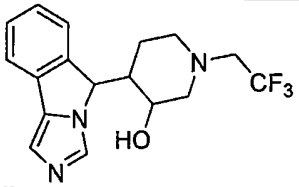
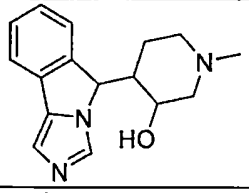
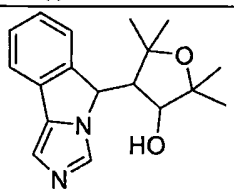
編號	結構
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

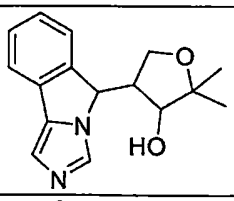
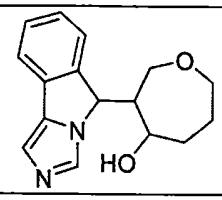
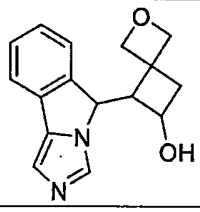
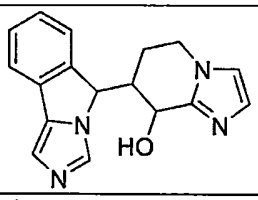
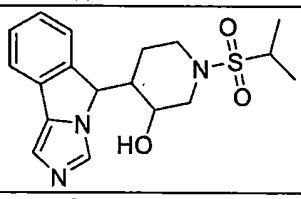
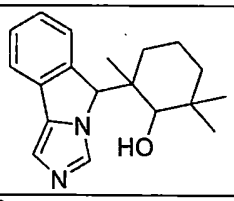
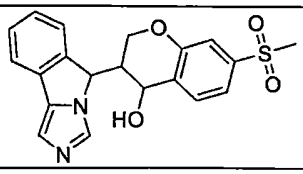
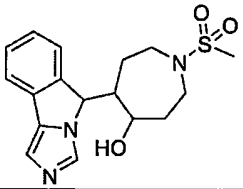
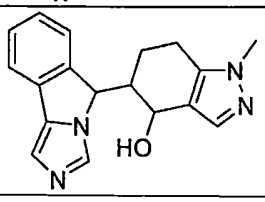
編號	結構
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

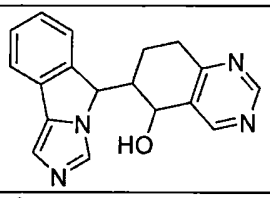
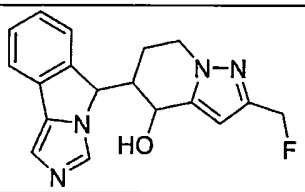
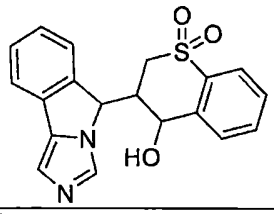
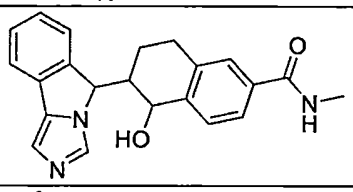
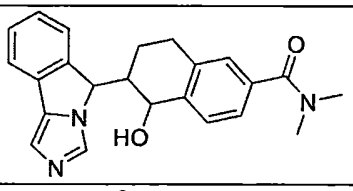
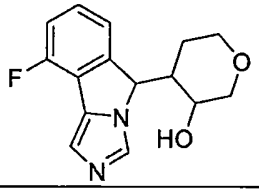
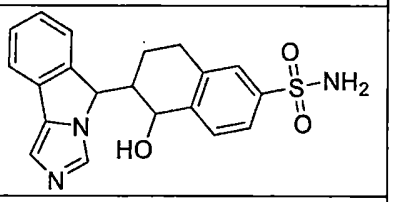
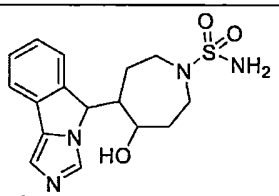
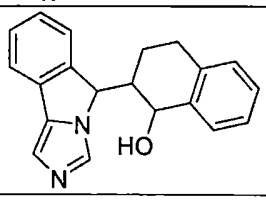
編號	結構
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

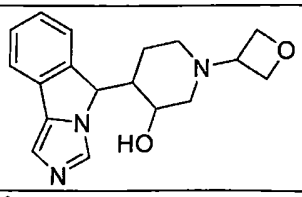
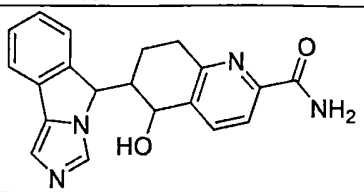
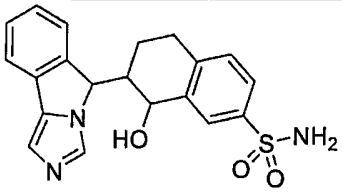
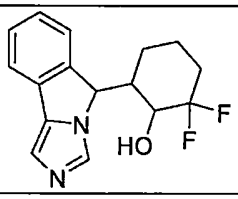
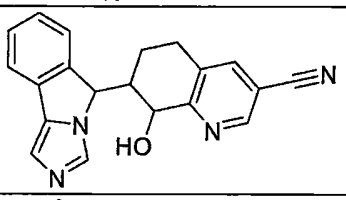
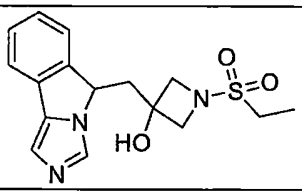
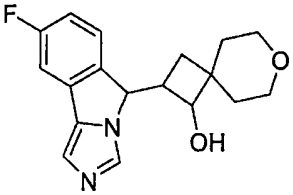
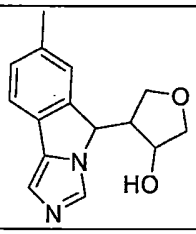
編號	結構
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

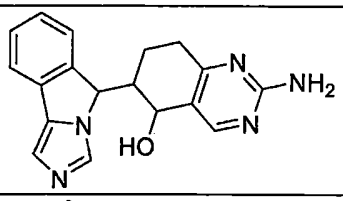
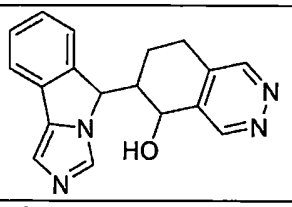
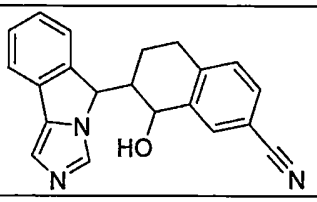
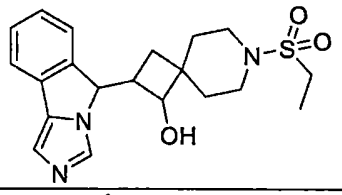
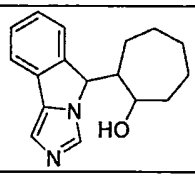
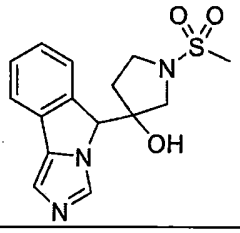
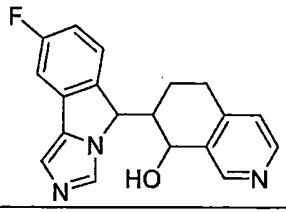
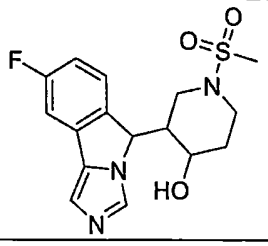
編號	結構
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

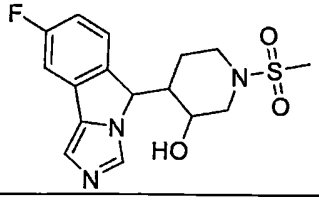
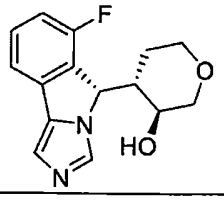
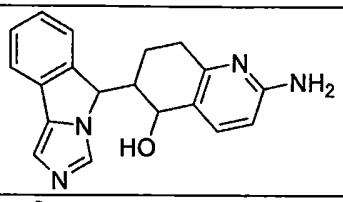
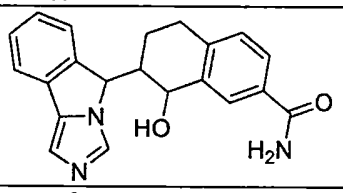
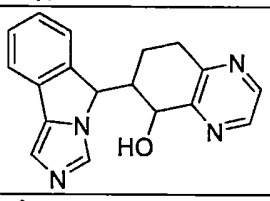
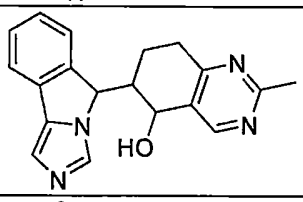
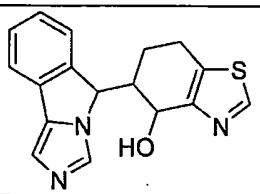
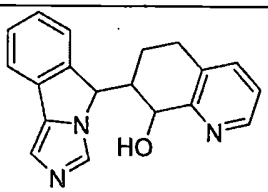
編號	結構
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

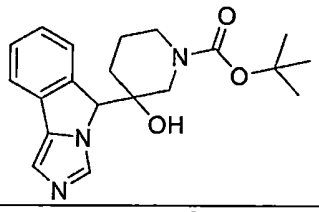
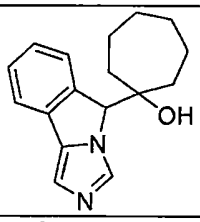
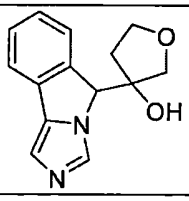
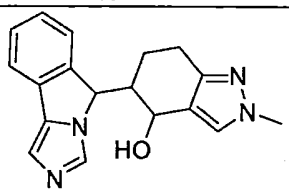
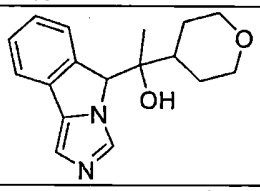
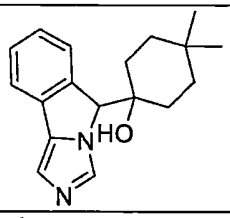
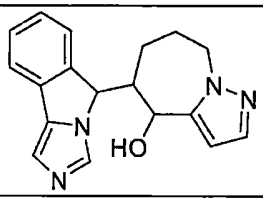
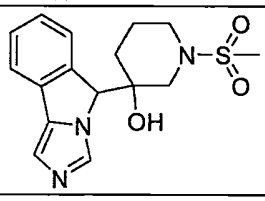
編號	結構
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

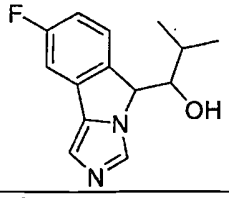
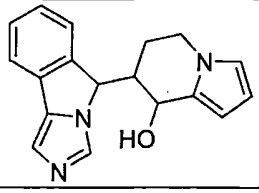
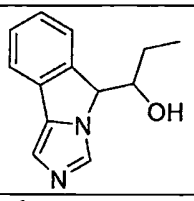
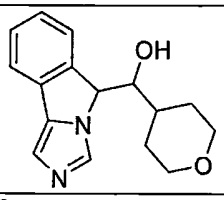
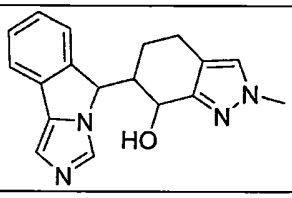
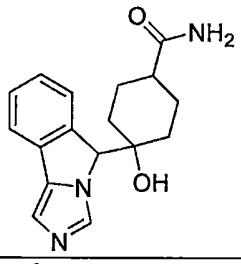
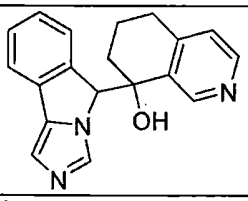
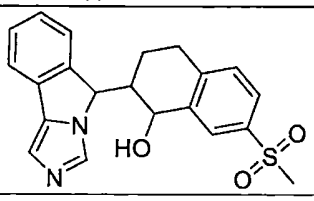
編號	結構
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

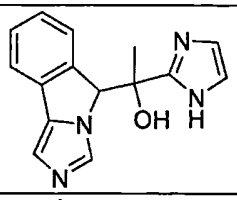
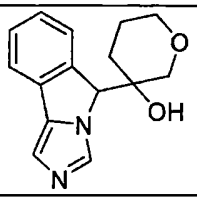
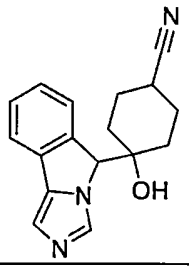
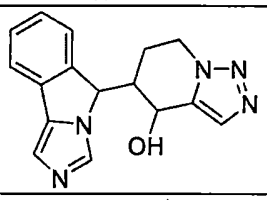
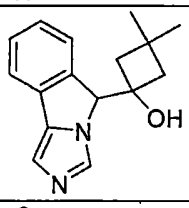
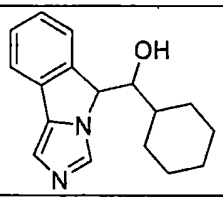
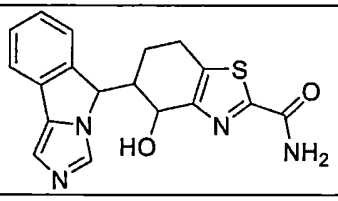
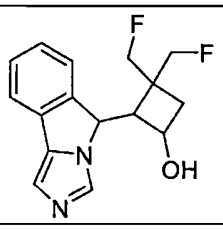
編號	結構
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

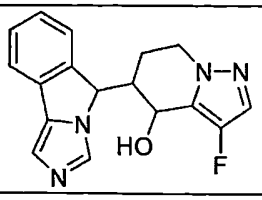
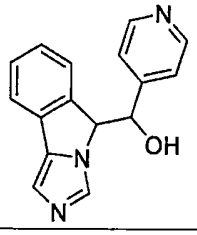
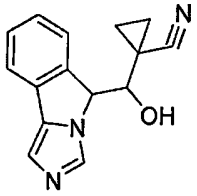
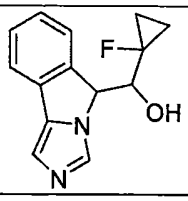
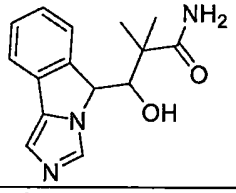
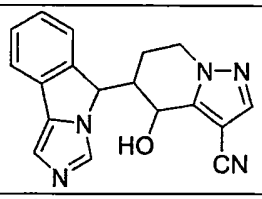
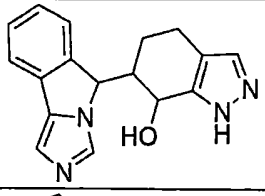
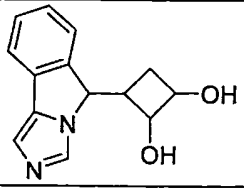
編號	結構
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

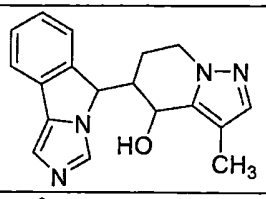
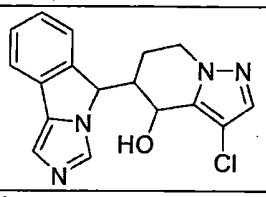
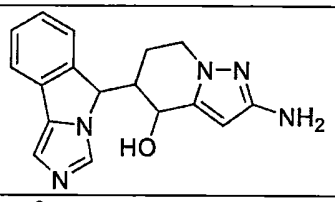
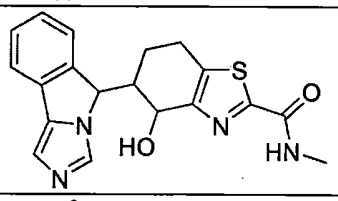
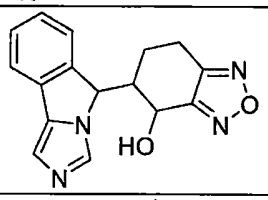
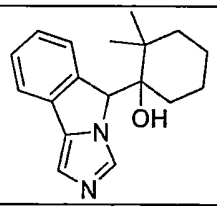
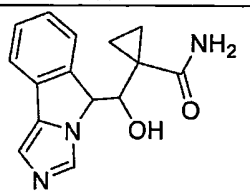
編號	結構
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

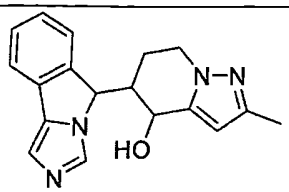
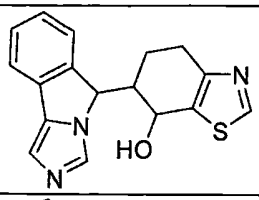
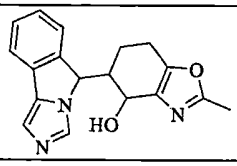
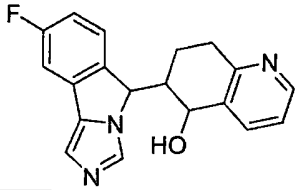
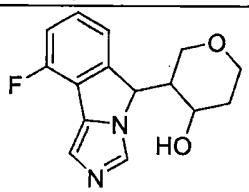
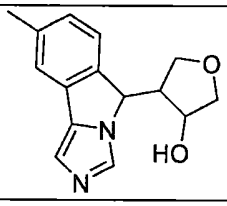
編號	結構
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

編號	結構
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

編號	結構
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

編號	結構
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

編號	結構
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	

編號	結構
166	
167	
168	
169	
170	
171	

或其醫藥學上可接受之鹽，或其對映異構體或非對映異構體，或其外消旋混合物。

67. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

68. 如申請專利範圍第 67 項之醫藥組成物，其另外包含第二治療劑。

69. 如申請專利範圍第 67 項之醫藥組成物，其中該第二治療性治療包含抗

病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、放射、抗腫瘤或抗病毒疫苗、細胞因子療法或酪胺酸激酶抑制劑。

70. 一種用於治療有需要之受試者的與疾病有關之色胺酸 2,3-雙加氧酶(TDO2)介導之免疫抑制的方法，其包括投與有效色胺酸 2,3-雙加氧酶抑制量的如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物或如申請專利範圍第 67 項至第 69 項中任一項之醫藥組成物。
71. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其中該疾病為癌症。
72. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其中該癌症為結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭癌或頸癌，或淋巴瘤、白血病或黑素瘤。
73. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其中該投與係與第二治療性治療同時或依序進行。
74. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該第二治療性治療包含化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫檢查點抑制劑、放射、抗腫瘤疫苗、細胞因子療法或酪胺酸激酶抑制劑。
75. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該第二治療性治療包含 IDO1 抑制劑。
76. 一種套組，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物及第二治療劑。