(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115135656 B
(45)授权公告日 2024.06.14

(21)申请号 202080097024.7
(22)申请日 2020.12.14
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115135656 A
(43)申请公布日 2022.09.30
(30)优先权数据
19217856.4 2019.12.19 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/085905 2020.12.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/122415 EN 2021.06.24
(73)专利权人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
(72)发明人 O•潘科宁 F•萨赫 N•施密特 G•兰格 K•诺瓦克-雷皮尔 R•努贝迈尔 S•皮拉日 A•罗特曼 H•米亚泰克翁多扎巴尔 H•斯贝内切 A•特尔拉克 H•策内卡
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 孙占华 张广育
(51)Int.Cl.
C07D 491/048(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
(56)对比文件
WO 2009023773 A2,2009.02.19
Zobaer Al Mahmud et al..Three classes of ligands each bind to distinct sites on the orphan G protein-coupled receptor GPR84 .《SCIENTIFIC REPORTS》.2017,第1-15页.
审查员 吴凤意

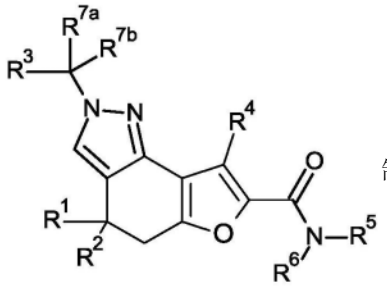
权利要求书27页 说明书403页

(54)发明名称

呋喃并吲唑衍生物

(57)摘要

本发明涵盖通式(I)的呋喃并吲唑化合物：其中(I)为如本文所定义的，

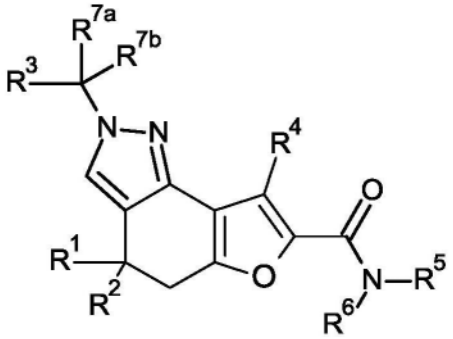


(I)

制备所述化合物的方法，用于制备所述化合物的中间体化合物，包含所述化合物的药物组合物，以及所述化合物用于制备用于治疗或预防疾病的药物组合物的用途，特别是人和动物中的自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

CN 115135656 B

1.通式(I)的化合物:



(I)

或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐或它们的混合物,

其中:

R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

R^2表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;或

R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或4至6元杂环烷基环;

R^3表示C_3-C_6-环烷基、3至6元杂环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、或5至6元杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,

其中所述与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基为总共具有8、9或10个环原子的双环杂环,其中两个环共享两个相邻的环原子,并且其中杂环烷基部分含有一个或两个相同或不同的选自系列:N、O和/或S的环杂原子,并且杂芳基是指5至6元杂芳基,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列:N、O和/或S的其他环杂原子,或

R^3表示苯基,其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基;

R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、5至10元杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或5至6元杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-,其中所述3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、苯基或5至10元杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次,

其中所述杂螺环烷基为总共具有6、7、8、9、10或11个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共用一个共同的环碳原子,该杂螺环烷基含有一个或两个相同或不同的选自系列:N、O、S的环杂原子,

且其中所述与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基为总共具有8、9或10个环原子的双环杂环,其中两个环共享两个相邻的环原子,并且其中杂环烷基部分含有一个或两个相同或不同的选自系列:N、O和/或S的环杂原子,并且杂芳基是指5至6元杂芳基,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列:N、O和/或S的其他环杂原子,或

R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3至6元含氮杂环,任选地含有一个额外的选自以下的杂原子或含杂原子的基团:O、NH和S,并且其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

R^{7a}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基；

R^{7b}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基；

R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、5至6元杂环烷基-、5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或5至6元杂芳基，其中所述苯基或5至6元杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次；

R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-；

R^{11}表示氢、C_1-C_4-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-；

R^{12}表示C_1-C_4-烷基或苯基；

R^{13}表示C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基，其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被C_1-C_4-烷基或羟基取代，并且所述苯基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次。

2.根据权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐或它们的混合物，

其中

R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

R^2表示氢或C_1-C_4-烷基；或

R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或4至6元杂环烷基环；

R^3表示C_3-C_6-环烷基、4至6元杂环烷基、与杂芳基稠合的杂环烷基、或5至6元杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，

其中所述与杂芳基稠合的杂环烷基为总共具有8、9或10个环原子的双环杂环，其中两个环共享两个相邻的环原子，并且其中杂环烷基部分含有一个或两个相同或不同的选自系列：N、O和/或S的环杂原子，并且杂芳基是指5至6元杂芳基，其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列：N、O和/或S的其他环杂原子，或

R^3表示苯基，其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘；

R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基；

R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、5至10元杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-或5至6元杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-，其中所述3至6元杂环烷基、苯基或5至10元杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次，

其中所述杂螺环烷基为总共具有6、7、8、9、10或11个环原子的双环饱和杂环，其中两个环共用一个共同的环碳原子，该杂螺环烷基含有一个或两个相同或不同的选自系列：N、O、S的环杂原子，

且其中所述与杂芳基稠合的杂环烷基为总共具有8、9或10个环原子的双环杂环，其中两个环共享两个相邻的环原子，并且其中杂环烷基部分含有一个或两个相同或不同的选自

系列:N、O和/或S的环杂原子,并且杂芳基是指5至6元杂芳基,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列:N、O和/或S的其他环杂原子,或

R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成5元含氮杂环,其可以任选地被R^9取代一次;

R^{7a}表示氢、氘或甲基;

R^{7b}表示氢、氘或甲基;

R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-;

R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或5至6元杂芳基,其中所述苯基或5至6元杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-卤代烷基或C_1-C_3-烷氧基彼此独立地取代一次或多次;

R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

R^{11}表示5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

R^{12}表示C_1-C_4-烷基;

R^{13}表示C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基,其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被甲基或羟基取代。

3.根据权利要去1或2所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐或它们的混合物,

其中:

R^1表示氢、甲基或三氟甲基;

R^2表示氢或甲基;或

R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基环;

R^3表示环丙基、4至6元杂环烷基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基或杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,或

R^3表示苯基,其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

R^4表示氢、甲基、C_1-卤代烷基或环丙基;

R^5表示氢;

R^6表示甲氧基-乙基、5元杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)、杂螺环烷基-甲基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基或5至6元杂芳基-(C_1-C_2-烷基)-,其中所述4至6元杂环烷基或5元杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次,

其中所述杂螺环烷基为总共具有6、7、8、9、10或11个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共用一个共同的环碳原子,该杂螺环烷基含有一个或两个相同或不同的选自系列:N、O、S的环杂原子;

R^{7a}表示氢、氘或甲基;

R^{7b}表示氢、氘或甲基;

R^8表示氟、氯、C_1-C_2-烷基、三氟甲基、C_1-C_3-烷氧基、环丙基、环丙基甲基、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-;

R^9表示氟、氯、C_1-C_3-烷基、三氟甲基、环丙基或氧代;

R^{10}表示C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

R^{11}表示5至6元杂环烷基-甲基;

R^{12}表示甲基;

R^{13}表示甲基、甲氧基甲基、乙基-(C=O)-、环丙基或苯基,其中所述环丙基任选地被甲基或羟基取代。

4.根据权利要求1、2或3所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐或它们的混合物,

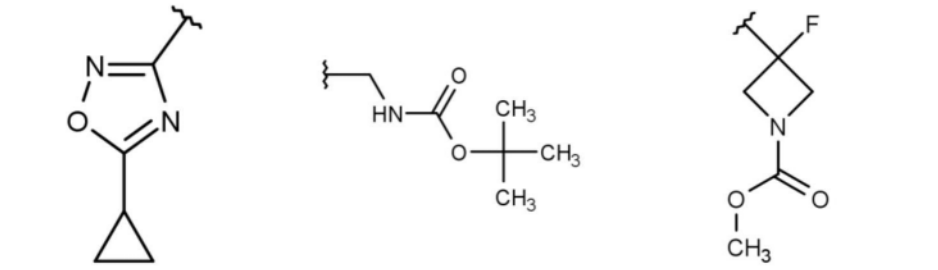
其中:

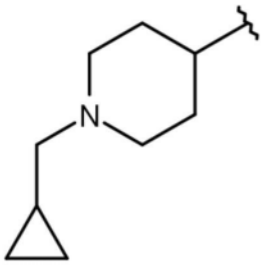
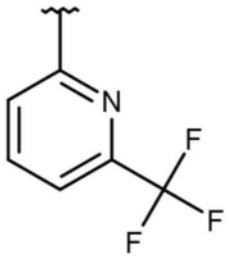
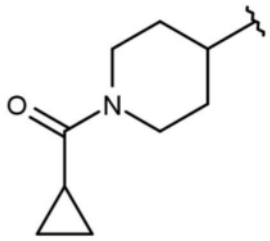
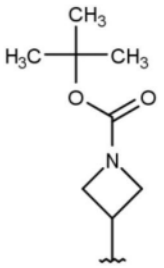
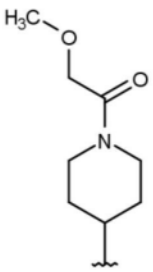
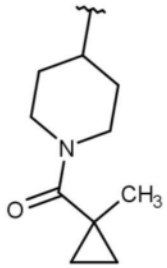
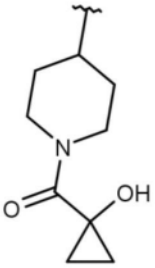
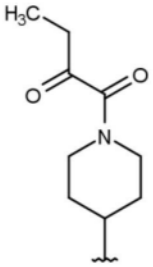
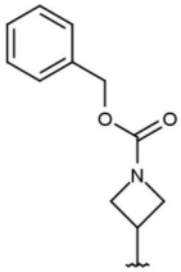
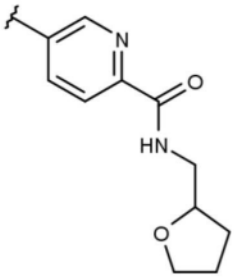
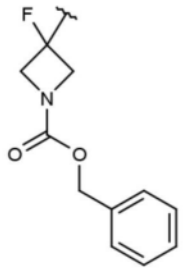
R^1表示氢或甲基;

R^2表示氢或甲基;或

R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基环;

R^3表示环丙基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基、氧杂环戊烷-2-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、3-氟代氧杂环丁烷-3-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、氧杂环己烷-4-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、6-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、2-甲基吡啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、3-氯吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、1-乙酰基哌啶-4-基、3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基、1-苯甲酰基哌啶-4-基,或选自以下的基团:



或 或

R^3表示苯基,并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

R^4表示甲基、二氟甲基、三氟甲基或环丙基;

R^5表示氢;

R^6表示(氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,3-噁唑-4-基)甲基、(1,2-噁唑-3-基)甲基、(4-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(嘧啶-2-基)甲基、(吡嗪-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、(4-甲基苯基)甲基、(5-甲基嘧啶-2-基)甲基、(5-甲基吡嗪-2-基)甲基、(5-氯吡嗪-2-基)甲基、(5-环丙

基-吡嗪-2-基)甲基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基、1,3-噁唑-2-基甲基、1,3-噻唑-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、(5-异丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基甲基或2,6-二氧杂螺[3.4]辛烷-7-基甲基;

R^{7a}表示氢;

R^{7b}表示氢。

5.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐,或它们的混合物,

其选自:

2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(4-甲基苯基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(1,2-噁唑-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[5-(吗啉-4-基甲基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二

氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(2-{4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}乙基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[5-(3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[5-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-异丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N,2-双(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(1H-吡唑-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(1,2-噁唑-4-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-{[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(4-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[2-(3,3-二甲基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基)乙基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[(2R/S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基][8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋

喃并[2,3-g]吲唑-7-基]甲酮

[(2R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基][8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-基]甲酮

[(2S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基][8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-基]甲酮

3-[({[8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-基]羰基}氨基)甲基]-1,2-噁唑-4-甲酸

8-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2R/S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2R)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2R/S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2R/S)-5-氧代四氢呋喃-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2R)-5-氧代四氢呋喃-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2S)-5-氧代四氢呋喃-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-(2-苯基乙基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-(4-氰基苯基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(环丙基甲基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(环丙基甲基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(4-甲基苄基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(4-甲基苄基)-

4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(4-甲基苄基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(1,2-噁唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(1,2-噁唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-N-(1,2-噁唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(嘧啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,

3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(嘧啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(嘧啶-5-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(嘧啶-5-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N,2-双[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(2R)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2R)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N,2-双[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

3-[(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-

g]吲唑-7-甲酰胺

8'-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(环丙基甲基)-8'-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(环丙基甲基)-N-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(环丙基甲基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8-甲基-2-[苯基(2H2)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[苯基(2H2)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

4-[2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-[2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N,2'-双[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(6-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(6-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

4,4,8-三甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-2'-(吡啶-3-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-3-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

$N^{2'}$,$N^{2'}$,8'-三甲基-$N^{7'}$-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-2',7'(5'H)-二甲酰胺

$N^{7'}$-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-$N^{2'}$,$N^{2'}$,$^{8'}$-三甲基螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-2',7'(5'H)-二甲酰胺

3-氟-3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

2-[(3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(2-氨基乙基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-(2-氨基乙基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃

并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-乙酰基-3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[3-氟-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

3-氟-3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2±)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2±)-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-[(4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基]-2-(2-吡啶基甲基)-4,5-二氢呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2,5-无水-1,3,4-三脱氧-3-甲基-1-({8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-羰基}氨基)-D-苏式戊糖醇(外消旋体)

8-甲基-N-{[(6±)-5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-3,3-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(6±)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-{[(2±)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-环丙基-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2±)-6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2-[[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基]-8-甲基-N-[(4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基]螺[5H-呋喃并[2,3-g]吲唑-4,1'-氯丙烷]-7-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-N-{[(6±)-5-氧杂螺[2.4]庚

烷-6-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6±)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6R)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6S)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-4-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N,2-双{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2S)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2S)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2R,5R)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S,5R)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2R,5S)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S,5S)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(吡嗪-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噻唑-5-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(吡啶-3-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-8-(三氟甲

基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噁唑-4-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[2-(吡嗪-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-(二氟甲基)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-(二氟甲基)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-4,8-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-4-甲基-2-[(5-甲基-2-吡啶基)甲基]-N-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-

(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-(4R)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-(4S)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-4-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

2-(环丙基甲基)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[2-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-

甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N,2-双{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2,5-无水-1,3,4-三脱氧-1-{[(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-羰基]氨基}-4-甲基戊糖醇

2,5-无水-1,3,4-三脱氧-1-{[(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-羰基]氨基}-4-甲基戊糖醇

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(1±)-1-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

2-[(5-氰基吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

N-[(5-环丙基吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟

甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-[(5-环丙基吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

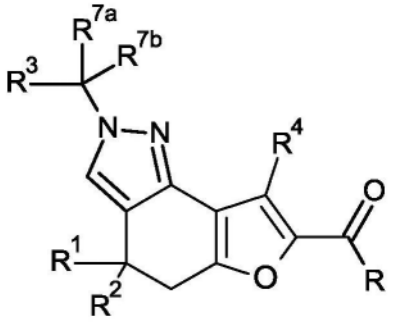
(4S)-N-[(5-环丙基吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4R)-N-[(5-氯吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

(4S)-N-[(5-氯吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺。

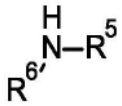
6.根据权利要求1所述的化合物,其为:N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺,或其立体异构体、互变异构体、水合物或盐,或它们的混合物。

7.一种制备根据权利要求1至5中任一项所述的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括通式(II)的中间体化合物与通式(III)的化合物反应的步骤:



(II),

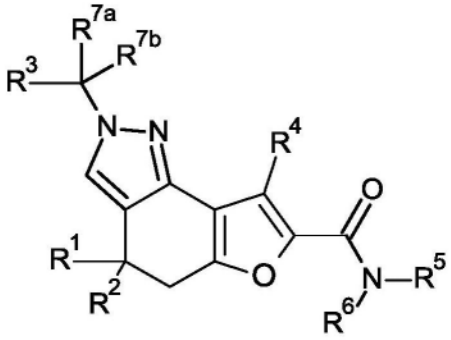
其中R是H、OH、OMe或OEt,并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}是如根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)的化合物所定义,



(III),

其中R^5和R^6是如根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)的化合物所定义,

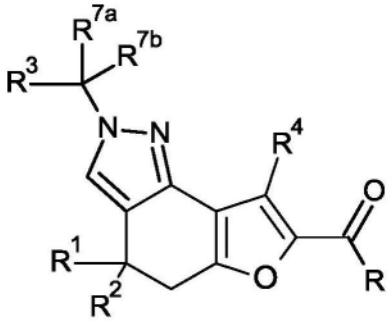
从而得到通式(I)的化合物:



(I),

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}是如根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)的化合物所定义。

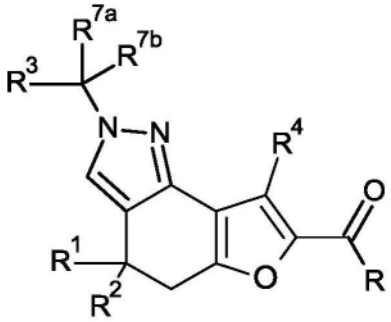
8.通式(II)的化合物：



(II),

其中R是H、OH、OMe或OEt,并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}是如根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)的化合物所定义。

9.通式(II)的化合物用于制备根据权利要求1至5中任一项所述的通式(I)的化合物的用途



(II),

其中R是H、OH、OMe或OEt,并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}是如根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)的化合物所定义。

呋喃并吲唑衍生物

[0001] 本发明涉及如本文所述和所定义的通式(I)的呋喃并吲唑化合物,制备所述化合物的方法,用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及所述化合物用于制备用于治疗或预防疾病的药物组合物的用途,特别是自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病,肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

背景技术

[0002] 本发明涵盖通式(I)的呋喃并吲唑化合物,其是G蛋白偶联受体84(也称为GPR84)的拮抗剂。GPR84与人类疾病的相关性已在多份出版物中进行了描述和研究。

[0003] 中链游离脂肪酸(MCFFA)是具有6至12个碳的尾部的脂肪酸,并且可以活化GPR84(Wang J et al.,J.Biol.Chem.2006Nov 10,281(45):34457-64)。用于动物代谢的FA有两种来源:外源性(膳食)FA和内源性合成的FA。后者的生物合成是由FASN催化。MCFFA刺激成纤维细胞释放IL6(Smith and Tasi,Nat.Prod.Rep.2007Oct,24(5):1041-72),肉豆蔻酸增加人冠状动脉平滑肌(HCASM)和内皮(HCEC)细胞中的IL6和IL8水平(Soto-Vaca A.et al.,J.Agric.Food Chem.2013Oct 23,61(42):10074-9)。

[0004] GPR84属于游离脂肪酸(FFA)受体组(Wang J.et al.,J.Biol.Chem.2006Nov 10,281(45):34457-64)。FFA受体组由4个GPCR(FFA1-FFA2)和新成员GPR42和GPR84组成。FFA受体参与生物学过程,如代谢和免疫功能受体(Wang J.et al.,J.Biol.Chem.2006Nov 10,281(45):34457-64)。

[0005] 与具有更宽表达模式的所有其他FFA受体相反,GPR84已被描述为主要在各种白细胞群和脂肪细胞中表达(Wang J.et al.,J.Biol.Chem.2006Nov 10,281(45):34457-64;Lattin J.E.et al.,Immunome Res.2008Apr 29,4:5;Nagasaki H.et al.,FEBS Lett.2012Feb 17,586(4):368-72)。

[0006] GPR84的活化促进了全面的纤维化和炎性细胞反应,通过巨噬细胞和中性粒细胞的增强迁移发挥作用,促进了促炎性M1巨噬细胞极化和反应以及关键炎性细胞因子如IL1β和TNFα的分泌(Gagnon L.et al.,Am.J.Pathol.2018May,188(5):1132-1148;Muredda L.et al.,Arch.Physiol.Biochem.2018May,124(2):97-108;Huang Q.et al.,Dev.Comp.Immunol.2014,45(2):252-258)。基于GPR84参与纤维化和炎性细胞反应,已有多种疾病被认为是GPR84依赖性的。

[0007] GPR84作为小胶质细胞相关蛋白在神经炎性疾病中表达,被描述为治疗以下的潜在靶点:多发性硬化(Bouchard C.et al.,Glia 2007 Jun,55(8):790-800)和子宫内膜异位症相关的和炎性疼痛(Sacher F.et al.2018,Conference Abstract SRI 2018)。此外,在几种临床前模型中,抑制GPR84的活性和/或敲除GPR84也可有效治疗神经性疼痛(Roman

et al.2010,7th Forum of European Neuroscience(FENS))。

[0008] GPR84与炎性肾病的相关性已在肾纤维化模型和炎性肝病(如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病)模型中在使用Gpr84敲除小鼠或GPR84拮抗剂的实验中得到证实(Puengel et al.2018,2018International Liver Congress(ILC)of the European Association for the Study of the Liver(EASL);Thibodeau J.F.et al.2018,51st Annual Meeting and Exposition of the American Society of Nephrology(ASN):Kidney Week 2018)。

[0009] 如此前针对巨噬细胞和单核细胞所述的,在脂肪组织中的炎性变化增强了GPR84在脂肪细胞中的表达,而GPR84的调节调节了脂肪细胞的免疫应答能力(Muredda et al., Archives of Physiology and Biochemistry 2017 Aug,124(2):1-12),通过脂肪组织炎症的正常化表明GPR84在代谢性病症和代谢性内分泌病症(如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS))中的相关性。

[0010] 还描述了GPR84对中性粒细胞活性和全身炎症的调节与肺病(如哮喘、特发性肺纤维化和慢性阻塞性肺病等)相关(Nguyen et al.2018;Annual Congress Scientific Sessions of the American Heart Association(AHA 2018);Saniere L.et al.2019;2019International Conference of the American Thoracic Society(ATS))。

[0011] 很少有化合物被称为GPR84拮抗剂,例如专利申请WO2013092791和WO2014095798公开了具有GPR84拮抗剂活性的二氢嘧啶并异喹啉酮。此类化合物可用于多种治疗应用,包括炎性病症。

[0012] 专利申请WO2015197550和WO2016169911公开了相关的二氢吡啶并异喹啉酮作为GPR84拮抗剂。

[0013] 专利申请WO2018161831公开了二苯并轮烯氢磷酸酯作为GPR84拮抗剂。

[0014] 专利申请WO2009023773公开了通过高通量筛选方法鉴定的半乳糖激酶抑制剂。在鉴定的命中(hit)中,有两种呋喃并吲唑化合物。

[0015] 专利申请US20090163545公开了通过基于细胞的表型高通量筛选方法鉴定的用于改变真核生物寿命的化合物。在鉴定的命中中,有两种呋喃并吲唑化合物。

[0016] 专利申请US6245796B1、WO2001083487和WO2011071136公开了芳族三环吡咯或吡唑衍生物作为5-HT2c配体。

[0017] 专利申请WO2016085990公开了通过高通量筛选方法鉴定的抑制丝氨酸羟甲基转移酶2活性的化合物。在鉴定的命中中,有9种呋喃并吲唑化合物。

[0018] 专利申请WO2019084271公开了抑制含有蛋白质5(PAPD5)的非典型聚(A)RNA聚合酶相关结构域的化合物,其源自通过高通量筛选方法鉴定的不同化合物类别。在鉴定的命中中,有8种呋喃并吲唑化合物。

[0019] 然而,现有技术没有描述如本文所述和所定义的本发明通式(I)的呋喃并吲唑化合物。

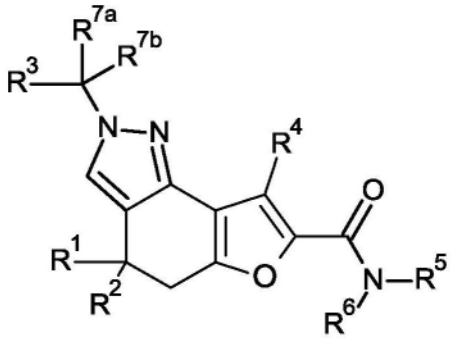
[0020] 现在已经发现,并且这构成了本发明的基础,本发明的化合物具有预料不到的和有利的性质。

[0021] 特别地,意外地发现本发明的化合物是人GPR84的有效拮抗剂,并可用于治疗或预防疾病,特别是自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜

异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

具体实施方式

[0022] 根据第一方面，本发明涉及通式(I)的化合物：

[0023] 

(I)

[0024] 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐或它们的混合物，

[0025] 其中：

[0026] R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

[0027] R^2表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；或

[0028] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环烷基环；

[0029] R^3表示C_3-C_6-环烷基、3至6元杂环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、或杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，或

[0030] R^3表示苯基，其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘；

[0031] R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基；

[0032] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-，其中所述3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次，或

[0033] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3至6元含氮杂环，任选地含有一个额外的选自以下的杂原子或含杂原子的基团：O、NH和S，并且其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次；

[0034] R^{7a}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基；

[0035] R^{7b}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基；

[0036] R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

[0037] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-

C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代(oxo)、5至6元杂环烷基-、5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或杂芳基,其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次;

[0038] R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

[0039] R^{11}表示氢、C_1-C_4-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

[0040] R^{12}表示C_1-C_4-烷基或苯基;

[0041] R^{13}表示C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基,其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被C_1-C_4-烷基或羟基取代,并且所述苯基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次。

[0042] 定义

[0043] 术语“取代的”是指在指定原子或基团上的一个或多个氢原子被从指定的组选择的取代基替代,条件是在现有情况下不超出指定原子的正常化合价。可允许取代基和/或变量的组合。

[0044] 术语“任选地取代的”是指取代基的数目可以等于或不等于零。除非另有说明,任选取代的基团可以被尽可能多的任选的取代基取代,这可以通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基替代氢原子来实现。通常,任选的取代基(当存在时)的数量可为1、2、3、4或5,特别是1、2或3。

[0045] 如本文所用,例如在本发明通式(I)的化合物的取代基定义中,术语“一个或多个”意指1、2、3、4或5,特别是1、2、3或4,更特别是1、2或3,甚至更特别是1或2。

[0046] 如本文所用,氧代取代基表示通过双键与碳原子键合的氧原子。

[0047] 如果复合取代基由一个以上的部分构成,例如(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-,则给定部分的位置可位于所述复合取代基的任何合适的位置处,即C_1-C_4-烷氧基部分可以连接到所述(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-基团的C_1-C_4-烷基部分的任何碳原子上。在这种复合取代基的开头或末尾处的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮、氧或硫原子)的环被取代基取代,则所述取代基可以键合于所述环的任何合适的位置处,其可键合于合适的碳原子和/或合适的杂原子。

[0048] 在本说明书中使用的术语“包含”包括“由……组成”。

[0049] 如果在本文中任何项目被称为“如本文所述”,这意味着它可以在本文的任何地方被提及。

[0050] 本文中提及的术语有以下含义:

[0051] 术语“卤素原子”是指氟、氯、溴或碘原子,特别是氟、氯或溴原子。

[0052] 术语“C_1-C_4-烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链的饱和单价烃基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C_1-C_3-烷基”),例如甲基、乙基、丙基或异丙基,更特别地1或2个碳原子(“C_1-C_2-烷基”),例如甲基或乙基。

[0053] 术语“C_2-C_4-羟烷基”是指直链或支链的饱和单价烃基,其中术语“C_2-C_4-烷基”如上所定义,并且其中一个氢原子被羟基替代,例如1-羟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙

基、1-羟丙基、1-羟丙烷-2-基、2-羟丙烷-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基2-甲基-丙基。

[0054] 术语“C_1-C_4-卤代烷基”是指直链或支链的饱和单价烃基,其中术语“C_1-C_4-烷基”如上文所定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地,所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_4-卤代烷基是例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙烷-2-基。

[0055] 术语“C_1-C_4-烷氧基”是指式(C_1-C_4-烷基)-O-的直链或支链的饱和单价基团,其中术语“C_1-C_4-烷基”如上文所定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

[0056] 术语“C_1-C_4-卤代烷氧基”是指如上文所定义的直链或支链的饱和单价C_1-C_4-烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地,所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_4-卤代烷氧基是例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2三氟乙氧基或五氟乙氧基。

[0057] 术语“C_3-C_6-环烷基”是指含有3、4、5或6个碳原子的饱和、单价、单环烃环(“C_3-C_6-环烷基”)。所述C_3-C_6-环烷基是例如环丙基、环丁基、环戊基或环已基。

[0058] 术语“C_3-C_6-卤代环烷基”是指饱和、单价、单环烃环,其中术语“C_3-C_6-卤代环烷基”如上文所定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地,所述卤素原子是氟原子。

[0059] 术语“4至6元杂环烷基”是指总共具有4、5或6个环原子且含有一个或两个相同或不同的选自N、O和S系列的环杂原子的单环饱和杂环,所述杂环烷基可通过任何一个碳原子或(如果存在)氮原子与分子的其余部分连接。

[0060] 所述杂环烷基可以为,但不限于,4元环,例如氮杂环丁烷基(azetidinyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)或硫杂环丁烷基(thietanyl);或5元环,例如四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷基(1,3-dioxolanyl)、硫杂环戊烷基(thiolanyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧代硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,例如四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环已烷基(1,3-dioxanyl)、1,4-二氧杂环已烷基或1,2-氧氮杂环已烷基。

[0061] 特别地,“4至6元杂环烷基”是指如上所定义的含有一个环氮或氧原子和任选的另一个来自系列:N、O、S的环杂原子的4至6元杂环烷基。更特别地,“5或6元杂环烷基”是指总共具有5或6个环原子且含有一个环氮或氧原子和任选的另一个来自系列:N、O的环杂原子的单环饱和杂环。

[0062] 术语“与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基”是指总共具有8、9或10个环原子的双环杂环,其中两个环共享两个相邻的环原子,并且其中“杂环烷基”部分含有一个或两个相同或不同的选自系列:N、O和/或S的环杂原子,并且术语“杂芳基”是指具有5或6个环原子的单环芳族环(“5至6元杂芳基”),其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列:N、O和/或S的其他环杂原子;所述稠合杂环烷基可以通过任何一个碳原子或(如果存在的话)氮原子与分子的其余部分连接。

[0063] 术语“杂螺环烷基”是指总共具有6、7、8、9、10或11个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共用一个共同的环碳原子,该“杂螺环烷基”含有一个或两个相同或不同的选自系

列:N、O、S的环杂原子;所述杂螺环烷基可通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子或(如果存在)氮原子与分子的其余部分连接。

[0064] 所述杂螺环烷基是例如氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[5.3]壬基、氧杂氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[5.5]十一烷基、或其他同系物骨架之一,例如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-。

[0065] 术语“杂芳基”是指具有5、6、8、9或10个环原子(“5至10元杂芳基”),特别是5、6、9或10个环原子的单价、单环、二环或三环芳族环,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自系列:N、O和/或S的其他环杂原子,并且其通过环碳原子或任选地通过环氮原子(如果化合价允许的话)键合。

[0066] 所述杂芳基可以是5元杂芳基,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基;或6元杂芳基,例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基;或三环杂芳基,例如咔唑基、吖啶基或吩嗪基;或9元杂芳基,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基或嘌呤基;或10元杂芳基,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹噁啉基或蝶啶基。

[0067] 一般而言,除非另有说明,杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如:互变异构体和关于与分子其余部分的连接点的位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或者术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0068] 特别地,杂芳基是吡啶基。

[0069] 在本文中使用的术语“C_1-C_6”,例如在“C_1-C_6-烷基”、“C_1-C_6-卤代烷基”、“C_1-C_6-羟烷基”、“C_1-C_6-烷氧基”或“C_1-C_6-卤代烷氧基”的定义的上下文中,是指具有有限数量的1至6个碳原子(即1、2、3、4、5或6个碳原子)的烷基。

[0070] 此外,如本文所用,在本文中使用的术语“C_3-C_8”,例如在“C_3-C_8-环烷基”的定义的上下文中,是指具有有限数量的3至8个碳原子(即3、4、5、6、7或8个碳原子)的环烷基。

[0071] 当给出数值范围时,所述范围包括所述范围内的每个值和子范围。

[0072] 例如:

[0073] “C_1-C_6”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0074] “C_2-C_6”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0075] “C_3-C_{10}”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10};

[0076] “C_3-C_8”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8;

[0077] “C_3-C_6”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0078] “C_4-C_8”包括C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8；

[0079] “C_4-C_7”包括C_4、C_5、C_6、C_7、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_7、C_5-C_6和C_6-C_7；

[0080] “C_4-C_6”包括C_4、C_5、C_6、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0081] “C_5-C_{10}”包括C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}；

[0082] “C_6-C_{10}”包括C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}。

[0083] 如本文所用,术语“离去基团”是指在化学反应中作为带走成键电子的稳定物质的被取代的原子或原子团。特别地,这种离去基团选自:卤化物,特别是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物、(甲基磺酰基)氧基、[(三氟甲基)磺酰基]氧基、[(九氟丁基)磺酰基]氧基、(苯基磺酰基)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-溴苯基)磺酰基]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-叔丁基-苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0084] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。因此,本发明包括一种或多种通式(I)的化合物的同位素变体,特别是通式(I)的含氘的化合物。

[0085] 术语化合物或试剂的“同位素变体”定义为表现出非天然比例的一种或多种构成这种化合物的同位素的化合物。

[0086] 术语“通式(I)的化合物的同位素变体”定义为表现出非天然比例的一种或多种构成这种化合物的同位素的通式(I)的化合物。

[0087] 表述“非天然比例”是指这种同位素的比例高于其天然丰度。在本上下文中应用的同位素的天然丰度记载于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”,Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998中。

[0088] 此类同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性同位素,如^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。

[0089] 就本文所述的病症的治疗和/或预防而言,通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体优选地包含氘(“通式(I)的含氘的化合物”)。其中掺入一种或多种放射性同位素(如^{3}H或^{14}C)的通式(I)的化合物的同位素变体是有用的,例如在药物和/或底物组织分布研究中。这些同位素因其易于掺入和检测而是特别优选的。可将发射正电子的同位素(如^{18}F或^{11}C)掺入通式(I)的化合物中。这些通式(I)的化合物的同位素变体可用于体内成像应用。在临床前或临床研究的情况下,通式(I)的含氘和含^{13}C的化合物可用于质谱分析。

[0090] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可通过本领域技术人员已知的方法制备,例如本文的方案和/或实施例中描述的那些方法,通过用试剂的同位素变体代替所述试剂,优选用含氘的试剂。根据所需的氘代位点,在某些情况下,D_2O中的氘可被直接掺入到化合物中或用于合成这种化合物的试剂中。氘气也是可用于将氘掺入到分子中的试剂。烯键和炔键的催化氘化是掺入氘的快速途径。在氘气的存在下,金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)可用于将

氘直接交换烃类所含官能团中的氢。各种氘代试剂和合成结构单元可从公司商购获得:例如C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0091] 术语“通式(I)的含氘的化合物”定义为这样的通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子替代,并且其中在通式(I)的化合物在每个氘代位置上,氘的丰度高于氘的天然丰度(约为0.015%)。特别地,在通式(I)的含氘的化合物中,在通式(I)的化合物的每个氘代位置上,氘的丰度高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选地在一个或多个所述位置处,高于90%、95%、96%或97%,甚至更优选高于98%或99%。应理解的是,在每个氘代位置处氘的丰度与其他一个或多个氘代位置处氘的丰度无关。

[0092] 将一个或多个氘原子选择性地掺入到通式(I)的化合物中可改变分子的理化性质(例如酸度[C.L.Perrin,et al.,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490]、碱度[C.L.Perrin et al.,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641]、亲脂性[B.Testa et al.,Int.J.Pharm.,1984,19(3),271])和/或新陈代谢特性,并可导致母体化合物与代谢产物的比例或所形成的代谢产物的量发生改变。这种改变可产生某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。已报道了降低的新陈代谢和代谢转换的速率,其中代谢产物的比例发生了改变(A.E.Mutlib et al.,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。母体药物和代谢产物暴露中的这些改变可对通式(I)的含氘的化合物的药效学、耐受性和有效性产生重要影响。在某些情况下,氘取代减少或消除了不希望的或有毒的代谢产物的形成,并提高了所需代谢产物的形成(例如Nevirapine:A.M.Sharma et al.,Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;Efavirenz:A.E.Mutlib et al.,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。在其他情况下,氘代的主要作用是降低全身清除率。结果,增加了化合物的生物半衰期。潜在的临床优势包括保持相似的全身暴露,并降低峰值水平和增加谷值水平的能力。根据特定化合物的药代动力学/药效学关系,这可导致较低的副作用和增加的疗效。ML-337(C.J.Wenthur et al.,J.Med.Chem.,2013,56,5208)和Odanacatib(K.Kassahun et al.,WO2012/112363)是这种氘代效果的实例。还报道了其他某些情况,其中代谢率降低导致药物暴露增加但不改变全身清除率(例如Rofecoxib:F.Schneider et al.,Arzneim.Forsch./Drug.Res.,2006,56,295;Telaprevir:F.Maltais et al.,J.Med.Chem.,2009,52,7993)。显示这种效果的氘代药物可具有降低的剂量需求(例如,达到所需效果时服药次数更低或剂量更低)和/或可产生更低的代谢产物负荷。

[0093] 通式(I)的化合物可具有多个潜在的新陈代谢攻击位点。为了优化上述对理化性质和新陈代谢特性的影响,可以选择具有特定模式的一种或多种氘-氢交换的通式(I)的含氘的化合物。特别地,将一种或多种通式(I)的含氘的化合物的一个或多个氘原子与碳原子连接和/或位于通式(I)的化合物的那些位置上,这些位置是代谢酶(如细胞色素P_{450})的攻击位点。

[0094] 当在本文中使用措辞化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等的复数形式时,这还指单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0095] “稳定的化合物”或“稳定的结构”是指这样的化合物,其足够牢固以禁受从反应混合物中分离至有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0096] 根据所需的各种取代基的位置和性质,本发明的化合物任选地包含一个或多个不对称中心。在(R)或(S)构型中可存在一个或多个不对称碳原子,这可在单个不对称中心的情况下产生外消旋混合物,以及在多个不对称中心的情况下产生非对映异构体混合物。在某些情况下,由于围绕给定键的受限旋转,例如与特定化合物的两个取代的芳族环键合的中心键,也可存在不对称性。

[0097] 优选的化合物是产生更合乎需要的生物活性的那些化合物。在本发明的范围内,还包括本发明化合物的经分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或者外消旋体或非对映异构体混合物。这种物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术来完成。

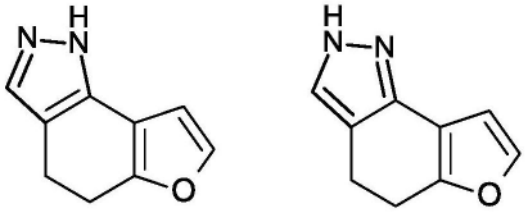
[0098] 优选的异构体是产生更合乎需要的生物活性的那些异构体。在本发明的范围内,还包括本发明化合物的这些经分离的、纯的或部分纯化的异构体或外消旋混合物。这种物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术来完成。

[0099] 光学异构体可以通过根据常规方法拆分外消旋混合物来获得,例如通过使用光学活性酸或碱形成非对映异构体盐或形成共价非对映异构体。合适的酸的实例为酒石酸、双乙酰酒石酸、双甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。可根据其物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或分步结晶法)将非对映异构体的混合物分离成它们各自的非对映异构体。然后,光学活性碱或酸被从分离的非对映异构体盐中释放出来。一种不同的分离光学异构体的方法涉及使用手性色谱法(例如,使用手性相的HPLC柱),在进行或不进行常规衍生化的情况下,进行优化选择以最大限度地分离对映异构体。合适的使用手性相的HPLC柱是市售可得的,例如由Daicel制造的那些,例如Chiracel OD和Chiracel OJ等,它们均是可常规选择的。还可使用酶促分离,进行或不进行衍生化。本发明的光学活性化合物同样可以通过利用光学活性原料的手性合成来获得。

[0100] 为了将不同类型的异构体相互区分开,可参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11-30,1976)。

[0101] 本发明包括本发明化合物的所有可能的立体异构体,其为单一的立体异构体,或任意比例的所述立体异构体(例如(R)-或(S)-异构体)的任意混合物。本发明化合物的单一的立体异构体(例如单一的对映异构体或单一的非对映异构体)的分离可通过任何合适的现有技术方法实现,例如色谱法,特别是手性色谱法。

[0102] 此外,本发明的化合物可以以互变异构体形式存在。例如,任何含有吲唑部分的本发明化合物均可以以1H互变异构体、或2H互变异构体、或甚至任何量的两种互变异构体的混合物形式存在,即:

[0103] 

1H 互变异构体 2H 互变异构体

[0104] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体,以单一互变异构体形式或以任何比例的所述互变异构体的任何混合物的形式。

[0105] 此外,本发明的化合物可以以N-氧化物形式存在,其定义为本发明化合物中的至

少一个氮被氧化。本发明包括所有这些可能的N-氧化物。

[0106] 本发明还涵盖本发明化合物的有用形式,例如代谢产物、水合物、溶剂合物、前药、盐,特别是药学上可接受的盐和/或共沉淀物。

[0107] 本发明的化合物可以以水合物或溶剂合物形式存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇,作为化合物晶格的结构元素。极性溶剂(特别是水)的量可以以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂合物(例如水合物)的情况下,可以分别是半-(hemi-)、(半-(semi-))、单-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物或水合物。本发明包括所有这些水合物或溶剂合物。

[0108] 此外,本发明的化合物可以游离形式存在,例如以游离碱或游离酸或两性离子的形式,或可以盐的形式存在。所述盐可为任意盐,有机加成盐或无机加成盐,特别是常用于药学的或用于例如分离或纯化本发明的化合物的任意药学上可接受的有机加成盐或无机加成盐。

[0109] 术语“药物上可接受的盐”是指本发明化合物的无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge,et al.“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0110] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以是,例如,在链或环中带有氮原子的本发明化合物的酸加成盐,例如,其具有足够碱性,例如与以下无机酸或“矿物酸”形成的酸加成盐:例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、焦硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸;或例如与以下有机酸形成的酸加成盐:例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟碱酸、双羟萘酸、果胶酯酸、3-苯基丙酸、新戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基磺酸(dodecylsulfuric)、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡萄糖庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸。

[0111] 此外,具有足够酸性的本发明化合物的另一种合适的药学上可接受的盐是:碱金属盐如钠或钾盐,碱土金属盐如钙、镁或锶盐,或铝或锌盐,或衍生自氨或衍生自以下具有1至20个碳原子的有机伯胺、仲胺或叔胺的铵盐:例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-葡糖胺(glucamine)、N,N-二甲基-葡糖胺、N-乙基-葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺(glucosamine)、肌氨酸、丝氨醇、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇,或具有1至20个碳原子的季铵离子的盐,例如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、N-苄基-N,N,N-三甲基铵、胆碱或苯扎氯铵。

[0112] 本领域技术人员还将认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可以通过很多已知方法中的任何一种使所述化合物与合适的无机或有机酸反应来制备。替代地,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐是通过多种已知方法使本发明的化合物与合适的碱反应制备。

[0113] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐,其为单一的盐或任意比例的所述盐的任意混合物形式。

[0114] 在本文中,特别是在用于合成本发明的中间体和实施例的实验部分,当化合物以与相应的碱或酸的盐形式被提及时,由各个制备和/或纯化方法得到的所述盐形式的准确化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0115] 除非另有规定,关于盐的化学名称或结构式的后缀,如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF_3COOH”、“x Na^+”,意指盐形式,所述盐形式的化学计量未明确规定。

[0116] 这类似地适用于这样的情况,其中已经通过所述制备方法和/或纯化方法,获得化学计量组成(如有定义)未知的溶剂合物(如水合物)形式的合成中间体或实施例化合物或其盐。

[0117] 此外,本发明包括本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其为单一的多晶型物或任意比例的多于一种多晶型物的混合物的形式。

[0118] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。本文的术语“前药”是指这样的化合物,其本身可具有生物活性或无活性,但在其在体内的停留时间期间内转化成(例如通过新陈代谢或水解)本发明的化合物。

[0119] 根据第一方面的第二个实施方案,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中:

[0120] R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0121] R^2表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;或

[0122] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环烷基环;

[0123] R^3表示C_3-C_6-环烷基、3至6元杂环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、或杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,或

[0124] R^3表示苯基,其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

[0125] R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基;

[0126] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、苯基、杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-,其中所述3至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次,或

[0127] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3至6元含氮杂环,任选地含有一个额外的选自以下的杂原子或含杂原子的基团:O、NH和S,并且其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0128] R^{7a}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基;

[0129] R^{7b}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基;

[0130] R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-;

[0131] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、5至6元杂环烷基-、5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或杂芳基,其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次;

[0132] R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

[0133] R^{11}表示氢、C_1-C_4-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

[0134] R^{12}表示C_1-C_4-烷基或苯基；

[0135] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0136] 根据第一方面的第三个实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0137] R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

[0138] R^2表示氢或C_1-C_4-烷基；或

[0139] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基或杂环烷基环；

[0140] R^3表示C_3-C_6-环烷基、4至6元杂环烷基、与杂芳基稠合的杂环烷基、或杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，或

[0141] R^3表示苯基，其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘；

[0142] R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基；

[0143] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-，其中所述3至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次，或

[0144] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成5元含氮杂环，其可以任选地被R^9取代一次；

[0145] R^{7a}表示氢、氘或甲基；

[0146] R^{7b}表示氢、氘或甲基；

[0147] R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

[0148] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或杂芳基，其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-卤代烷基或C_1-C_3-烷氧基彼此独立地取代一次或多次；

[0149] R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-；

[0150] R^{11}表示5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-；

[0151] R^{12}表示C_1-C_4-烷基；

[0152] R^{13}表示C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基，其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被甲基或羟基取代；

[0153] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0154] 根据第一方面的第四个实施方案，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中：

[0155] R^1表示氢、甲基或三氟甲基；

[0156] R^2表示氢或甲基；或

[0157] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基环；

[0158] R^3表示环丙基、4至6元杂环烷基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基或杂芳基(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-2-yl)，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，或

[0159] R^3表示苯基，其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次，并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘；

[0160] R^4表示氢、甲基、C_1-卤代烷基或环丙基；

[0161] R^5表示氢；

[0162] R^6表示甲氧基-乙基、5元杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)、杂螺环烷基-甲基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基或5至6元杂芳基-(C_1-C_2-烷基)-，其中所述4至6元杂环烷基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次；

[0163] R^{7a}表示氢、氘或甲基；

[0164] R^{7b}表示氢、氘或甲基；

[0165] R^8表示氟、氯、C_1-C_2-烷基、三氟甲基、C_1-C_3-烷氧基、环丙基、环丙基甲基、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

[0166] R^9表示氟、氯、C_1-C_3-烷基、三氟甲基、环丙基或氧代；

[0167] R^{10}表示C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-；

[0168] R^{11}表示5至6元杂环烷基-甲基；

[0169] R^{12}表示甲基；

[0170] R^{13}表示甲基、甲氧基甲基、乙基-(C=O)-、环丙基或苯基，其中所述环丙基任选地被甲基或羟基取代；

[0171] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

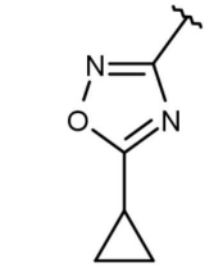
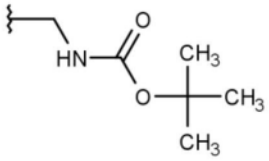
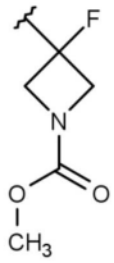
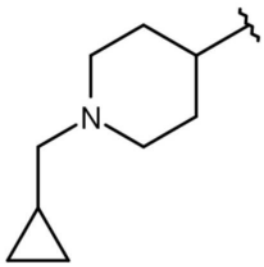
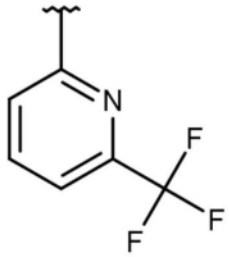
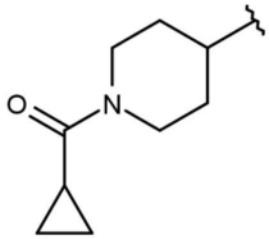
[0172] 根据第一方面的第五个实施方案，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中：

[0173] R^1表示氢或甲基；

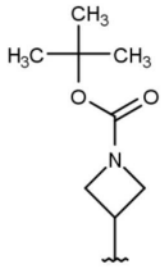
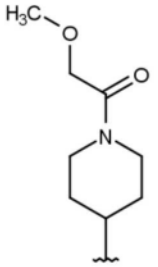
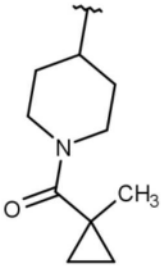
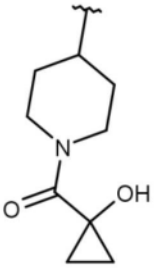
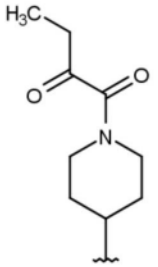
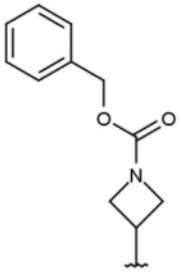
[0174] R^2表示氢或甲基；或

[0175] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基环；

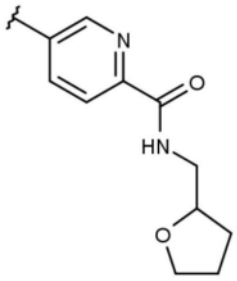
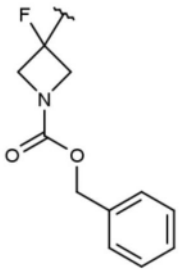
[0176] R^3表示环丙基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基、氧杂环戊烷-2-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、3-氟代氧杂环丁烷-3-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、氧杂环己烷-4-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、6-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、2-甲基吡啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、3-氯吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、1-乙酰基哌啶-4-基、3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基、1-苯甲酰基哌啶-4-基，或选自以下的基团：

[0177]

[0178]

或

或

[0179] R^3表示苯基,并且此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

[0180] R^4表示甲基、二氟甲基、三氟甲基或环丙基;

[0181] R^5表示氢;

[0182] R^6表示(氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,3-噁唑-4-基)甲基、(1,2-噁唑-3-基)甲基、(4-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(嘧啶-2-基)甲基、(吡嗪-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、(4-甲基苯基)甲基、(5-甲基嘧啶-2-基)甲基、(5-甲基吡嗪-2-基)甲基、(5-氯吡嗪-2-基)甲基、(5-

环丙基-吡嗪-2-基)甲基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基、1,3-噁唑-2-基甲基、1,3-噻唑-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、(5-异丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基甲基或2,6-二氧杂螺[3.4]辛烷-7-基甲基;

[0183] R^{7a}表示氢;

[0184] R^{7b}表示氢;

[0185] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0186] 本发明第一方面的其他实施方案:

[0187] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0188] R^1表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0189] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0190] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0191] R^1表示氢、甲基或三氟甲基;

[0192] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0193] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0194] R^1表示氢或C_1-C_4-烷基;

[0195] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0196] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0197] R^1表示氢或C_1-C_3-烷基;

[0198] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0199] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0200] R^1表示氢或甲基;

[0201] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0202] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0203] R^2表示氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0204] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0205] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0206] R^2表示氢或C_1-C_4-烷基;

[0207] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0208] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0209] R^2表示氢或C_1-C_3-烷基；

[0210] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0211] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0212] R^2表示氢或甲基；

[0213] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0214] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0215] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环烷基环；

[0216] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0217] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0218] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基环；

[0219] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0220] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0221] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至5元环烷基环；

[0222] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0223] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0224] R^1和R^2与它们所连接的碳原子一起形成3至4元环烷基环；

[0225] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0226] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0227] R^3表示C_3-C_6-环烷基、3至6元杂环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、或杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次；

[0228] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0229] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0230] R^3表示C_3-C_6-环烷基、4至6元杂环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、或5至6元杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次；

[0231] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0232] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0233] R^3表示C_3-C_6-环烷基、4至6元杂环烷基、与杂芳基稠合的杂环烷基、或5至6元杂芳基，其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次；

[0234] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0235] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0236] R^3表示环丙基、4至6元杂环烷基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基或5至6元杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次;

[0237] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0238] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0239] R^3表示C_3-C_6-环烷基、4至6元杂环烷基、与杂芳基稠合的杂环烷基、或杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次;

[0240] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

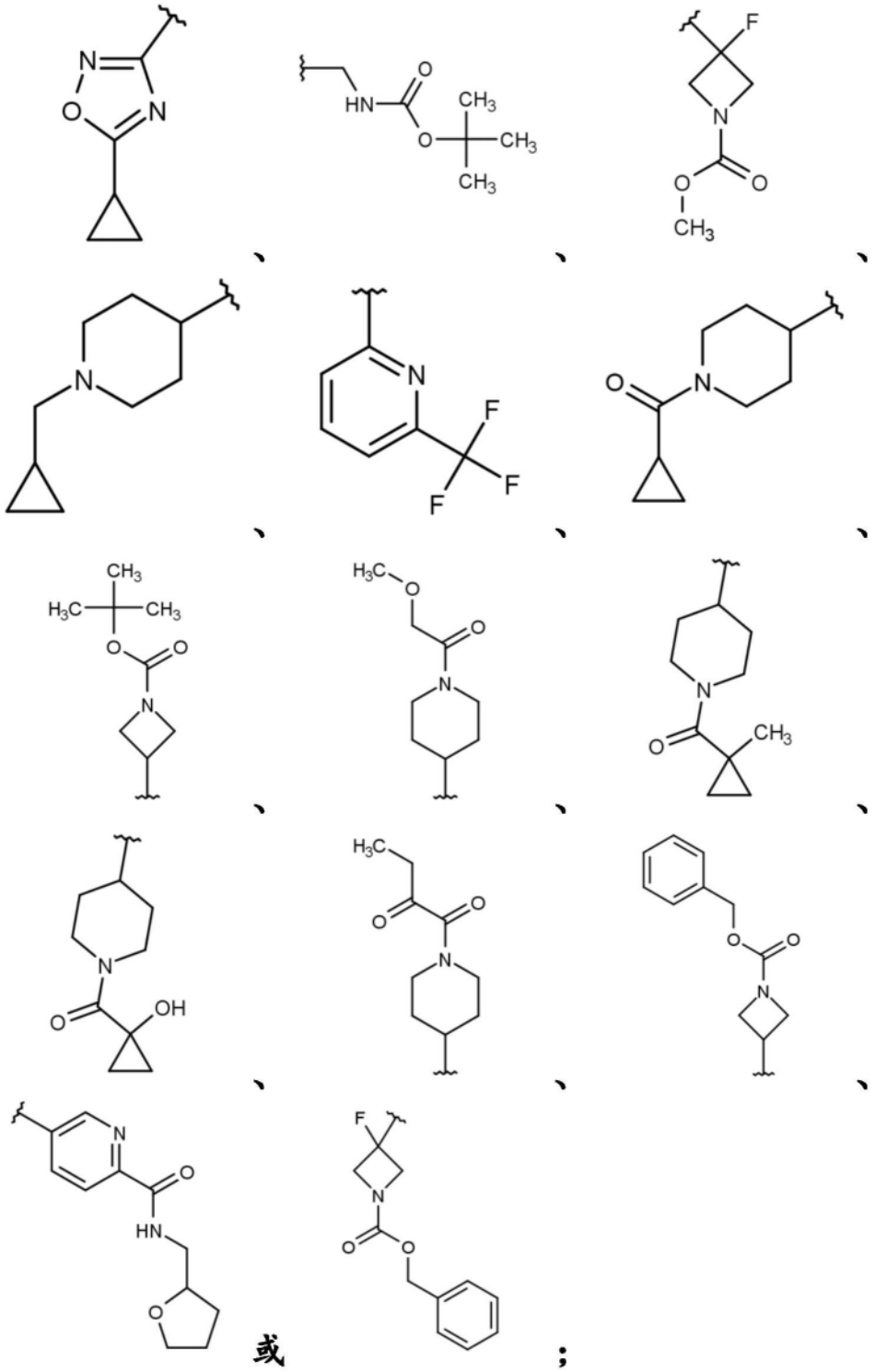
[0241] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0242] R^3表示环丙基、4至6元杂环烷基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基或杂芳基,其中所述基团任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次;

[0243] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0244] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0245] R^3表示环丙基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基、氧杂环戊烷-2-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、3-氟代氧杂环丁烷-3-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、氧杂环已烷-4-基、1,4-二氧杂环已烷-2-基、6-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、2-甲基吡啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、3-氯吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、1-乙酰基哌啶-4-基、3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基、1-苯甲酰基哌啶-4-基,或选自以下的基团:

[0246] 

[0247] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0248] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0249] R^3表示苯基,其任选地被R^8彼此独立地取代一次或多次,此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

[0250] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0251] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0252] R^3表示苯基,其任选地被R^8彼此独立地取代一次或两次,此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

[0253] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0254] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0255] R^3表示苯基,此外R^{7a}和R^{7b}表示氘;

[0256] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0257] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0258] R^4表示氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基;

[0259] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0260] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0261] R^4表示氢、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基;

[0262] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0263] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0264] R^4表示氢、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基或C_3-C_5-环烷基

[0265] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0266] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0267] R^4表示氢、甲基、C_1-卤代烷基或环丙基;

[0268] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0269] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0270] R^4表示氢、甲基、三氟甲基或环丙基;

[0271] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0272] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0273] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-,其中所述3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0274] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0275] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0276] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、3至6元杂环烷基、杂螺环烷基、苯基、杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、杂螺环烷基-(C_1-C_3-

烷基)-、(与杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-,其中所述3至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0277] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0278] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0279] R^5、R^6彼此独立地表示氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、苯基、杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基)-,其中所述3至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0280] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0281] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0282] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3至6元含氮杂环,任选地含有一个额外的选自以下的杂原子或含杂原子的基团:O、NH和S,并且其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0283] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0284] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0285] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成5至6元含氮杂环,任选地含有一个额外的选自以下的杂原子或含杂原子的基团:O、NH和S,并且其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0286] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0287] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0288] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成5至6元含氮杂环,其可以任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0289] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0290] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0291] R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成5元含氮杂环,其被氨基甲基取代;

[0292] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0293] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0294] R^5表示氢;

[0295] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0296] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0297] R^6表示甲氧基-乙基、5元杂芳基、4至5元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)-、杂螺环烷基-甲

基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基或5至6元杂芳基-(C_1-C_2-烷基)-,其中所述4至5元杂环烷基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0298] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0299] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0300] R^6表示(氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,3-噁唑-4-基)甲基、(1,2-噁唑-3-基)甲基、(4-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(嘧啶-2-基)甲基、(吡嗪-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(5-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基、(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、(4-甲基苯基)甲基、(5-甲基嘧啶-2-基)甲基、(5-甲基吡嗪-2-基)甲基、(5-氯吡嗪-2-基)甲基、(5-环丙基-吡嗪-2-基)甲基、2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基、1,3-噁唑-2-基甲基、1,3-噻唑-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、(5-异丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基、5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基甲基或2,6-二氧杂螺[3.4]辛烷-7-基甲基;

[0301] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0302] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0303] R^6表示C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-卤代环烷基、3至6元杂环烷基、苯基、杂芳基、与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基、3至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与苯基或杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或杂芳基-(C_1-C_3-烷基),其中所述3至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0304] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0305] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0306] R^6表示C_1-C_3-烷基、C_2-C_4-羟烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_3-卤代烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5至6元杂芳基、与杂芳基稠合的杂环烷基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、(与杂芳基稠合的杂环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、苯基-(C_1-C_3-烷基)-或5至6元杂芳基-(C_1-C_3-烷基),其中所述4至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地取代一次或多次;

[0307] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0308] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0309] R^6表示C_2-C_4-羟烷基、甲氧基-(C_2-C_4-烷基)-、苯基、5至6元杂芳基、4至6元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)-、(2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基)-甲基、苯基-(C_1-C_2-烷基)-或5至6元杂芳基-甲基,其中所述4至6元杂环烷基、苯基或杂芳基任选地被R^9彼此独立地被取代一次或多次;

[0310] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0311] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0312] R^{7a}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基;

[0313] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0314] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0315] R^{7b}表示氢、氘或C_1-C_4-烷基;

[0316] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0317] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0318] R^{7a}表示氢、氘或甲基;

[0319] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0320] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0321] R^{7b}表示氢、氘或甲基;

[0322] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0323] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0324] R^{7a}表示氢或氘;

[0325] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0326] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0327] R^{7b}表示氢或氘;

[0328] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0329] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0330] R^{7a}表示氢;

[0331] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0332] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0333] R^{7b}表示氢;

[0334] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0335] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0336] R^{8}表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O)-或R^{12}-(SO_2)-;

[0337] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0338] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0339] R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_3-C_6-环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O)-或R^{12}-(SO_2)-；

[0340] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0341] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0342] R^8表示氟、氯、C_1-C_2-烷基、三氟甲基、C_1-C_3-烷氧基、环丙基、环丙基甲基、R^{13}-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

[0343] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0344] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0345] R^8表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O)-或R^{12}-(SO_2)-；

[0346] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0347] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0348] R^8表示卤素、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_3-烷基-(C=O)-、R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O)-或R^{12}-(SO2)-；

[0349] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0350] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0351] R^8表示氟、氯、甲基、三氟甲基、乙氧基、环丙基、甲基-(C=O)-、

[0352] R^{10}-O-(C=O)-、R^{11}-NH-(C=O-)或R^{12}-(SO_2)-；

[0353] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0354] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0355] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、5至6元杂环烷基-、5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或杂芳基，其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次；

[0356] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0357] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0358] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、H_2N-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-、苯基或杂芳基，其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_4-卤代烷基或C_1-C_3-烷氧基彼此独立地取代一次或多次；

[0359] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0360] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，其中：

[0361] R^9表示卤素、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、H_2N-C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-

C_6-环烷基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、5至6元杂环烷基-、5至6元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)、苯基或5至6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基任选地被卤素、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基或C_1-C_3-烷氧基彼此独立地取代一次或多次

[0362] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0363] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0364] R^9表示氟、氰基、C_1-C_3-烷基、三氟甲基、氨基甲基、乙氧基、环丙基、R^{10}-O-(C=O)-、氧代、6元杂环烷基-甲基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述苯基或杂芳基任选地被氯、三氟甲基或甲氧基取代;

[0365] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0366] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0367] R^9表示氟、氯、C_1-C_3-烷基、三氟甲基、环丙基或氧代;

[0368] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0369] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0370] R^{10}表示氢、C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

[0371] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0372] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0373] R^{10}表示C_1-C_4-烷基或苯基-CH_2-;

[0374] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0375] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0376] R^{11}表示氢、C_1-C_4-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

[0377] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0378] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0379] R^{11}表示C_1-C_4-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

[0380] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0381] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0382] R^{11}表示C_1-C_3-烷基或5至6元杂环烷基-(C_1-C_2-烷基)-

[0383] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0384] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0385] R^{11}表示C_1-C_3-烷基或5至6元杂环烷基-甲基

[0386] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0387] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0388] R^{11}表示5至6元杂环烷基-(C_1-C_3-烷基)-;

[0389] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0390] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0391] R^{11}表示5至6元杂环烷基-甲基;

[0392] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0393] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0394] R^{11}表示四氢呋喃-2-基-甲基或1,4-二氧杂环己烷-2-基-甲基;

[0395] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0396] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0397] R^{12}表示C_1-C_4-烷基或苯基;

[0398] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0399] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0400] R^{12}表示C_1-C_3-烷基或苯基;

[0401] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0402] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0403] R^{12}表示C_1-C_4-烷基;

[0404] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0405] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0406] R^{12}表示甲基;

[0407] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0408] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0409] R^{13}表示C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基,其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被C_1-C_4-烷基或羟基取代,并且所述苯基任选地被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_3-卤代烷氧基彼此独立地取代一次或多次;

[0410] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0411] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0412] R^{13}表示C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷基-(C=O)-、C_3-C_6-环烷基或苯基,其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被甲基或羟基取代;

[0413] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合

物。

[0414] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,其中:

[0415] R^{13}表示甲基、甲氧基甲基、乙基-(C=O)-、环丙基或苯基,其中所述环丙基任选地被甲基或羟基取代;

[0416] 以及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐及它们的混合物。

[0417] 在第一方面的另一个特定的实施方案中,本发明在标题"本发明的第一方面的其他实施方案"下涵盖两个或更多个上述实施方案的组合。

[0418] 本发明涵盖上述通式(I)的化合物的本发明任一实施方案或方面的任意子组合。

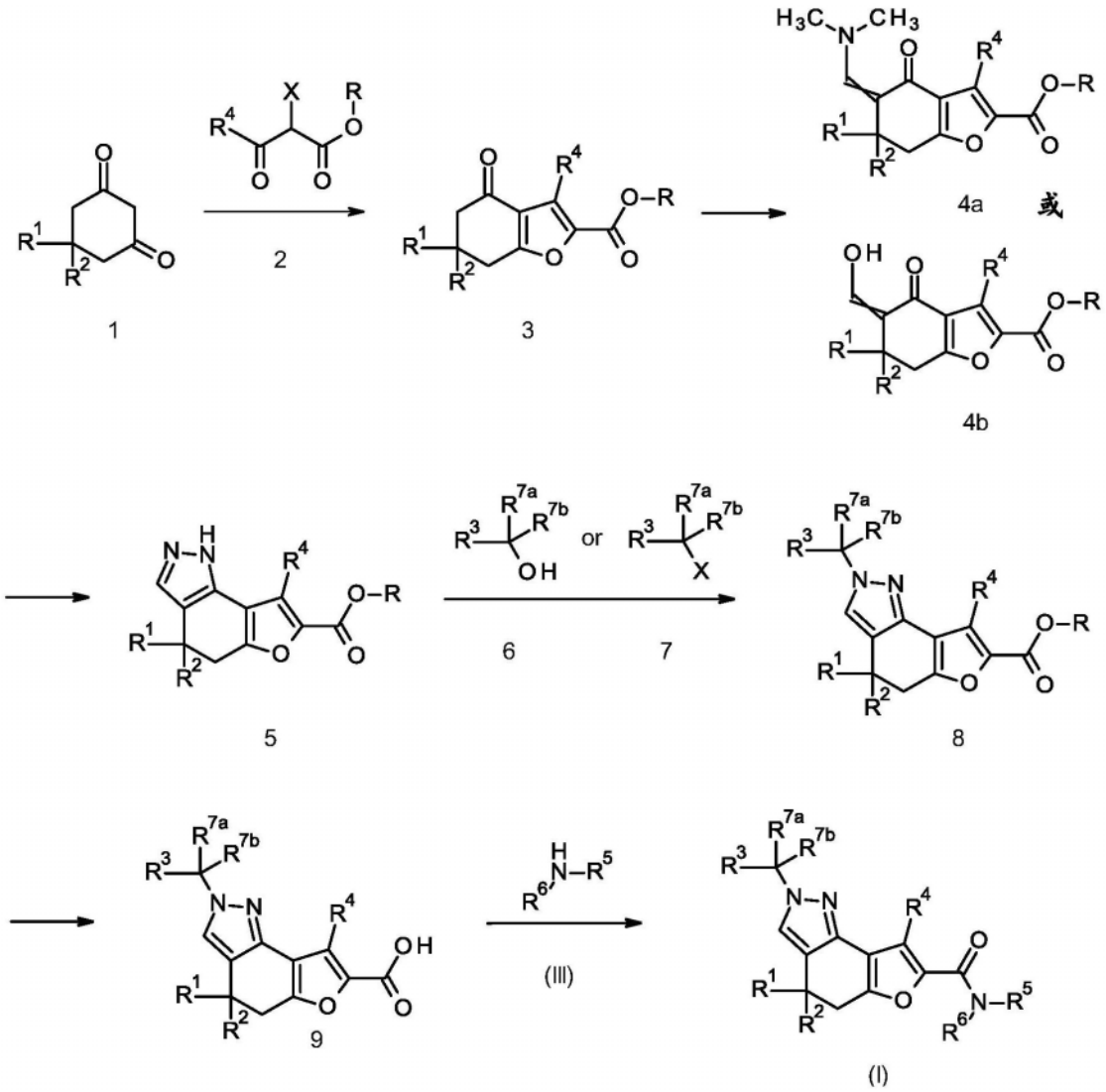
[0419] 本发明涵盖通式(II)的中间体化合物的本发明任一实施方案或方面的任意子组合。

[0420] 本发明涵盖在下文的实施例部分中公开的通式(I)的化合物。

[0421] 本发明通式(I)的化合物可根据以下方案1、2、3和4制备。以下描述的方案和步骤举例说明了本发明通式(I)的化合物的合成路线,并非旨在限制。本领域技术人员清楚,方案1、2、3和4中示例的转化顺序可以以多种方式进行修饰。因此,这些方案中示例的转化顺序并非旨在限制。此外,取代基R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{7a}或R^{7b}中的任一个的相互转化可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修饰可以是例如引入保护基团、裂解保护基团、还原或氧化官能团、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括那些引入允许取代基的进一步相互转化的官能团的转化。合适的保护基团及其引入和裂解是本领域技术人员所熟知的。具体的实施例记载于随后的段落中。

[0422] 制备通式(I)化合物和相应中间体的路线记载于方案1、2、3和4中。

[0423] 方案1

[0424] 

[0425] 方案1:制备通式(I)的化合物的路线,其中X是离去基团,R是甲基、乙基或叔丁基,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}具有与上述针对通式(I)中给出的含义。

[0426] 通式(3)的四氢苯并呋喃可以通过以下方式获得:(1)和(2)的醇醛缩合,然后根据Stetter at al.(Chem.Ber.1960,93,603-607)的方案1中描述的步骤进行分子内环化。化合物(1)和(2)是市售可得的,或者可以根据可从公共领域获得的步骤制备,如本领域技术人员可以理解的。根据所涉及的中心的反应性,可以获得(3)的区域异构体[即在(2)的离去基团被(1)的酸性亚甲基单元亲核置换的情况下,发生在与(2)的酮部分进行分子内缩合之前]。

[0427] 通常,式(1)的1,3-二酮可以与通式(2)的α-羰基酯在存在无机碱(如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钾)的情况下,在质子溶剂(如甲醇、乙醇或水或它们的混合物,优选结合到酯(2)中的醇与水的混合物)中,在0℃和溶剂(混合物)沸点之间的温度下(优选在室温和50℃之)间反应。反应时间在15小时和几天之间变化。通常有必要在0℃和溶剂(混合物)沸点之间的温度下(优选在室温下),用酸如盐酸水溶液(aqueous hydrochloric acid)在pH 1-4下处理1-6小时,将主要形成的环化产物异构化为通式(3)的四氢呋喃。

[0428] 替代地,(1)和(2)可以在存在有机碱(如三乙胺)的情况下,在非质子溶剂(如二氯甲烷、二氯乙烷或四氢呋喃,优选二氯甲烷或二氯乙烷)中,在室温和溶剂沸点之间的温度

下(优选在40-60℃(压力管)下)反应12-72h,然后在0℃和溶剂(混合物)沸点之间的温度下(优选在室温下)用酸(如盐酸水溶液)在pH 1-4下处理3-24小时。

[0429] 替代地,(1)和(2)可在室温和120℃之间(优选80-120℃下)在甲苯中反应12-20小时而无需其他添加剂。

[0430] 通式(4a)的烯胺可以由通式(3)的四氢苯并呋喃在非质子溶剂(如苯、甲苯或二氧杂环己烷,优选甲苯)中,在室温和溶剂沸点之间的温度(优选100-110℃)下,通过用亲电子试剂(如1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂)或1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺,优选1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺)进行的α-甲基化而合成。

[0431] 替代地,通式(3)的四氢苯并呋喃可在存在碱(如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或氢化钠)的情况下,在溶剂(如甲醇、乙醇、甲苯或四氢呋喃或它们的混合物)中,在0℃至溶剂(混合物)沸点之间的温度下(优选在室温至50℃的温度下),用甲酸衍生物(如甲酸乙酯或甲酸甲酯)进行的甲酰化1-18小时,转化为通式(4b)的α-羟基亚甲基酮(α-hydroxymethyleneketones)。

[0432] 通式(5)的呋喃并吲唑可以从通式(4a)的烯胺或通式(4b)的α-羟基亚甲基酮开始,通过使(4a)或(4b)与肼或肼衍生物(如水合肼或肼盐,优选水合肼或二盐酸肼),在极性质子溶剂(如乙醇或水或它们的混合物,优选乙醇/水混合物)中,在室温和溶剂(混合物)沸点之间的温度下(优选在70-80℃下)反应4-18小时而获得。

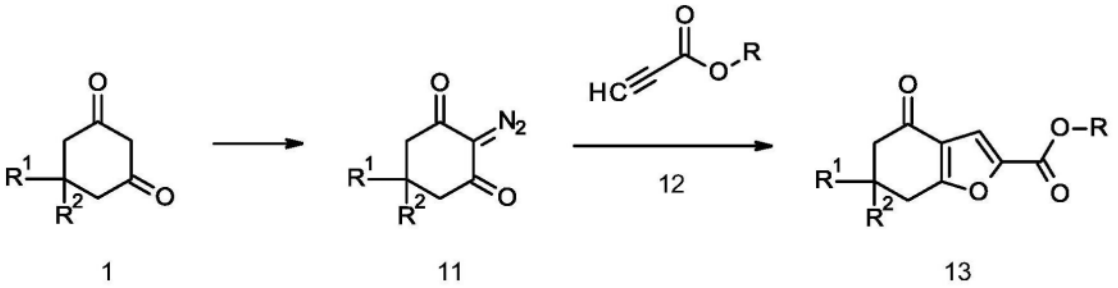
[0433] 通式(8)的2-取代的呋喃并吲唑酯可以在存在活化试剂(如偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)或N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD))和叔膦(如三苯基膦或三正丁基膦,优选TMAD和三正丁基膦的组合)的情况下,在非质子溶剂(如四氢呋喃或甲苯,优选甲苯)中,在室温至溶剂沸点之间的温度下(优选在室温下),通过与通式(6)的醇的光延(Mitsunobu)反应12-48小时而由通式(5)的呋喃并吲唑合成。替代地,通式(8)的2-取代的呋喃并吲唑可以在存在无机碱如碳酸钾的情况下或在存在有机碱(如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺,优选碳酸钾)的情况下,在极性非质子溶剂(如乙腈或乙酸乙酯,优选乙腈)中,在室温和溶剂沸点之间的温度下(优选在60-75℃下),通过与通式(7)的亲电子试剂(如烷基卤化物或烷基甲苯磺酸酯或烷基甲磺酸酯,优选烷基溴化物)的反应而由通式(5)的呋喃并吲唑合成。向混合物中加入催化剂如4-二甲基氨基吡啶(DMAP)可能是有益的。通常,根据所涉及的中心的反应性,在某些情况下也可获得(8)的1-取代的区域异构体。

[0434] 通式(9)的羧酸可以在合适的溶剂(如甲醇、乙醇、四氢呋喃、水或它们的混合物,优选纳入酯(8)中的醇、THF和水的混合物)中,在0℃和溶剂(混合物)沸点之间的温度下(通常在70℃下)通过用无机碱(如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠,优选氢氧化锂)进行皂化4-48小时而由通式(8)的羧酸酯获得。

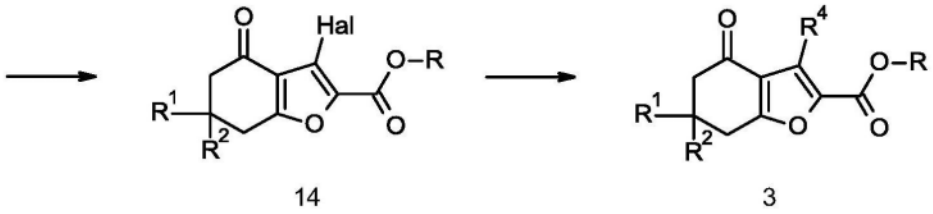
[0435] 通式(I)的呋喃并吲唑可由通式(9)的合适官能化羧酸通过与合适的胺$HN(R^5)(R^6)$(III)反应合成。然而,对于酰胺形成,可以应用本领域技术人员从肽化学知晓的所有方法。通式(9)的酸可以在非质子极性溶剂(如DMF、乙腈或N-甲基吡咯烷-2-酮)中通过活化的酸衍生物与合适的胺反应,所述活化的酸衍生物可通过以下方式获得,例如使用羟基苯并三唑和碳二亚胺如二异丙基碳二亚胺,或者使用预制试剂如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(参见例如Chem.Comm.1994,201-203),或使用活化剂,如二环己基碳二亚胺/N,N-二甲基氨基吡啶或N-乙基-N',N'-二甲基氨基丙基碳二亚胺/N,N-二甲基

氨基吡啶。可能需要添加合适的碱,例如N-甲基吗啉、三乙胺或DIPEA。在某些情况下,活化的酸衍生物可能会在与适当的胺反应之前被分离。酰胺的形成也可以通过酰卤(其可以通过与例如草酰氯、亚磺酰氯或磺酰氯反应而由羧酸形成)、混合酸酐(其可以通过与例如氯甲酸异丁酯反应而由羧酸形成)、咪唑啉(其可以通过与例如羰基二咪唑反应而由羧酸形成)或叠氮化物(其可以通过与例如二苯基磷酰基叠氮化物反应而由羧酸形成)来实现。

[0436] 方案2



[0437]



[0438] 方案2:制备通式(3)的中间体的替代路线,其中Hal是卤素原子,R是甲基、乙基或叔丁基,R^1、R^2和R^4具有与上述通式(I)中相同的含义。

[0439] 方案2中描述了制备通式(3)的四氢苯并呋喃中间体的替代路线。如Synthesis 2011,16,2549-2552或Synlett 2009,18,2943-2944中所述,通式(1)的1,3-二酮可以通过重氮转移被转化为通式(11)的重氮二羰基化合物。

[0440] 通式(13)的双环呋喃酯可以在存在金属催化剂如$Ru(PPh_3)_3Cl_2$的情况下,根据Lee at al.(Eur.J.Org.Chem.2014,3430-3442)描述的方法,由通式(11)的重氮二羰基化合物和通式(12)的末端炔烃通过[3+2]环加成反应合成。

[0441] 通式(14)的卤代呋喃可以通过本领域技术人员已知的任何芳族卤化反应由通式(13)的呋喃获得。例如,通式(13)的化合物可以在极性溶剂(如吡啶或N,N-二甲基甲酰胺,优选吡啶)中,在0℃和溶剂沸点之间的温度下(优选在室温下),与卤代亲电子试剂(如N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)或N-碘代琥珀酰亚胺(NIS),优选NBS)反应。反应时间从2小时到几天不等。

[0442] 通式(3)的四氢苯并呋喃中间体又可以通过Suzuki反应或自由基过程(如应用光催化剂的光诱导反应)由通式(14)的卤代呋喃获得。

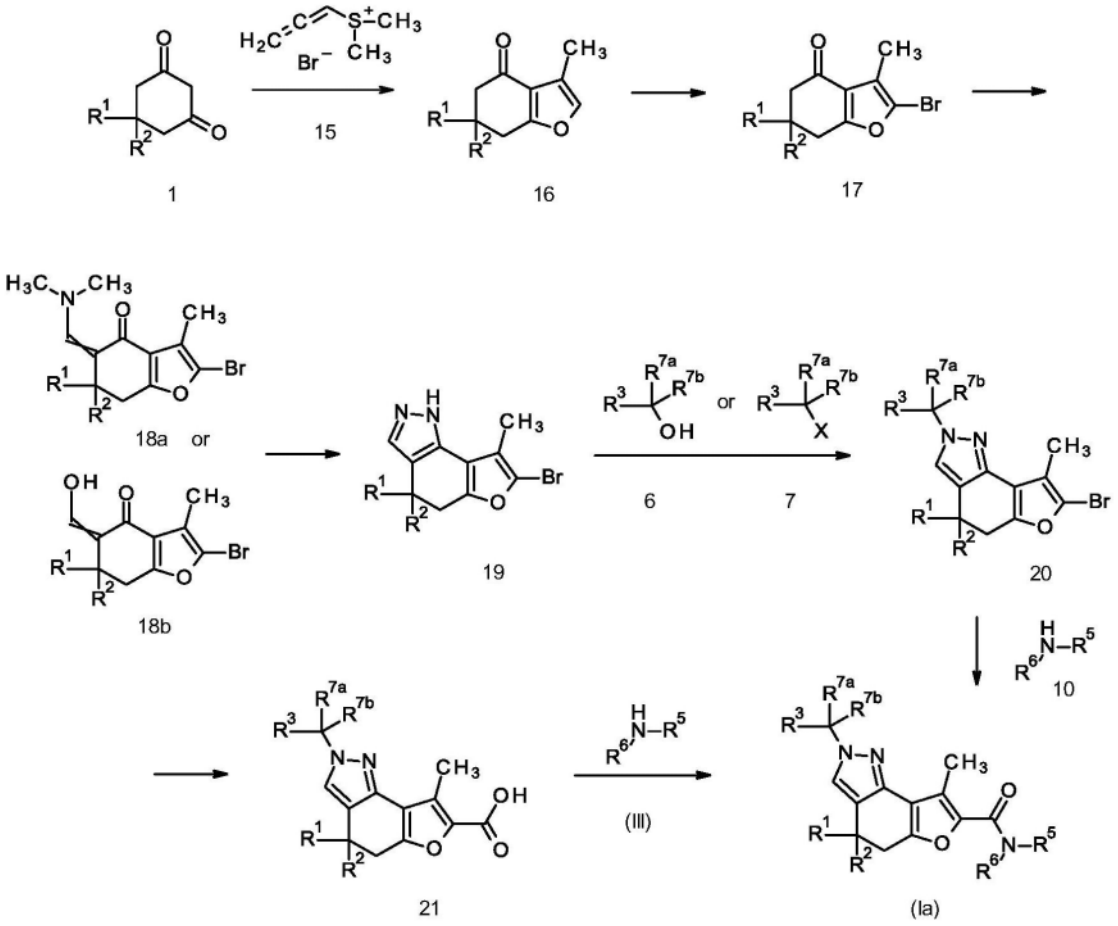
[0443] 方案3中描述了制备通式(Ia)的8-甲基-呋喃并吲哚的替代路线。通式(16)的3-甲基-四氢苯并呋喃可以通过两步法由通式(1)的1,3-二羰基合成,包括(1)的烯醇化物与丙二烯锍盐(allenic sulfonium salt)(15)[通过炔丙基溴与二甲硫醚的反应原位制备]的反应,随后根据Kanematsu et al.(J.Org.Chem.1993,58,3960-3968和Heterocycles 1990,31,6,1003-1006)描述的步骤进行的酸催化异构化为(16)。

[0444] 通式(17)的溴化呋喃可以通过本领域技术人员已知的任何芳族溴化反应由通式(16)的呋喃获得。例如,通式(16)的化合物可以在极性溶剂(如吡啶或N,N-二甲基甲酰胺,优选吡啶)中,在0℃至溶剂沸点之间的温度下(优选在室温下),与溴代亲电子试剂如N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)反应。反应时间从2小时到几天不等。

[0445] 通式(18a)的烯胺和通式(18b)的α-羟基亚甲基酮可以根据方案1中所述用于(4a)和(4b)的方法从通式(17)的化合物开始合成。

[0446] 通式(19)的8-甲基-呋喃并吲哚可以通过与肼衍生物反应而由(18a)或(18b)获得,如方案1中(5)的合成中所述。

[0447] 方案3

[0448] 

[0449] 方案3:制备通式(Ia)的化合物的替代路线,其中R^4=CH_3,R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}具有与上述通式(I)中相同的含义。

[0450] 通式(20)的2-取代的呋喃并吲哚可由通式(19)的化合物和醇(6)或亲电试剂(7)合成,如方案1中由(5)合成(8)中所述。

[0451] 通式(21)的羧酸可以通过羰基化反应由溴-呋喃并吲哚(20)来获得。通式(20)的溴化物可以在存在一氧化碳源(如六羰基钼)的情况下或在1至20巴(高压釜)压力的一氧化碳气氛下(优选在15巴(高压釜)的一氧化碳气氛下),在存在合适的钯催化剂(如乙酸钯或双(三苯基膦)二氯化钯(II),优选乙酸钯)的情况下,在存在配体(如1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)和合适的碱(如乙酸钾)的情况下,在极性溶剂如二甲基亚砜中,在室温至180℃之间的温度下(优选100℃)反应12-24h。

[0452] 通式(Ia)的8-甲基-呋喃并吲唑可通过与合适的胺HN(R^5)(R^6)(III)的酰胺偶联反应由通式(21)的合适官能化羧酸来合成,如方案1中由(9)合成通式(I)的呋喃并吲唑中所述。

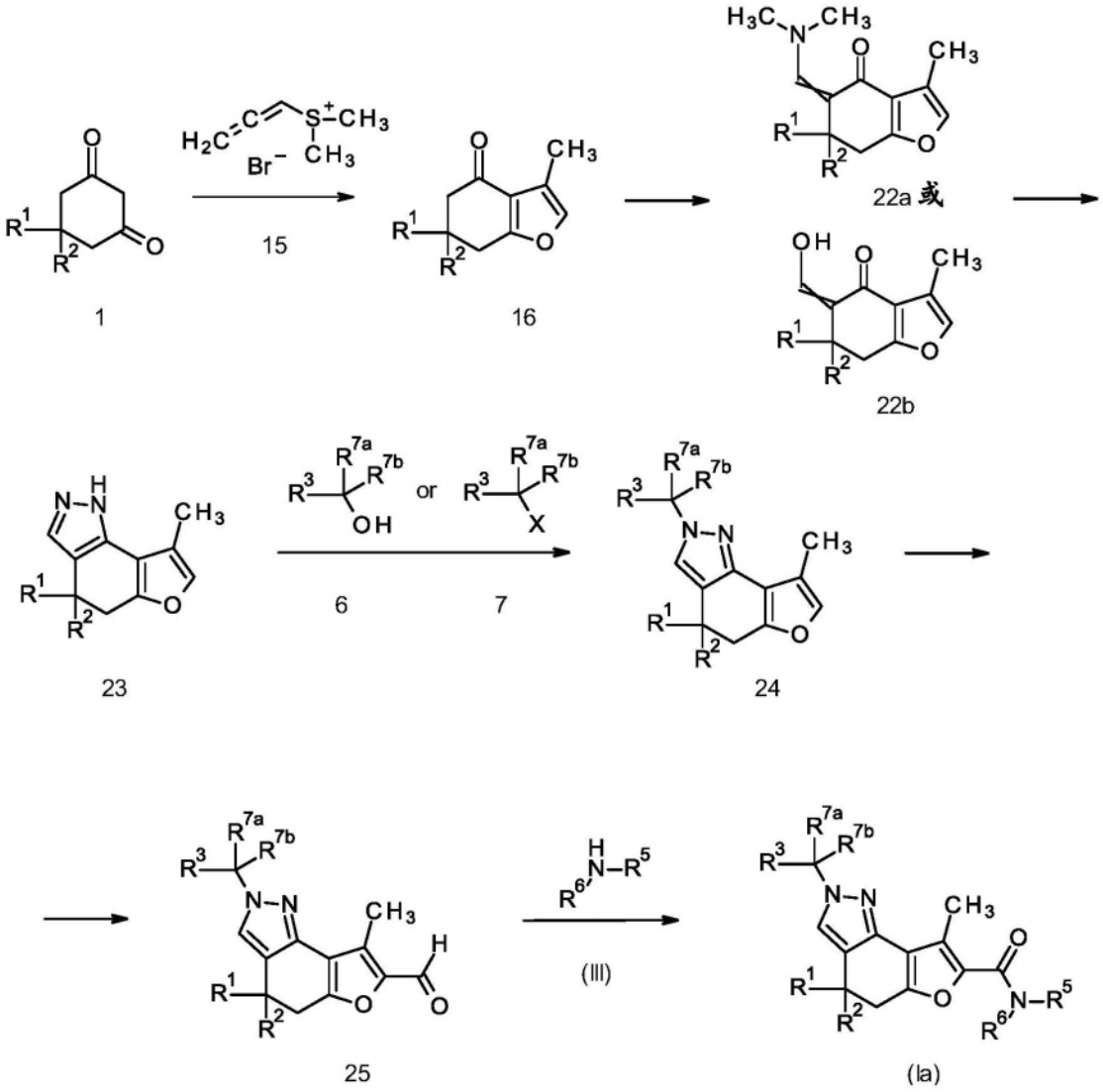
[0453] 替代地,通式(Ia)的8-甲基-呋喃并吲唑可以由通式(20)的芳基溴化物在钯催化的羰基化条件下,通过与合适的胺HN(R^5)(R^6)(III)反应直接合成。对于这种羰基化,可以应用本领域技术人员已知的所有方法。式(20)的溴化物可以在存在一氧化碳源(如六羰基钼)的情况下或在1至20巴(高压釜)压力的一氧化碳气氛下,在存在钯催化剂如乙酸钯(II)和碱如碳酸钠的情况下,在极性非质子溶剂如二氧杂环己烷中,在室温和溶剂沸点之间的温度下(优选在110-140℃(压力管)下),与合适的胺(III)反应。可能需要向混合物中添加配体,如四氟硼酸三叔丁基鏻。

[0454] 方案4中描述了通式(Ia)的8-甲基-呋喃并吲唑的替代方法。通式(24)的8-甲基-呋喃并吲唑可根据方案1和方案3中所述的相应步骤由通式(1)的1,3-二羰基化合物在四个步骤中经由(16)和(22a)或(22b)和(23)得到。

[0455] 通式(24)的化合物又可以通过本领域技术人员已知的所有甲酰化方法被甲酰化,得到通式(25)的醛。通式(24)的呋喃可以在Vilsmeier-Haack条件下与N,N-二甲基甲酰胺和磷酰氯的混合物,在0℃和室温之间的温度下反应1-18小时。

[0456] 可以通过类似于Synthesis 2003,7,1055-1064中所述的步骤,由通式(24)的醛直接获得通式(Ia)的甲酰胺。通式(24)的醛可以在存在氰化物盐如氰化钠或氰化钾的情况下,在存在氧化剂如二氧化锰(IV)的情况下,在溶剂(如四氢呋喃、二氯甲烷或二甲基亚砜,优选四氢呋喃)中,在0℃和溶剂沸点之间的温度下(优选在室温下),与合适的胺(III)反应24-96小时。

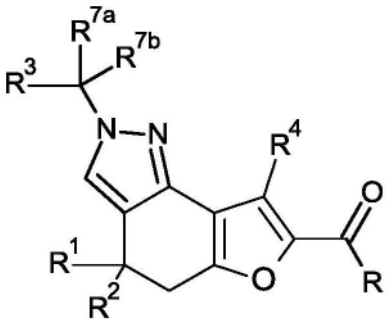
[0457] 方案4

[0458] 

[0459] 方案4:制备通式(Ia)的化合物的替代路线,其中R^4=CH_3,R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}具有与上述通式(I)中相同的含义。

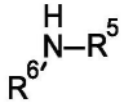
[0460] 特定实施例记载于实验部分中。

[0461] 根据第二方面,本发明涉及制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括允许通式(II)的中间体化合物与通式(III)的化合物反应的步骤:

[0462] 

(II),

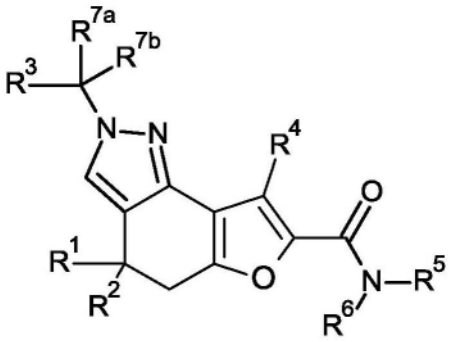
[0463] 其中R是H或OH或OMe或OEt,R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}如上文所定义的通式(I)的化合物所定义,

[0464] 

(III),

[0465] 其中R^5和R^6如上文所定义的通式(I)的化合物所定义,

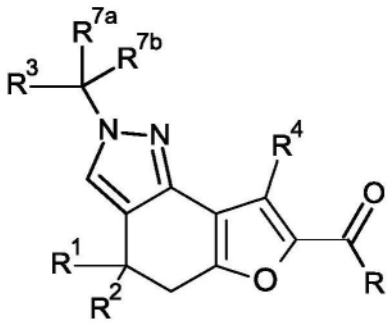
[0466] 从而得到通式(I)的化合物:

[0467] 

(I),

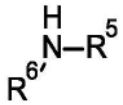
[0468] 其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}如上文所定义。

[0469] 根据第三方面,本发明涉及制备如上文所定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括允许通式(II)的中间体化合物与通式(III)的化合物反应的步骤:

[0470] 

(II),

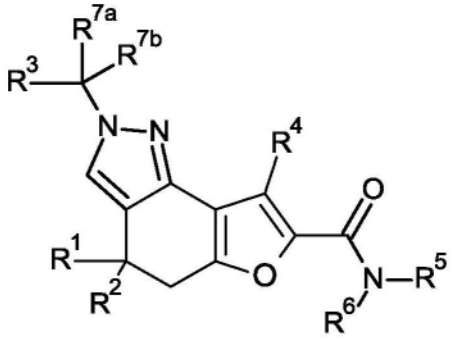
[0471] 其中R是H、OH、OMe或OEt,R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}如上文所定义的通式(I)的化合物所定义,

[0472] 

(III),

[0473] 其中R^5和R^6如上文所定义的通式(I)的化合物所定义,

[0474] 从而得到通式(I)的化合物:

[0475] 

(I),

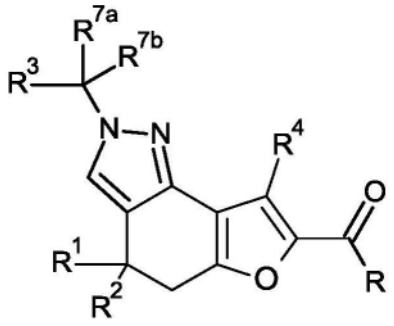
[0476] 其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^{7a}和R^{7b}如上文所定义，

[0477] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物。

[0478] 本发明涉及制备通式(I)的本发明化合物的方法，所述方法包括本文实验部分所述的步骤。

[0479] 根据第四方面，本发明涉及可用于制备上述通式(I)的化合物的中间体化合物。

[0480] 特别地，本发明涉及通式(II)的中间体化合物：

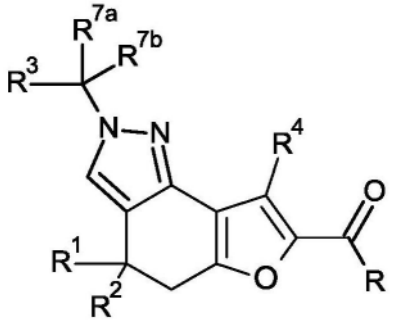
[0481] 

(II),

[0482] 其中R是H或OH或OMe或OEt，R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}如上述通式(I)的化合物中所定义。

[0483] 根据第五方面，本发明涉及所述中间体化合物用于制备如上文所定义的通式(I)的化合物的用途。

[0484] 特别地，本发明涉及通式(II)的中间体化合物的用途：

[0485] 

(II),

[0486] 其中R是H或OH或OMe或OEt，R^1、R^2、R^3、R^4、R^{7a}和R^{7b}如上述通式(I)的化合物所定义，

用于制备如上述所定义的通式(I)的化合物。

[0487] 本发明涉及下文实施例部分中公开的中间体化合物。

[0488] 本发明涉及在上述通式(II)的中间体化合物的本发明任何实施方案或方面中的任何子组合。

[0489] 本发明通式(I)的化合物可通过本领域技术人员已知的任何方法转化为本文所述的任何盐,优选药学上可接受的盐。类似地,本发明通式(I)的化合物的任何盐可通过本领域技术人员已知的任何方法转化为游离化合物。

[0490] 本发明通式(I)的化合物表现出无法预测的有价值的药理作用谱。预料不到地发现本发明的化合物是有效的GPR84的拮抗剂,因此所述化合物有可能用于治疗或预防疾病,特别是人和动物的自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病,肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0491] 本发明的化合物可用于抑制、拮抗、阻断、减少、降低GPR84信号转导、活性和细胞功能。该方法包括给予有需要的哺乳动物(包括人)一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯;其对治疗该病症是有效的。

[0492] 特别是人和动物的自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病,肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0493] 本发明还提供了治疗PCOS和症状的方法。

[0494] 这些病症已在人类中得到很好的表征,但在其他哺乳动物中也以类似的病因学存在,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[0495] 在本文中使用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是常规使用的,例如,为了对抗、减轻、减少、缓解、改善疾病或病症(例如PCOS或IPF)的状况而对受试者的管理(management)或护理。

[0496] 本发明的化合物可特别用于治疗和预防,即预防和治疗人和动物的自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病,肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0497] 根据另一方面,本发明涉及如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物,其用于治疗或预防疾病,特别是人和动物的自身免疫性疾病如多发性硬化、银屑病、银屑病关

节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0498] 本发明化合物的药物活性可以用它们作为GPR84拮抗剂的活性来解释。

[0499] 根据另一方面，本发明涉及如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐(特别是其药学上可接受的盐)，或它们的混合物用于治疗或预防疾病的用途，特别是人和动物的自身免疫性疾病，如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0500] 根据另一方面，本发明涉及上述式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐(特别是其药学上可接受的盐)，或它们的混合物用于预防或治疗疾病的用途，特别是人和动物的自身免疫性疾病，如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0501] 根据另一方面，本发明涉及如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐(特别是其药学上可接受的盐)，或它们的混合物在治疗或预防疾病，特别是人和动物的自身免疫性疾病，如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症的方法中的用途。

[0502] 根据另一方面，本发明涉及如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐(特别是其药学上可接受的盐)，或它们的混合物用于制备用于预防或治疗疾病的药物组合物(优选药物)的用途，特别是人和动物的自身免疫性疾病，例如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎，炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病，肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0503] 根据另一方面，本发明涉及使用有效量的如上所述的通式(I)的化合物或其立体

异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物治疗或预防疾病的方法,特别是人和动物的自身免疫性疾病,如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、原发性和继发性自身免疫性葡萄膜炎,炎性病症如子宫内膜异位症、炎性眼病、炎性肾病、炎性肝病如非酒精性、酒精性和中毒性脂肪肝病,肺病如哮喘、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及代谢性病症和代谢性内分泌病症如代谢综合征、胰岛素抵抗、I型和II型糖尿病以及多囊卵巢综合征(PCOS)病症、神经性和炎性疼痛病症。

[0504] 根据另一方面,本发明涉及药物组合物,特别是药物,其包含如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、盐(特别是其药学上可接受的盐)或它们的混合物,以及一种或多种赋形剂,特别是一种或多种药学上可接受的赋形剂。可以使用用于制备适当剂型的这类药物组合物的常规步骤。

[0505] 本发明还涉及药物组合物,特别是药物,其包含至少一种本发明的化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及它们用于上述目的用途。

[0506] 本发明的化合物可能具有全身和/或局部活性。为此,它们可以以合适的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、阴道、皮肤、经皮、结膜、耳途径或作为植入物或支架。

[0507] 对于这些给药途径,本发明化合物可以以合适的给药形式给药。

[0508] 对于口服给药,可以将本发明的化合物配制成本领域已知的快速和/或以改进的方式递送本发明化合物的剂型,例如片剂(未包衣或包衣的片剂,例如具有延迟溶解或不溶的肠溶或控释包衣的片剂)、口腔崩解片剂、膜/薄片、膜/冻干物、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬浮剂、气雾剂或溶液。可以将结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明化合物掺入所述剂型中。

[0509] 肠胃外给药可以通过避免吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰内)或包括吸收(例如肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)来实现。适合肠胃外给药的给药形式尤其是溶液、悬浮剂、乳剂、冻干物或无菌粉末形式的注射和输注制剂。

[0510] 适用于其他给药途径的实例是用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入器、雾化器]、滴鼻剂、鼻溶液、鼻喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂/膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼剂、眼膏、洗眼剂、眼插入剂、滴耳剂、耳喷雾剂、耳粉、洗耳液、耳塞(ear tampons);阴道胶囊、水性悬剂(洗剂、振荡合剂(mixturae agitandae))、亲脂性悬剂、乳剂、软膏、霜剂、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳、糊剂、泡沫剂、撒粉剂、植入物或支架。

[0511] 可将本发明的化合物以所述的给药形式引入。这可以本身已知的方式通过与药学上合适的赋形剂混合来实现。药物上合适的赋形剂尤其包括,

[0512] • 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如**Avicel®**)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如Di-**Cafos®**)),

[0513] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇),

[0514] • 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪),

[0515] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡),

[0516] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如**Lanette®**)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如**Span®**)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如**Tween®**)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如**Cremophor®**)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(例如**Pluronic®**),

[0517] • 缓冲剂、酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺),

[0518] • 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠),

[0519] • 吸附剂(例如高度分散的二氧化硅),

[0520] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸(例如**Carbopol®**);海藻酸盐、明胶),

[0521] • 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠(例如**Explotab®**)、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如**AcDiSol®**)),

[0522] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如**Aerosil®**)),

[0523] • 包衣材料(例如糖、虫胶)和用于快速溶解或以改性的方式溶解的膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(例如,例如,**Kollidon®**)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯例如**Eudragit®**)),

[0524] • 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素),

[0525] • 合成聚合物(例如聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如**Eudragit®**)、聚乙烯吡咯烷酮(例如**Kollidon®**)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物),

[0526] • 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酰酯、邻苯二甲酸二丁酯),

[0527] • 渗透增强剂,

[0528] • 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯),

[0529] • 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、乙酸氯己定、苯甲酸钠),

[0530] • 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛),

[0531] • 调味剂、甜味剂、味道和/或气味掩蔽剂。

[0532] 本发明还涉及药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及它们根据本发明的用途。

[0533] 实验部分

[0534] NMR峰形式如其在谱中出现时所述,未考虑可能的较高阶效应。

[0535] 所选化合物的^{1}H-NMR数据以^{1}H-NMP峰列表的形式列出。其中,对于每个信号峰,给出以ppm计的δ值,然后在圆括号中报告信号强度。不同峰的δ值-信号强度对用逗号分隔。因此,峰列表由以下一般形式描述:δ_1(强度$_1$),δ_2(强度$_2$),……,δ_i(强度$_i$),……,δ_n(强度$_n$)。

[0536] 尖峰信号的强度与打印的NMR谱中信号的高度(以cm计)相关。与其他信号相比,该数据可与信号强度的真实比例相关联。对于宽峰信号,与谱中显示的最强信号相比,示出了一个以上的峰或信号的中间部分及其相对强度。^{1}H-NMR峰列表与经典的^{1}H-NMR读数相似,因此通常含有经典NMR解释中列出的所有峰。此外,与常规^{1}H-NMR打印输出相似,峰列表可以显示溶剂信号、特定目标化合物的立体异构体衍生的信号、杂质峰、^{13}C卫星峰和/或旋转边带。与目标化合物(例如具有>90%的纯度)的峰相比,立体异构体的峰和/或杂质的峰通常显示较低的强度。对于特定生产方法来说,此类立体异构体和/或杂质可以是典型的,因此根据“副产品指纹”,它们的峰可有助于识别生产方法的再现性。如果需要的话,可以通过已知方法(MestReC、ACD模拟或使用经验评估的预期值)计算目标化合物的峰的专家可以任选地使用额外的强度过滤器分离出目标化合物的峰。这种操作类似于常规1H-NMR说明中的峰拾取。有关以峰列表形式报告NMR数据的详细说明,请参见出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”(参见http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures,Research Disclosure Database Number 605005,2014,01 Aug 2014)。在峰拾取程序中,如Research Disclosure Database Number 605005中所述,参数“最小高度”可在1%至4%之间调整。然而,根据所测量的化合物的化学结构和/或浓度,设置参数“最小高度”<1%可能是合理的。

[0537] 使用ACD/Lab的ACD/Name软件生成化学名称。在某些情况下,使用市售可得的试剂的普遍接受的名称代替ACD/Name生成的名称。

[0538] 下表1列出了本段和实施例部分中使用的缩写,条件是它们没有在正文中解释。其他缩写具有本领域技术人员惯用的含义。

[0539] 下表列出了本文使用的缩写。

[0540] 表1:缩写

[0541] 缩写意义

[0542]

缩写	含义
br.	NMR 中的宽峰信号
br. s.	宽单峰
CDI	二-1*H*-咪唑-1-基甲酮
conc.	浓缩的
CPME	环戊基甲基醚
d	双峰
dd	双二重峰
ddd	双二重峰的双峰
dt	三重峰的双峰
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	*N*,*N*-二异丙基乙胺
DMAP	*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EDC	*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N*'-乙基碳二亚胺盐酸盐
ESI	电喷雾离子化
ESIpos	阳性电喷雾离子化
ESIneg	阴性电喷雾离子化
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	当量
GP	通用程序
h	小时
HATU	*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HCOOH	甲酸
HPLC, LC	高效液相色谱
LC-MS / LCMS	液相色谱质谱

[0543]

缩写	含义
m	多重峰
min	分钟
MS	质谱
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NMR	核磁共振
q	四重峰
quint	五重峰
R_t	保留时间
rt	室温
s	单峰
sept	七重峰
t	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMAD	*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基偶氮二甲酰胺
UPLC	超高效液相色谱
UPLC-MS	超高效液相色谱质谱

[0544] 本申请中描述的本发明的各个方面是通过以下实施例进行举例说明,这些实施例并不意味着以任何方式限制本发明。

[0545] 本文描述的实施例测试实验用于举例说明本发明,并且本发明不限于给出的实施例。

[0546] 实验部分-通用部分

[0547] 在实验部分中没有描述其合成的所有试剂都是市售可得的,或为已知化合物,或可由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[0548] 根据本发明的方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员熟知的,并且可存在数种纯化同一化合物的方法。在某些情况下,可无需进行纯化。在某些情况下,可通过结晶来纯化化合物。在某些情况下,可使用合适的溶剂将杂质搅拌出来。在某些情况下,可通过色谱法(尤其是快速柱色谱法)纯化化合物,例如使用预填充的硅胶小柱,例如Biotage SNAP小柱KP-Sil®或KP-NH®,并结合Biotage自动纯化仪系统(SP4®或Isolera Four®)和洗脱剂(如己烷/乙酸乙酯梯度或DCM/甲醇梯度)。在某些情况下,可通过制备型HPLC纯化化合物,例如使用配备二极管阵列检测器和/或在线电喷雾离子化质谱仪的Waters自动纯化仪,并结合合适的预填充反相柱和洗脱剂(如水和乙腈梯度,其

可含有添加剂如三氟乙酸、甲酸或氨水)。

[0549] 在某些情况下,如上所述的纯化方法可以提供盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的那些本发明的化合物,例如,在具有足够碱性的本发明化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或在具有足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或者在随后的生物测定中以盐的形式使用。应当理解,如在本文中分离和描述的本发明化合物的特定形式(例如盐、游离碱等)并不必然是可将所述化合物应用于生物测定以定量特定的生物活性的唯一形式。

[0550] UPLC-MS标准程序

[0551] 如以下所述进行分析性UPLC-MS。除非指明负模式(ESI-),否则通过正模式电喷雾离子化报告质量(m/z)。在大多数情况下,使用方法1。如果不是,则指明。

[0552] 方法1:

[0553] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60℃;注射:2μL;DAD扫描:210-400nm;ELSD。

[0554] 方法2:

[0555] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60℃;注射:2μL;DAD扫描:210-400nm。

[0556] LC-MS标准程序

[0557] 方法A:

[0558] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0559] 方法B:5-95AB,Shimadzu

[0560] 仪器:SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad;柱:Chromolith@Flash RP-18E 25-2MM;洗脱剂A:水+0.0375体积%三氟乙酸,洗脱剂B:乙腈+0.01875体积%三氟乙酸;梯度:0-0.8min,5-95%B,0.8-1.2min 95%B;流速:1.5mL/min;温度:50℃;PDA:220nm&254nm。

[0561] 方法C:5-95AB,Agilent

[0562] 仪器:Agilent 1100\G1956A SingleQuad;柱:Kinetex@5μm EVO C18 30*2.1mm;洗脱剂A:水+0.0375体积%三氟乙酸,洗脱剂B:乙腈+0.01875体积%三氟乙酸;梯度:0-0.8min 5-95%B,0.8-1.2min 95%B;流速:1.5mL/min;温度:50℃;PDA:220nm&254nm。

[0563] 方法D:5-95CD,Shimadzu

[0564] 仪器:SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad;柱:Kinetex EVO C18 2.1*30mm,5μm;洗脱剂A:水+0.025体积%氢氧化铵,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-0.8min,5-95%B,0.8-1.2min 95%B;流速:1.5mL/min;温度:40℃;PDA:220nm&254nm。

[0565] 方法E:5-95CD,Shimadzu

[0566] 仪器:SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad;柱:Kinetex EVO C18 2.1*30mm,5μm;洗脱剂A:水+0.025体积%氢氧化铵,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-0.8min,5-95%B,0.8-1.2min,

95%B;流速1.5ml/min;温度:40℃;PDA:220nm&254nm。

[0567] 对映异构体的分析表征是通过分析手性HPLC进行。在单个实施例的描述中,是指所应用的HPLC程序。

[0568] 纯化方法:

[0569] Biotage Isolera™色谱系统(http://www.biotage.com/product-area/flash-purification),使用预装硅胶和预装改性硅胶盒。

[0570] 制备型HPLC,方法A:仪器:泵:Labomatic HD-5000或HD-3000,head HDK 280,低压梯度模块ND-B 1000;手动注射阀:Rheodyne 3725i038;检测器:Knauer Azura UVD 2.15;收集器:Labomatic Labocol Vario-4000;柱:Chromatorex RP C-18 10μm,125x30mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨(32%),洗脱剂B:乙腈;

[0571] 梯度A:0-15min 1-25%B;流速:60ml/min;

[0572] 梯度B:0-15min 10-50%B;流速:60ml/min;

[0573] 梯度C:0-15min 15-55%B;流速:60ml/min;

[0574] 梯度D:0-15min 30-70%B;流速:60ml/min;

[0575] 梯度E:0-15min 40-80%B;流速:60ml/min;

[0576] 梯度F:0-15min 65-100%B;流速:60ml/min;

[0577] 温度:25℃;溶液:最大250mg/2ml二甲基亚砜;注射:1x2ml;检测:UV 254nm;软件:SCPA PrepCon5。

[0578] 制备型HPLC,方法B:仪器:泵:Labomatic HD-5000或HD-3000,head HDK 280,低压梯度模块ND-B 1000;手动注射阀:Rheodyne 3725i038;检测器:Knauer Azura UVD 2.15;收集器:Labomatic Labocol Vario-4000;柱:Chromatorex RP C-18 10μm,125x30mm;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;

[0579] 梯度A:0-15min 1-25%B;流速:60ml/min;

[0580] 梯度B:0-15min 10-50%B;流速:60ml/min;

[0581] 梯度C:0-15min 15-55%B;流速:60ml/min;

[0582] 梯度D:0-15min 30-70%B;流速:60ml/min;

[0583] 梯度E:0-15min 40-80%B;流速:60ml/min;

[0584] 梯度F:0-15min 65-100%B;流速:60ml/min;

[0585] 温度:25℃;溶液:最大250mg/2ml二甲基亚砜;注射:1x 2ml;检测:UV 254nm;软件:SCPA PrepCon5。

[0586] 实验部分-通用程序

[0587] 通用程序A(GP A):

[0588] α-甲酰化反应(3→4a/b,方案1或17→18a/b,方案3或16→22a/b,方案4)

[0589] (条件A:烯胺形成);类似于H.Bredereck et al.,Liebigs Ann.Chem.1980,3,344-357和WO2010/078427,第222页。

[0590] 在r.t.下,向相应的酮(1eq.)于甲苯中的溶液中加入1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2-5eq.)或1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(1.2-5eq.),并将反应混合物在100-120℃下搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(过夜或最多6天)。反应混合物减压浓缩并用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[0591] α-甲酰化反应(3→4a/b,方案1或17→18a/b,方案3或16→22a/b,方案4)

[0592] (条件B:烯醇形成);类似于M.L.Hammond et al.,J.Med.Chem.1989,32,1006-1020和D.J.Goldsmith et al.,J.Org.Chem.1980,45,3989-3993和G.Grandolini et al.,Gazzetta Chimica Italiana 1976,106,1083-1094。

[0593] 在0℃下,向甲酸乙酯(CAS号[109-94-4];2.0-6.0eq.)于甲苯中的溶液中加入氢化钠(3.0eq.,60%纯度)。在搅拌0.5小时后,将相应酮(1.0eq.)于甲苯中的溶液加入到上述混合物中。将反应混合物在室温或45℃下搅拌,直至TLC和/或LCMS指示原料已完全消耗(通常为2小时或最多过夜)。用2N盐酸水溶液淬灭反应混合物,分离各相。水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所获得的粗目标产物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[0594] 通用程序B(GP B):

[0595] 呋喃并吲唑形成(4a/b→5,方案1或18a/b→19,方案3或22a/b→23,方案4);类似于G.Grandolini et al.,Gazzetta Chimica Italiana 1976,106,1083-1094和W.A.Remers et al.,J.Heterocycl.Chem.1975,12,421-422。

[0596] 在室温下,向相应烯胺或烯醇(1.0eq.)于乙醇中的溶液中加入水合肼1:1(CAS号[7803-57-8];5.0eq.)或二盐酸肼(CAS号[5341-61-7];2.0eq.)于水或乙醇中的溶液。在60-70℃下搅拌反应混合物,直至TLC和/或LCMS指示原料已完全消耗(通常为2小时或最多过夜)。在0℃下用次氯酸钠淬灭后,将两相混合物减压浓缩。残余物直接进行柱色谱(SiO_2),或在水和乙酸乙酯之间分配。水层用乙酸乙酯萃取,合并的有机层用盐水洗涤,过滤并减压浓缩,得到粗题述化合物,其在适当情况下通过柱色谱法(SiO_2)纯化。

[0597] 通用程序C(GP C):

[0598] 呋喃并吲唑烷基化(5→8,方案1或19→20,方案3或23→24,方案4)

[0599] (条件A:光延反应;类似于D.L.Selwood et al.,J.Med.Chem.2009,52,2694-2707)

[0600] 在rt下,向相应的呋喃并吲唑(1.0eq.)和乙醇(1-2eq.)于甲苯中的溶液中加入三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.5-3eq.)和N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD,CAS号[10465-78-8];1.5-3eq.),并将反应混合物在rt下搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。用水稀释反应混合物,分离各相。水相用二氯甲烷萃取(两至三次),合并的有机相用$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将获得的粗材料进行柱色谱(SiO_2),得到所需的烷基化产物。通常,获得2-取代的吲唑作为主要产物。

[0601] 呋喃并吲唑烷基化(5→8,方案1或19→20,方案3或23→24,方案4)

[0602] (条件B:与烷基(伪)卤化物的反应)

[0603] 在rt下,将相应的呋喃并吲唑(1.0eq.)和烷基(伪)卤化物(1.5-3eq.)于乙腈或乙酸乙酯中的溶液用碳酸钾(5-15eq.)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(DMAP,CAS号[1122-58-3];2.5mol%)处理。在60-70℃下搅拌反应混合物,直至TLC和/或LCMS显示原料已完全消耗(通常过夜或几天)。将反应混合物冷却至rt并过滤。滤液减压浓缩,残余物进行柱色谱(SiO_2)得到所需的烷基化产物。

[0604] 通用程序D(GP D):

[0605] 呋喃并吲唑酯的皂化(8→9,方案1)

[0606] 在rt下,将相应的呋喃并吲唑酯(1.0eq.)于四氢呋喃和乙醇(1:1)的混合物中的溶液用氢氧化锂水溶液(aqueous lithium hydroxide)(2M,15eq.)处理。在某些情况下,使用溶于THF中的氢氧化钠水溶液(aqueous sodium hydroxide)(30eq.)代替。将反应混合物在60-70℃下搅拌,直至TLC和/或LCMS显示原料已完全消耗(通常过夜)。将反应混合物冷却至rt,用盐酸水溶液酸化至pH 3-5,并用乙酸乙酯萃取。所需的羧酸在水相中沉淀(可能为HCl盐形式)并可以通过过滤和干燥来分离,并且用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。替代地,分离各相,有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_2干燥,过滤并减压浓缩,得到所需的羧酸,其用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[0607] 通用程序E(GP E):

[0608] 呋喃并吲唑溴化物的羧化(20→21,方案3)

[0609] 将呋喃并吲唑溴化物(1.0eq.)置于氩气气氛下的钢制高压釜中并溶解于二甲基亚砜(ca.15mL/mmol)中。加入乙酸钯(II)(5.0mol%)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(CAS号[12150-46-8];0.20eq.)和乙酸钾(4.0eq.),并使用一氧化碳吹扫混合物3次。将混合物在20℃下、约11巴的一氧化碳压力下搅拌30min。再次将高压釜置于真空下,然后施加约15巴的一氧化碳压力,并将混合物加热至100℃,直至TLC和/或LCMS指示原料已完全消耗(通常为23h),产生约18巴的最大压力。将反应冷却至rt,释放压力,并将反应混合物加入冰水中。将混合物用1M HCl水溶液(pH ca 2.5)酸化,搅拌20min,并用二氯甲烷或乙酸乙酯稀释。分离各相,水相用二氯甲烷或乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥、过滤并减压浓缩。获得的粗羧酸用于下一步而无需进一步纯化。

[0610] 通用程序F(GP F):

[0611] 呋喃并吲唑的Vilsmeier-Haack甲酰化(24→25,方案4)

[0612] 在冰冷却下,将磷酰氯(10eq.)滴加到N,N-二甲基甲酰胺(10eq.)中,并搅拌15分钟。滴加呋喃并吲唑(1.0eq.)于N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,将混合物加热至rt并搅拌,直至TLC和/或LCMS显示原料已完全消耗(通常为1-2小时)。将反应混合物加入到冰水中,通过加入氢氧化钠水溶液(4M)将pH调节至约9。用二氯甲烷萃取混合物,分离各相,干燥合并的有机相,过滤并减压浓缩。适当时,通过柱色谱法(SiO_2)纯化获得的粗醛。

[0613] 通用程序G(GP G):

[0614] 酰胺形成(9→(I),方案1或21→(Ia),方案3)

[0615] (条件A:酰胺偶联)

[0616] 将羧酸或相应盐(1.0eq.)于DMF中的溶液用HATU(1.5eq.)和DIPEA(3.0eq.)处理,并在rt下搅拌几分钟,向其中加入胺组分(1-1.5eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。在大多数情况下,过滤反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到所需的酰胺。在某些情况下,反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。干燥有机相,过滤并以通过柱色谱法(SiO_2)纯化,以得到所需的酰胺。

[0617] 替代地,将羧酸或相应盐(1.0eq.)于DMF中的溶液用2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物(2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide)(T3P,50重量%的DMF溶液,1.5-3eq.)、DIPEA(3-5eq.)和胺组分(1-1.5eq.)处理,并在rt下搅拌反应混合物,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。过滤反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。

[0618] 酰胺形成(20→(Ia),方案3)

[0619] (条件B:溴化物的羰基化直接生成酰胺)

[0620] 将呋喃并吡唑溴化物(1.0eq.)于1,4-二氧杂环己烷(含有约1%水)中的溶液用相应的胺(3-5eq.)、六羰基钼(CAS号[13939-06-5];2.0eq.)、碳酸钠(CAS号[497-19-8];3.0eq.)、四氟硼酸三叔丁基鏻(CAS号[131274-22-1];0.10eq.)和乙酸钯(II)(CAS号[3375-31-3];0.20eq.)处理。在120-140℃下剧烈搅拌反应混合物,直至TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常为18h)。将混合物冷却至rt,用硅藻土(Celite)滤出固体,并用乙酸乙酯冲洗。滤液减压浓缩,所得粗产物通过制备型HPLC纯化。

[0621] 酰胺形成(25→(Ia),方案4)

[0622] (条件C:醛转化为酰胺);类似于J.K.Taylor et al.,Synthesis 2003,7,1055-1064。

[0623] 呋喃并吡唑醛(1.0eq.)于DMSO或THF中的溶液用相应的胺(5.0eq.)、氰化钠(1.0eq.)和二氧化锰(IV)(15eq.)处理,并在rt下搅拌30分钟。添加另一个量的二氧化锰(IV)(15eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(24小时或长达几天)。反应混合物用硅藻土过滤,滤液减压浓缩,所得粗产物用制备型HPLC纯化以得到所需的酰胺。

[0624] 通用程序H(GP H):

[0625] 酰胺形成(9→(I),方案1或21→(Ia),方案3)

[0626] (条件A:酰胺偶联)

[0627] 将羧酸或相应盐(1.0eq.)于DMF中的溶液用HATU(1.5eq.)和DIPEA(3-6eq.)处理,并在rt下搅拌几分钟,向其中加入胺组分(1-1.5eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。在大多数情况下,反应混合物用饱和氯化铵稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤,通过疏水过滤干燥,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。在某些情况下,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。

[0628] 酰胺形成(9→(I),方案1或21→(Ia),方案3)

[0629] (条件B:酰胺偶联)

[0630] 将羧酸或相应的盐(1.0eq.)于DMF中的溶液用HATU(1.5eq.)和DIPEA(3-6eq.)处理,并在rt下搅拌几分钟,向其中加入胺组分(1-2eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。在大多数情况下,将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤或疏水过滤,通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。在某些情况下,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。

[0631] (条件C:酰胺偶联)

[0632] 将羧酸或相应的盐(1.0eq.)于THF(有时用DMF溶解)中的溶液用HATU(1.5eq.)和DIPEA(3-6eq.)处理,并在rt下搅拌几分钟,向其中加入胺组分(1-2eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常72小时)。在大多数情况下,反应混合物用饱和$NaHCO_3$/水(1:5)和乙酸乙酯稀释,并搅拌30分钟。分离各相,用水萃取乙酸乙酯相。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤或疏水过滤,通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。在某些

情况下,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。

[0633] (条件D:酰胺偶联)

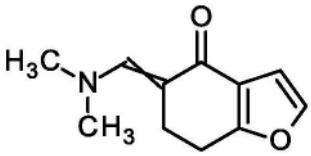
[0634] 将羧酸或相应的盐(1.0eq.)于DMF或THF中的溶液用HATU(1.5eq.)和DIPEA(3-6eq.)处理,并在rt下搅拌几分钟,向其中加入胺组分(1-1.5eq.),并在rt下继续搅拌,直到TLC和/或LCMS指示原料完全消耗(通常过夜)。在大多数情况下,反应混合物用饱和碳酸氢钠/水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,通过疏水过滤或硫酸钠干燥,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。在某些情况下,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到所需的酰胺。

[0635] 实验部分-中间体

[0636] 中间体1:

[0637] 步骤1

[0638] (5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮((5E/Z)-5-[(dimethylamino)亚甲基]-6,7-dihydro-1-beznofuran-4(5H)-one)

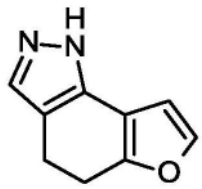
[0639] 

[0640] 根据GP A(条件A),6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮(市售可得的,CAS号[16806-93-2];5.00g,36.7mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.20eq.,7.68g,44.1mmol)于甲苯(100mL)中在100℃下反应2h。加入另一个量的1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(1.20eq.,7.68g,44.1mmol),并在100℃下继续再搅拌6h。反应混合物减压浓缩,所得的粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[0641] UPLC-MS(方法1):R_t=0.83min;MS(ESIpos):m/z=192$[M+H]^+$。

[0642] 步骤2

[0643] 4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑

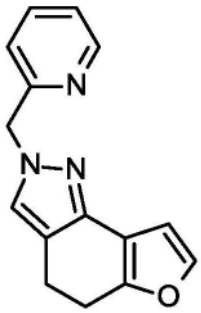
[0644] 

[0645] 根据GP B,将步骤1的粗(5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮(1.0eq.,7.0g,37mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,8.9mL,180mmol)于乙醇(100mL)中在70℃下反应3h,以通过柱色谱法(SiO_2,DCM/MeOH)得到题述化合物(5.6g,35%,通过两步)。

[0646] UPLC-MS(方法1):R_t=0.80min;MS(ESIpos):m/z=161$[M+H]^+$。

[0647] 步骤3

[0648] 2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑

[0649] 

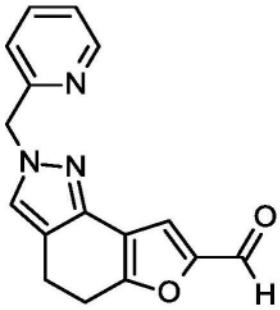
[0650] 根据GP C(条件B),将步骤2的4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑(1.0eq.,5.6g,35mmol)与2-(溴甲基)吡啶(1.2eq.,7.2g,42mmol)、碳酸钾(15eq.,73g,530mmol)和DMAP(2.5mol%,110mg,880μmol)于EtOAc(150mL)中在75℃下反应3天,以通过柱色谱法(SiO_2,DCM/MeOH)得到题述化合物(6.0g,52%)。

[0651] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.86(s,4H),5.34(s,2H),6.62(d,1H),7.03-7.05(m,1H),7.27-7.31(m,1H),7.57-7.60(m,2H),7.76(dt,1H),8.52-8.53(m,1H)。

[0652] UPLC-MS(方法1):R_t=0.96min;MS(ESIpos):m/z=252$[M+H]^+$。

[0653] 步骤4

[0654] 2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲醛

[0655] 

[0656] 根据GP F,将步骤3的2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑(1.00eq.,1.00g,3.98mmol)与三氯化磷(CAS号[10025-87-3];5.0eq.,1.9mL,20mmol)和DMF(5.0eq,1.5mL,20mmol)在rt下反应1h,以通过柱色谱法(SiO_2,DCM/MeOH)和随后的制备型HPLC得到题述化合物(63mg,5%)。

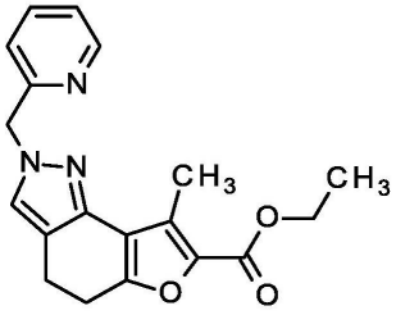
[0657] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.91-2.95(m,2H),3.00-3.04(m,2H),5.39(s,2H),7.09(d,1H),7.31(ddd,1H),7.67(s,1H),7.70(s,1H),7.77(dt,1H),8.52-8.54(m,1H),9.52(s,1H)。

[0658] UPLC-MS(方法1):R_t=0.83min;MS(ESIpos):m/z=280$[M+H]^+$。

[0659] 中间体2:

[0660] 步骤1

[0661] 8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0662] 

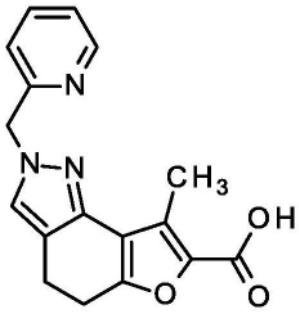
[0663] 根据GP C(条件B),8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq.,3.0g,12mmol)与2-(溴甲基)吡啶(1.6eq.,3.4g,20mmol)、碳酸钾(15.0eq.,25.3g,183mmol)和DMAP(2.5mol%,37mg,300mol)于EtOAc(200mL)中在75℃下反应44h。添加另一个量的2-(溴甲基)吡啶(1.3eq.,2.7g,16mmol)和DMAP(2.5mol%,37mg,300μmol),在75℃下继续再搅拌3天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/DCM)得到题述化合物(3.7g,71%)。

[0664] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.46(s,3H),2.85-2.95(m,4H),4.26(q,2H),5.39(s,2H),7.07(d,1H),7.31(ddd,1H),7.65(s,1H),7.77(dt,1H),8.53-8.55(m,1H)。

[0665] UPLC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[0666] 步骤2

[0667] 8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0668] 

[0669] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(3.68g,10.9mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,82mL,160mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(40mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2-3)并用EtOAc稀释后,形成沉淀,并通过过滤进行分离。沉淀用EtOAc吸收(take up),用Na_2SO_2干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需的甲酸(1.9g,54%)。

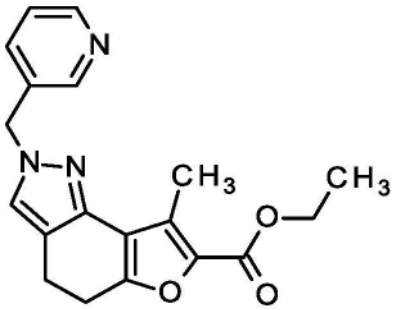
[0670] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.84-2.93(m,4H),5.39(s,2H),7.07(d,1H),7.32(dd,1H),7.65(s,1H),7.78(dt,1H),8.53-8.55(m,1H),12.80(br.s.,1H)。

[0671] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=310$[M+H]^+$。

[0672] 中间体3:

[0673] 步骤1

[0674] 8-甲基-2-[(吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0675] 

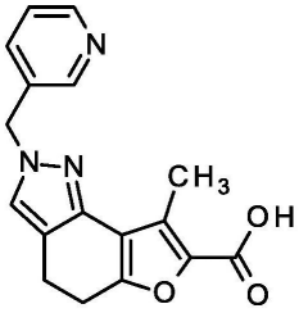
[0676] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq.,1.0g,4.1mmol)与(吡啶-3-基)甲醇(1.10eq.,487mg,4.47mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,1.6mL、6.5mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,1.1g,6.5mmol)于甲苯(30mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,DCM/MeOH)和用已烷研磨得到题述化合物(1.6g,75%纯度,70%)。

[0677] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.48(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.26(q,2H),5.35(s,2H),7.36-7.39(m,1H),7.64(t,1H),7.66(s,1H),8.50(dd,1H),8.52(d,1H)。

[0678] UPLC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^+$。

[0679] 步骤2

[0680] 8-甲基-2-[(吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0681] 

[0682] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.50g,75%纯度,3.33mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,82mL,160mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(20mL)中,在70℃下反应过夜。用4N盐酸水溶液酸化(pH 4)后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需的甲酸(331mg,77%纯度,25%)。

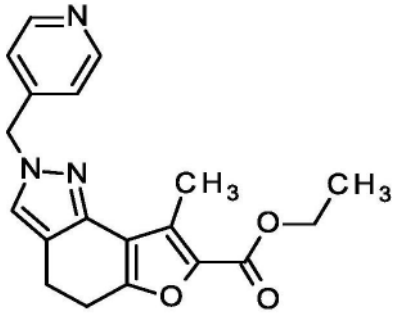
[0683] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46(s,3H),2.82-2.91(m,4H),5.34(s,2H),7.38(ddd,1H),7.64-7.67(m,2H),8.50(dd,1H),8.52(d,1H),12.83(br.s.,1H)。

[0684] UPLC-MS(方法1):R_t=0.47min;MS(ESIpos):m/z=310[M+H]$^+$。

[0685] 中间体4:

[0686] 步骤1

[0687] 8-甲基-2-[(吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0688] 

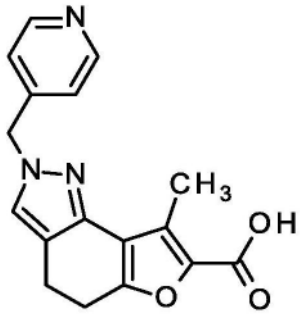
[0689] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq.,1.0g,4.1mmol)与(吡啶-4-基)甲醇(1.10eq.,487mg,4.47mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,1.6mL、6.5mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,1.1g,6.5mmol)于甲苯(30mL)中,在rt下反应过夜。添加另一个量的(吡啶-4-基)甲醇(0.40eq.,175mg,1.6mmol)、三正丁基膦(0.4eq.,0.4mL,1.6mmol)和TMAD(0.4eq.,0.3g,1.6mmol),继续搅拌2天,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,DCM/MeOH)得到题述化合物(3g,20%纯度,44%)。

[0690] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.47(s,3H),2.87-2.97(m,4H),4.26(q,2H),5.37(s,2H),7.13-7.15(m,2H),7.68(s,1H),8.52-8.53(m,2H)。

[0691] UPLC-MS(方法1):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^+$。

[0692] 步骤2

[0693] 8-甲基-2-[(吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0694] 

[0695] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(3g,20%纯度,4mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,31mL,61mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(22mL)中,在70℃下反应过夜。用4N盐酸水溶液(pH 4)酸化后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需的甲酸(467mg,35%)。

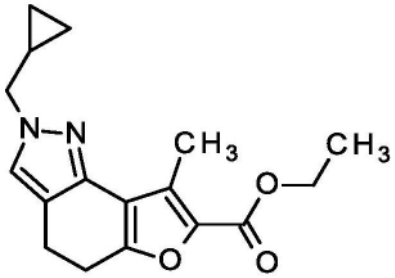
[0696] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.45(s,3H),2.85-2.94(m,4H),5.37(s,2H),7.13-7.15(m,2H),7.67(s,1H),8.52-8.53(m,2H),12.81(br.s.,1H)。

[0697] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=310[M+H]$^+$。

[0698] 中间体5:

[0699] 步骤1

[0700] 2-(环丙基甲基)-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0701] 

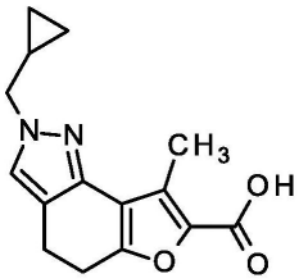
[0702] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq.,1.0g,4.1mmol)与环丙基甲醇(1.5eq.,490μL,6.1mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,1.6mL,6.5mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,1.1g,6.5mmol)于甲苯(20mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-HP SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(957mg,75%)以及相应的N1异构体(155mg,12%)。

[0703] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.33-0.37(m,2H),0.49-0.54(m,2H),1.18-1.26(m,1H),1.30(t,3H),2.83-2.93(m,4H),3.92(d,2H),4.27(q,2H),7.56(s,1H)。

[0704] UPLC-MS(方法1):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=301[M+H]$^+$。

[0705] 步骤2

[0706] 2-(环丙基甲基)-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0707] 

[0708] 根据GP D,将步骤1中的2-(环丙基甲基)-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,955mg,3.18mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,24mL,48mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(22mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 4)酸化后,形成沉淀,其通过过滤分离,用水洗涤并干燥,以得到所需的甲酸(945mg,100%)。

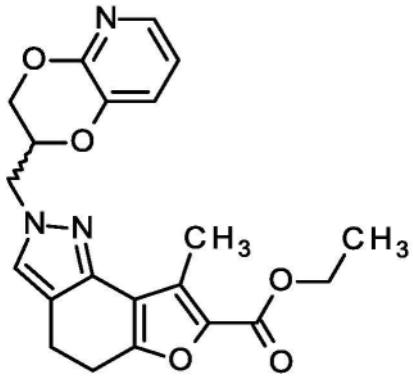
[0709] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.33-0.37(m,2H),0.49-0.54(m,2H),1.17-1.27(m,1H),2.48(s,3H),2.82-2.91(m,4H),3.91(d,2H),7.54(s,1H),12.81(br.s.,1H)。

[0710] UPLC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=273[M+H]$^+$。

[0711] 中间体6:

[0712] 步骤1

[0713] 2-{[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0714] 

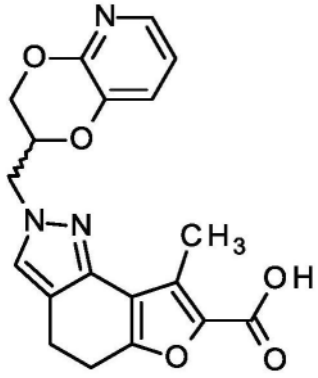
[0715] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq.,930mg,3.78mmol)与[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基4-甲苯-1-磺酸酯(制备方法记载于:G.Guillaumet et al.,Tetrahedron 2004,60,6461-6473,cpd.16B;1.5eq.,1.8g,5.7mmol)、碳酸钾(15eq.,7.8g,57mmol)和DMAP(0.30eq.,140mg,1.1mmol)于MeCN(50mL)中,在60℃下反应9天,通过2倍柱色谱(Si-HP SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(443mg,28%)。

[0716] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.84-2.94(m,4H),4.18-4.29(m,3H),4.36-4.48(m,2H),4.53(dd,1H),4.62-4.66(m,1H),6.96(dd,1H),7.31(dd,1H),7.56(s,1H),7.77(dd,1H)。

[0717] UPLC-MS(方法1):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=396[M+H]$^+$。

[0718] 步骤2

[0719] 2-{[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0720] 

[0721] 在GP D的改良(modification)中,将步骤1的2-{[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,418mg,1.06mmol)与氢氧化钠水溶液(4M;30eq.,7.9mL,32mmol)于THF(6mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 2)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离。保留滤液。用EtOAc吸收沉淀,用Na_2SO_2干燥,过滤并减压浓缩,以得到第一批所需甲酸(190mg,47%)。分离上述获得的滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到第二批所需甲酸(160mg,39%)。

[0722] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.48(s,3H),2.83-2.92(m,4H),4.20(dd,1H),4.36-4.47(m,2H),4.52(dd,1H),4.62-4.67(m,1H),6.96(dd,1H),7.31(dd,1H),7.55(s,

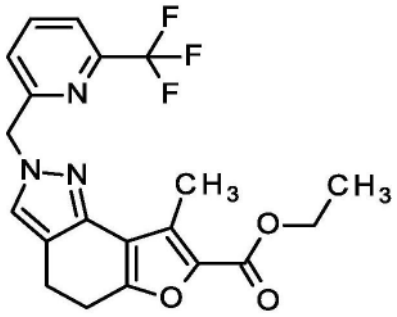
1H),7.76(dd,1H),12.83(br.s.,1H)。

[0723] UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=368[M+H]$^+$

[0724] 中间体7:

[0725] 步骤1

[0726] 8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0727] 

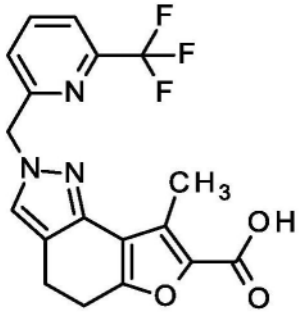
[0728] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,500mg,2.03mmol)与2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(1.5eq.,596mg,3.05mmol)、碳酸钾(15.0eq.,4.21g,30.5mmol)于MeCN(10mL)中,在60℃下反应3天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(493mg,57%)。

[0729] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.46(s,3H),2.87-2.96(m,4H),4.26(q,2H),5.52(s,2H),7.27(d,1H),7.72(s,1H),7.84(d,1H),8.08(t,1H)。

[0730] UPLC-MS(方法1):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=406[M+H]$^+$。

[0731] 步骤2

[0732] 8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0733] 

[0734] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(438mg,1.19mmol)与氢氧化锂水溶液(1M;15eq.,18mL,18mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(35mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至所需的甲酸(405mg,87%)。

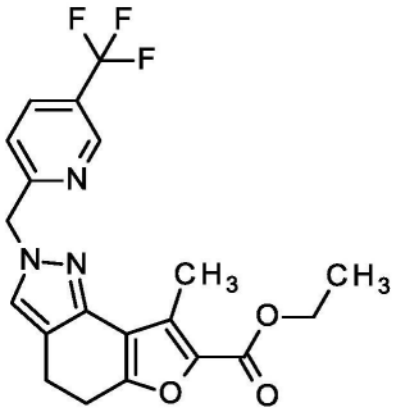
[0735] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.86-2.94(m,4H),5.51(s,2H),7.26(d,1H),7.71(s,1H),7.84(d,1H),8.08(t,1H),12.84(br.s.,1H)。

[0736] UPLC-MS(方法1):R_t=0.66min;MS(ESIpos):m/z=378[M+H]$^+$。

[0737] 中间体8:

[0738] 步骤1

[0739] 8-甲基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0740] 

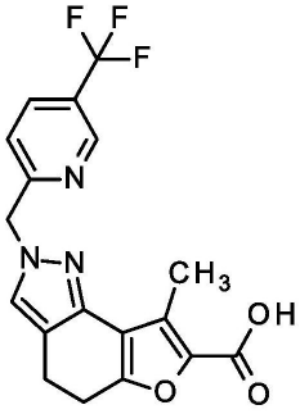
[0741] 在GP C(条件B)的改良中,将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,171mg,694μmol)于DMF(6mL)中的冰冷溶液用氢化钠(CAS号[7646-69-7];55%纯度,1.2eq.,36mg,830μmol)处理30分钟,然后加入2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.20eq.,200mg,833μmol),将反应混合物加热至rt并继续搅拌45分钟。用饱和氯化铵水溶液和EtOAc稀释反应混合物,分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,所得材料进行柱色谱法处理(Si-NH SiO_2,DCM/MeOH)得到题述化合物(81mg,24%)。

[0742] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.46(s,3H),2.87-2.96(m,4H),4.26(q,2H),5.54(s,2H),7.25(d,1H),7.71(s,1H),8.21(dd,1H),8.95(d,1H)。

[0743] UPLC-MS(方法1):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[0744] 步骤2

[0745] 8-甲基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0746] 

[0747] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(76.0mg,187μmol)与氢氧化锂水溶液(1M;30eq.,5.6mL,5.6mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(20mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至所需的甲酸(71mg,84%)。

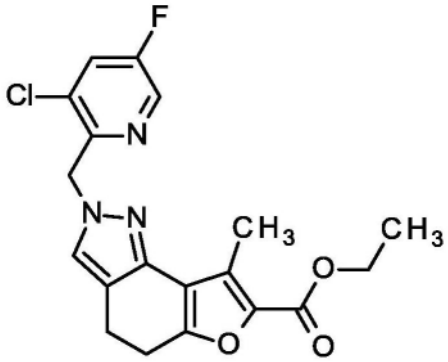
[0748] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.86-2.94(m,4H),5.53(s,2H),7.25(d,1H),7.70(s,1H),8.21(d,1H),8.95(d,1H),12.80(br.s.,1H)。

[0749] UPLC-MS(方法1):R_t=0.62min;MS(ESIpos):m/z=378[M+H]$^+$。

[0750] 中间体9-1和9-2:

[0751] 步骤1

[0752] 2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0753] 

[0754] 根据GP C(条件B),8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,500mg,2.03mmol)与2-(溴甲基)-3-氯-5-氟吡啶(1.5eq.,684mg,3.05mmol)、碳酸钾(15.0eq,4.21g,30.5mmol)于MeCN(10mL)中,在60℃下反应3天,以通过柱色谱法(SiO_2,已烷/EtOAc)得到题述化合物(364mg,44%)。

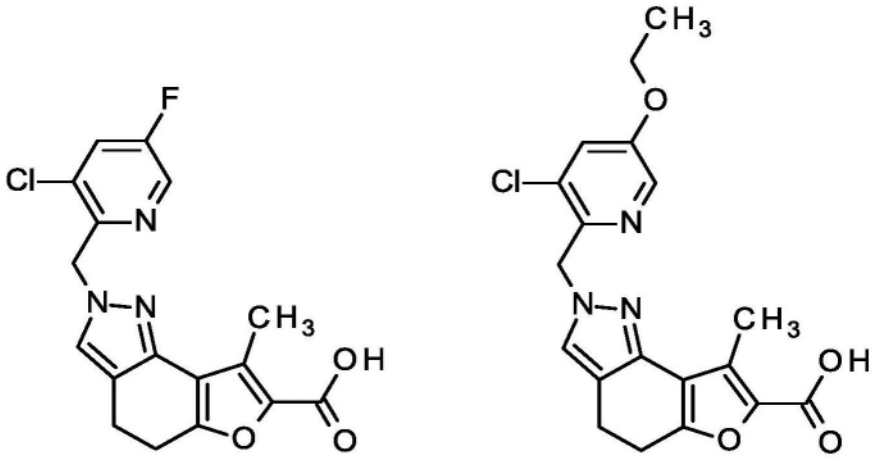
[0755] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.44(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.26(q,2H),5.51(s,2H),7.56(s,1H),8.16(dd,1H),8.58(d,1H)。

[0756] UPLC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=390/392[M+H]$^+$(Cl同位素模式)。

[0757] 步骤2

[0758] 2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体9-1)和

[0759] 2-[(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体9-2)

[0760] 

[0761] 根据GP D,将步骤1的2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋

喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq,355mg,911μmol)与氢氧化锂水溶液(1M;15eq.,14mL,14mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(27mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到题述化合物的1:1混合物(405mg)。

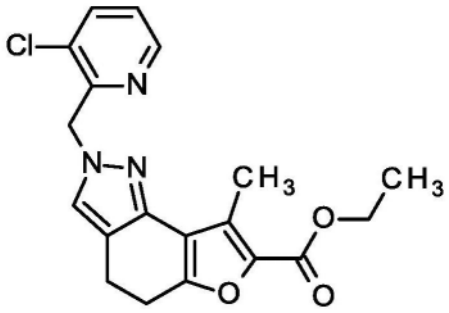
[0762] 9-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.60min;MS(ESIpos):m/z=362/364$[M+H]^+$(Cl同位素模式)。

[0763] 9-2:UPLC-MS(方法1):R_t=0.67min;MS(ESIpos):m/z=388/390$[M+H]^+$(Cl同位素模式)。

[0764] 中间体10:

[0765] 步骤1

[0766] 2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0767] 

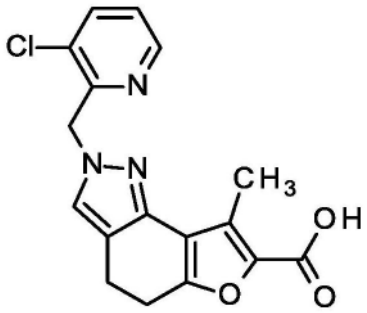
[0768] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,250mg,1.02mmol)与3-氯-2-(氯甲基)吡啶(1.50eq.,247mg,1.52mmol)、碳酸钾(15eq.,2.1g,15mmol)于MeCN(5mL)中,在60℃下反应过夜,以过滤后得到粗题述化合物(388mg,95%),其未被进一步纯化。

[0769] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.44(s,3H),2.84-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.53(s,2H),7.42(dd,1H),7.56(s,1H),7.98(dd,1H),8.50(dd,1H)。

[0770] UPLC-MS(方法1):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=372/374$[M+H]^+$(Cl同位素模式)。

[0771] 步骤2

[0772] 2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0773] 

[0774] 根据GP D,将步骤1的2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,382mg,1.03mmol)与氢氧化锂水溶液(1M;15eq.,7.7mL,15mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应3天。用4N盐酸水溶液(pH

4)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离,用水洗涤并干燥,以得到第一批所需甲酸(204mg,57%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到第二批所需甲酸(123mg,31%)。

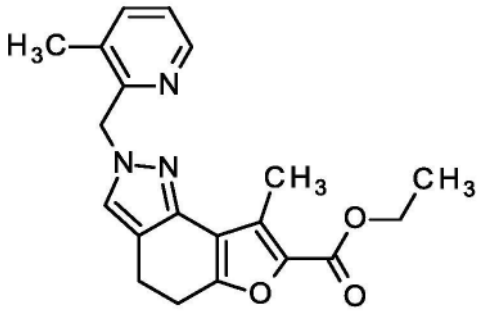
[0775] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.42(s,3H),2.83-2.91(m,4H),5.52(s,2H),7.42(dd,1H),7.55(s,1H),7.98(dd,1H),8.50(dd,1H),12.81(br.s.,1H)。

[0776] UPLC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=344/346$[M+H]^+$(Cl同位素模式)。

[0777] 中间体11:

[0778] 步骤1

[0779] 8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0780] 

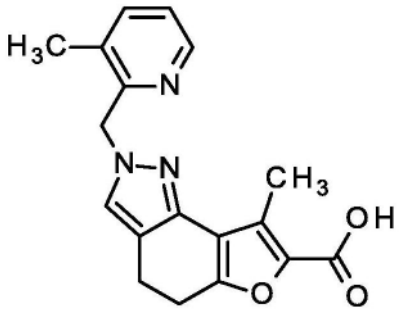
[0781] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,264mg,1.07mmol)与2-(氯甲基)-3-甲基吡啶盐酸(1/1)(1.50eq.,286mg,1.61mmol)、碳酸钾(15eq.,2.2g,16mmol)于MeCN(5mL)中,在60℃下反应两天,以过滤后得到粗题述化合物(413mg,100%),其未被进一步纯化。

[0782] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.39(s,3H),2.46(s,3H),2.82-2.92(m,4H),4.26(q,2H),5.39(s,2H),7.25(dd,1H),7.47(s,1H),7.62(dd,1H),8.35(dd,1H)。

[0783] UPLC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=352$[M+H]^+$。

[0784] 步骤2

[0785] 8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0786] 

[0787] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,400mg,1.14mmol)与氢氧化锂水溶液(1M;15eq.,17mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应过夜。用4N盐酸水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离,用水洗涤并干燥,以得到第一批所需甲酸

(209mg,56%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到第二批所需甲酸(54mg,12%)。

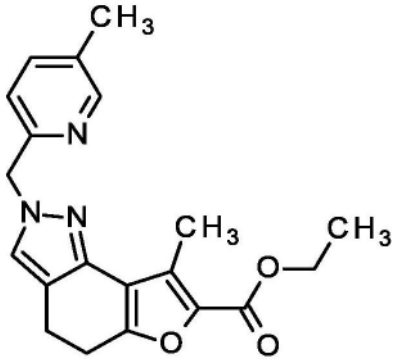
[0788] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.39(s,3H),2.44(s,3H),2.81-2.90(m,4H),5.38(s,2H),7.25(dd,1H),7.46(s,1H),7.62(dd,1H),8.35(dd,1H),12.79(br.s.,1H)。

[0789] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=324[M+H]$^+$。

[0790] 中间体12:

[0791] 步骤1

[0792] 8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0793] 

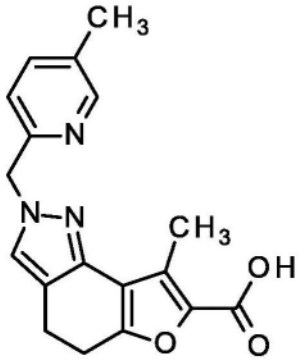
[0794] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(1.50eq.,225mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(395mg,88%)。

[0795] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.27(s,3H),2.46(s,3H),2.84-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.34(s,2H),7.01(dd,1H),7.58(dd,1H),7.62(s,1H),8.37(dd,1H)。

[0796] UPLC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=352[M+H]$^+$。

[0797] 步骤2

[0798] 8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0799] 

[0800] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,388mg,1.10mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.3mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(16mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N

HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(328mg,85%)。

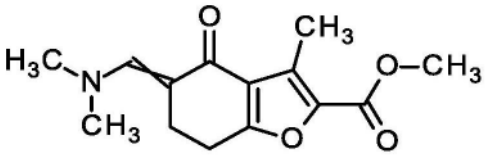
[0801] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.27(s,3H),2.44(s,3H),2.83-2.92(m,4H),5.33(s,2H),7.01(dd,1H),7.59(dd,1H),7.61(s,1H),8.37(dd,1H),12.78(br.s.,1H)。

[0802] UPLC-MS(方法1):R_t=0.54min;MS(ESIpos):m/z=324[M+H]$^+$。

[0803] 中间体13:

[0804] 步骤1

[0805] (5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯

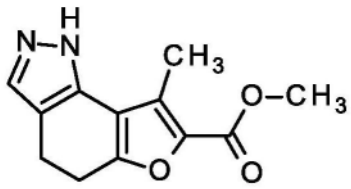
[0806] 

[0807] 根据GP A(条件A),将3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(市售可得的,CAS号[40200-70-2];10.0g,48.0mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2eq.,12mL,58mmol)于甲苯(100mL)中,在100℃下反应过夜。添加另一个量的1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(0.50eq.,5.0mL,24mmol),并在100℃下继续再搅拌5天。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[0808] UPLC-MS(方法1):R_t=0.95/1.01min;MS(ESIpos):m/z=264[M+H]$^+$。

[0809] 步骤2

[0810] 8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯

[0811] 

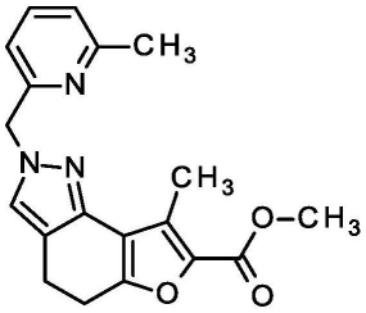
[0812] 根据GP B,将步骤1的粗(5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(1.0eq.,13g,48mmol)与水合肼1:1(4.0eq.,9.5mL,195mmol)于乙醇(150mL)中,在70℃下反应4h,并在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(771mg,7%,通过两步)。

[0813] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.51(s,3H;部分被溶剂峰覆盖),2.84-2.93(m,4H),3.80(s,3H),7.52(s,1H),12.49(s,1H)。

[0814] UPLC-MS(方法1):R_t=0.88min;MS(ESIpos):m/z=233[M+H]$^+$。

[0815] 步骤3

[0816] 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯

[0817] 

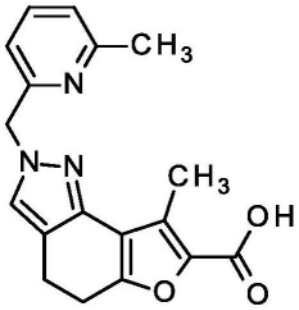
[0818] 根据GP C(条件B),将步骤2的8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.0eq.,770mg,3.3mmol)与2-(溴甲基)-6-甲基吡啶(1.50eq.,926mg,4.98mmol)、碳酸钾(10eq.,4.6g,33mmol)于MeCN(10mL)中在60℃下反应过夜,以在过滤后得到粗题述化合物(1.27g,100%),其未被进一步纯化。

[0819] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46-2.46(m,6H),2.85-2.94(m,4H),3.79(s,3H),5.33(s,2H),6.79(d,1H),7.16(d,1H),7.62-7.66(m,2H)。

[0820] UPLC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^+$。

[0821] 步骤4

[0822] 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0823] 

[0824] 在GP D的改良中,将步骤3的8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.0eq.,1.2g,2.2mmol)与氢氧化钠水溶液(4M;30eq.,17mL,66mmol)于THF(14mL)中在70℃下反应两天。反应混合物用2N HCl水溶液(pH 4-5)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(980mg,85%纯度,100%)。

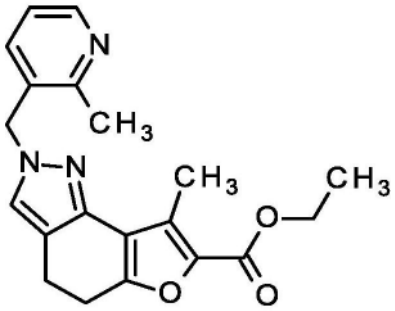
[0825] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.45-2.46(m,6H),2.84-2.92(m,4H),5.33(s,2H),6.79(d,1H),7.16(d,1H),7.62-7.66(m,2H).,12.52(br.s.,1H)。

[0826] UPLC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=324[M+H]$^+$。

[0827] 中间体14-1和14-2:

[0828] 步骤1

[0829] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0830] 

[0831] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2-甲基吡啶-3-基)甲醇(1.50eq.,225mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CSA号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,已烷/EtOAc)得到题述化合物(315mg,71%)。

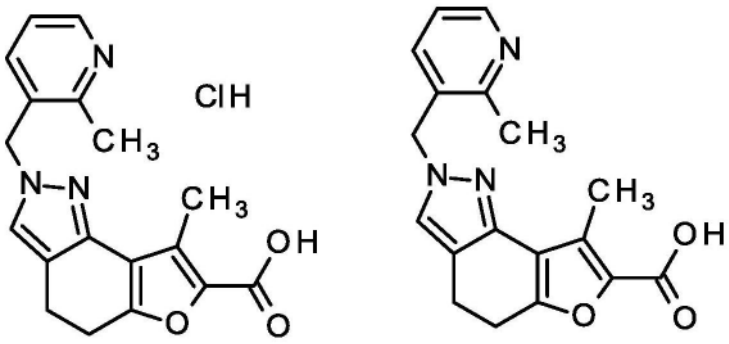
[0832] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.47(s,3H),2.54(s,3H),2.84-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.35(s,2H),7.17-7.25(m,2H),7.59(s,1H),8.36(dd,1H)。

[0833] UPLC-MS(方法1):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=352[M+H]$^+$。

[0834] 步骤2

[0835] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)和

[0836] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0837] 

[0838] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,313mg,891μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.7mL,13mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(14mL)中在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需甲酸的盐酸盐(中间体14-1,225mg,67%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(中间体14-2,47mg,15%)。

[0839] 14-1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.79(s,3H),2.86-2.94(m,4H),5.52(s,2H),7.68(s,1H),7.73-7.77(m,1H),7.83-7.85(m,1H),8.65(dd,1H),12.84(br.s.,1H)。

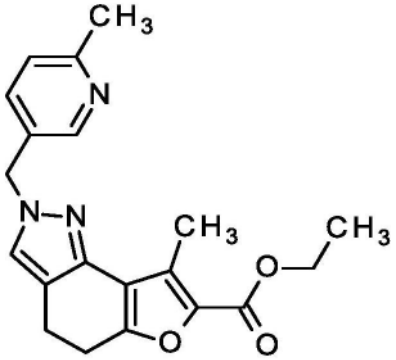
[0840] 14-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=324[M-Cl-]$^+$。

[0841] 中间体15-1和15-2:

[0842] 步骤1

[0843] 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

乙酯

[0844] 

[0845] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(6-甲基吡啶-3-基)甲醇(1.50eq.,225mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(299mg,66%)。

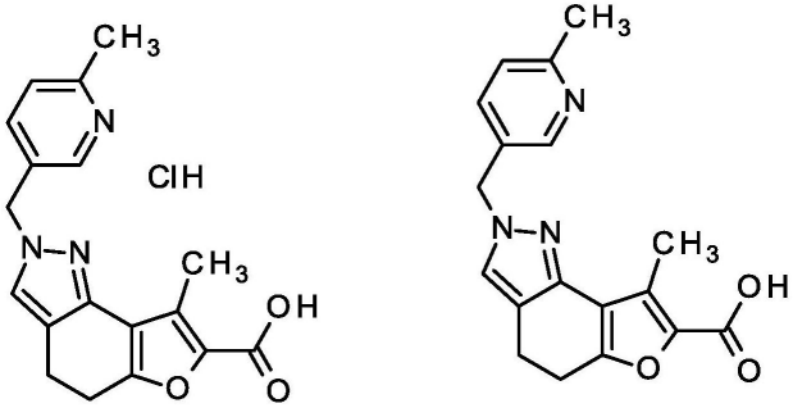
[0846] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.43(s,3H),2.48(s,3H),2.83-2.92(m,4H),4.26(q,2H),5.28(s,2H),7.22(d,1H),7.56(dd,1H),7.63(s,1H),8.40(d,1H)。

[0847] UPLC-MS(方法1):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=352[M+H]$^+$。

[0848] 步骤2

[0849] 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)和

[0850] 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0851] 

[0852] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,291mg,828μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.2mL,12mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需甲酸的盐酸盐(中间体15-1,195mg,63%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(中间体15-2,44mg,15%)。

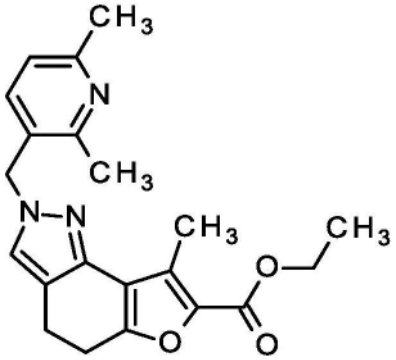
[0853] 15-1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46(s,3H),2.57(s,3H),2.82-2.91(m,4H),5.39(s,2H),7.57(d,1H),7.67(s,1H),7.94(d,1H),8.59(d,1H),12.84(br.s.,1H)。

[0854] 15-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=324[M-Cl-]$^+$。

[0855] 中间体16-1和16-2:

[0856] 步骤1

[0857] 2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0858] 

[0859] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲醇(1.50eq.,251mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(312mg,63%)。

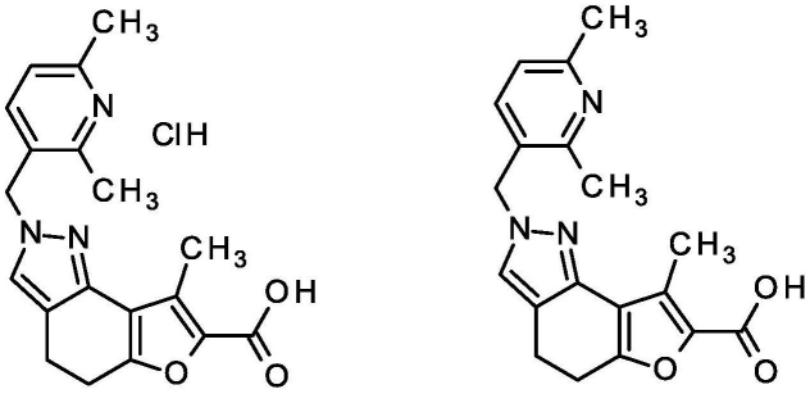
[0860] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.39(s,3H),2.47(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.26(q,2H),5.29(s,2H),7.04(d,1H),7.20(d,1H),7.55(s,1H)。

[0861] UPLC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=366[M+H]$^+$。

[0862] 步骤2

[0863] 2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)和

[0864] 2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0865] 

[0866] 根据GP D,将步骤1的2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,305mg,835μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.3mL,13mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需甲酸的盐酸盐(中

间体16-1,86mg,27%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(中间体16-2,91mg,24%)。

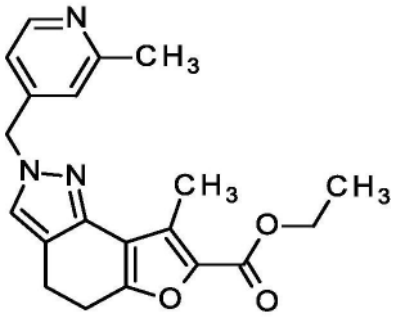
[0867] 16-1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.62(br.s.,3H),2.74(br.s.,3H),2.84-2.93(m,4H),5.45(s,2H),7.57(br.s.,2H),7.65(s,1H),7.81(br.s.,1H),12.83(br.s.,1H)。

[0868] 16-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.58min;MS(ESIpos):m/z=338[M-Cl-]$^+$。

[0869] 中间体17-1和17-2:

[0870] 步骤1

[0871] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0872] 

[0873] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2-甲基吡啶-4-基)甲醇(1.10eq.,165mg,1.34mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(12mL)中在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,CH_2Cl_2/己烷)得到题述化合物(524mg,44%纯度,54%)。

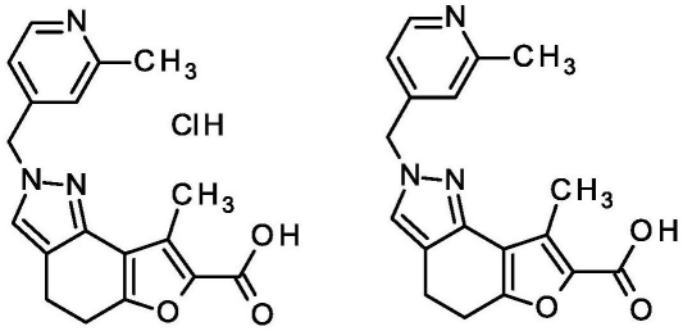
[0874] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.43(s,3H),2.47(s,3H),2.85-2.95(m,4H),4.26(q,2H),5.31(s,2H),6.94(d,1H),7.05(s,1H),7.66(s,1H),8.38(d,1H)。

[0875] UPLC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=352[M+H]$^+$。

[0876] 步骤2

[0877] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)和

[0878] 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸和

[0879] 

[0880] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,522mg,1.22mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;17eq.,10mL,

21mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中,在70℃下反应过夜并在rt下反应两天。用4N盐酸水溶液(pH 3.5)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需甲酸的盐酸盐(中间体17-1,168mg,61%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(中间体17-2,285mg,50%纯度,36%)。

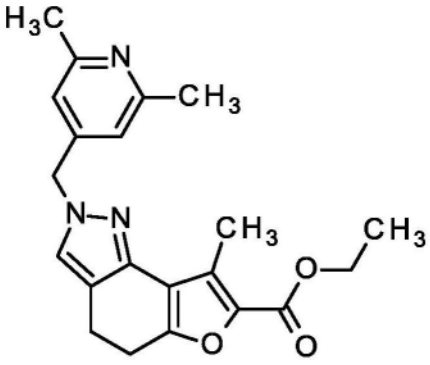
[0881] 17-1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.44(s,3H),2.66(s,3H),2.87-2.95(m,4H),5.57(s,2H),7.39(d,1H),7.53(s,1H),7.73(s,1H),8.65(d,1H),12.84(br.s.,1H)。

[0882] 17-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=324[M-Cl-]$^+$。

[0883] 中间体18-1和18-2:

[0884] 步骤1

[0885] 2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0886] 

[0887] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲醇(1.50eq.,251mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(419mg,83%)。

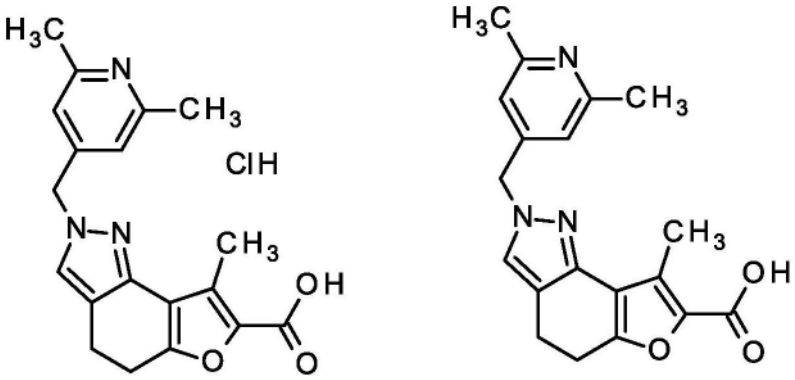
[0888] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.22(s,3H),2.41(s,3H),2.47(s,3H),2.85-2.95(m,4H),4.26(q,2H),5.28(s,2H),6.71(s,1H),7.00(s,1H),7.62(s,1H)。

[0889] UPLC-MS(方法1):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=366[M+H]$^+$。

[0890] 步骤2

[0891] 2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)和

[0892] 2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0893] 

[0894] 根据GP D,将步骤1的2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,408mg,1.12mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.4mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(16mL)中在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释后,形成沉淀,其通过过滤分离并干燥,以得到所需甲酸的盐酸盐(中间体18-1,94mg,22%)。分离滤液,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(中间体18-2,161mg,32%)。

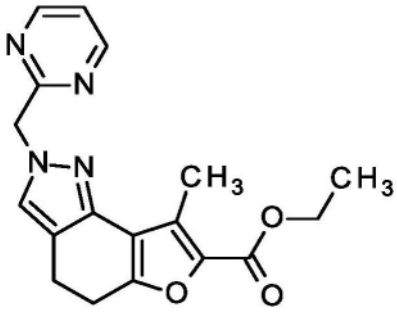
[0895] 18-1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.35(br.s.,3H),2.45(s,3H),2.55(br.s.,3H),2.85-2.94(m,4H),5.46(s,2H),6.97(br.s.,1H),7.33(br.s.,1H),7.69(s,1H),12.83(br.s.,1H)。

[0896] 18-1:UPLC-MS(方法1):R_t=0.58min;MS(ESIpos):m/z=338[M-Cl-]$^+$。

[0897] 中间体19:

[0898] 步骤1

[0899] 8-甲基-2-[(嘧啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0900] 

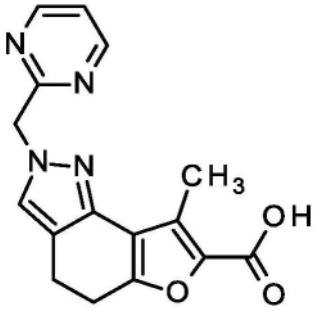
[0901] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,260mg,1.06mmol)与2-(氯甲基)嘧啶(1.50eq.,204mg,1.58mmol)和碳酸钾(15eq.,2.2g,16mmol)于MeCN(5mL)中在60℃下反应过夜。加入DMAP(5mol%,6.5mg,53μmol),在60℃下继续搅拌4天,以在过滤后得到粗题述化合物(332mg,79%),其未被进一步纯化。

[0902] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.44(s,3H),2.86-2.95(m,4H),4.26(q,2H),5.51(s,2H),7.45(t,1H),7.63(s,1H),8.79-8.80(m,2H)。

[0903] UPLC-MS(方法1):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=339[M+H]$^+$。

[0904] 步骤2

[0905] 8-甲基-2-[(嘧啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0906] 

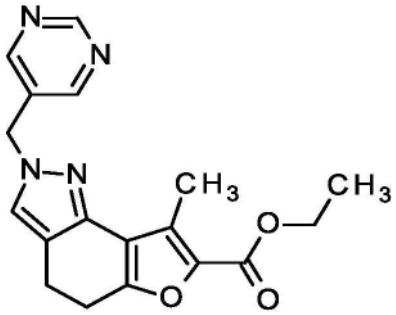
[0907] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(嘧啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,332mg,834μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.3mL,13mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(8mL)中在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化,并减压浓缩,以得到粗题述化合物和盐(1.8g),其未被进一步纯化。

[0908] UPLC-MS(方法1):R_t=0.44min;MS(ESIpos):m/z=311[M+H]$^+$。

[0909] 中间体20:

[0910] 步骤1

[0911] 8-甲基-2-[(嘧啶-5-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0912] 

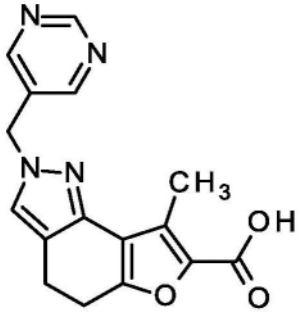
[0913] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(嘧啶-5-基)甲醇(1.50eq.,201mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,己烷/CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(483mg,52%纯度,61%)。

[0914] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.47(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.26(q,2H),5.39(s,2H),7.70(s,1H),8.74(s,2H),9.13(s,1H)。

[0915] UPLC-MS(方法1):R_t=1.02min;MS(ESIpos):m/z=339[M+H]$^+$。

[0916] 步骤2

[0917] 8-甲基-2-[(嘧啶-5-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0918] 

[0919] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(嘧啶-5-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,480mg,52%纯度,738μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,5.5mL,11mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.2mL)中在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(439mg,37%纯度,71%)。

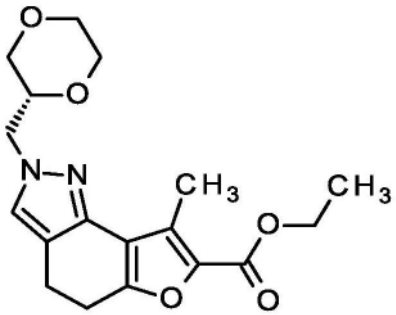
[0920] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46(s,3H),2.83-2.92(m,4H),5.38(s,2H),7.70(s,1H),8.74(s,2H),9.13(s,1H),12.73(br.s.,1H)。

[0921] UPLC-MS(方法1):R_t=0.44min;MS(ESIpos):m/z=311$[M+H]^+$。

[0922] 中间体21:

[0923] 步骤1

[0924] 2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

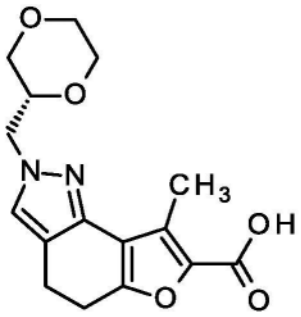
[0925] 

[0926] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,250mg,1.02mmol)与[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(1.50eq.,180mg,1.52mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,410μL,1.6mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,280mg,1.62mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜。添加另一个量的三正丁基膦(0.30eq.,76μL,300μmol)和TMAD(0.30eq.,52mg,0.31mmol),并在rt下继续搅拌四天,以通过两个连续柱色谱(SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(739mg,35-40%纯度,74%)。

[0927] UPLC-MS(方法1):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=347$[M+H]^+$。

[0928] 步骤2

[0929] 2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0930] 

[0931] 根据GP D,步骤1的2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,739mg,40%纯度,850μmol)与氢氧化锂水溶

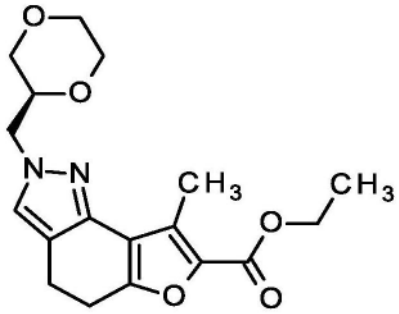
液(2M;15eq.,6.4mL,13mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(6mL)中在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(712mg,41%纯度,100%)。

[0932] UPLC-MS(方法1):R_t=0.49min;MS(ESIpos):m/z=319$[M+H]^+$。

[0933] 中间体22:

[0934] 步骤1

[0935] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0936] 

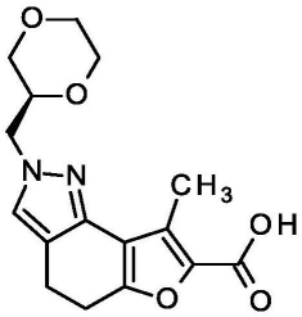
[0937] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,347mg,1.41mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7];1.50eq.,250mg,2.12mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.50eq.,250mg,2.12mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,389mg,2.26mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应4天,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,己烷/CH_2Cl_2)得到题述化合物(483mg,65%纯度,64%)。

[0938] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),2.82-2.93(m,4H),3.26(dd,1H),3.45(dt,1H),3.54(dt,1H),3.62-3.64(m,1H),3.72-3.76(m,2H),3.80-3.87(m,1H),4.05-4.14(m,2H),4.27(q,2H),7.48(s,1H)。

[0939] UPLC-MS(方法1):R_t=1.13min;MS(ESIpos):m/z=347$[M+H]^+$。

[0940] 步骤2

[0941] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0942] 

[0943] 根据GP D,将步骤1的2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,480mg,65%纯度,900μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;23eq.,10mL,21mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的

有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(422mg,64%纯度,61%)。

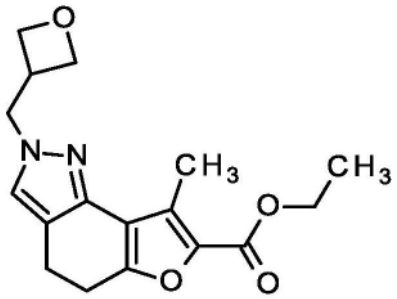
[0944] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.47(s,3H),2.81-2.91(m,4H),3.26(dd,1H),3.44(dt,1H),3.54(dt,1H),3.62-3.64(m,1H),3.72-3.75(m,2H),3.82-3.87(m,1H),4.05-4.14(m,2H),7.47(s,1H),12.73(br.s.,1H)。

[0945] UPLC-MS(方法1):R_t=0.48min;MS(ESIpos):m/z=319[M+H]$^+$。

[0946] 中间体23:

[0947] 步骤1

[0948] 8-甲基-2-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0949] 

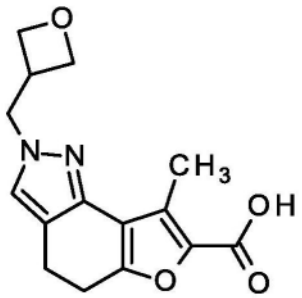
[0950] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,270mg,1.10mmol)与3-(溴甲基)氧杂环丁烷(1.50eq.,248mg,1.64mmol)和碳酸钾(15eq.,2.3g,16mmol)于MeCN(8mL)中,在60℃下反应过夜。加入DMAP(5mol%,6.7mg,55μmol),在60℃下继续搅拌4天,以在过滤后得到粗题述化合物(509mg,68%纯度,100%),其未被进一步纯化。

[0951] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.48(s,3H),2.81-2.85(m,2H),2.88-2.92(m,2H),3.36-3.40(m,1H),4.26(q,2H),4.35-4.43(m,3H),4.49(d,1H),4.64(dd,2H),7.55(s,1H)。

[0952] UPLC-MS(方法1):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=317[M+H]$^+$。

[0953] 步骤2

[0954] 8-甲基-2-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0955] 

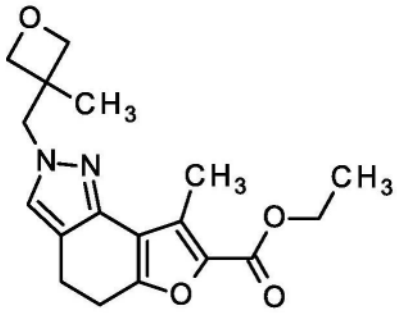
[0956] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,510mg,68%纯度,1.1mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.2mL,16mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH6)中和并减压浓缩,以得到粗题述化合物和盐(1.9g),其未被进一步纯化。

[0957] UPLC-MS(方法1):R_t=0.44min;MS(ESIpos):m/z=289[M+H]$^+$。

[0958] 中间体24:

[0959] 步骤1

[0960] 8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0961] 

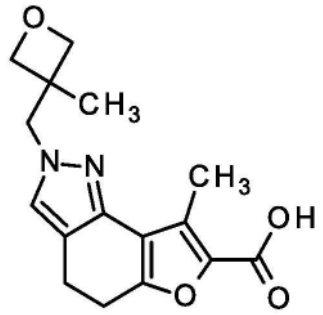
[0962] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇(1.5eq.,190μL,1.8mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,己烷/CH_2Cl_2)得到题述化合物(529mg,52%纯度,68%)。

[0963] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.17(s,3H),1.29(t,3H),2.48(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.21-4.29(m,6H),4.60(d,2H),7.55(s,1H)。

[0964] UPLC-MS(方法1):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$。

[0965] 步骤2

[0966] 8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0967] 

[0968] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,527mg,52%纯度,829μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.2mL,12mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(6mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(500mg,42%纯度,84%)。

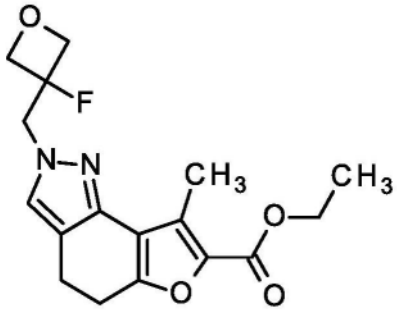
[0969] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.16(s,3H),2.45(s,3H),2.81-2.89(m,4H),4.22(d,2H),4.26(s,2H),4.60(d,2H),7.52(s,1H),12.75(br.s.,1H)。

[0970] UPLC-MS(方法1):R_t=0.49min;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[0971] 中间体25:

[0972] 步骤1

[0973] 2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0974] 

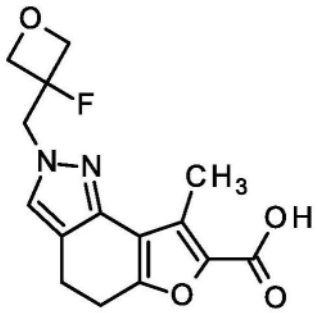
[0975] 根据GP C(条件B),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,270mg,1.10mmol)与3-(溴甲基)-3-氟代氧杂环丁烷(1.50eq.,278mg,1.64mmol)和碳酸钾(15eq.,2.3g,16mmol)于MeCN(8mL)中,在60℃下反应过夜。加入DMAP(5mol%,6.7mg,55μmol)并在60℃下继续搅拌4天,以在过滤后得到粗题述化合物(433mg,85%纯度,100%),其未被进一步纯化。

[0976] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.83-2.94(m,4H),4.27(q,2H),4.59-4.68(m,4H),4.75-4.85(m,2H),7.55(s,1H)。

[0977] UPLC-MS(方法1):R_t=1.13min;MS(ESIpos):m/z=335[M+H]$^{+}$。

[0978] 步骤2

[0979] 2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0980] 

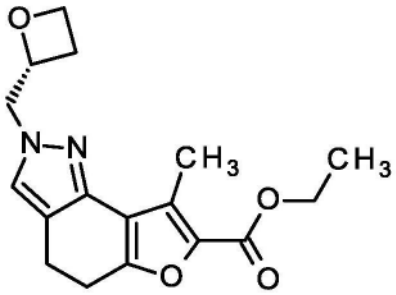
[0981] 根据GP D,将步骤1的2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,433mg,85%纯度,1.1mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.3mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 6)中和并减压浓缩,以得到粗题述化合物和盐(1.8g),其未被进一步纯化。

[0982] UPLC-MS(方法1):R_t=0.46min;MS(ESIpos):m/z=307[M+H]$^{+}$。

[0983] 中间体26:

[0984] 步骤1

[0985] 8-甲基-2-{[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0986] 

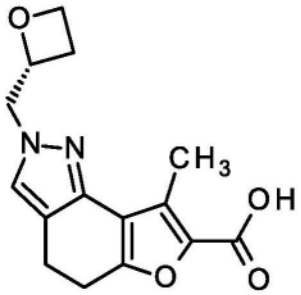
[0987] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,330mg,1.34mmol)与[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲醇(1.50eq.,177mg,2.01mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,540μL,2.1mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,369mg,2.14mmol)于甲苯(5mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(197mg,46%)。

[0988] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.37-2.46(m,1H),2.60-2.68(m,1H),2.83-2.93(m,4H),4.24-4.37(m,5H),4.46-4.51(m,1H),4.94-5.00(m,1H),7.52(s,1H)。

[0989] UPLC-MS(方法1):R_t=1.00min;MS(ESIpos):m/z=317$[M+H]^+$。

[0990] 步骤2

[0991] 8-甲基-2-{[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[0992] 

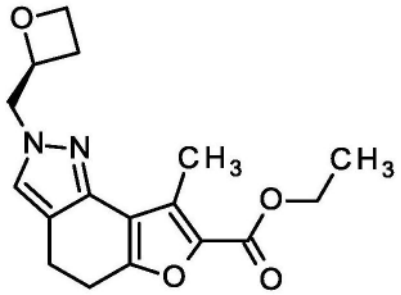
[0993] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,190mg,601μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,4.5mL,9.0mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(8mL)中,在70℃下反应3天。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(198mg,91%)。

[0994] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=289$[M+H]^+$。

[0995] 中间体27:

[0996] 步骤1

[0997] 8-甲基-2-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[0998] 

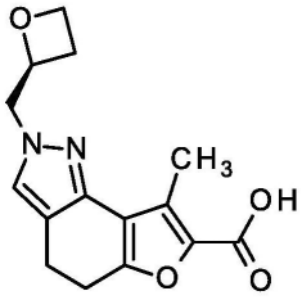
[0999] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,330mg,1.34mmol)与[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲醇(1.50eq.,177mg,2.01mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,540μL,2.1mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,369mg,2.14mmol)于甲苯(5mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(233mg,53%)。

[1000] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.37-2.46(m,1H),2.60-2.68(m,1H),2.83-2.94(m,4H),4.24-4.37(m,5H),4.47-4.51(m,1H),4.94-5.00(m,1H),7.52(s,1H)。

[1001] UPLC-MS(方法1):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=317[M+H]$^+$。

[1002] 步骤2

[1003] 8-甲基-2-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1004] 

[1005] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,228mg,721μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,5.4mL,11mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应3天。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(198mg,86%)。

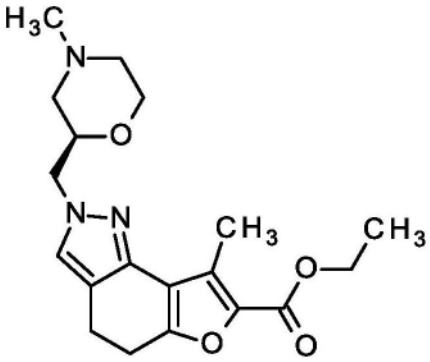
[1006] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.38-2.45(m,1H),2.47(s,3H),2.60-2.68(m,1H),2.82-2.91(m,4H),4.24-4.36(m,3H),4.46-4.51(m,1H),4.94-5.00(m,1H),7.50(s,1H),12.80(br.s.,1H)。

[1007] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=289[M+H]$^+$。

[1008] 中间体28:

[1009] 步骤1

[1010] 8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1011] 

[1012] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,313mg,1.27mmol)与[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲醇(CAS号[1159598-35-2];1.50eq.,250mg,1.91mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,510μL,2.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,350mg,2.03mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜。添加另一个量的三正丁基膦(0.30eq.,95μL,0.38mmol)和TMAD(0.30eq.,66mg,0.38mmol)并在rt下继续搅拌三天,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(921mg,44%纯度,88%)。

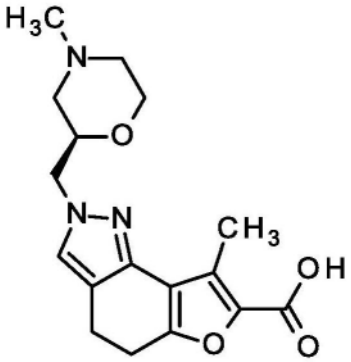
[1013] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),1.72-1.78(m,1H),1.96(dt,1H),2.16(s,3H),2.54-2.57(m,1H),2.63-2.66(m,1H),2.82-2.86(m,3H),2.89-2.93(m,2H),3.45(dt,1H),3.74-3.80(m,2H),4.10(d,2H),4.27(q,2H),7.48(s,1H)。

[1014] UPLC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=360[M+H]$^+$。

[1015] 比旋度:$[\alpha]_D^{20}$=-7.2°+/-0.49°(C=10.0mg/mL,甲醇)

[1016] 步骤2

[1017] 8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1018] 

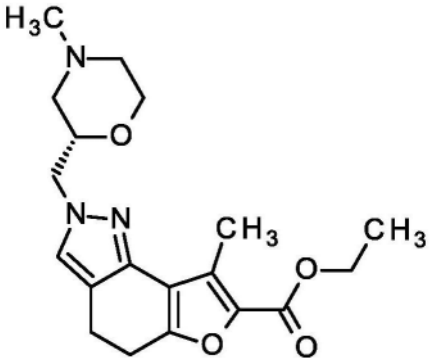
[1019] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,912mg,44%纯度,1.12mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.4mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并减压浓缩,以得到粗题述化合物和盐(1.15g),其未被进一步纯化。

[1020] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=332[M+H]$^+$。

[1021] 中间体29:

[1022] 步骤1

[1023] 8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1024] 

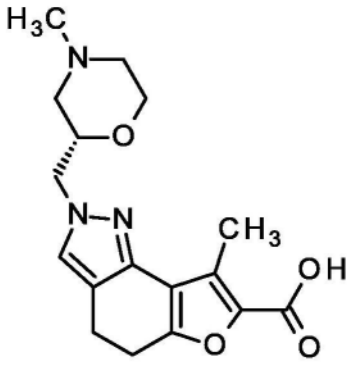
[1025] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,313mg,1.27mmol)与[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲醇(CAS号[1159598-33-0];1.50eq.,250mg,1.91mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,510μL,2.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,350mg,2.03mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜。添加另一个量的三正丁基膦(0.30eq.,95μL,0.38mmol)和TMAD(0.30eq.,66mg,0.38mmol)并在rt下继续搅拌三天,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(192mg,85%纯度,36%)。

[1026] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),1.72-1.77(m,1H),1.96(dt,1H),2.16(s,3H),2.54-2.57(m,1H),2.63-2.67(m,1H),2.82-2.86(m,3H),2.89-2.93(m,2H),3.45(dt,1H),3.75-3.80(m,2H),4.10(d,2H),4.27(q,2H),7.48(s,1H)。

[1027] UPLC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=360$[M+H]^+$。

[1028] 步骤2

[1029] 8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1030] 

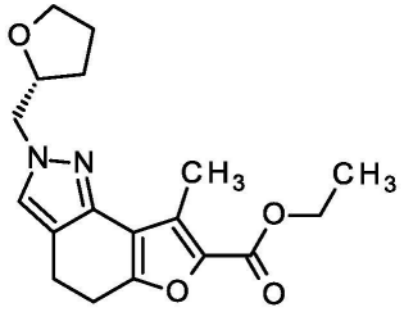
[1031] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,192mg,85%纯度,534μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,4.0mL,8.0mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(6mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并减压浓缩,以得到粗题述化合物和盐(691mg),其未被进一步纯化。

[1032] UPLC-MS(方法1):R_t=0.50min;MS(ESIpos):m/z=332$[M+H]^+$。

[1033] 中间体30:

[1034] 步骤1

[1035] 8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1036] 

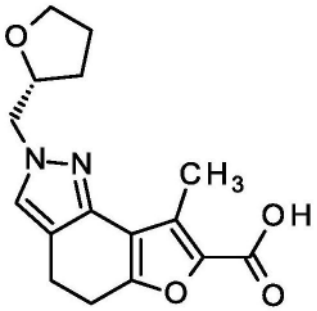
[1037] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2R)-四氢呋喃-2-基甲醇(CAS号[22415-59-4];1.1eq.,130μL,1.3mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(470mg,68%纯度,79%)。

[1038] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.54-1.57(m,1H),1.75-1.82(m,2H),1.90-1.97(m,1H),2.82-2.93(m,4H),3.60-3.65(m,1H),3.72-3.78(m,1H),4.03-4.17(m,3H),4.27(q,2H),7.49(s,1H)。

[1039] UPLC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$。

[1040] 步骤2

[1041] 8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1042] 

[1043] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,470mg,68%纯度,967μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;18eq.,8.5mL,17mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(8mL)中,在70℃下反应24h并随后在rt下反应2天。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(380mg,69%纯度,76%)。

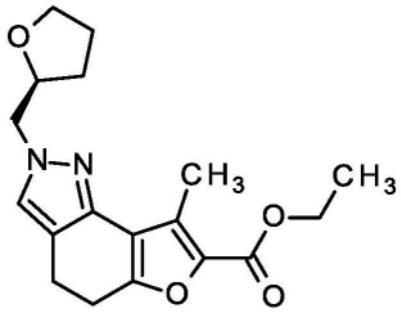
[1044] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.54-1.57(m,1H),1.75-1.82(m,2H),1.88-1.97(m,1H),2.47(s,3H),2.81-2.90(m,4H),3.60-3.65(m,1H),3.72-3.78(m,1H),4.02-4.17(m,3H),7.47(s,1H),12.73(br.s.,1H)。

[1045] UPLC-MS(方法1):R_t=0.52min;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[1046] 中间体31:

[1047] 步骤1

[1048] 8-甲基-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1049] 

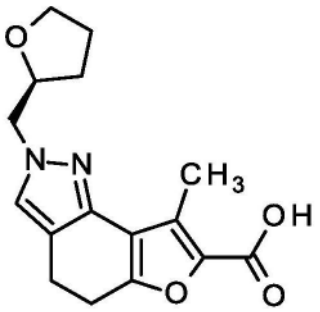
[1050] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(2S)-四氢呋喃-2-基甲醇(CAS号[57203-01-7];1.1eq.,130μL,1.3mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(437mg,72%纯度,78%)。

[1051] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.54-1.57(m,1H),1.75-1.82(m,2H),1.90-1.97(m,1H),2.82-2.93(m,4H),3.60-3.65(m,1H),3.72-3.78(m,1H),4.03-4.16(m,3H),4.27(q,2H),7.48(s,1H)

[1052] UPLC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=331$[M+H]^+$。

[1053] 步骤2

[1054] 8-甲基-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1055] 

[1056] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,435mg,72%纯度,948μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;21eq.,9.9mL,20mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应24h并随后在rt下反应两天。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(373mg,78%纯度,73%)。

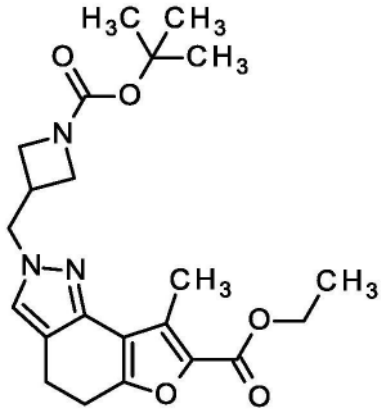
[1057] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.54-1.57(m,1H),1.75-1.82(m,2H),1.88-1.96(m,1H),2.47(s,3H),2.81-2.90(m,4H),3.60-3.65(m,1H),3.72-3.78(m,1H),4.02-4.16(m,3H),7.47(s,1H),12.72(br.s.,1H)。

[1058] UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[1059] 中间体32:

[1060] 步骤1

[1061] 2-{[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1062] 

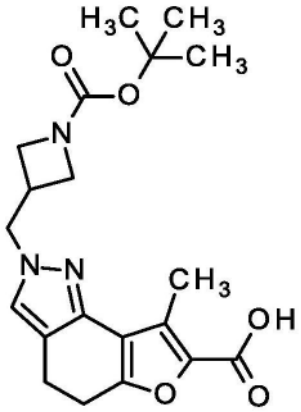
[1063] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,330mg,1.34mmol)与3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS号[142253-56-3];1.50eq.,376mg,2.01mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,540μL,2.1mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,369mg,2.14mmol)于甲苯(9mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(420mg,69%)。

[1064] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.35(s,9H),2.81-2.98(m,5H),3.66-3.69(m,2H),3.88(br.s.,2H),4.24-4.29(m,4H),7.58(s,1H)。

[1065] UPLC-MS(方法1):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$。

[1066] 步骤2

[1067] 2-{[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1068] 

[1069] 根据GP D,将步骤1的2-{[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,417mg,1.00mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,7.5mL,15mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(8mL)中,在70℃下反应24h并随后在rt下反应2天。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸

(327mg,76%)。

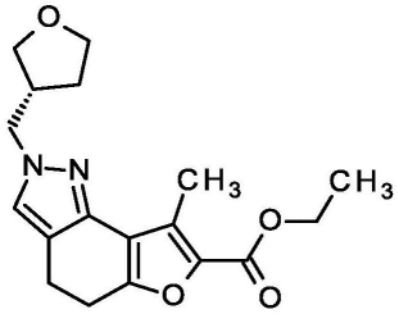
[1070] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.35(s,9H),2.47(s,3H),2.80-2.96(m,5H),3.66-3.69(m,2H),3.85-3.94(m,2H),4.26(d,2H),7.56(s,1H),12.85(br.s.,1H)。

[1071] UPLC-MS(方法1):R_t=0.65min;MS(ESIpos):m/z=388[M+H]$^+$。

[1072] 中间体33:

[1073] 步骤1

[1074] 8-甲基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1075] 

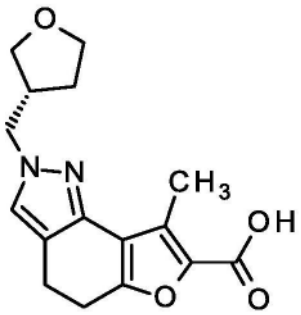
[1076] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(3R)-四氢呋喃-3-基甲醇(CAS号[124506-31-6];1.5eq.,187mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(465mg,100%)。

[1077] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.56-1.65(m,1H),1.88-1.96(m,1H),2.65-2.74(m,1H),2.81-2.94(m,4H),3.49(dd,1H),3.59-3.68(m,2H),3.73-3.80(m,1H),4.00-4.09(m,2H),4.27(q,2H),7.56(s,1H)。

[1078] UPLC-MS(方法1):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$。

[1079] 步骤2

[1080] 8-甲基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1081] 

[1082] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,458mg,1.39mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,10mL,21mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(20mL)中,在70℃下反应过夜并在rt下反应两天。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 3)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(166mg,38%)。

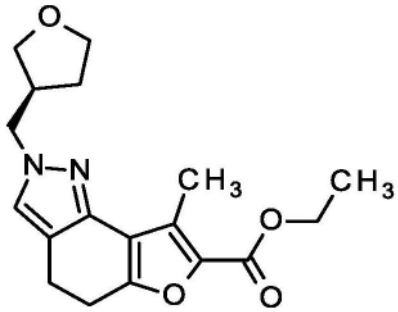
[1083] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.56-1.65(m,1H),1.88-1.96(m,1H),2.47(s,3H),2.63-2.72(m,1H),2.81-2.91(m,4H),3.49(dd,1H),3.59-3.68(m,2H),3.74-3.78(m,1H),3.99-4.08(m,2H),7.54(s,1H),12.78(br.s.,1H)。

[1084] UPLC-MS(方法1):R_t=0.48min;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[1085] 中间体34:

[1086] 步骤1

[1087] 8-甲基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1088] 

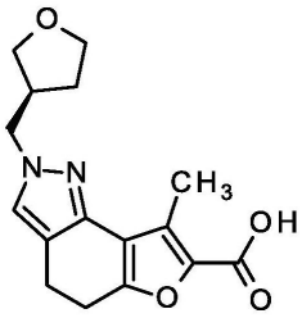
[1089] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,402mg,1.63mmol)与(3S)-四氢呋喃-3-基甲醇(CAS号[124391-75-9];1.5eq.,250mg,2.45mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,650μL,2.6mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,450mg,2.61mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(365mg,67%)。

[1090] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.56-1.65(m,1H),1.88-1.96(m,1H),2.65-2.74(m,1H),2.82-2.93(m,4H),3.49(dd,1H),3.59-3.68(m,2H),3.73-3.79(m,1H),4.00-4.09(m,2H),4.26(q,2H),7.56(s,1H)。

[1091] UPLC-MS(方法1):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$。

[1092] 步骤2

[1093] 8-甲基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1094] 

[1095] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,357mg,1.08mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.1mL,16mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(16mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(311mg,86%)。

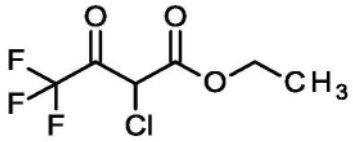
[1096] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.56-1.65(m,1H),1.88-1.96(m,1H),2.48(s,3H),2.63-2.72(m,1H),2.81-2.92(m,4H),3.49(dd,1H),3.59-3.68(m,2H),3.74-3.78(m,1H),4.00-4.09(m,2H),7.55(s,1H),12.78(br.s.,1H)。

[1097] UPLC-MS(方法1):R_t=0.47min;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[1098] 中间体35:

[1099] 步骤1

[1100] 2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯

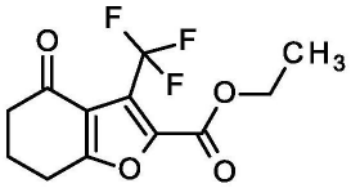
[1101] 

[1102] 在-5至0℃下,向4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(1.00eq.,500mmol,92.0g)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入磺酰氯(CAS号[7791-25-5];1.10eq.,550mmol,44mL)于二氯甲烷(50mL)中的溶液。将反应混合物加热至室温,并在此温度下搅拌12小时。将混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并减压浓缩。所得物质通过柱色谱法(100-200目,石油醚:乙酸乙酯=50:1,然后5:1)纯化,以得到黄色油状的2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(66.0g,60%)。

[1103] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]:1.34(t,3H),4.33(q,2H),4.48(s,1H)。

[1104] 步骤2

[1105] 4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1106] 

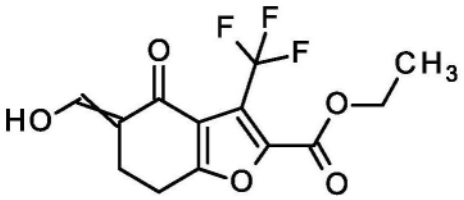
[1107] 在20℃下,向环己烷-1,3-二酮(1.00eq.,44.6mmol,5.00g)于甲苯(15mL)中的溶液中加入步骤1的2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(2.20eq,98.1mmol,21.4g),反应混合物随后在100℃下搅拌36小时。将混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并减压浓缩。所得物质通过柱色谱法(100-200目,石油醚:乙酸乙酯=50:1,然后20:1)纯化,以得到黄色油状的4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(7.2g,57%)。

[1108] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]:1.40(t,3H),2.23(quint,2H),2.59-2.62(m,2H),2.99(t,2H),4.43(q,2H),4.48(s,1H)。

[1109] LC-MS(方法B):R_t=0.89min;MS(ESIpos):m/z=277[M+H]$^+$。

[1110] 步骤3

[1111] (5E/Z)-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1112] 

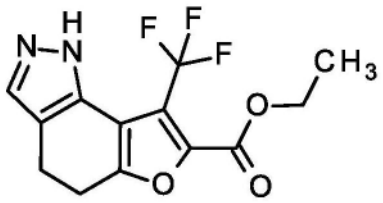
[1113] 根据GP A(条件B),在0℃下,将甲酸乙酯(CAS号[109-94-4];6.0eq.,87mmol,7.0mL)于甲苯(40mL)中的溶液用氢化钠(CAS号[7646-69-7];3.00eq.,43.4mmol,1.74g,60%纯度)处理。搅拌0.5小时后,将步骤2的4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.00eq.,14.5mmol,4.00g)于甲苯(10mL)中的溶液加入到混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并用2N HCl水溶液(pH～3)淬灭。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到棕色油状的(5E/Z)-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(4.4g,100%),其未被进一步纯化。

[1114] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]:1.41(t,3H),2.70(t,2H),2.97(t,2H),4.44(q,2H),4.48(s,1H),7.37-7.40(m,1H),13.48-13.50(m,1H)。

[1115] LC-MS(方法B):R_t=0.73min;MS(ESIpos):m/z=305$[M+H]^+$。

[1116] 步骤4

[1117] 8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1118] 

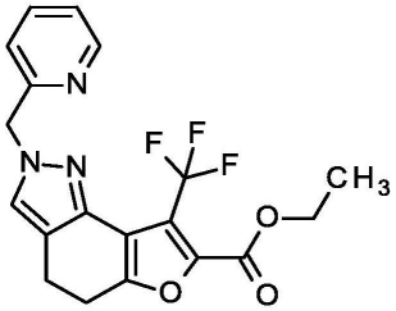
[1119] 根据GP B,在室温下,将步骤3的粗(5E/Z)-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,15mmol,4.4g)于乙醇(60mL)中的溶液用二盐酸肼(CAS号[5341-61-7];2.0eq.,29mmol,3.0g)于水(20mL)中的溶液处理。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,用饱和碳酸钠水溶液(pH～9)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得物质通过柱色谱法(100-200目,石油醚:乙酸乙酯=20:1,然后2:1)纯化,并溶于甲醇中。将混合物再次浓缩,以得到黄色固体的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(2.2g,51%)。

[1120] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.31(t,3H),2.86-2.90(m,2H),2.97-3.01(m,2H),4.34(q,2H),7.58(s,1H),12.64(br s,1H)。

[1121] LC-MS(方法B):R_t=0.70min;MS(ESIpos):m/z=301$[M+H]^+$。

[1122] 步骤5

[1123] 2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1124] 

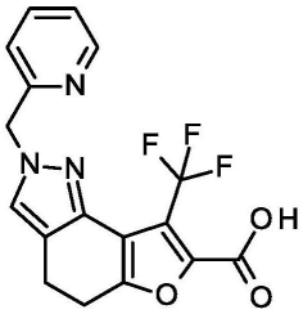
[1125] 根据GP C(条件A),将步骤4的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,500mg,1.67mmol)与(吡啶-2-基)甲醇(1.1eq.,200mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,660μL,2.7mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,459mg,2.66mmol)于甲苯(21mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(322mg,48%;和含有约15%的相应N1-区域异构体的264mg的另一产物级分)。

[1126] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),2.87-2.91(m,2H),2.98-3.02(m,2H),4.34(q,2H),5.40(s,2H),7.09(d,1H),7.31(ddd,1H),7.71(s,1H),7.78(dt,1H),8.54(ddd,1H)。

[1127] UPLC-MS(方法1):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=392[M+H]$^+$。

[1128] 步骤6

[1129] 2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1130] 

[1131] 根据GP D,步骤5的2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,320mg,818μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.1mL,12mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中,在70℃下反应2.5小时。用2N HCl水溶液(pH 4)酸化反应混合物,滤出形成的沉淀。用水和EtOAc洗涤固体并干燥,以得到所需甲酸(255mg,83%)。

[1132] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.86-2.90(m,2H),2.95-2.99(m,2H),5.39(s,2H),7.08(d,1H),7.31(dd,1H),7.69(s,1H),7.78(dt,1H),8.54(ddd,1H),13.89(br.s.,1H)。

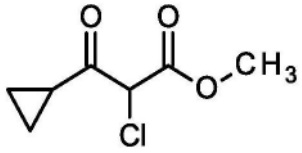
[1133] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:-54.73(s,3F)。

[1134] UPLC-MS(方法1):R_t=0.52min;MS(ESIpos):m/z=364[M+H]$^+$。

[1135] 中间体36:

[1136] 步骤1

[1137] 2-氯-3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯

[1138] 

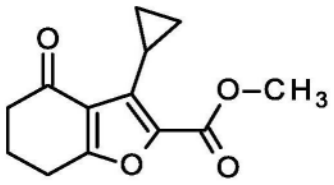
[1139] 在0℃下,向3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(1.00eq.,20.0g,141mmol)于二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入磺酰氯(0.99eq.,12mL,140mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。向混合物中加入水(200mL),分离有机层。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,减压浓缩,以得到残余物。残余物通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=50:1,然后20:1)纯化,以得到黄色油状的2-氯-3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(27.0g,98%)。

[1140] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=1.07-1.11(m,2H),1.17-1.21(m,2H),2.27-2.33(m,1H),3.86(s,3H),4.95(s,1H)。

[1141] LC-MS(方法C):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=177$[M+H]^+$。

[1142] 步骤2

[1143] 3-环丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯

[1144] 

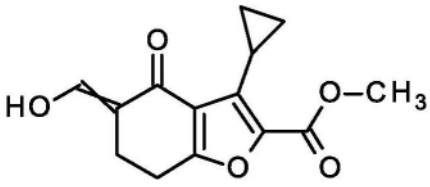
[1145] 在室温下,向步骤1的2-氯-3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(1.00eq.,17.0g,96.3mmol)于1,2-二氯乙烷(100mL)中的混合物中加入环已烷-1,3-二酮(1.00eq.,10.8g,96.3mmol)和三乙胺(1.2eq.,16mL,120mmol)。将混合物在氮气保护下,于50℃下搅拌60小时。用盐酸水溶液(12M)将pH调至~1,并将混合物再搅拌16小时。向混合物中加入水,分离有机层。水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用饱和碳酸钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到残余物。残余物通过快速柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到淡黄色固体的3-环丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(8.0g,35%)。

[1146] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=0.86-0.91(m,2H),1.20-1.23(m,2H),2.01-2.07(m,2H),2.41-2.44(m,2H),2.65-2.72(m,1H),2.90(t,2H),3.81(s,3H)。

[1147] LC-MS(方法C):R_t=0.80min;MS(ESIpos):m/z=235$[M+H]^+$。

[1148] 步骤3

[1149] (5E/Z)-3-环丙基-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯

[1150] 

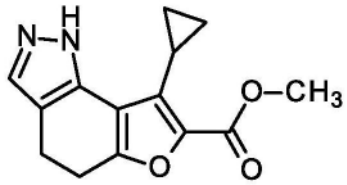
[1151] 根据GP A(条件B),在0℃下,将氢化钠(2.00eq.,1.02g,60%纯度,25.6mmol)于甲苯(60mL)中的混合物用甲酸甲酯(3.0eq.,2.4mL,38mmol)和步骤2的3-环丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(1.00eq.,3.00g,12.8mmol)处理。将混合物在40℃下

搅拌12小时,随后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到(5E/Z)-3-环丙基-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(3.50g),其直接使用而无需进一步纯化。

[1152] LC-MS(方法C):R_t=0.84min;MS(ESIpos):m/z=263$[M+H]^+$。

[1153] 步骤4

[1154] 8-环丙基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯

[1155] 

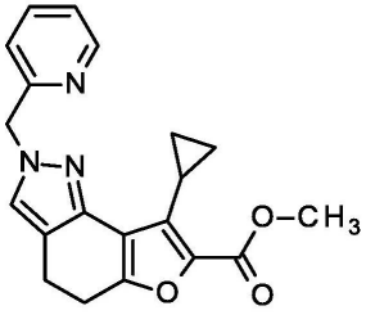
[1156] 根据GP B,在25℃下,向步骤3的粗(5E/Z)-3-环丙基-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(3.50g,13.3mmol)于甲醇(50mL)和水(5.0mL)中的溶液中加入二盐酸肼(3.00eq.,4.20g,40.0mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。在0℃下,将混合物缓慢加入到饱和碳酸钠水溶液中。收集沉淀并通过快速柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,以得到黄色固体的8-环丙基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.50g,42%,通过两步)。

[1157] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=0.88-0.93(m,2H),1.52-1.54(m,2H),2.74-2.87(m,5H),3.80(s,3H),7.51(s,1H),12.46(br s,1H)。

[1158] LC-MS(方法D):R_t=0.89min;MS(ESIpos):m/z=259$[M+H]^+$。

[1159] 步骤5

[1160] 8-环丙基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯

[1161] 

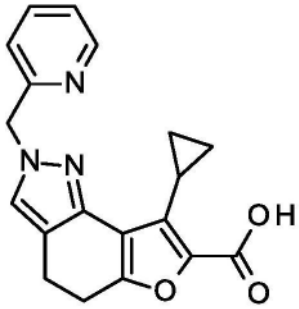
[1162] 根据GP C(条件A),将步骤4的8-环丙基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.00eq.,400mg,1.55mmol)与(吡啶-2-基)甲醇(1.1eq.,186mg,1.70mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,620μL,2.5mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,427mg,2.48mmol)于甲苯(20mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(391mg,69%)。

[1163] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.83-0.88(m,2H),1.43-1.47(m,2H),2.68-2.75(m,1H),2.78-2.89(m,4H),3.79(s,3H),5.36(s,2H),7.04(d,1H),7.31(ddd,1H),7.64(s,1H),7.78(dt,1H),8.54(ddd,1H)。

[1164] UPLC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=350$[M+H]^+$。

[1165] 步骤6

[1166] 8-环丙基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1167] 

[1168] 根据GP D,将步骤5的8-环丙基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.00eq.,385mg,1.10mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,8.3mL,17mmol)于乙醇和THF中的1:1混合物(18mL)中,在70℃下反应4小时。反应混合物减压浓缩,浓缩液用2N HCl水溶液(pH 3)酸化,滤出形成的沉淀。固体用水和EtOAc洗涤并干燥,以得到所需甲酸(360mg,93%)。

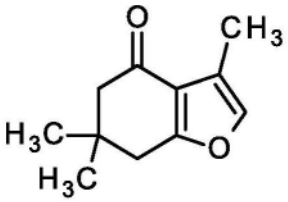
[1169] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.79-0.84(m,2H),1.41-1.45(m,2H),2.73-2.87(m,5H),5.37(s,2H),7.06(d,1H),7.33(dd,1H),7.64(s,1H),7.80(dt,1H),8.54-8.56(m,1H),12.83(br.s.,1H)。

[1170] UPLC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=336[M+H]$^+$。

[1171] 中间体37:

[1172] 步骤1

[1173] 3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮

[1174] 

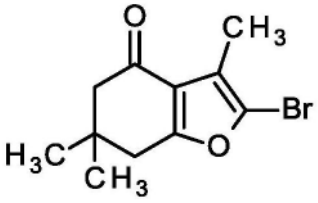
[1175] 类似于K.Kanematsu et al.,Heterocycles 1990,31,6,1003-1006和J.Org.Chem.1993,58,3960-3968:

[1176] 向3-溴丙-1-炔(CAS号[106-96-7];2.00eq.,25mL,290mmol)于无水乙腈(20mL)中的溶液中加入二甲硫醚(CAS号:[75-18-3];0.57eq.,6.0mL,82mmol),并将反应混合物在避光烧瓶中在rt下搅拌过夜。加入乙醇钠(1.1eq.,37mL的21%乙醇溶液,160mmol)和5,5-二甲基环己烷-1,3-二酮(CAS号[126-81-8];1.00eq.,20.0g,143mmol)于乙醇(365mL)中的溶液,并将混合物加热回流1.5小时。反应混合物用水稀释,减压浓缩,所得残余物用二氯甲烷萃取。合并的有机层减压浓缩,残余物用甲苯(150mL)吸收,并在室温下用4-甲苯磺酸(CAS号[104-15-4];1.11eq.,27.3g,159mmol)处理过夜。反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,分离各层,水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得粗产物进行柱色谱法(SiO_2,已烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(9.4g,34%)。

[1177] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.04(s,6H),2.09(d,3H),2.30(s,2H),2.74(s,2H),7.43-7.44(m,1H)。

[1178] UPLC-MS(方法1):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=179[M+H]$^+$。

[1179] 步骤22-溴-3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮

[1180] 

[1181] 类似于US6,048,880;实施例2,步骤2(第20页):

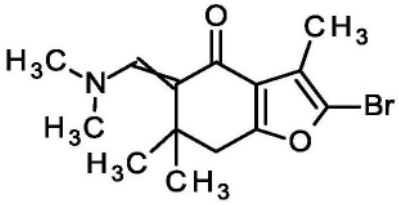
[1182] 将步骤1的3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮(1.00eq.,7.64g,42.9mmol)于吡啶(60mL)中的溶液用1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS,CAS号[128-08-5];1.01eq.,7.71g,43.3mmol)处理,在rt下搅拌两天。添加另一个量的1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.00eq.,7.63g,42.9mmol),并在rt下继续搅拌过夜。反应混合物用2N HCl水溶液(pH 4)酸化并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,粗产物进行柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(5.7g,52%)。

[1183] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.05(s,6H),2.05(s,3H),2.32(s,2H),2.76(s,2H)。

[1184] UPLC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=257/259$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1185] 步骤3

[1186] (5E/Z)-2-溴-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮

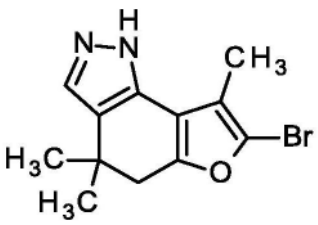
[1187] 

[1188] 根据GP A(条件A),将步骤2的2-溴-3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮(1.00eq.,3.50g,13.6mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.20eq.,3.37mL,16.3mmol)于甲苯(35mL)中,在100℃下反应3h。添加另一个量的1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(1.20eq.,3.37mL,16.3mmol),并在100℃下继续再搅拌24h。添加另一个量的1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(1.20eq.,3.37mL,16.3mmol),并在100℃下继续搅拌10h,随后在rt下搅拌3天。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1189] UPLC-MS(方法1):R_t=1.33/1.37min;MS(ESIpos):m/z=312/314$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1190] 步骤4

[1191] 7-溴-4,4,8-三甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑

[1192] 

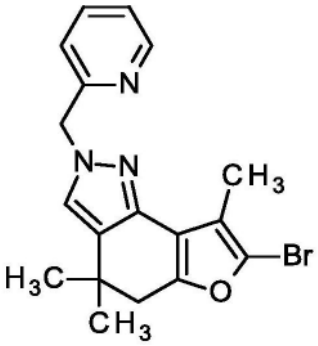
[1193] 根据GP B,将步骤3的粗(5E/Z)-2-溴-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3,6,6-三甲基-6,7-二氢-1-苯并呋喃-4(5H)-酮(1.0eq.,4.3g,14mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,3.3mL,68mmol)于乙醇(50mL)中,在70℃下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(1.38g,35%,通过两步)。

[1194] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.22(s,6H),2.13(s,3H),2.66(s,2H),7.53(s,1H),12.39(s,1H)。

[1195] UPLC-MS(方法1):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=281/283$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1196] 步骤5

[1197] 7-溴-4,4,8-三甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑

[1198] 

[1199] 根据GP C(条件B),将步骤4的7-溴-4,4,8-三甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑(1.0eq.,5.6g,35mmol)与2-(溴甲基)吡啶(1.5eq.,1.2g,6.9mmol)、碳酸钾(15eq.,9.6g,69mmol)和DMAP(14mg,120μmol,2.5mol%)于EtOAc(75mL)中,在75℃下反应过夜。添加另一个量的2-(溴甲基)吡啶(0.75eq.,600mg,3.5mmol),在75℃下继续再搅拌3天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(200mg,7%)。

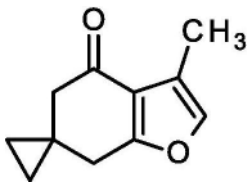
[1200] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.26(s,6H),2.08(s,3H),2.69(s,2H),5.36(s,2H),7.04(d,1H),7.31(ddd,1H),7.69(s,1H),7.78(dt,1H),8.53-8.55(m,1H)。

[1201] UPLC-MS(方法1):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=371/373$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1202] 中间体38:

[1203] 步骤1

[1204] 3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮

[1205] 

[1206] 类似于K.Kanematsu et al.,Heterocycles 1990,31,6,1003-1006和J.Org.Chem.1993,58,3960-3968:

[1207] 向3-溴丙-1-炔(CAS号[106-96-7];2.00eq.,12mL,145mmol)于无水乙腈(10mL)中的溶液中加入二甲硫醚(CAS号:[75-18-3];0.57eq.,3.0mL,41mmol),并将反应混合物在避光烧瓶中于rt下搅拌过夜。加入乙醇钠(1.1eq.,19mL的21%乙醇溶液,81mmol)和螺[2.5]

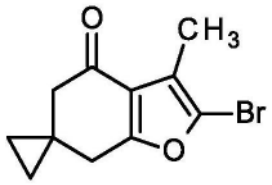
辛烷-5,7-二酮(CAS号[893411-52-4];1.00eq.,10.0g,72.4mmol)于乙醇(190mL)中的溶液,并将混合物加热回流1.5小时。反应混合物用水稀释,减压浓缩,所得残余物用二氯甲烷萃取。合并的有机层减压浓缩,残余物用甲苯(75mL)吸收,并在室温下用4-甲苯磺酸(CAS号[104-15-4];4mol%,0.50g,2.9mmol)处理过夜。反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,分离各层,水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得粗产物进行柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(3.8g,29%)。

[1208] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.42-0.44(m,2H),0.47-0.50(m,2H),2.11(d,3H),2.28(s,2H),2.75(s,2H),7.44(m,1H)。

[1209] UPLC-MS(方法1):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=177$[M+H]^+$。

[1210] 步骤2

[1211] 2-溴-3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮

[1212] 

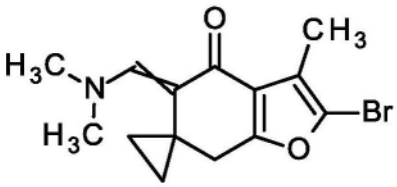
[1213] 将步骤1的3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮(1.00eq.,3.80g,21.6mmol)于吡啶(30mL)中的溶液用1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS,CAS号[128-08-5];1.01eq.,3.88g,21.8mmol)处理,并在rt下搅拌过夜。添加另一个量的1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.00eq.,3.84g,21.6mmol),并在rt下继续搅拌过夜。反应混合物用2N HCl水溶液(pH 4)酸化并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,粗产物进行柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(2.68g,46%)。

[1214] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.42-0.46(m,2H),0.48-0.52(m,2H),2.07(s,3H),2.31(s,2H),2.78(s,2H)。

[1215] UPLC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=255/257$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1216] 步骤3

[1217] (5E/Z)-2-溴-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮

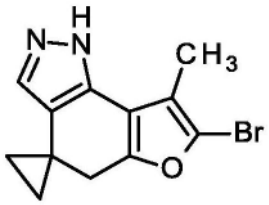
[1218] 

[1219] 根据GP A(条件A),将步骤2的2-溴-3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮(1.00eq.,2.00g,7.84mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2eq.,1.9mL,9.4mmol)于甲苯(20mL)中,在100℃下反应过夜。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1220] UPLC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=310/312$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1221] 步骤4

[1222] 7'-溴-8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]

[1223] 

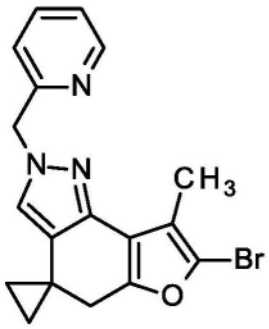
[1224] 根据GP B,将步骤3的粗(5E/Z)-2-溴-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-4(7H)-酮(1.0eq.,2.5g,8.1mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,2.0mL,40mmol)于乙醇(35mL)中,在70℃下反应5小时,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(1.3g,59%,通过两步)。

[1225] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.78-0.80(m,2H),0.82-0.85(m,2H),2.14(s,3H),2.78(s,2H),7.29(s,1H),12.33(s,1H)。

[1226] UPLC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=279/281$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1227] 步骤5

[1228] 7'-溴-8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]

[1229] 

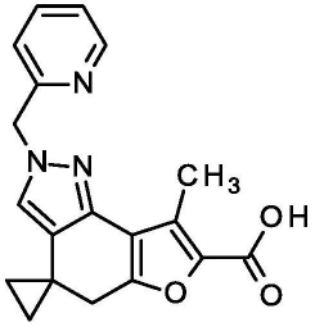
[1230] 根据GP C(条件A),将步骤4的7'-溴-8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑](1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(吡啶-2-基)甲醇(1.1eq.,376mg,3.45mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,1.2mL,5.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,864mg,5.02mmol)于甲苯(40mL)中,在rt下反应两天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(933mg,72%)。

[1231] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.78-0.82(m,2H),0.84-0.88(m,2H),2.09(s,3H),2.80(s,2H),5.34(s,2H),7.03(d,1H),7.33(ddd,1H),7.44(s,1H),7.80(dt,1H),8.54(ddd,1H)。

[1232] UPLC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=370/372$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1233] 步骤6

[1234] 8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

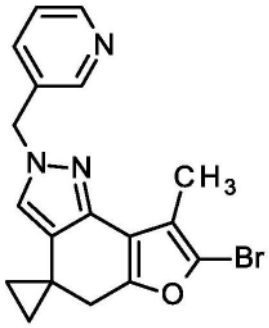
[1235] 

[1236] 根据GP E,将步骤5的7'-溴-8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑](1.00eq.,500mg,1.35mmol)在钢高压釜(50mL)中,在存在溶于DMSO(20mL)中的双(二苯基膦)二茂铁(CAS号[12150-46-8];0.200eq.,155mg,271μmol)、乙酸钯(II)(5.0mol%、15mg,68mol)和乙酸钾(4.0eq.,530mg,5.40mmol)的情况下,在一氧化碳压力约为15巴下,在100℃下羰基化23小时,以得到粗题述化合物(0.9g,32%纯度,65%),用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1237] UPLC-MS(方法1):R_t=0.64min;MS(ESIpos):m/z=336$[M+H]^+$。

[1238] 中间体39:

[1239] 7'-溴-8'-甲基-2'-[(吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]

[1240] 

[1241] 根据GP C(条件A),将中间体38步骤4的7'-溴-8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑](1.00eq.,200mg,716μmol)与(吡啶-3-基)甲醇(1.10eq.,86.0mg,788μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.60eq.,286μL,1.15mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,197mg,1.15mmol)于甲苯(10mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH)得到题述化合物(430mg,38%纯度,62%)。

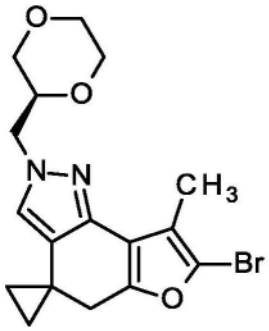
[1242] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.77-0.81(m,2H),0.83-0.87(m,2H),2.11(s,3H),2.79(s,2H),5.28(s,2H),7.38(dd,1H),7.44(s,1H),7.60-7.62(m,1H),8.48-8.50(m,2H)。

[1243] UPLC-MS(方法1):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=370/372$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1244] 中间体40-1:

[1245] 步骤1

[1246] 7'-溴-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]

[1247] 

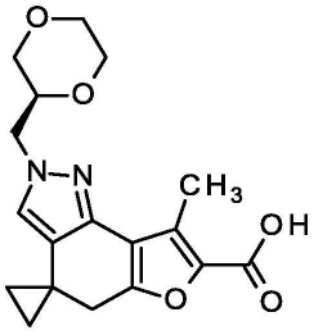
[1248] 根据GP C(条件A),将中间体38步骤4的7'-溴-8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑](1.00eq.,700mg,2.51mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7]);1.10eq.,326mg,2.76mol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,1.0mL,4.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,691mg,4.01mmol)于甲苯(32mL)中,在rt下反应两天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(595mg,65%纯度,41%)。

[1249] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.76-0.80(m,2H),0.82-0.85(m,2H),2.12(s,3H),2.77-2.78(m,2H),3.24(dd,1H),3.43(dt,1H),3.53(dt,1H),3.61-3.64(m,1H),3.69-3.73(m,2H),3.78-3.84(m,1H),3.97-4.07(m,2H),7.25(s,1H)。

[1250] UPLC-MS(方法1):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=379/381$[M+H]^+$(Br同位素模式)。

[1251] 步骤2

[1252] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1253] 

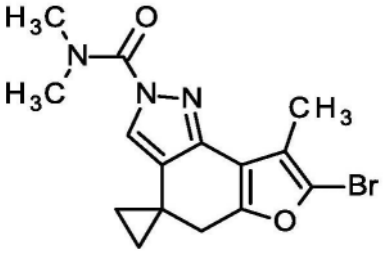
[1254] 根据GP E,将步骤1的7'-溴-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑](1.00eq.,989mg,2.61mmol),在钢高压釜(90mL)中,在存在溶于DMSO(40mL)中的双(二苯基膦基)二茂铁(CAS号[12150-46-8];0.201eq.,300mg,524μmol)、乙酸钯(II)(5.0mol%,29mg,130μmol)和乙酸钾(4.00eq.,1.02g,10.4mmol)的情况下,在一氧化碳压力约为16巴下,在100℃下羰基化23小时,以得到粗题述化合物(0.67g,60%纯度,45%),用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1255] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.78-0.87(m,4H),2.85-2.86(m,2H),3.25(dd,1H),3.44(dt,1H),3.54(dt,1H),3.61-3.64(m,1H),3.70-3.74(m,2H),3.80-3.86(m,1H),4.00-4.06(m,2H),7.29(s,1H),12.86(br.s.,1H)。

[1256] UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=345$[M+H]^+$。

[1257] 中间体40-2:

[1258] 7'-溴-N,N,8'-三甲基螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-2'(5'H)-甲酰胺

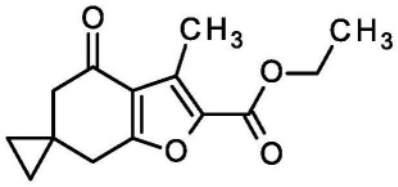
[1259] 

[1260] 分离自中间体40-1步骤1的反应混合物(166mg,18%)。

[1261] 中间体41:

[1262] 步骤1

[1263] 3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯

[1264] 

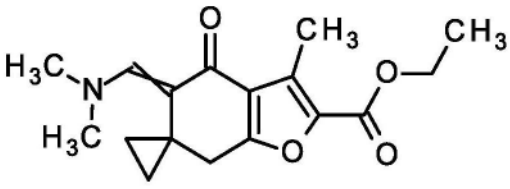
[1265] 在室温下,向螺[2.5]辛烷-5,7-二酮(CAS号[893411-52-4];1.00eq.,5.00g,36.2mmol)于1,2-二氯乙烷(80mL)中的混合物中加入2-氯-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[609-15-4];1.0eq.,5.0mL,36mmol)和三乙胺(1.2eq,6.1mL,43mmol),并将混合物在50℃下搅拌15小时。用2N HCl水溶液将pH调节至~2,然后在室温下继续再搅拌7小时。向混合物中加入水,分离有机层。有机层用水洗涤,用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得粗产物进行柱色谱(SiO_2,已烷/EtOAc),以得到题述化合物(3.5g,36%)。

[1266] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.44-0.48(m,2H),0.50-0.54(m,2H),1.29(t,3H),2.35(s,2H),2.47(s,3H),2.86(s,2H),4.29(q,2H)。

[1267] UPLC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=249[M+H]$^+$。

[1268] 步骤2

[1269] (5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯

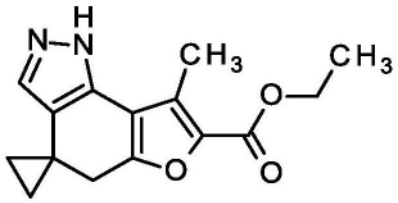
[1270] 

[1271] 根据GP A(条件A),将步骤1的3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯(1.00eq.,3.40g,13.7mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2eq.,3.4mL,16mmol)于甲苯(35mL)中,在100℃下反应5天。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1272] UPLC-MS(方法1):R_t=1.16/1.23min;MS(ESIpos):m/z=304[M+H]$^+$。

[1273] 步骤3

[1274] 8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1275] 

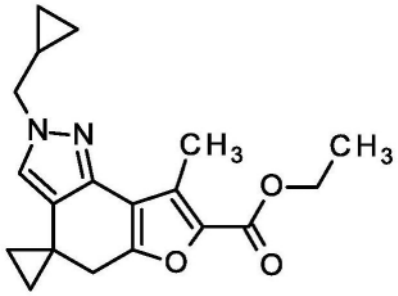
[1276] 根据GP B,将步骤2的粗(5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯(1.0eq.,4.2g,14mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,3.3mL,68mmol)于乙醇(35mL)中,在70℃下反应5小时,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(1.49g,84%纯度,34%,通过两步)。

[1277] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.80-0.82(m,2H),0.85-0.88(m,2H),1.30(t,3H),2.53(s,3H),2.87(s,2H),4.27(q,2H),7.34(s,1H),12.44(s,1H)。

[1278] UPLC-MS(方法1):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=273[M+H]$^+$。

[1279] 步骤4

[1280] 2'-(环丙基甲基)-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1281] 

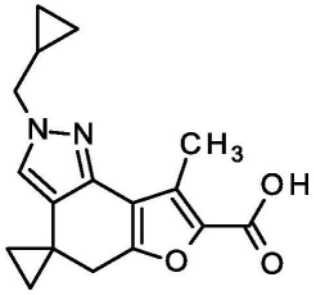
[1282] 根据GP C(条件A),将步骤3的8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,400mg,1.47mmol)与环丙基甲醇(1.5eq.,180μL,2.2mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,590μL,2.4mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,405mg,2.35mmol)于甲苯(7mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(263mg,49%)。

[1283] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.31-0.35(m,2H),0.48-0.53(m,2H),0.79-0.83(m,2H),0.85-0.89(m,2H),1.16-1.24(m,1H),1.29(t,3H),2.52(s,3H),2.87(s,2H),3.88(d,2H),4.27(q,2H),7.37(s,1H)。

[1284] UPLC-MS(方法1):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=327[M+H]$^+$。

[1285] 步骤5

[1286] 2'-(环丙基甲基)-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1287] 

[1288] 根据GP D,将步骤4的2'-(环丙基甲基)-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,260mg,797μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,6.0mL,12mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(12mL)中,在70℃下反应4小时,并在室温下反应4天。反应混合物减压浓缩,浓缩液用2N HCl水溶液(pH 3)酸化,滤出形成的沉淀。固体用水和EtOAc洗涤并干燥,以得到所需甲酸(146mg,55%)。

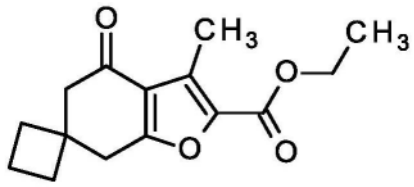
[1289] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.33-0.34(m,2H),0.50-0.52(m,2H),0.80-0.86(m,4H),1.17-1.23(m,1H),2.83(s,2H),3.87(d,2H),7.34(s,1H)。

[1290] UPLC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=299[M+H]$^+$。

[1291] 中间体42:

[1292] 步骤1

[1293] 3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯

[1294] 

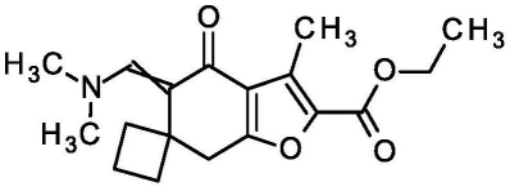
[1295] 在室温下,向螺[3.5]壬烷-6,8-二酮(CAS号[221342-48-9];1.00eq.,2.00g,13.1mmol)于1,2-二氯乙烷(30mL)中的混合物中加入2-氯-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[609-15-4];1.0eq.,1.8mL,13mmol)和三乙胺(1.2eq,2.2mL,16mmol),将混合物在50℃下搅拌3天,然后在室温下再静置3天。用2N HCl水溶液将pH调节至~2,然后在室温下再继续搅拌2小时。向混合物中加入水,分离有机层。有机层用水洗涤,用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得粗产物进行柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(955mg,26%)。

[1296] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.77-1.94(m,6H),2.44(s,3H),2.62(s,2H),3.09(s,2H),4.28(q,2H)。

[1297] UPLC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=263[M+H]$^+$。

[1298] 步骤2

[1299] (5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯

[1300] 

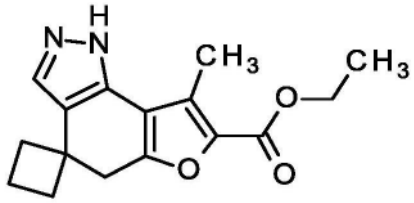
[1301] 根据GP A(条件A),将步骤1的3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,

1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯(1.00eq.,500mg,1.91mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2eq.,470μL,2.3mmol)于甲苯(5mL)中,在100℃下反应3天。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1302] UPLC-MS(方法1):R_t=1.23/1.25min;MS(ESIpos):m/z=318$[M+H]^+$。

[1303] 步骤3

[1304] 8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1305] 

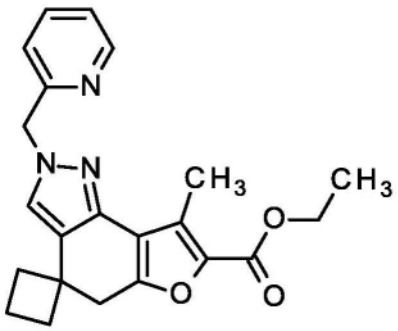
[1306] 根据GP B,将步骤2的粗(5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯(1.0eq.,600mg,1.9mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,460μL,9.5mmol)于乙醇(5mL)中,在70℃下反应13小时,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(134mg,25%,通过两步)。

[1307] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),1.93-2.13(m,6H),3.05(s,2H),4.27(q,2H),7.79(s,1H),12.54(s,1H)。

[1308] UPLC-MS(方法1):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=287$[M+H]^+$。

[1309] 步骤4

[1310] 8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1311] 

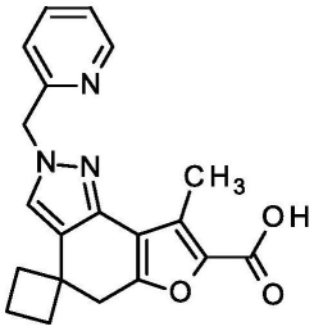
[1312] 根据GP C(条件A),将步骤3的8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,130mg,454μmol)与(吡啶-2-基)甲醇(1.1eq.,55mg,500μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,180μL,730μmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,125mg,726μmol)于甲苯(7.5mL)中,在rt下反应两天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(111mg,58%)。

[1313] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.89-2.13(m,6H),2.45(s,3H),3.08(s,2H),4.26(q,2H),5.41(s,2H),7.06(d,1H),7.31(ddd,1H),7.78(dt,1H),7.94(s,1H),8.55(ddd,1H)。

[1314] UPLC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[1315] 步骤5

[1316] 8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1317] 

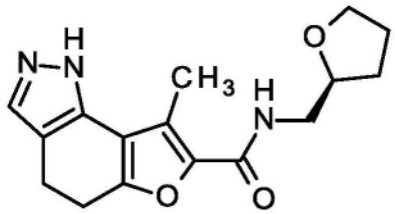
[1318] 根据GP D,将步骤4的8'-甲基-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,100mg,265μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,2.0mL,4.0mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(4mL)中,在70℃下反应4小时,并在室温下反应过夜。反应混合物减压浓缩,浓缩液用2N HCl水溶液(pH 3)酸化,滤出形成的沉淀。固体用水和EtOAc洗涤,干燥得到所需甲酸(70mg,64%)。

[1319] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.91-2.05(m,2H),2.06-2.13(m,4H),2.42(s,3H),3.03(s,2H),5.40(s,2H),7.05(d,1H),7.31(ddd,1H),7.78(dt,1H),7.92(s,1H),8.54(ddd,1H)。

[1320] UPLC-MS(方法1):R_t=0.63min;MS(ESIpos):m/z=350[M+H]$^+$。

[1321] 中间体43:

[1322] 8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[1323] 

[1324] 在氩气气氛下,向1-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲胺(CAS号[7175-81-7]);3.0eq.,1.3mL,12mmol)于二氯甲烷(20mL)中的冰冷溶液中滴加三甲基铝(CAS号[75-24-1];3.0eq.,2.0M的甲苯溶液,6.1mL,12mmol),并继续搅拌5分钟。向该混合物中滴加8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,1.00g,4.06mmol)于二氯甲烷(10mL)中的悬浮液。将反应混合物升温至rt并搅拌1小时,然后升温至40℃,并在40℃下继续搅拌4天。反应混合物用饱和酒石酸钾钠水溶液淬灭,分离各相,水相用二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将获得的粗物质进行柱色谱(Si-NH SiO_2,EtOAc/MeOH)处理,随后用乙腈研磨,以得到题述化合物(453mg,35%)。

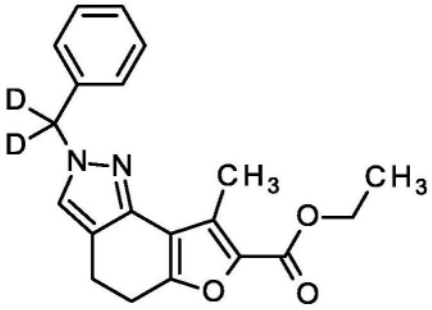
[1325] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.54-1.62(m,1H),1.73-1.92(m,3H),2.83-2.92(m,4H),3.18-3.28(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.74-3.79(m,1H),3.91-3.98(m,1H),7.50(s,1H),7.97(t,1H),12.41(s,1H)。

[1326] UPLC-MS(方法1):R_t=0.82min;MS(ESIpos):m/z=302[M+H]$^+$。

[1327] 中间体44:

[1328] 步骤1

[1329] 8-甲基-2-[苯基($^2H_2$)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1330] 

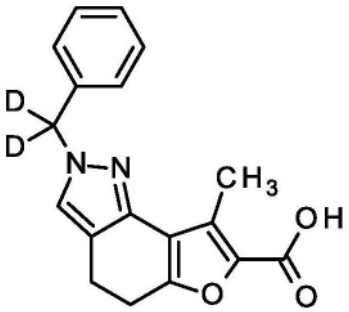
[1331] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,304mg,1.23mmol)与苯基($^2H_2$)甲醇(CAS号[21175-64-4];1.5eq.,190μL,1.9mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,2.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,340mg,1.98mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应3天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(364mg,83%)。

[1332] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.48(s,3H),2.83-2.93(m,4H),4.26(q,2H),7.22-7.36(m,5H),7.61(s,1H)。

[1333] UPLC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=339$[M+H]^+$。

[1334] 步骤2

[1335] 8-甲基-2-[苯基($^2H_2$)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1336] 

[1337] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[苯基($^2H_2$)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,355mg,1.05mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,7.9mL,16mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(14mL)中,在70℃下反应过夜,并在rt下反应两天。反应混合物用6N HCl水溶液(pH3-4)酸化,形成沉淀。过滤分离沉淀,用水洗涤,减压干燥,以得到所需甲酸(214mg,64%)。

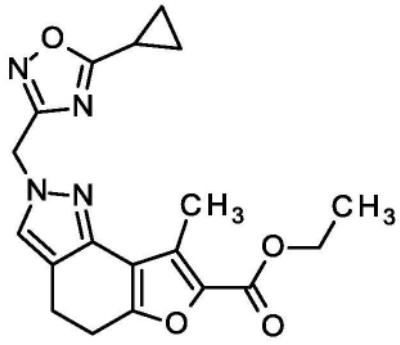
[1338] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46(s,3H),2.82-2.91(m,4H),7.23-7.30(m,3H),7.33-7.37(m,2H),7.59(s,1H),12.80(br.s.,1H)。

[1339] UPLC-MS(方法1):R_t=0.58min;MS(ESIpos):m/z=311$[M+H]^+$。

[1340] 中间体45:

[1341] 步骤1

[1342] 2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1343] 

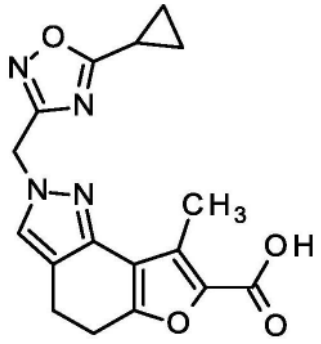
[1344] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,300mg,1.22mmol)与(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇(CAS号[915920-06-8];1.5eq.,256mg,1.83mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,490μL,1.9mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应3天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(363mg,73%)。

[1345] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.06-1.10(m,2H),1.21-1.25(m,2H),1.29(t,3H),2.29-2.36(m,1H),2.46(s,3H),2.84-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.41(s,2H),7.62(s,1H)。

[1346] UPLC-MS(方法1):R_t=1.19min;MS(ESIpos):m/z=369[M+H]$^+$。

[1347] 步骤2

[1348] 2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1349] 

[1350] 根据GP D,将步骤1的2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,354mg,961μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,7.2mL,14mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(14mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 3-4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(275mg,76%)。

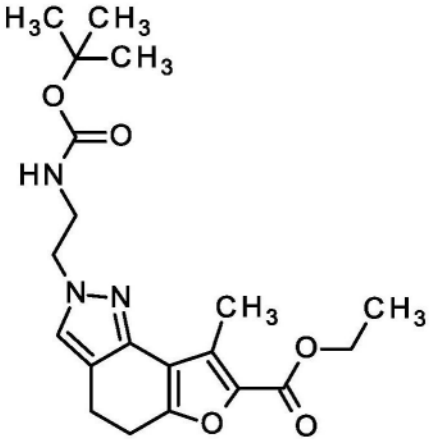
[1351] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.06-1.10(m,2H),1.20-1.25(m,2H),2.29-2.36(m,1H),2.44(s,3H),2.82-2.92(m,4H),5.41(s,2H),7.61(s,1H),12.81(br.s.,1H)。

[1352] UPLC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=341[M+H]$^+$。

[1353] 中间体46:

[1354] 步骤1

[1355] 2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1356] 

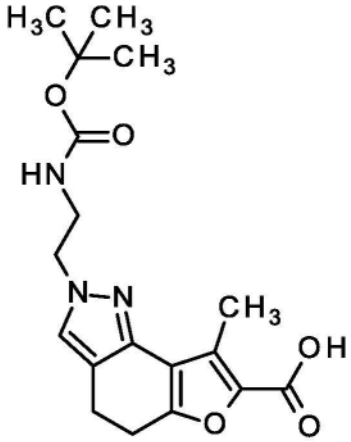
[1357] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,350mg,1.42mmol)与(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(CAS号[26690-80-2];1.50eq.,344mg,2.13mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,570μL,2.3mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,392mg,2.27mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)和随后用乙腈研磨得到题述化合物(285mg,46%)。

[1358] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.36(s,9H),2.81-2.92(m,4H),3.25-3.30(m,2H),4.08(t,2H),4.27(q,2H),6.95(t,1H),7.47(s,1H)。

[1359] UPLC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=390[M+H]$^+$。

[1360] 步骤2

[1361] 2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1362] 

[1363] 根据GP D,将步骤1的2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,280mg,719μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,5.4mL,11mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(9mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需甲酸(301mg,100%)。

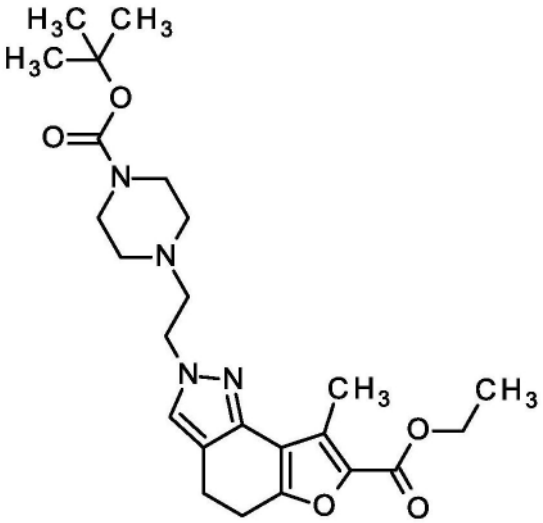
[1364] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.36(s,9H),2.47(s,3H),2.80-2.89(m,4H),3.25-3.30(m,2H),4.08(t,2H),6.94(t,1H),7.45(s,1H),12.68(br.s.,1H)。

[1365] UPLC-MS(方法1):R_t=0.54min;MS(ESIpos):m/z=362[M+H]$^+$。

[1366] 中间体47:

[1367] 步骤1

[1368] 2-{2-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1369] 

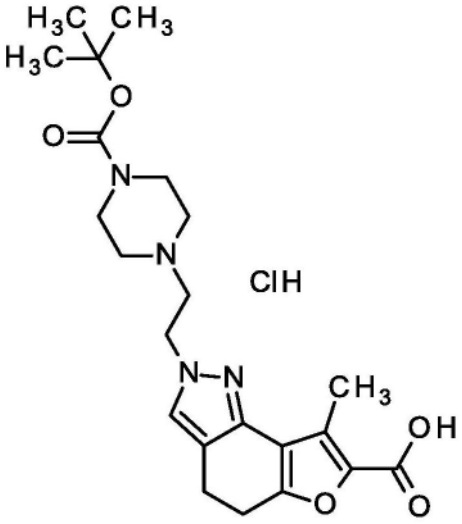
[1370] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,350mg,1.42mmol)与4-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(CAS号[77279-24-4];1.50eq.,491mg,2.13mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,570μL,2.3mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,392mg,2.27mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)和随后用乙腈研磨得到题述化合物(567mg,83%)。

[1371] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.39(s,9H),2.37-2.39(m,4H),2.49(s,3H),2.70(t,2H),2.82-2.92(m,4H),3.27-3.30(m,4H),4.18(t,2H),4.26(q,2H),7.54(s,1H)。

[1372] UPLC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[1373] 步骤2

[1374] 2-{2-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸盐酸(1/1)

[1375] 

[1376] 根据GP D,将步骤1的2-{2-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]乙基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,560mg,1.22mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,9.2mL,18mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(18mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 3-4)酸化并用EtOAc稀释。分离各相,水相用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到HCl盐形式的所需甲酸(518mg,86%)。

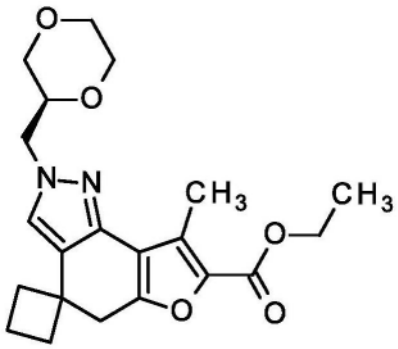
[1377] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.41(s,9H),2.84-2.93(m,4H),3.05-3.20(m,4H),3.50-3.57(m,4H),4.01(br.s.,2H),4.53(br.s.,2H),7.61(s,1H),10.35(br.s.,1H),12.85(br.s.,1H)。

[1378] UPLC-MS(方法1):R_t=0.62min;MS(ESIpos):m/z=431[M-Cl$^-$]$^+$。

[1379] 中间体48:

[1380] 步骤1

[1381] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1382] 

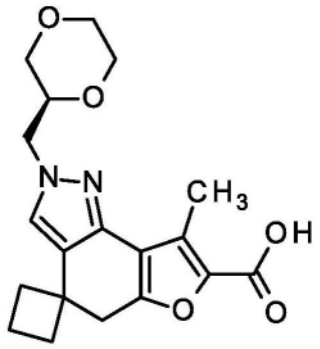
[1383] 根据GP C(条件A),将8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(根据中间体42步骤3制备;1.00eq.,500mg,1.75mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7];1.10eq.,227mg,1.92mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,700μL,2.8mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,481mg,2.79mmol)于甲苯(30mL)中,在rt下反应2天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)得到题述化合物(291mg,86%纯度,34%)。

[1384] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),2.06-2.13(m,6H),2.49(s,3H),3.05-3.06(m,2H),3.28(dd,1H),3.46(dt,1H),3.56(dt,1H),3.62-3.65(m,1H),3.73-3.76(m,2H),3.85-3.91(m,1H),4.10-4.12(m,2H),4.27(q,2H),7.76(s,1H)。

[1385] UPLC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]$^+$。

[1386] 步骤2

[1387] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1388] 

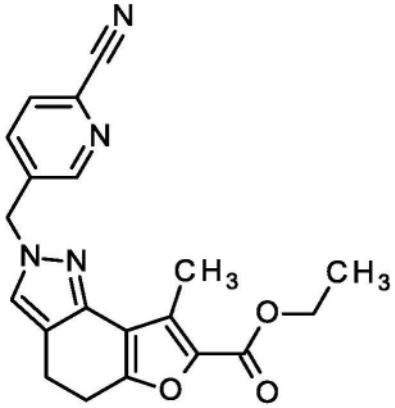
[1389] 根据GP D,将步骤1的2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,240mg,621μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,4.7mL,9.3mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(10mL)中,在70℃下反应4小时,并在室温下反应3天。反应混合物减压浓缩,浓缩液用2N HCl水溶液(pH 3)酸化,滤出形成的沉淀。固体用水和EtOAc洗涤,并干燥得到所需甲酸(209mg,60%纯度,56%)。

[1390] UPLC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=359$[M+H]^+$。

[1391] 中间体49:

[1392] 步骤1

[1393] 2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1394] 

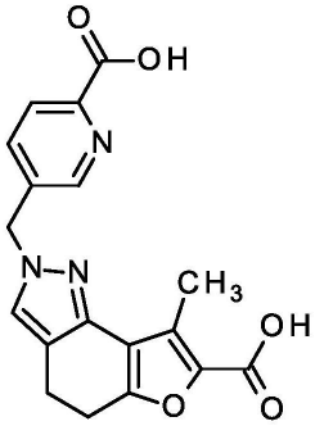
[1395] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,245mg,994μmol)与5-(羟甲基)吡啶-2-甲腈(CAS号[58553-48-3];1.50eq.,200mg,1.49mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,400μL,1.6mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,274mg,1.59mmol)于甲苯(8mL)中,在rt下反应过夜并在40℃下反应1天。添加另一个量的三正丁基膦(1.0eq.,250μL,1.0mmol)和TMAD(1.0eq.,170mg,1.0mmol),在40℃下继续搅拌10天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(72mg,18%)。

[1396] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.47(s,3H),2.86-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.48(s,2H),7.71(s,1H),7.82(dd,1H),8.03(dd,1H),8.86-8.87(m,1H)。

[1397] UPLC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=363$[M+H]^+$。

[1398] 步骤2

[1399] 2-[(6-羧基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1400] 

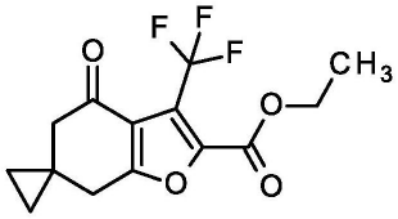
[1401] 根据GP D,将步骤1的2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,72.0mg,199μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,1.5mL,3.0mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(2mL)中,在70℃下反应过夜,并在室温下反应2天。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 3)酸化,并减压浓缩,所得粗二甲酸(268mg)而无需进一步纯化即可使用。

[1402] UPLC-MS(方法1):R_t=0.18min;MS(ESIpos):m/z=354$[M+H]^+$。

[1403] 中间体50:

[1404] 步骤1

[1405] 4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯

[1406] 

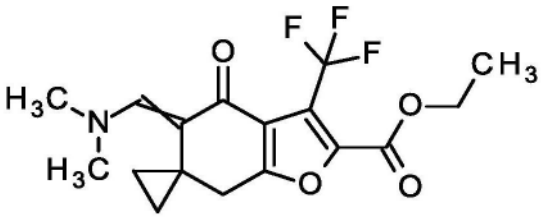
[1407] 向螺[2.5]辛烷-5,7-二酮(CAS号[893411-52-4]);1.00eq.,67.5mmol,9.33g)于甲苯(30mL)中的溶液中加入2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(参见中间体35,步骤1;2.2eq,150mmol,23mL),随后将反应混合物在100℃下搅拌43小时。将混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得物质通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,已烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(3.2g,15%)。

[1408] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.48-0.51(m,2H),0.54-0.57(m,2H),1.30(t,3H),2.45(s,2H),2.96(s,2H),4.36(q,2H)。

[1409] UPLC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=303$[M+H]^+$。

[1410] 步骤2

[1411] (5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯

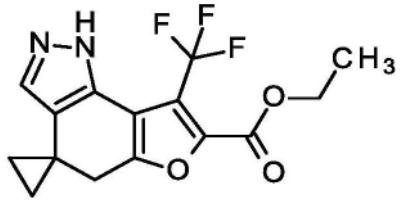
[1412] 

[1413] 根据GP A(条件A),将步骤1的4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯(1.00eq.,1.53g,5.06mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.2eq.,1.1mL,6.1mmol)于甲苯(30mL)中,在100℃下反应29h。添加另一个量的1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(1.5eq.,1.4mL,7.6mmol),并在100℃下继续再搅拌19h。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1414] UPLC-MS(方法1):R_t=1.23/1.29min;MS(ESIpos):m/z=358$[M+H]^+$。

[1415] 步骤3

[1416] 8'-(三氟甲基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1417] 

[1418] 根据GP B,将步骤2的粗(5E/Z)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丙烷]-2-甲酸乙酯(1.00eq.,1.81g,5.06mmol)与二盐酸肼(CAS号[5341-61-7];2.0eq.,1.1g,10mmol)于乙醇(13mL)和水(2mL)的混合物中,在70℃下反应1小时,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(192mg,11%,通过两步)。

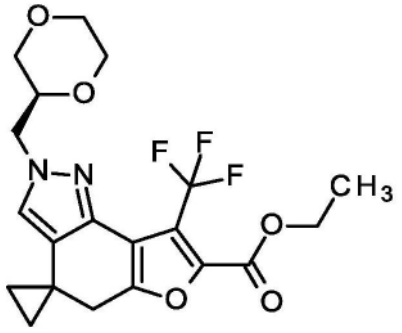
[1419] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.83-0.86(m,2H),0.88-0.91(m,2H),1.31(t,3H),2.97(s,2H),4.35(q,2H),7.42(s,1H),12.62(s,1H)。

[1420] ^{19}F NMR(470MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:-55.0(s)。

[1421] UPLC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=327$[M+H]^+$。

[1422] 步骤4

[1423] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1424] 

[1425] 根据GP C(条件A),将步骤3的8'-(三氟甲基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃

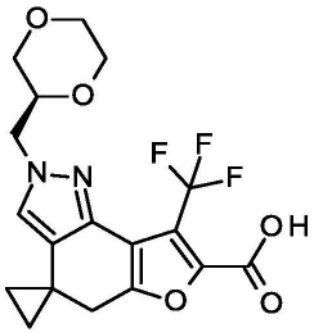
并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,142mg,435μmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7];1.1eq.,77mg,650μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,170μL,700μmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,120mg,696μmol)于甲苯(5mL)中,在rt下反应5天,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)得到题述化合物(97mg,52%)。

[1426] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.79-0.91(m,4H),1.31(t,3H),2.92-3.02(m,2H),3.25(dd,1H),3.43(dt,1H),3.53(dt,1H),3.61-3.64(m,1H),3.71-3.75(m,2H),3.79-3.85(m,1H),4.10-4.11(m,2H),4.35(q,2H),7.38(s,1H)。

[1427] UPLC-MS(方法1):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[1428] 步骤5

[1429] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1430] 

[1431] 根据GP D,将步骤4的2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.0eq.,97mg,230μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq.,1.7mL,3.4mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(4mL)中,在70℃下反应4小时。用2N HCl水溶液(pH 2)酸化反应混合物,滤出形成的沉淀。固体用水和EtOAc洗涤并干燥,以得到第一批所需甲酸(57mg,60%)。合并的滤液和洗涤溶液用乙酸乙酯再萃取(两次),合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到第二批所需甲酸(34mg,87%纯度,33%)。

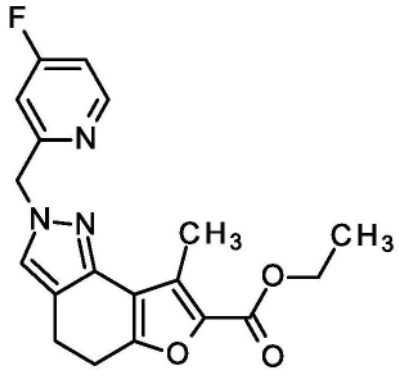
[1432] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.79-0.92(m,4H),2.90-2.99(m,2H),3.25(dd,1H),3.43(dt,1H),3.53(dt,1H),3.61-3.64(m,1H),3.70-3.75(m,2H),3.80-3.85(m,1H),4.00-4.11(m,2H),7.37(s,1H),13.94(br.s.,1H)。

[1433] UPLC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=399[M+H]$^+$。

[1434] 中间体51:

[1435] 步骤1

[1436] 2-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1437] 

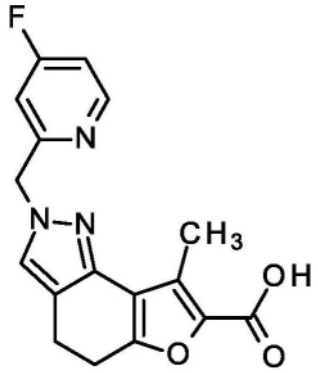
[1438] 将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq,100mg,406μmol)、2-(氯甲基)-4-氟吡啶(1.5eq,88.7mg,609μmol)和碳酸铯(CAS号[534-17-8],3.0eq,397mg,1.22mmol)加入DMF(3.0ml)中,并在氮气下在rt下搅拌24h过夜。再次加入2,2-(氯甲基)-4-氟吡啶(1.5eq,88.7mg,609μmol)和碳酸铯(CAS号[534-17-8],3.0eq,397mg,1.22mmol),并在氮气下在rt下搅拌过夜。过滤反应混合物,用乙酸乙酯洗涤。蒸发滤液并通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到产物(53.1mg,37%产率)。

[1439] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.27-1.31(m,3H)2.46(s,3H)2.85-2.94(m,4H)4.23-4.29(m,2H)5.40(s,2H)7.19-7.22(m,1H)7.65(s,1H)7.71(td,1H)8.55(d,1H)

[1440] LC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=356$[M+H]^+$

[1441] 步骤2

[1442] 2-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1443] 

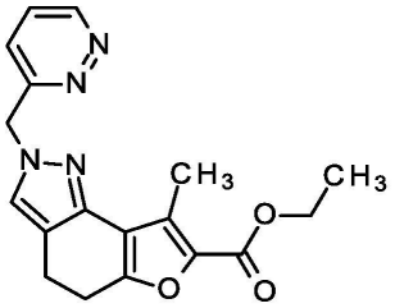
[1444] 根据GP D,将步骤1的2-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,53.0mg,149μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,370μL,750μmol)于乙醇和THF的1:1混合物(2.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)并蒸发。向残余物中加入DCM(20ml)和i-PrOH(1ml),并在rt下搅拌。倾析DCM相并蒸发。然后加入THF(20ml)并共同蒸发。粗产物(75mg)用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1445] LC-MS(方法1):R_t=0.52min;MS(ESIpos):m/z=328$[M+H]^+$

[1446] 中间体52:

[1447] 步骤1

[1448] 8-甲基-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1449] 

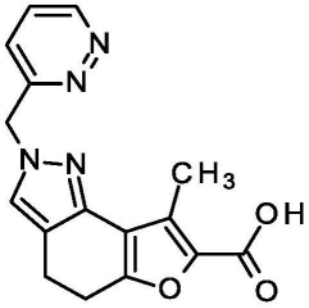
[1450] 在氮气下,8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.0eq,180mg,731μmol)和3-(氯甲基)哒嗪氯化物(CAS号[27349-66-2],1.5eq,180mg,1096μmol)于DMF(24.0ml)中的溶液用碳酸铯(CAS号[534-17-8],20.0eq.,4.76g,14.6mmol)处理,并在80℃下搅拌过夜。过滤固体,用乙酸乙酯洗涤并蒸发。残余物通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到产物(87mg,35%产率)。

[1451] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.27-1.31(m,3H)2.46(s,3H)2.85-2.95(m,4H)4.21-4.30(m,2H)5.63(s,2H)7.38-7.43(m,1H),7.67-7.71(m,1H)7.72(s,1H)9.13-9.22(m,1H)

[1452] LC-MS(方法1):R_t=1.02min;MS(ESIpos):m/z=339[M+H]$^+$

[1453] 步骤2

[1454] 8-甲基-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1455] 

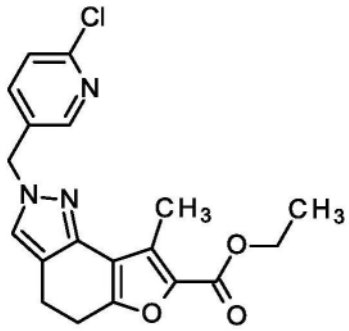
[1456] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,87.0mg,257μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,640μL,1.3mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(50ml)和i-PrOH(4x 5ml),并在rt下搅拌30min。加入己烷直至沉淀,过滤,用己烷/DCM(1:1)洗涤并蒸发。向残余物中加入DCM和盐水(2ml)并搅拌。分离各相,蒸发DCM相,以得到产物(35.0mg,44%产率)。

[1457] LC-MS(方法2):R_t=0.72min;MS(ESIpos):m/z=311[M+H]$^+$

[1458] 中间体53:

[1459] 步骤1

[1460] 2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

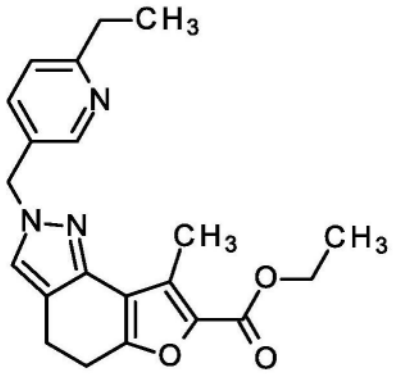
[1461] 

[1462] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,250mg,1.05mmol)与(6-氯吡啶-3-基)甲醇(1.5eq.,218mg,1.52mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,0.4mL,1.6mmol)和TMAD(CAS号[10465-81-3];1.6eq.,279mg,1.6mmol)于甲苯(5.8ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM萃取2次。将合并的有机层(DCM和甲苯相)用疏水滤纸干燥并蒸发,以得到粗物质。然后以通过柱色谱法(SiO_2,已烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(140mg,36%产率)。

[1463] LC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=372$[M+H]^+$

[1464] 步骤2

[1465] 2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

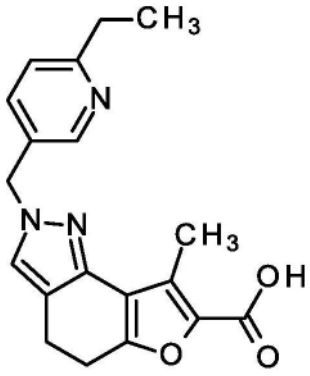
[1466] 

[1467] 将步骤1的2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,350mg,941μmol)溶于二氧杂环己烷(22ml)中并用氮气冲洗。首先加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯(II)(76.8mg,94.1μmol;CAS-RN:[72287-26-4]),然后滴加溶于已烷中的二乙基锌(CAS号[557-20-0],4.5eq,4.2ml,1.0M,4.2mmol)中。将所得反应混合物在100℃下搅拌4h。向反应混合物中加入水和DCM。分离各层,水层用DCM和乙酸乙酯萃取。有机层通过疏水过滤干燥并蒸发。粗物质通过硅胶柱色谱(已烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(187mg,55%产率)。

[1468] LC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=366$[M+H]^+$

[1469] 步骤3

[1470] 2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1471] 

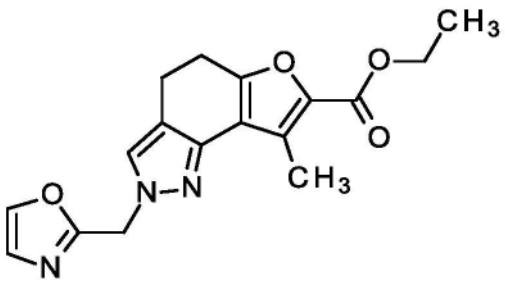
[1472] 根据GP D,将步骤2的2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,94.0mg,257μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,640μL,1.3mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(3.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(30ml)、水(20ml)和i-PrOH(2ml)。水相用DCM/i-PrOH(9:1)萃取。将合并的有机相用疏水滤纸干燥并蒸发,以得到粗物质形式的产物(55mg,63%产率),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1473] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^+$

[1474] 中间体54:

[1475] 步骤1

[1476] 8-甲基-2-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

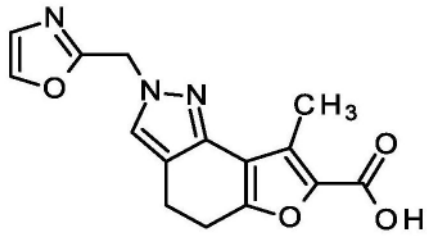
[1477] 

[1478] 将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,100mg,406μmol)与(1,3-噁唑-2-基)甲醇(CAS号[14774-37-9],1.5eq.,60.4mg,609μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,160μL,650μmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(CAS号[10465-81-3];1.6eq.,112mg,650μmol)于甲苯(3.0ml)中,在rt下反应过夜。加入相同量的试剂,并在rt下再次搅拌过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM再萃取。合并有机层,用疏水滤纸干燥并蒸发,以得到粗物质。然后通过柱色谱法(NH、SiO_2、己烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(60mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1479] LC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=328[M+H]$^+$

[1480] 步骤2

[1481] 8-甲基-2-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1482] 

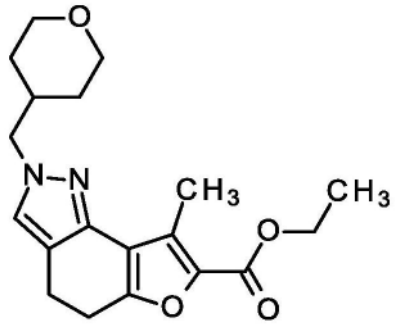
[1483] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,60mg,183μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq,1.4mL,2.7mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(1.3mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物。所得到的粗物质用于随后的反应中而无需进一步纯化步骤(90mg)。

[1484] LC-MS(方法1):R_t=0.47min;MS(ESIpos):m/z=300$[M+H]^+$

[1485] 中间体55:

[1486] 步骤1

[1487] 8-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

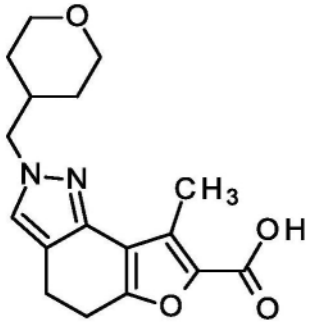
[1488] 

[1489] 将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;1.00eq.,100mg,406μmol)与(氧杂环己烷-4-基)甲醇(CAS号[14774-37-9],1.5eq.,70.8mg,609μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,160μL,650μmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(CAS号[10465-81-3];1.6eq.,112mg,650μmol)于甲苯(3.0ml)中,在rt下反应过夜。加入相同量的试剂,并在rt下再次搅拌过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM萃取。将合并的有机层用疏水滤纸干燥并蒸发,以得到粗物质。然后通过柱色谱法(NH、SiO_2、己烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(314mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1490] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=345$[M+H]^+$

[1491] 步骤2

[1492] 8-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1493] 

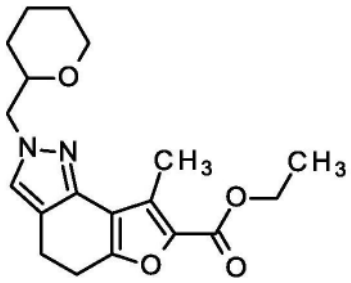
[1494] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,210mg,610μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;15eq,4.6mL,9.1mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(4.3mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物,将粗物质用于后续反应而无需进一步纯化步骤(350mg)。

[1495] LC-MS(方法1):R_t=0.53min;MS(ESIpos):m/z=317$[M+H]^+$

[1496] 中间体56:

[1497] 步骤1

[1498] 8-甲基-2-{[(2R和2S)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(外消旋体)

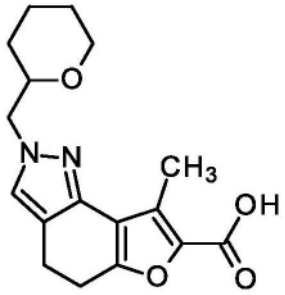
[1499] 

[1500] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;100mg,406μmol)和[(2R和2S)-氧杂环己烷-2-基]甲醇(外消旋体,70.8mg,609μmol,CAS-RN:[100-72-1])与TMAD(112mg,650μmol,CAS号[10465-78-8])一起悬浮在甲苯(3mL)中。小心地加入三正丁基膦(160μl,650μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌18h。然后加入另外的TMAD(112mg,650μmol)和三正丁基膦(160μl,650μmol),并在rt下继续搅拌18h,在45℃下搅拌4h。加入额外的三正丁基膦(160μl,650μmol)后,在rt下延长搅拌3天。过滤后,向滤液中加入水,水相用二氯甲烷萃取。蒸发有机层后,粗物质通过Biotage Isolera™色谱(SNAP KP-NH-28g)纯化,用已烷-二氯甲烷(1:0至3:2)洗脱,以得到题述化合物(100mg,72%产率)。

[1501] LC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=345$[M+H]^+$

[1502] 步骤2

[1503] 8-甲基-2-{[(2R和2S)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(外消旋体)

[1504] 

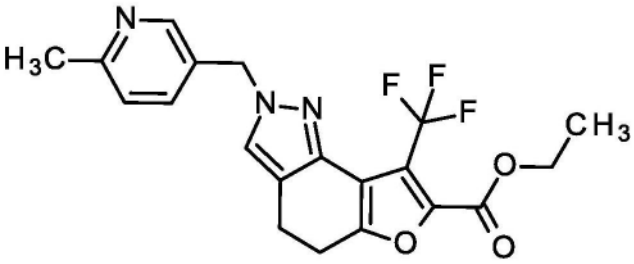
[1505] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-{[(2R和2S)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(外消旋体,100mg,290μmol)与氢氧化锂水溶液(15eq,2.2ml,2.0M,4.4mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(4.1mL)中,在70℃下反应过夜。反应混合物用6N HCl水溶液(pH 4)酸化并真空浓缩。所得粗产物(140mg)用于下一步而无需进一步纯化。

[1506] LC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=317$[M+H]^+$

[1507] 中间体57:

[1508] 步骤1

[1509] 2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

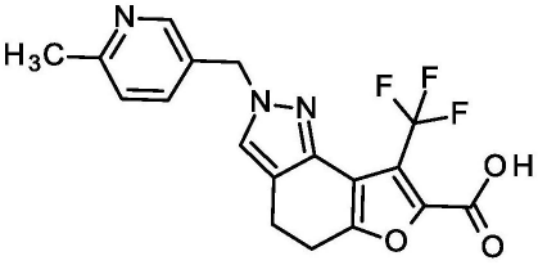
[1510] 

[1511] 根据GP C(条件A),将中间体35步骤4的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,325mg,1.08mmol)与(6-甲基吡啶-3-基)甲醇(CAS号[34107-46-5],1.7eq.,227mg,1.84mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,430μL,1.7mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,298mg,1.73mmol)于甲苯(10ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM再萃取。有机相用Na_2SO_4干燥,过滤,减压蒸发,以得到粗物质。然后粗产物通过柱色谱法(NH、SiO_2、己烷/DCM)纯化,以得到题述产物(460.5mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1512] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$

[1513] 步骤2

[1514] 2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1515] 

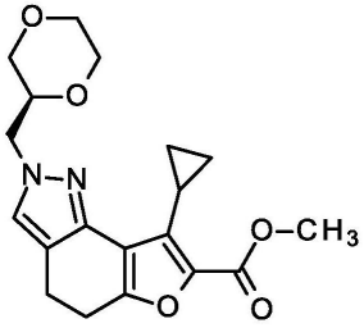
[1516] 根据GP D,将步骤1的2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,460mg,1.13mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,2.8mL,5.7mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(9.2mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物。向粗产物中加入DCM(75ml)和i-PrOH(2x 0.5ml),并在rt下搅拌。倾析DCM相,将剩余固体溶于DCM(75ml)和i-PrOH(5ml),并在rt下搅拌,倾析所得DCM相,蒸发溶液以得到固体形式的产物(226mg,53%产率)。

[1517] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$

[1518] 中间体58:

[1519] 步骤1

[1520] 8-环丙基-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯

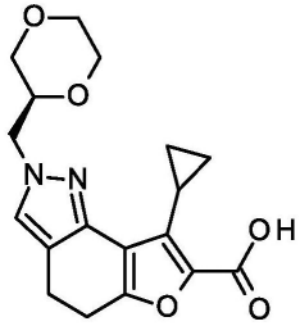
[1521] 

[1522] 根据GP C(条件A),将中间体36步骤4的8-环丙基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.0eq.,250mg,968μmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7],1.5eq.,172mg,1.45mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,380μL,1.5mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,267mg,1.55mmol)于甲苯(5.5ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。合并的水相用DCM再萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(350mg)。

[1523] LC-MS(方法1):R_t=1.19min;MS(ESIpos):m/z=359$[M+H]^+$

[1524] 步骤2

[1525] 8-环丙基-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1526] 

[1527] 根据GP D,将步骤1的8-环丙基-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸甲酯(1.0eq,350mg,977μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,2.4mL,4.9mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,所得混合物减压蒸发。向残余物中加入DCM(40ml)和i-PrOH(1ml),并在

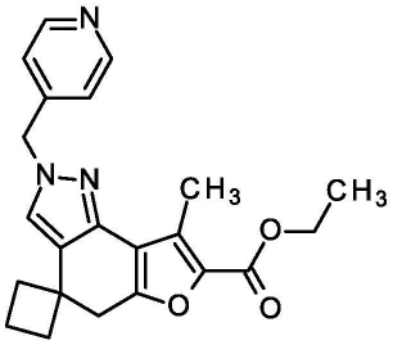
rt下搅拌30min。分离有机相,减压蒸发,以得到题述化合物(400mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1528] LC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=345[M+H]$^+$

[1529] 中间体59:

[1530] 步骤1

[1531] 8'-甲基-2'-[(吡啶-4-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1532] 

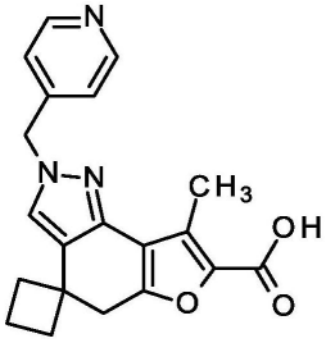
[1533] 根据GP C(条件A),将8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(190mg,664μmol,中间体42(步骤3))和吡啶-4-基)甲醇(109mg,995μmol,CAS-RN:[586-95-8])与TMAD(183mg,1.06mmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(3.8mL)中。小心加入三正丁基膦(260μl,1.1mmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌18h。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用3ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到18.0mg(6%产率,79%纯度)题述化合物。

[1534] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.01-2.15(m,6H),2.46(s,3H),3.01-3.15(m,2H),4.26(q,2H),5.39(s,2H),7.13-7.16(m,2H),7.97(s,1H),8.52-8.55(m,2H)

[1535] LC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=378[M+H]$^+$

[1536] 步骤2

[1537] 8'-甲基-2'-[(吡啶-4-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1538] 

[1539] 根据GP D,将步骤1的8'-甲基-2'-[(吡啶-4-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(18.0mg,79%纯度,37.7μmol)与氢氧化锂水溶液(2190μl,2.0M,380μmol)于THF(430μl)中,在rt下反应过夜。在30℃下再搅拌2h后,反应混

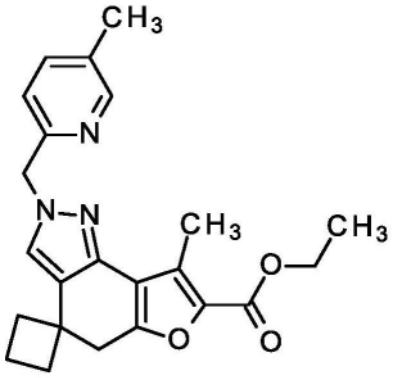
合物用2N HCl水溶液(pH2)酸化,真空浓缩,其用于下一步而无需进一步纯化(12mg,91%产率)。

[1540] LC-MS(方法2):R_t=0.77min;MS(ESIpos):m/z=350[M+H]$^+$。

[1541] 中间体60:

[1542] 步骤1

[1543] 8'-甲基-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1544] 

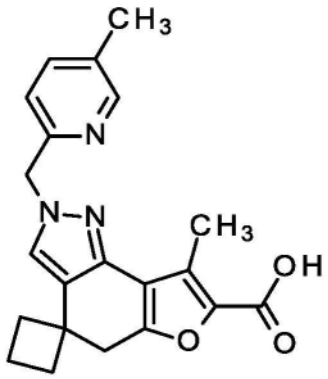
[1545] 根据GP C(条件A),将8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(190mg,664μmol,中间体42(步骤3))和(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(123mg,995μmol,CAS-RN:[22940-71-2])与TMAD(183mg,1.06mmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(3.8mL)中。小心加入三正丁基膦(260μl,1.1mmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌18h。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用3ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到49.5mg(16%产率,85%纯度)题述化合物。

[1546] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.99-2.14(m,6H),2.27(s,3H),2.45(s,3H),3.07(s,2H),4.26(q,2H),5.36(s,2H),7.01(d,1H),7.56-7.62(m,1H),7.91(s,1H),8.36-8.40(m,1H)。

[1547] LC-MS(方法1):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=392[M+H]$^+$

[1548] 步骤2

[1549] 8'-甲基-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1550] 

[1551] 根据GP D,将步骤1的8'-甲基-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环

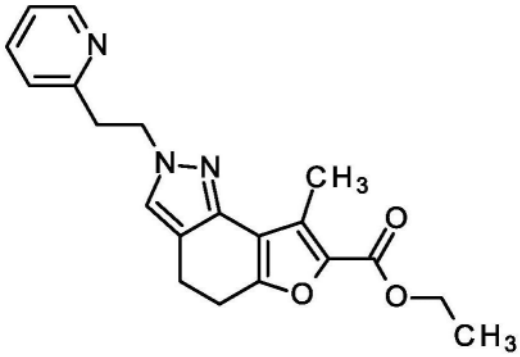
丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(49.5mg,85%纯度,107μmol)与氢氧化锂水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)于THF(1.2ml)中,在rt下反应过夜。在30℃下再搅拌2h后,反应混合物用2N HCl水溶液(pH2)酸化,真空浓缩,并用于下一步而无需进一步纯化(35mg,90%产率)。

[1552] LC-MS(方法2):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=364$[M+H]^+$

[1553] 中间体61:

[1554] 步骤1

[1555] 8-甲基-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1556] 

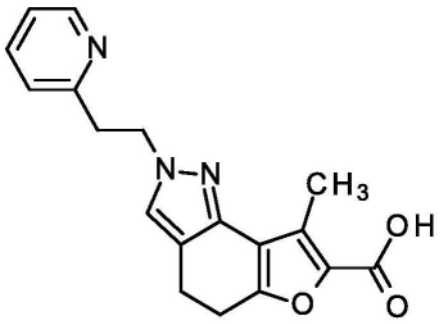
[1557] 根据GP C(条件B),在25℃下,向碳酸铯(1.59g,4.87mmol;CAS-RN:[534-17-8])于N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)中的混合物中加入8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;400mg,1.62mmol)和2-(吡啶-2-基)甲磺酸乙酯(981mg,4.87mmol)。将混合物在60℃下搅拌12h。再向混合物中加入2-(吡啶-2-基)甲磺酸乙酯(981mg,4.87mmol),然后在60℃下再搅拌8h。向混合物中加入水,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层减压浓缩,以得到残余物。残余物通过pre-HPLC[仪器:ACSWH-GX-C;柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;洗脱剂A:水(0.225%甲酸水溶液),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-10min 10-40%B;流速25ml/min;温度:RT;检测器:UV 220/254nm.]纯化,然后冻干,以得到250mg(41%产率,94%纯度)浅黄色固体形式的题述化合物。

[1558] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),2.78-2.84(m,2H),2.86-2.91(m,2H),3.25(t,2H),4.26(q,2H),4.45(t,2H),7.21-7.28(m,2H),7.45(s,1H),7.69(td,1H),8.52(d,1H)(甲基信号低于DMSO)。

[1559] LC-MS(方法B):R_t=0.68min;MS(ESIpos):m/z=352$[M+H]^+$

[1560] 步骤2

[1561] 8-甲基-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1562] 

[1563] 根据GP D,将步骤1的8-甲基-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,

3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(150mg,427μmol)与氢氧化锂水溶液(4.3ml,1.0M,4.3mmol)于THF(750μL)中在rt下反应过夜。在30℃下再搅拌2h后,反应混合物用2N HCl水溶液(pH 2)酸化并真空浓缩,滤出所得沉淀,以得到123mg(88%产率,99%纯度)题述化合物。

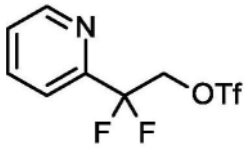
[1564] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.33(s,3H),2.75-2.93(m,4H),3.50(br t,2H),4.57(t,2H),7.51(s,1H),7.81(br d,2H),8.36(br t,1H),8.78(dd,1H),12.76(br s,1H)。

[1565] LC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=324[M+H]$^+$

[1566] 中间体62:

[1567] 步骤1

[1568] 2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)三氟甲磺酸乙酯

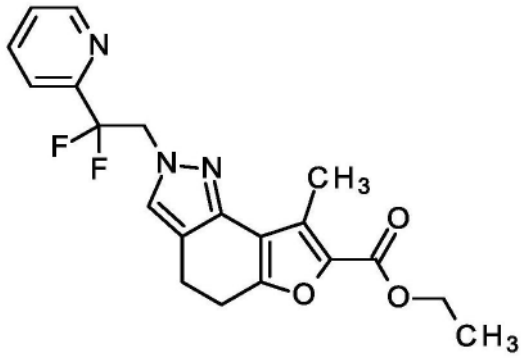
[1569] 

[1570] 在0℃下,向2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇(300mg,1.89mmol;CAS-RN:[267875-65-0])于乙腈(5.0mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(380μl,2.3mmol;CAS-RN:[358-23-6])和吡啶(240μl,3.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h。向混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到540mg(粗)题述化合物。

[1571] LC-MS(方法C):R_t=0.85min;MS(ESIpos):m/z=292[M+H]$^+$

[1572] 步骤2

[1573] 2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1574] 

[1575] 根据GP C(条件B),在25℃下,向8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;300mg,1.22mmol)和2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)三氟甲磺酸乙酯(532mg,1.83mmol,中间体62(步骤1))于乙腈(5.0mL)中的经搅拌溶液中加入碳酸钾(337mg,2.44mmol)。将混合物在50℃下搅拌12h。向混合物中加入水,然后用乙酸乙酯萃取水层。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过快速色谱(硅胶,用石油醚-乙酸乙酯,1:0至2:1洗脱)纯化,以得到255mg(50%产率,93%纯度)黄色油状的题述化合物。

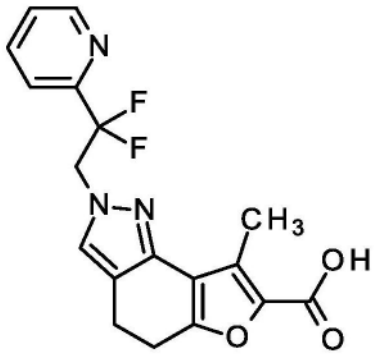
[1576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),2.39(s,3H),2.80-2.94(m,4H),4.26(q,2H),5.02(t,2H),7.52(s,1H),7.59(dd,1H),7.66(d,1H),7.98(td,1H),8.74(d,

1H)。

[1577] LC-MS(方法B):R_t=0.85min;MS(ESIpos):m/z=388$[M+H]^+$。

[1578] 步骤3

[1579] 2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1580] 

[1581] 根据GP D,将步骤2的2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(150mg,387μmol)与氢氧化锂水溶液(3.9ml,1.0M,3.9mmol)于THF(680μL)中在rt下反应过夜。在50℃下再搅拌4h后,反应混合物用2N HCl水溶液(pH 2)酸化,滤出所得沉淀,以得到116mg(80%产率,96%纯度)题述化合物。

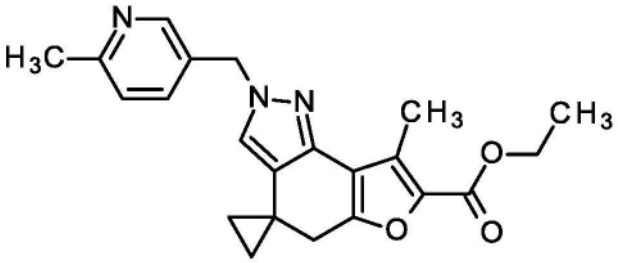
[1582] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.37(s,3H),2.79-2.92(m,4H),5.01(t,2H),7.51(s,1H),7.59(dd,1H),7.63-7.71(m,1H),7.98(td,1H),8.74(d,1H),12.21-13.27(m,1H)。

[1583] LC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=360$[M+H]^+$

[1584] 中间体63:

[1585] 步骤1

[1586] 8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

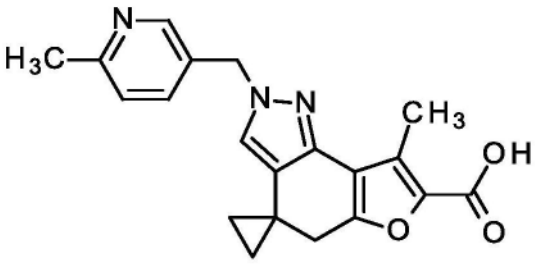
[1587] 

[1588] 根据GP C(条件A),将中间体41步骤3的8'-甲基-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.00eq.,150mg,551μmol)与(6-甲基吡啶-3-基)甲醇(CAS号[34107-46-5],1.5eq.,102mg,826μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,220μL,880μmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,152mg,530μmol)于甲苯(3.1ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(309mg)。

[1589] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$

[1590] 步骤2

[1591] 8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

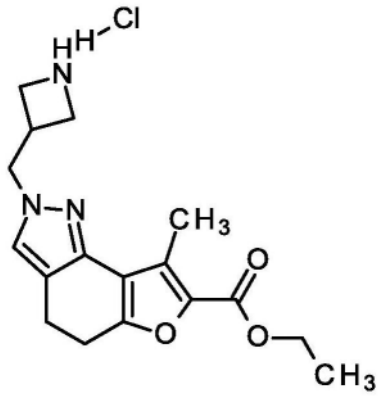
[1592] 

[1593] 根据GP D,将步骤1的8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(1.0eq,308mg,816μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,2.0mL,4.1mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(11.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(50ml)和i-PrOH(5x1ml),并在rt下搅拌。倾析DCM相并蒸发,以得到题述化合物(306mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1594] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=350$[M+H]^+$

[1595] 中间体64:

[1596] 2-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯盐酸(1/1)

[1597] 

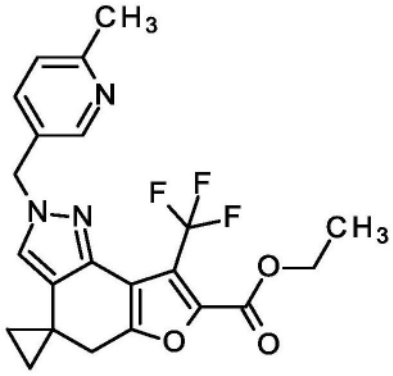
[1598] 将2-{[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(4.00g,9.63mmol,中间体32(步骤1))于4M HCl中和于二氧杂环己烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌2h。过滤混合物以收集固体。减压干燥固体,以得到3.40g(100%产率)浅棕色固体形式的题述化合物。

[1599] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.17(t,3H),1.98(s,3H),2.81-2.95(m,4H),3.13-3.23(m,1H),3.76-3.87(m,2H),3.88-3.99(m,2H),4.26(q,2H),4.35(d,2H),7.55(s,1H)

[1600] 中间体65:

[1601] 步骤1

[1602] 2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1603] 

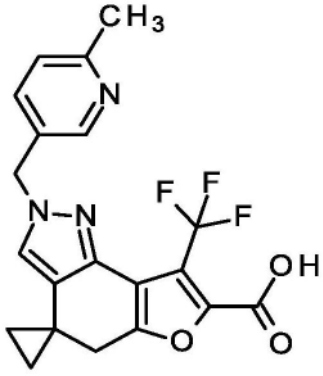
[1604] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(150mg,68%纯度,313μmol,中间体50(步骤3))和(6-甲基吡啶-3-基)甲醇(46.2mg,375μmol),CAS-RN:[34107-46-5])与TMAD(86.1mg,500μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(2.8mL)中。小心加入三正丁基膦(120μl,500μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。再加入TMAD(53.8mg,313μmol)和三正丁基膦(75μl,313μmol),rt下继续搅拌24h。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用2ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到97.0mg(60%产率,84%纯度)题述化合物。

[1605] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),1.55-1.66(m,4H),2.43(s,3H),2.96(s,2H),4.34(q,2H),5.25(s,2H),7.22(d,1H),7.51(s,1H),7.54(dd 1H),8.38(d,1H)。

[1606] LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[1607] 步骤2

[1608] 2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1609] 

[1610] 根据GP D,将2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(97.0mg,225μmol,中间体65(步骤1)溶于四氢呋喃(400μL),加入氢氧化锂水溶液(2.2ml,1.0M,2.2mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸水溶液(4M)中和后,继续搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物,以得到90.0mg(81%产率,82%纯度)题述化合物。

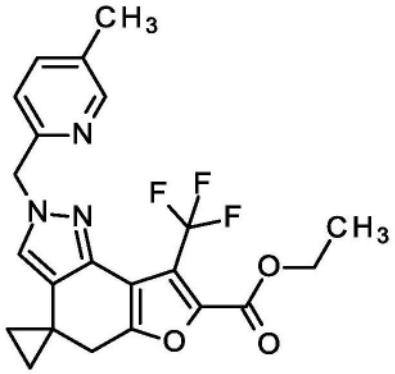
[1611] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.58-1.68(m,4H),2.70(s,3H),2.96(s,2H),5.46(s,2H),7.58(s,1H),7.87(d,1H),8.25(dd,1H),8.72(d,1H)。

[1612] LC-MS(方法1):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=404[M+H]$^+$

[1613] 中间体66:

[1614] 步骤1

[1615] 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1616] 

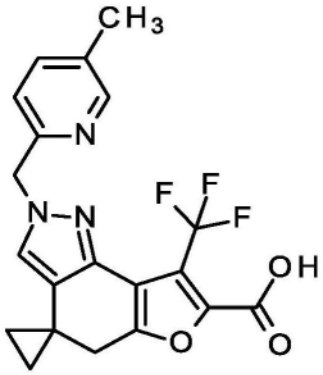
[1617] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(150mg,68%纯度,313μmol,中间体50(步骤3))和(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(46.2mg,375μmol,CAS-RN:[22940-71-2])与TMAD(86.1mg,500μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(2.8mL)中。小心加入三正丁基膦(120μl,500μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。再加入TMAD(53.8mg,313μmol)和三正丁基膦(75μl,313μmol),在rt下继续搅拌24h。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用2ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到63.9mg(36%产率,75%纯度)题述化合物。

[1618] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.87-0.93(m,4H),1.30(t,3H),2.26(s,3H),2.98(s,2H),4.34(q,2H),5.30(s,2H),7.00(d,1H),7.51(s,1H),7.57-7.60(m,1H),8.35-8.37(m,1H)

[1619] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[1620] 步骤2

[1621] 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1622] 

[1623] 根据GP D,将2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(63.9mg,148μmol,中间体66(步骤1))溶于四

氢呋喃(260μL)中,加入氢氧化锂水溶液(1.5ml,1.0M,1.5mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸水溶液(4M)中和后,继续搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物,以得到55.0mg(86%产率,93%纯度)题述化合物。

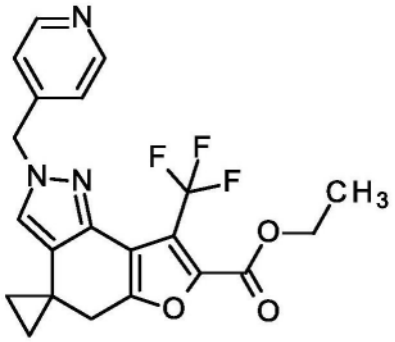
[1624] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.82-0.86(m,2H),0.90-0.95(m,2H),2.34(s,3H),2.96(s,2H),5.45(s,2H),7.20(d,1H),7.57(s,1H),7.88(br d,1H),8.52(s,1H)。

[1625] LC-MS(方法1):R_t=0.66min;MS(ESIpos):m/z=404[M+H]$^+$

[1626] 中间体67:

[1627] 步骤1

[1628] 2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1629] 

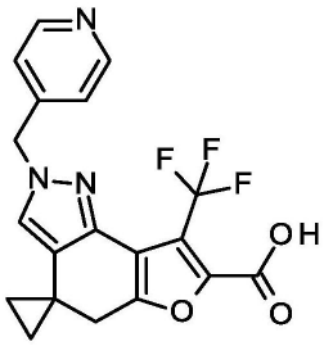
[1630] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(95.0mg,291μmol,中间体50(步骤3))和(吡啶-4-基)甲醇(41.3mg,379μmol,CAS-RN:[586-95-8])与TMAD(80.2mg,466μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(1.5mL)中。小心加入三正丁基膦(120μl,470μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用2ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到40.0mg(33%产率,99%纯度)题述化合物。

[1631] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.83-0.87(m,2H),0.91-0.95(m,2H),1.30(t,3H),3.00(s,2H),4.34(q,2H),5.34(s,2H),7.11-7.14(m,2H),7.56(s,1H),8.50-8.54(m,2H)。

[1632] LC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$

[1633] 步骤2

[1634] 2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1635] 

[1636] 根据GP D,将2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(40.0mg,95.8μmol,中间体67(步骤1))溶于四氢呋喃(170μL)中,加入氢氧化锂水溶液(960μl,1.0M,960μmol;CAS-RN:[1310-65-2])。反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸水溶液(4M)中和后,滤出所得沉淀,以得到36.7mg(96%产率,98%纯度)题述化合物。

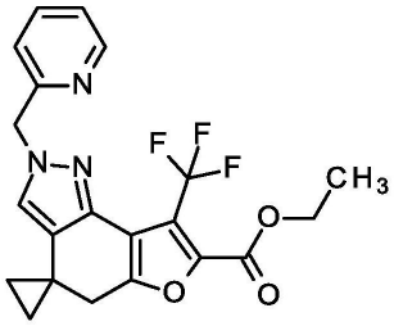
[1637] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.82-0.88(m,2H),0.93-0.97(m,2H),2.99(s,2H),5.55(s,2H),7.49(d,2H),7.60(s,1H),8.70-8.79(m,2H),14.01(br s,1H)。

[1638] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=390[M+H]$^+$

[1639] 中间体68:

[1640] 步骤1

[1641] 2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1642] 

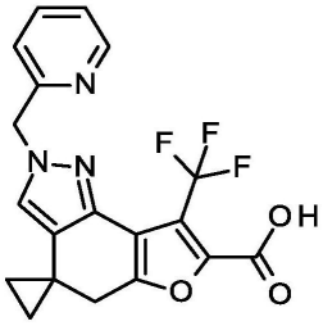
[1643] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(95.0mg,291μmol,中间体50(步骤3))和(吡啶-2-基)甲醇(41.3mg,379μmol,CAS-RN:[586-98-1])与TMAD(80.2mg,466μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(1.5mL)中。小心加入三正丁基膦(120μl,470μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用2ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到47.0mg(39%产率,99%纯度)题述化合物。

[1644] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.82-0.88(m,2H),0.89-0.95(m,2H),1.30(t,3H),2.99(s,2H),4.34(q,2H),5.36(s,2H),7.07(d,1H),7.31(ddd,1H),7.55(s,1H),7.77(td,1H),8.50-8.56(m,1H)。

[1645] LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$

[1646] 步骤2

[1647] 2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1648] 

[1649] 根据GP D,将2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(47.3mg,113μmol,中间体68(步骤1))溶于四氢呋喃(200μL)中,加入氢氧化锂水溶液(1.1ml,1.0μM,1.1mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸水溶液(4M)中和后,滤出所得沉淀,以得到30.4mg(67%产率,97%纯度)题述化合物。

[1650] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.81-0.88(m,2H),0.89-0.94(m,2H),2.96(s,2H),5.36(s,2H),7.08(d,1H),7.30-7.37(m,1H),7.54(s,1H),7.80(td1H),8.50-8.57(m,1H),13.93(br s,1H)。

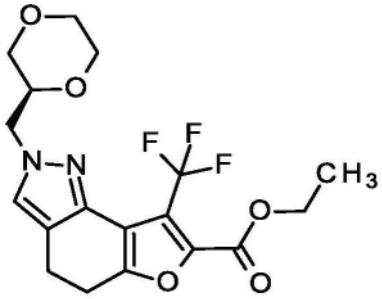
[1651] LC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=390[M+H]$^+$

[1652] 中间体69:

[1653] 步骤1

[1654] 通过光延反应:

[1655] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1656] 

[1657] 将8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(中间体35(步骤4),1.00eq.,1.50g,5.00mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(1.2eq.,708mg,6.00mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,2.0mL,8.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,1.38g,7.99mmol)于甲苯(15mL)中,在室温下反应过夜。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,同时搅拌。用4N HCl水溶液酸化至pH 2后,分离各相。水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用疏水滤纸干燥并浓缩。将获得的粗物质进行柱色谱(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)处理,以得到题述化合物(1.73g,82%)。

[1658] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.31(t,3H),2.83-2.90(m,2H),2.96-3.02(m,2H),3.24-3.29(m,1H),3.40-3.48(m,1H),3.50-3.57(m,1H),3.61-3.64(m,1H),3.70-3.77(m,2H),3.79-3.87(m,1H),4.08-4.17(m,2H),4.32-4-37(m,2H),7.55(s,1H)

[1659] LC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=401[M+H]$^+$

[1660] 通过与[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲磺酸甲酯的烷基化反应：

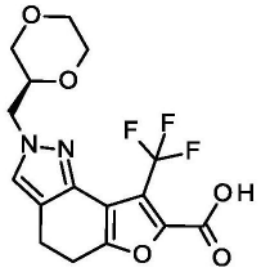
[1661] 在氩气下，在室温下将8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(中间体35(步骤4)，1.00eq.，18.3g，60.9mmol)用碳酸铯(3eq.，59.5g，182mmol)于预脱气的二氧杂环己烷(730mL)中处理。加入[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲磺酸甲酯(1.8eq.，21.5g，110mmol)，所得反应混合物用氩气脱气。将混合物在100℃下加热18h。再次用氩气吹扫反应混合物，并在100℃下再加热24h。将反应冷却至室温，滤出固体并用乙酸乙酯(400mL)洗涤。用水洗涤滤液，用疏水滤纸干燥，减压蒸发，以得到油状粗物质。通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化，以得到题述化合物(11.5g，47％)。

[1662] 通过与[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]三氟甲磺酸甲酯的烷基化反应：

[1663] 在室温下，将8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸酯(中间体35(步骤4)，1.00eq.，35.3g，117mmol)悬浮于乙腈(400mL)中。向反应混合物中加入碳酸铯(3eq.，115g，353mmol)，然后缓慢加入[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]三氟甲磺酸甲酯(1,8eq.，55.8g，211mmol)于乙腈(100mL)中的溶液。20min后，观察到温度略有升高(20℃至29℃)。用冰浴将反应冷却至室温。将反应混合物在室温下搅拌18h。向反应混合物中加入乙酸乙酯(500mL)、水(200mL)和6N HCl水溶液(60mL)，同时搅拌并用冷水冷却。分离各层。有机层用饱和NH_4Cl水溶液、饱和NaCl水溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥，并在40℃下减压蒸发。将粗物质溶于CH_2Cl_2(400mL)中，并用水(150mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥，并在40℃下减压蒸发。向所得粗物质中加入乙醇/己烷(1:1，100mL)。将混合物短暂置于超声处理下，形成固体。通过抽吸收集固体，并用乙醇/己烷(1:1，20mL)洗涤。再次用乙醇/己烷(1:1，80mL)处理收集的固体，并短暂置于超声处理下，在室温下搅拌30min。通过抽吸收集固体，用乙醇/己烷(1:1，20mL)洗涤，以得到浅米黄色固体形式的题述化合物(21g，45％)。减压蒸发合并的滤液，所得的油通过硅胶柱色谱(乙醇/己烷)纯化，然后用乙醇/己烷(1:1，20mL)研磨，以得到额外量的白色固体形式的题述化合物(10g，21％)。

[1664] 步骤2

[1665] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1666] 

[1667] 将2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.，1.96g，4.90mmol；中间体69步骤1)与氢氧化锂水溶液(2M；10eq.，24.0mL，49mmol)于THF(56mL)中在70℃下反应2小时。反应混合物用2N盐酸水溶液酸化。抽吸滤出形成的沉淀并干燥，以得到所需甲酸(1.80g，97％)。

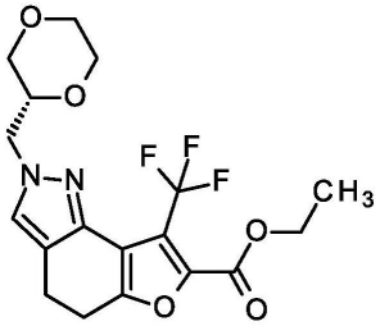
[1668] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ[ppm]:2.82-2.89(m，2H)，2.92-3.00(m，2H)，3.22-3.29(m，1H)，3.44(td，1H)，3.49-3.57(m，1H)，3.62(br d，1H)，3.69-3.78(m，2H)，3.78-3.87(m，1H)，4.04-4.17(m，2H)，7.54(s，1H)，13.89(br s，1H)

[1669] LC-MS(方法2):R_t=0.87min;MS(ESIpos):m/z=373[M+H]$^+$

[1670] 中间体70:

[1671] 步骤1

[1672] 2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1673] 

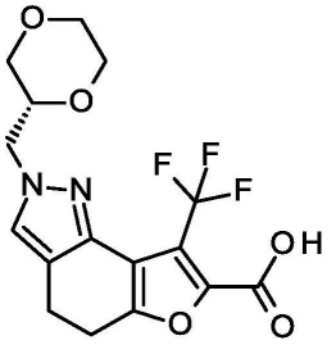
[1674] 在氩气下,将8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(300mg,999μmol,中间体35(步骤4))加入碳酸铯(977mg,3.00mmol;CAS-RN:[534-17-8])于乙腈(2.0ml)中的悬浮液中。缓慢加入溶于乙腈(2.0ml)中的[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]三氟甲磺酸甲酯(474mg,95%纯度,1.80mmol),并将反应混合物在rt下搅拌18h。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL)、水(10mL)和6N HCl(0.5mL),分离所得各相,并将有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,用无水过滤器过滤,真空浓缩。粗物质通过Biotage Isolera™色谱(SNAP KP-Sil-25g,用已烷-乙酸乙酯1:0至3:2洗脱)纯化,以得到148mg(37%产率,90%纯度)题述化合物。

[1675] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29-1.33(m,3H),2.84-2.88(m,2H),2.97-3.02(m,2H),3.24-3.29(m,1H),3.41-3.47(m,1H),3.50-3.56(m,1H),3.61-3.64(m,1H),3.71-3.77(m,2H),3.79-3.85(m,1H),4.06-4.17(m,2H),4.32-4-37(m,2H),7.55(s,1H)

[1676] LC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=401[M+H]$^+$

[1677] 步骤2

[1678] 2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1679] 

[1680] 根据GP D,将2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(148mg,370μmol,中间体70(步骤1))溶于四氢呋喃(590μL)和甲醇(590μL)的混合物中,加入氢氧化锂水溶液(370μl,2.0M,740μmol;CAS-RN:[1310-65-2])。反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸水溶液(6M)中和至pH4后,反应混合

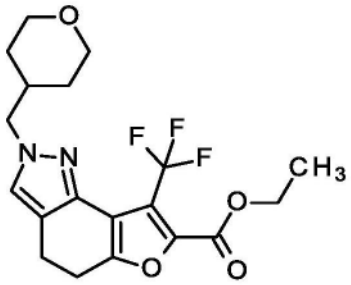
物在60℃下减压蒸发。将残余物悬浮于二氯甲烷中,加入盐水,搅拌30分钟后,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,以得到题述化合物(151mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1681] LC-MS(方法1):R_t=0.54min;MS(ESIpos):m/z=373$[M+H]^+$

[1682] 中间体71:

[1683] 步骤1

[1684] 2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

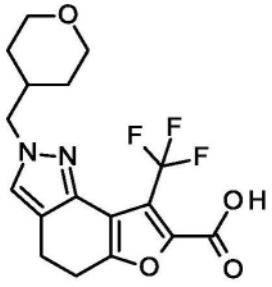
[1685] 

[1686] 根据GP C(条件A),将中间体35步骤4的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,200mg,666μmol)与(氧杂环己烷-4-基)甲醇(CAS号[14774-37-9],1.5eq.,116mg,999μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,260μL,1.1mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,184mg,1.07mmol)于甲苯(15.0ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。合并的水相用DCM萃取,合并DCM和甲苯相,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。粗产物通过柱色谱法(SiO_2,己烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(270mg,>100%产率)。

[1687] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=399$[M+H]^+$

[1688] 步骤2

[1689] 2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1690] 

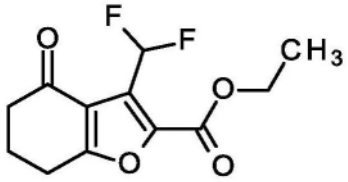
[1691] 根据GP D,将步骤1的2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,270mg,678μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,1.7mL,3.4mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(3.5mL)中,在70℃反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(40ml)和i-PrOH(1ml),并在rt下搅拌30min。分离各相,减压蒸发有机层,以得到粗物质形式的题述化合物(360mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1692] LC-MS(方法1):R_t=0.58min;MS(ESIpos):m/z=371$[M+H]^+$

[1693] 中间体72:

[1694] 步骤1

[1695] 3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1696] 

[1697] 在室温下,向环己烷-1,3-二酮(1.0eq.,14.0g,125mmol)于甲苯(60ml)中的溶液中加入2-氯-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(1.2eq.,30.1g,150mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16h。将混合物浓缩,以得到残余物。然后用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。粗残余物通过快速柱色谱(600-700目,石油醚:乙酸乙酯=1:0-4:1)纯化,以得到黄色固体形式的题述化合物(5.80g,18%产率)。

[1698] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]:7.40(t,1H),4.36(q,2H),2.99(t,2H),2.52-2.51(m,2H),2.14-2.10(m,2H),1.31(t,3H)。

[1699] LC-MS(方法E):R_t=0.90min;MS(ESIpos):m/z=259[M+H]$^+$

[1700] 步骤2

[1701] 3-(二氟甲基)-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

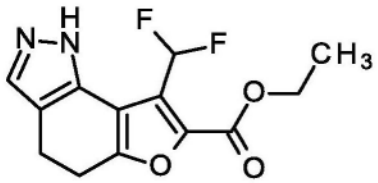
[1702]

[1703] 在0℃下,向氢化钠(CAS号[7646-69-7];2.0eq.,1.8g,60%纯度,44.9mmol)于甲苯(30ml)中的溶液中加入步骤1的3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,5.80g,22.5mmol))和甲酸乙酯(CAS号[109-94-4];3.0eq.,67mmol,5.4mL)于甲苯(30ml)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌12h。将混合物用乙酸乙酯稀释,然后在0℃下用乙醇/水(80ml,v/v=1:1)淬灭。然后用盐酸水溶液(2.0M)将混合物的pH调节至~6。然后用乙酸乙酯萃取混合物,合并的有机层减压浓缩,以得到残余物(6.60g,73%纯度,75%产率)。残余物直接使用,无需进一步纯化。

[1704] LC-MS(方法C):R_t=0.77min;MS(ESIpos):m/z=287.1[M+H]$^+$。

[1705] 步骤3

[1706] 8-(二氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1707] 

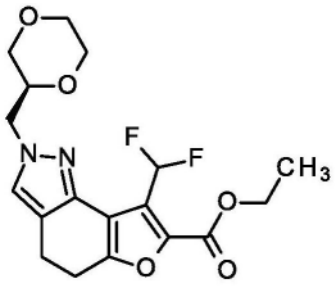
[1708] 在25℃下,向3-(二氟甲基)-5-(羟基亚甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,200mg,0.70mmol)于乙醇(2mL)中的混合物中加入二盐酸肼(CAS号[5341-61-7],1.5eq.,110mg,1.05mmol)于水(0.2mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2h。

在0℃下,将反应混合物加入饱和碳酸氢钠溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。减压浓缩合并的有机层以得到残余物。残余物通过快速柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化,以得到黄色固体形式的题述化合物(60mg,30%产率)。

[1709] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:12.56(s,1H),7.46(t,1H),4.34(q,2H),3.00-2.96(m,2H),2.91-2.87(m,2H),1.32(t,3H).LC-MS(方法C):R_t=0.75min;MS(ESIpos):m/z=283.1[M+H]$^{+}$。

[1710] 步骤4

[1711] 8-(二氟甲基)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

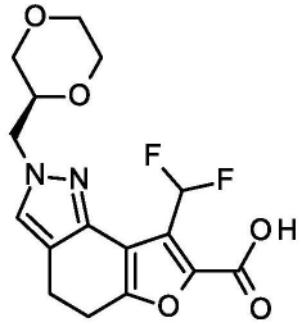
[1712] 

[1713] 将步骤3的8-(二氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,500mg,1.77mmol)和碳酸铯(CAS No[534-17-8],3.0eq,1.73g,5.31mmol)加入到1,4-二氧杂环己烷(20ml)中。然后将[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲磺酸甲酯(1.8eq.,626mg,3.19mmol)加入到混合物中,并在100℃下搅拌48h。将混合物冷却至rt后,加入乙酸乙酯和水,分离各相。将乙酸乙酯相干燥并减压蒸发,以得到棕色油形式的题述化合物(659mg,97%收率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1714] LC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=383[M+H]$^{+}$

[1715] 步骤5

[1716] 8-(二氟甲基)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1717] 

[1718] 将步骤4的8-(二氟甲基)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,659mg,1.72mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5.0eq.,4.3mL,8.6mmol)于THF(13mL)和乙醇(13mL)中,在70℃下反应18h。反应混合物用DCM稀释,用6N HCl水溶液(pH 4)酸化,所得混合物减压蒸发。向残余物中加入DCM(100ml)和盐水(1mL),所得混合物在rt下搅拌1h。然后加入i-PrOH(0.2mL),并在rt下再搅拌1h。过滤DCM相,用DCM(40ml)搅拌固体。减压蒸发合并的DCM相,以得到题述化合物(462mg,76%产

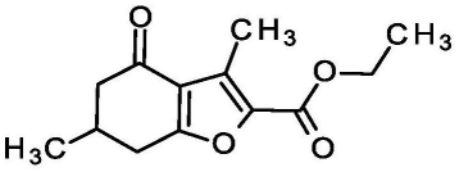
率)。

[1719] LC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=355[M+H]$^+$

[1720] 中间体73:

[1721] 步骤1

[1722] (6±)-3,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1723] 

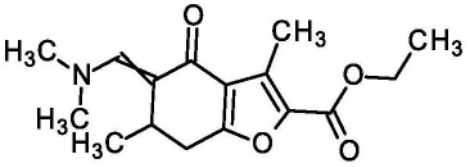
[1724] 将5-甲基环己烷-1,3-二酮(CAS号[4341-24-6],1.0eq,10.0g,79.3mmol)和2-氯-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[609-15-4],1.0eq,11ml,79mmol)溶于DCM(181mL)和三乙胺(CAS号[121-44-8],1.2eq,13ml,95mmol)中。将反应混合物在50℃下搅拌18h,并在rt下搅拌48h。加入额外的2-氯-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[609-15-4],0.5eq,5.5ml,39.5mmol)和三乙胺(CAS号[121-44-8],0.6eq,6.5ml,47.5mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌18h。然后加入2N HCl,并将所得反应混合物在rt下再搅拌18h(pH 2)。向反应混合物中加入水,分离所得相。有机层通过疏水过滤干燥,并减压蒸发。粗产物通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到题述化合物(9.58g,51%产率)。

[1725] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.06-1.11(m,3H)1.27-1.31(m,3H)2.28-2.42(m,3H)2.45(s,3H)2.60-2.68(m,1H)2.94-3.06(m,1H)4.28(d,2H)

[1726] LC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=237[M+H]$^+$

[1727] 步骤2

[1728] (6±)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

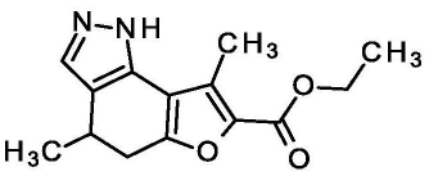
[1729] 

[1730] 根据GP A(条件A),将步骤1的(6±)-3,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq,9.5g,40.2mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.20eq.,10.0ml,48.0mmol)于甲苯(100mL)中,在100℃下反应过夜。反应混合物减压浓缩,所得粗题述化合物(11.7g)用于随后的反应,无需进一步纯化步骤。

[1731] LC-MS(方法1):R_t=1.12min和1.17min;MS(ESIpos):m/z=292[M+H]$^+$

[1732] 步骤3

[1733] (4±)-4,8-二甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

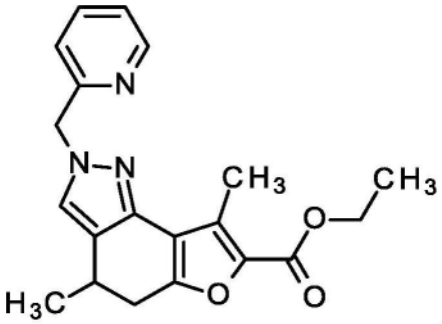
[1734] 

[1735] 根据GP B,将步骤2的(6±)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,11.8g,40.4mmol)与水合肼1:1(CAS号[7803-57-8],5.0eq.,9.8mL,200mmol)于乙醇(200mL)中在70℃下反应5h。然后减压蒸发反应混合物。向残余物中加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相通过疏水过滤干燥并蒸发,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)得到固体形式的题述化合物(2.38g,23%产率)。

[1736] LC-MS(方法1):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=261$[M+H]^+$

[1737] 步骤4

[1738] (4±)-4,8-二甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1739] 

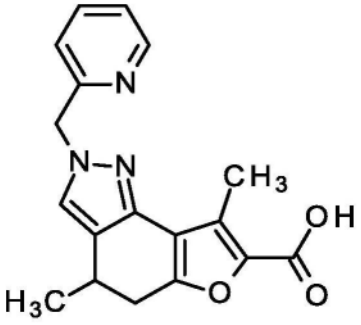
[1740] 根据GP C(条件B),将步骤3的(4±)-4,8-二甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,500mg,1.92mmol)与2-(溴甲基)吡啶(1.5eq.,496mg,2.88mmol)、碳酸钾(CAS号[584-08-7],15eq.,3.98g,28.8mmol)和DMAP(CAS号[1122-58-3],0.05eq,11.7mg,96.0μmol)于乙酸乙酯(2.4mL)中,在75℃下反应过夜。将额外量的2-(溴甲基)吡啶(1.5eq.,496mg,2.88mmol)、碳酸钾(CAS号[584-08-7],15eq.,3.98g,28.8mmol)和DMAP(CAS号[1122-58-3],0.05eq,11.7mg,96.0μmol)加入到反应混合物中,并在75℃下搅拌过夜。过滤固体并用乙酸乙酯洗涤。乙酸乙酯相用水萃取,分离,用疏水滤纸干燥,蒸发,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)得到题述化合物(154mg,23%产率)。

[1741] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.27-1.31(m,6H)2.46(s,3H)2.54-2.61(m,1H)3.00-3.06(m,1H)3.14-3.22(m,1H)4.23-4.29(m,2H)5.40(s,2H)7.07-7.09(m,1H)7.29-7.33(m,1H)7.70-7.71(m,1H)7.76-7.80(m,1H)8.51-8.65(m,1H)

[1742] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=352$[M+H]^+$

[1743] 步骤5

[1744] (4±)-4,8-二甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1745] 

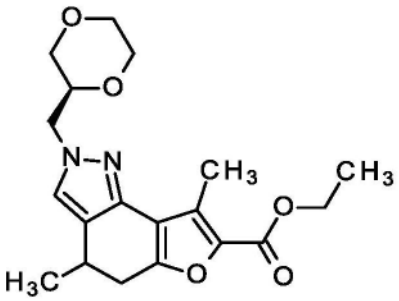
[1746] 根据GP D,将步骤4的(4±)-4,8-二甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,154mg,438μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,1.1mL,2.2mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(3.4mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(50ml)和i-PrOH(4x 5ml),并在rt下再搅拌30min。然后加入已烷,直至发生沉淀。通过抽吸收集固体,用DCM/已烷(1:1)洗涤,以得到固体形式的题述化合物(128mg,90%产率)。

[1747] LC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=324$[M+H]^+$

[1748] 中间体74:

[1749] 步骤1

[1750] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

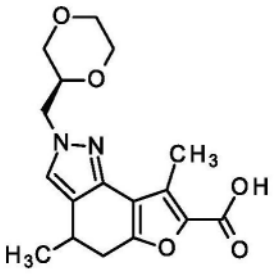
[1751] 

[1752] 根据GP C(条件A),将中间体73步骤3的(4±)-4,8-二甲基-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,500mg,1.92mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[34107-46-5],1.5eq.,340mg,2.88mmol)、三正丁基膦(1.6eq.,621mg,3.07mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,529mg,3.07mmol)于甲苯(17ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM萃取2次。DCM和甲苯相用Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗物质,其通过柱色谱法(NH,SiO_2,已烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(473mg),被n-Bu_3P=O污染。

[1753] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=361$[M+H]^+$

[1754] 步骤2

[1755] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1756] 

[1757] 根据GP D,将步骤1的(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,473mg,656μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,1.6mL,3.3mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(50ml)和i-PrOH

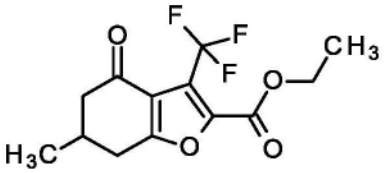
(12ml),继续搅拌,同时缓慢加入己烷,直至出现沉淀。滤出固体,并用己烷/DCM(1:1)洗涤。减压蒸发滤液,以得到粗物质形式的题述化合物(227mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1758] LC-MS(方法1):R_t=0.52min;MS(ESIpos):m/z=333$[M+H]^+$

[1759] 中间体75:

[1760] 步骤1

[1761] (6±)-6-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(外消旋体)

[1762] 

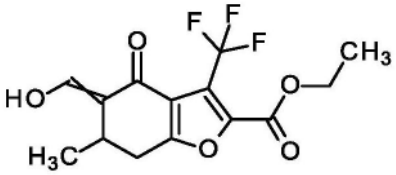
[1763] 将5-甲基环己烷-1,3-二酮(市售可得的,CAS号[4341-24-6],1.0eq,12.0g,95.3mmol)悬浮于甲苯(4.0ml)中,然后加入2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[363-58-6],1.2eq,18ml,114mmol),并将所得混合物在氮气下于100℃下搅拌18h,直至TLC和/或LCMS表明原料完全消耗。将反应混合物减压浓缩,以通过柱色谱法(SiO_2,DCM/己烷)纯化,以得到固体形式的题述化合物(4.3g,16%产率)。

[1764] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.09(d,3H)1.30(t,3H)2.32-2.42(m,2H)2.51-2.55(m,1H)2.69-2.76(m,1H)3.07-3.12(m,1H)4.33-4.39(m,2H)

[1765] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=291$[M+H]^+$

[1766] 步骤2

[1767] (6±)-5-(羟基亚甲基)-6-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(外消旋体)

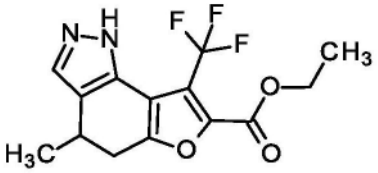
[1768] 

[1769] 根据GP A(条件B),在0℃下,将甲酸乙酯(CAS号[109-94-4];6.0eq.,21mmol,1.7mL)于甲苯(15mL)中的溶液用氢化钠(CAS号[7646-69-7];3.00eq.,103mmol,413mg,60%纯度)处理。搅拌0.5h后,将步骤1的(6±)-6-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.00eq.,3.45mmol,1.00g)于甲苯(5mL)中的溶液加入到上述混合物中。反应混合物在室温下搅拌18h。反应混合物用乙酸乙酯(50ml)稀释,并用饱和氯化铵溶液(5x2ml,pH~5)淬灭。分离各相,有机相用半饱和盐水(10ml)洗涤。合并的水相用乙酸乙酯(50ml)萃取。合并的有机相用无水滤纸干燥并浓缩。然后用己烷(25ml)研磨残余物,以在干燥后得到粗油状的题述化合物(1.2g),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1770] LC-MS(方法1):R_t=0.65min;MS(ESIneg):m/z=317$[M-H]^-$

[1771] 步骤3

[1772] (4±)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(外消旋体)

[1773] 

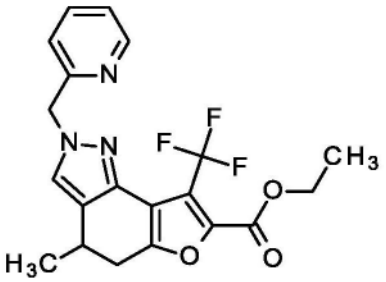
[1774] 根据GP B,将步骤2的(6±)-5-(羟基亚甲基)-6-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,1.20g,2.04mmol,54%纯度)与二盐酸肼(CAS号[5341-61-7],2.0eq.,427mg,4.07mmol)于水(2.6mL)中,在60℃下反应2h。将反应混合物冷却至rt后,用DCM(150ml)稀释,并用2N HCl水溶液(10mL,pH 5)搅拌。分离各相,并用盐水(25ml)洗涤DCM相。合并的水相用DCM(50ml)萃取。合并的DCM相用疏水滤纸干燥,并减压蒸发。残余物通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(250mg,39%产率)。

[1775] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.26-1.33(m,6H)2.60-2.68(m,1H)3.07-3.13(m,1H)3.17-3.20(m,1H)4.44(q,2H)7.63(s,1H)12.68(br.s,1H)

[1776] LC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=315[M+H]$^+$

[1777] 步骤4

[1778] (4±)-4-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

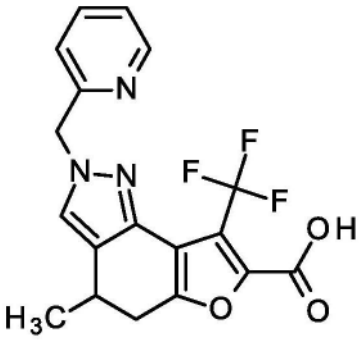
[1779] 

[1780] 根据GP C(条件B),在氮气气氛下,于室温下,将中间体75步骤3的(4±)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,796μmol)和2-(溴甲基)吡啶(CAS号[55401-97-3],1.5eq.,205mg,1.19mmol)于乙酸乙酯(11ml)中的溶液用碳酸钾(CAS号[1122-58-7],15eq,1.65g,11.9mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(DMAP,CAS号[1122-58-3];0.05eq,4.86mg,39.8μmol)处理。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至rt,过滤并减压浓缩,残余物进行柱色谱(SiO_2,己烷/EtOAc)处理,以得到题述化合物(179mg,56%产率)。

[1781] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=406[M+H]$^+$

[1782] 步骤5

[1783] (4±)-4-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1784] 

[1785] 根据GP D,将步骤4的(4±)-4-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,179mg,442μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,1.1mL,2.2mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.2mL)中,在70℃下反应过夜。用4N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(30ml)、水(20ml)和i-PrOH(2ml)。在各层的分离过程中,形成了固体。通过抽吸收集固体,以得到米黄色固体形式的题述化合物(54.0mg,32%产率)。

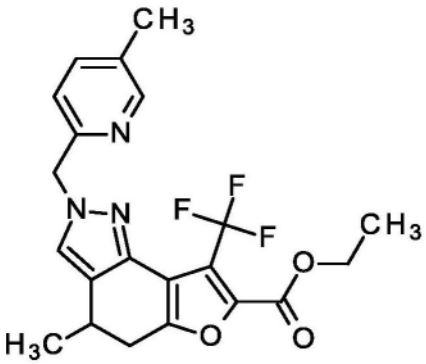
[1786] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(d,3H)2.60-2.67(m,1H)3.05-3.11(m,1H)3.17-3.23(m,1H)5.40(s,2H)7.08-7.10(m,1H)7.29-7.33(m,1H)7.74(s,1H)7.76-7.80(m,1H)8.53-8.55(m,1H)13.73-14.10(br.s,1H)

[1787] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$

[1788] 中间体76:

[1789] 步骤1

[1790] (4±)-4-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

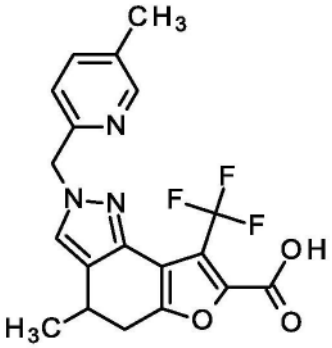
[1791] 

[1792] 根据GP C(条件A),在氮气下,将中间体75步骤3的(4±)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(150mg,477μmol)、(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(88.2mg,716μmol)和TMAD(131mg,764μmol;CAS-RN:[10465-78-8])加入甲苯(2.7mL)中。向搅拌的反应混合物中小心地加入三丁基膦(190μl,760μmol;CAS-RN:[998-40-3])并在rt下搅拌17h。过滤反应混合物并用水萃取。水层用二氯甲烷萃取,合并的有机层(甲苯和DCM相)用无水过滤器过滤并真空浓缩。粗物质通过Biotage Isolera™色谱(SNAP KP-Sil-10g,用己烷-乙酸乙酯1:0至2:1洗脱)纯化,以得到题述化合物(236mg)。该物质用于下一步而无需进一步纯化。

[1793] LC-MS(方法1):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=420$[M+H]^+$

[1794] 步骤2

[1795] (4±)-4-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1796] 

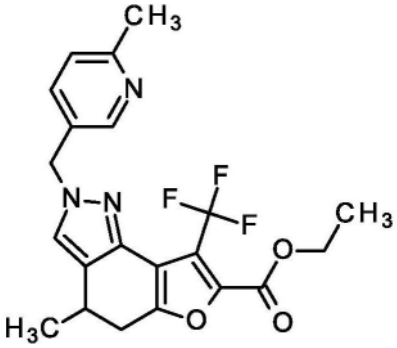
[1797] 根据GP D,将(4±)-4-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(200mg,477μmol,中间体76(步骤1))溶于四氢呋喃(5.6mL)和乙醇(5.6mL)的混合物中,加入氢氧化锂水溶液(1.2ml,2.0M,2.4mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。用盐酸水溶液(4M)中和至pH3后,真空浓缩所得混合物。向残余物中加入乙酸乙酯和水。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层通过疏水过滤干燥,并蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(233mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1798] LC-MS(方法1):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=392$[M+H]^+$

[1799] 中间体77:

[1800] 步骤1

[1801] (4±)-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

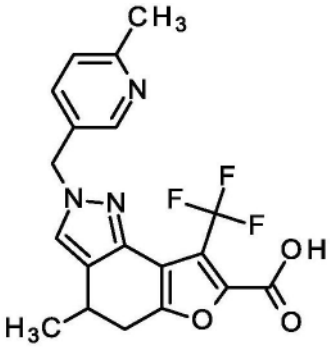
[1802] 

[1803] 根据GP C(条件A),将中间体75步骤3的(4±)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,150mg,477μmol)与(6-甲基吡啶-3-基)甲醇(1.5eq.,88,2mg,716μmol)、三正丁基膦(CAS No.[998-40-3];1.6eq.,190μL,760μmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,131mg,764μmol)于甲苯(2.7mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(145mg,71%)。

[1804] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=420$[M+H]^+$

[1805] 步骤2

[1806] (4±)-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1807] 

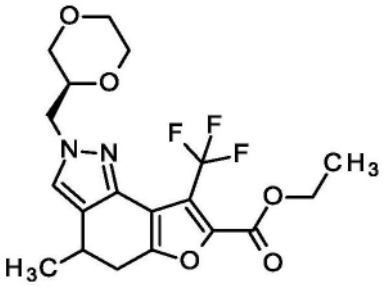
[1808] 根据GP D,将步骤1的(4±)-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,145mg,346mol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq.,860μL,1.7mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(4.1mL)中,在70℃下反应过夜。用4N盐酸水溶液酸化(pH 3)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM/i-PrOH 9:1和水。水相用DCM/i-PrOH 9:1萃取两次,合并的有机相通过疏水过滤干燥并蒸发,以得到米黄色固体形式的题述化合物(117mg,86%产率)。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。

[1809] LC-MS(方法1):R_t=0.58min;MS(ESIpos):m/z=392$[M+H]^+$

[1810] 中间体78:

[1811] 步骤1

[1812] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1813] 

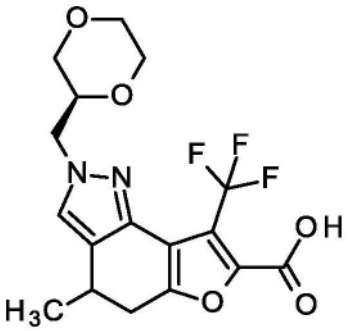
[1814] 根据GP C(条件A),将中间体75步骤3的(4±)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,750mg,2.39mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(1.5eq.,423mg,3.58mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,950μL,3.8mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,657mg,3.82mmol)于甲苯(14.0ml)中,在rt下反应过夜。过滤反应混合物,用水萃取。水相用DCM萃取2次。DCM和甲苯相用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,以通过重复柱色谱(SiO_2,己烷/DCM,然后用己烷/EtOAc)得到题述化合物(528mg,54%产率)。

[1815] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.26-1.28(m,3H)1.29-1.33(m,3H)2.61-2.65(m,1H)3.06-3.12(m,1H)3.15-3.21(m,1H)3.24-3.30(m,1H)3.40-3.57(m,2H)3.62-3.64(m,1H)3.72-3.78(m,2H)3.79-3.88(m,1H)4.07-4.15(m,2H)4.32-4.37(m,2H)7.55(s,1H)。

[1816] LC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=415$[M+H]^+$

[1817] 步骤2

[1818] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1819] 

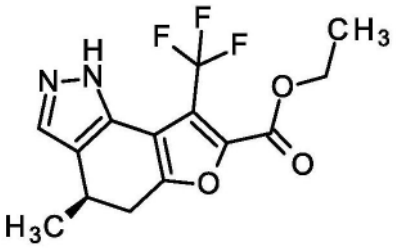
[1820] 将(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(527mg,1.27mmol,中间体78(步骤1)溶于四氢呋喃(9.8mL)和乙醇(9.8mL)的混合物中,加入氢氧化锂水溶液(3.2ml,2.0M,6.36mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。反应混合物用DCM稀释,用氯化氢水溶液(6M)中和至pH2,所得混合物真空浓缩。向残余物中加入DCM(50mL)和i-PrOH(1mL),并将所得混合物在rt下搅拌过夜。滤出固体,用额外的DCM洗涤,合并的滤液减压蒸发,以得到粗泡沫形式的题述化合物(445mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1821] LC-MS(方法1):R_t=0.55min;MS(ESIpos):m/z=387$[M+H]^+$

[1822] 中间体79:

[1823] 步骤1-a

[1824] (4R或4S)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(对映异构体1,立体化学未定义)

[1825] 

[1826] 将中间体75步骤3的对映异构体(2.5g,7.96mmol)通过制备型SFC方法(仪器:Sepiatec:Prep SFC100;柱:Chiralpak IC 5µ250x30mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:2-丙醇+0.4体积%二乙胺;等度:10%B;流速:100ml/min;温度:40℃;BPR;150巴;UV:280nm)分离,并通过SFC方法(仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IC 5µ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:2-丙醇+0.4体积%二乙胺;等度:15%B;流速:4ml/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:280nm)分析表征。使用二氯甲烷/甲醇/DMSO 1:1:0.2(共15mL)制备注射液。

[1827] 对映异构体1:

[1828] R_t=1.05min,912mg,36%产率

[1829] $[\alpha]_D^{20}$=-29.2°(c=1,DMSO)

[1830] ^{1}H NMR与中间体75步骤3相同。

[1831] 步骤1-b

[1832] (4S或4R)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(对映异构体2,立体化学未定义)

[1833]

[1834] 将中间体75步骤3的对映异构体(2.5g,7.96mmol)通过制备型SFC方法(仪器:Sepiatec:Prep SFC100;柱:Chiralpak IC 5μ250x30mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:2-丙醇+0.4体积%二乙胺;等度:10%B;流速:100ml/min;温度:40℃;BPR:150巴;UV:280nm)分离,并通过SFC方法(仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IC5μ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:2-丙醇+0.4体积%二乙胺;等度:15%B;流速:4ml/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:280nm)分析表征。使用二氯甲烷/甲醇/DMSO 1:1:0.2(共15mL)制备注射液。

[1835] 对映异构体2:

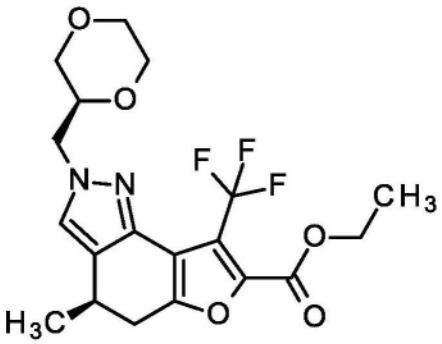
[1836] R_t=1.32min,880mg,35%产率

[1837] $[\alpha]_D^{20}$=+51.9°(c=1,DMSO)

[1838] ^{1}H NMR与中间体75步骤3相同。

[1839] 步骤2

[1840] (4R或4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

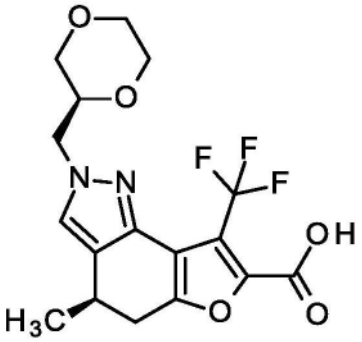
[1841] 

[1842] 将步骤1-a的(4R或4S)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(200mg,636μmol)(对映异构体1)和碳酸铯(622mg,1.91mmol;CAS-RN:[534-17-8])加入到1,4-二氧杂环己烷(8ml)中。然后向混合物中加入[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲磺酸甲酯(225mg,1.15mmol),并在100℃下搅拌18h。将混合物冷却至rt后,滤出固体并用EtOAc洗涤。将滤液减压蒸发。残余物用DCM和水稀释。蒸发有机相,以产生油状的题述化合物(251mg)。粗物质直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1843] LC-MS(方法1):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=415$[M+H]^+$

[1844] 步骤3

[1845] (4R或4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1846] 

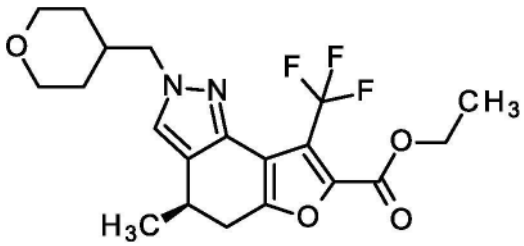
[1847] 根据GP D,将(4R或4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(251mg,606μmol),中间体79(步骤2)溶于四氢呋喃(4.7mL)和乙醇(4.7mL)的混合物中,加入氢氧化锂水溶液(1.5ml,2.0M,3.0mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。用盐酸水溶液(6M)中和至pH4后,真空浓缩反应混合物。残余物用二氯甲烷(50mL)和盐水(0.2mL)处理,所得混合物在室温下搅拌30min。滤出固体,将滤液减压蒸发,以得到泡沫状的题述化合物(200mg,85%产率)。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。

[1848] LC-MS(方法1):R_t=0.6min;MS(ESIpos):m/z=387$[M+H]^+$

[1849] 中间体80:

[1850] 步骤1

[1851] (4R或4S)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

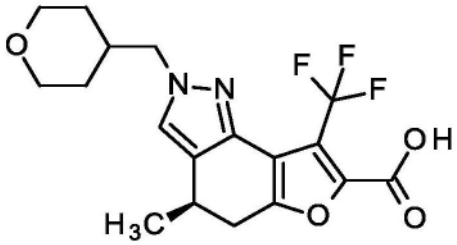
[1852] 

[1853] 在室温下,将中间体79步骤1-a的(4R或4S)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(410mg,1.3mmol)(对映异构体1)悬浮于乙腈(2.9mL)中。向反应混合物中加入碳酸铯(3eq.,1.27g,3.9mol),然后加入四氢吡喃-4-基甲基三氟甲磺酸酯(1,8eq.,0.58g,2.35mmol)于乙腈(1mL)中,所得反应混合物在室温下搅拌1h。向反应混合物中加入EtOAc和H_2O并短暂搅拌。分离各层,有机层用疏水滤纸干燥,并减压蒸发。粗残余物用EtOAc:己烷(1:3,2mL)处理,并短暂置于超声处理下。在rt下搅拌30min后,滤出白色固体,减压蒸发滤液,以得到棕色油状的题述化合物(479mg,89%产率),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1854] LC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$

[1855] 步骤2

[1856] (4R或4S)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1857] 

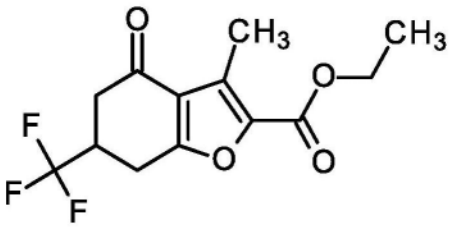
[1858] 将步骤1的(4R或4S)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,479mg,1.16mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,1.2mL,2.3mmol)于THF(1.2mL)和甲醇(1.2mL)中在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH2,所得混合物减压蒸发。与THF共蒸馏后,以得到题述化合物(800mg),其以粗品形式用于下一步。

[1859] LC-MS(方法2):R_t=0.68min;MS(ESIpos):m/z=385$[M+H]^+$

[1860] 中间体81:

[1861] 步骤1

[1862] (6±)-3-甲基-4-氧代-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1863] 

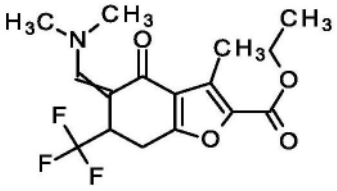
[1864] 将5-(三氟甲基)环己烷-1,3-二酮(CAS号[124612-15-3],1.0eq,10.0g,55.5mmol)、2-氯-3-氧代丁酸乙酯(CAS号[609-15-4],1.0eq,7.7ml,56mmol)和三乙胺(CAS号[121-44-8],1.2eq,9.3ml,67mmol)加入到1,2-二氯乙烷(127ml),并在50℃下搅拌18h。向混合物中加入6N HCl水溶液(16ml),所得混合物在rt下搅拌2h(pH 5至pH 2)。分离各相,有机相用水洗涤,用疏水滤纸干燥并蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到题述化合物和中间产物(结构未显示)的混合物。将该混合物溶于1,2-二氯乙烷中,用6N HCl水溶液处理,并在rt下搅拌18h。分离各相,有机相通过疏水过滤干燥并蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到题述化合物(5.6g,35%)。

[1865] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H)2.46(s,3H)2.59-2.74(m,2H)3.07-3.14(m,1H)3.22-3.29(m,1H)3.44-3.53(m,1H)4.30(q,2H)

[1866] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=291$[M+H]^+$

[1867] 步骤2

[1868] (6±)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1869] 

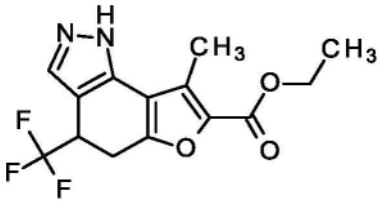
[1870] 根据GP A(条件A),将步骤1的(6±)-3-甲基-4-氧代-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四

氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq,5.38g,18.5mmol)与1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺(Bredereck试剂,CAS号[5815-08-7];1.20eq.,4.6ml,22.0mmol)于甲苯(48mL)中,在100℃下反应9h。反应混合物减压浓缩,以得到粗物质形式的题述化合物(6.50g),用于随后的反应而无需进一步纯化步骤。

[1871] LC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=346$[M+H]^+$

[1872] 步骤3

[1873] (4±)-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1874] 

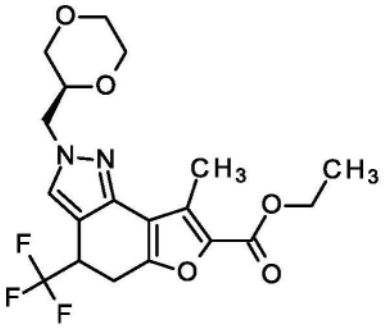
[1875] 根据GP B,将步骤2的(6±)-5-[(二甲基氨基)亚甲基]-3-甲基-4-氧代-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0eq.,6.50g,18.8mmol)与水合肼1:1(5.0eq.,4.6mL,94mmol)于乙醇(100mL)中,在70℃下反应5h。将混合物减压蒸发。向残余物中加入乙酸乙酯,并用水洗涤。然后蒸发有机相,残余物通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到题述化合物(840mg,14%产率)。

[1876] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H)2.52(s,3H)3.08-3.14(m,1H)3.30-3.37(m,1H)4.20-4.30(m,3H)7.76(s,1H)12.89(br.s,1H)

[1877] LC-MS(方法1):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=315$[M+H]^+$

[1878] 步骤4

[1879] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

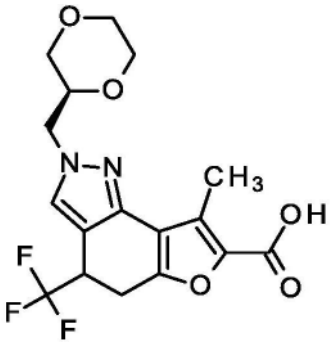
[1880] 

[1881] 根据GP C(条件A),将步骤3的(4±)-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,500mg,1.59mmol)与[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(CAS号[406913-93-7],1.5eq.,282mg,2.39mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,630μL,2.55mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,438mg,2.55mmol)于甲苯(50ml)中,在室温下反应过夜。过滤反应混合物并用水萃取。合并的水相用DCM萃取两次。合并DCM和甲苯相,用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,以得到粗物质,其随后通过柱色谱法(Si-NH,己烷/DCM)纯化,以得到题述化合物(559mg,85%产率)。该物质用于下一步而无需进一步纯化。

[1882] LC-MS(方法1):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=415$[M+H]^+$

[1883] 步骤5

[1884] (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1885] 

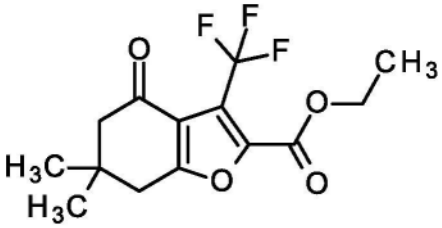
[1886] 根据GP D,将步骤4的(4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,559mg,1.35mmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,3.4mL,6.7mmol)于乙醇(5mL)和THF(5.0mL)的1:1混合物中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,蒸发所得混合物。将所得粗物质溶于乙酸乙酯(20ml)中,加入盐水(0.5ml),并短暂搅拌混合物。分离各相,用盐水再次搅拌有机相。蒸发有机相,以得到粗黄色固体的题述化合物(430mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1887] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=387$[M+H]^+$

[1888] 中间体82:

[1889] 步骤1

[1890] 6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

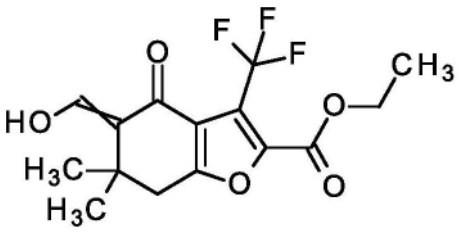
[1891] 

[1892] 在室温下,向5,5-二甲基环己烷-1,3-二酮(20.0g,143mmol)于甲苯(20ml)中的混合物中加入2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(37.4g,171mmol)。在氮气保护下,将混合物在100℃下搅拌12h。向混合物中加入水,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过柱色谱法(1000目,石油醚:乙酸乙酯=1:0,然后50:1)纯化,以得到黄色油状的粗6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯。粗产物通过反相柱色谱(仪器:Agela-OCTOPUS;柱:Welch Ultimate XB_C18 150*400mm 20/40μm;洗脱剂A:水,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-105min 10-58%B;流速150ml/min;温度:室温;检测器:UV 220/254nm)进一步纯化,以得到黄色油状的6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(11.6g,27%产率)。

[1893] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:4.36(q,2H),2.94(s,2H),2.49(s,2H),1.30(t,3H),1.07(s,6H)。

[1894] 步骤2

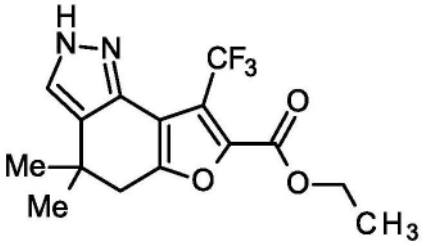
[1895] 5-(羟基亚甲基)-6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[1896] 

[1897] 在室温下,向氢化钠(341mg,60%纯度,8.55mmol)于甲苯(10ml)中的溶液中加入步骤1的6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1g,3.29mmol)和甲酸乙酯(0.82ml,10.2mmol)于甲苯(5ml)中的溶液。向上述混合物中加入乙醇(0.19ml),将混合物在30℃下搅拌2h。反应混合物用2N盐酸(pH～3)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到棕色油状的粗5-(羟基亚甲基)-6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.09g,粗品),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1898] 步骤3

[1899] 4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[1900] 

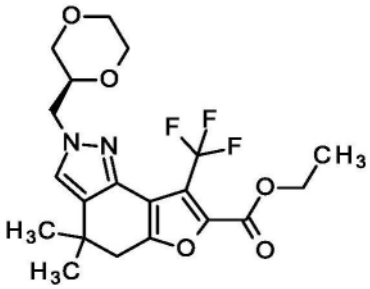
[1901] 在25℃下,向步骤2的5-(羟基亚甲基)-6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(8.50g,25.6mmol)于乙醇(80ml)中的混合物中加入二盐酸肼(4.03g,38.4mmol)于水(15ml)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌2h。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠调节至pH～9,并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过柱色谱法(100-200目,石油醚:乙酸乙酯＝20:1,然后1:1)纯化,以得到白色固体形式的4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(540mg,92%纯度,6%产率)。

[1902] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:12.69(s,1H),7.63(s,1H),4.36(q,2H),2.84(s,2H),1.30(t,3H),1.22(s,6H)。

[1903] LC-MS(方法B):R_t＝0.802min;MS(ESIpos):m/z＝329.0$[M+H]^+$。

[1904] 步骤4

[1905] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

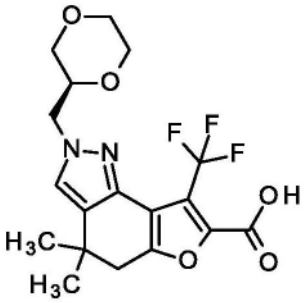
[1906] 

[1907] 将步骤3的4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(250mg,762μmol)和碳酸铯(744mg,2.29mmol;CAS-RN:[534-17-8])加入到1,4-二氧杂环己烷(10ml)中。然后向混合物中加入[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲磺酸甲酯(269mg,1.37mmol),并在100℃下搅拌48h。将混合物冷却至rt后,用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。将乙酸乙酯相干燥并蒸发,以得到粗棕色油状的题述化合物(356mg)。

[1908] LC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=429$[M+H]^+$

[1909] 步骤5

[1910] 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1911] 

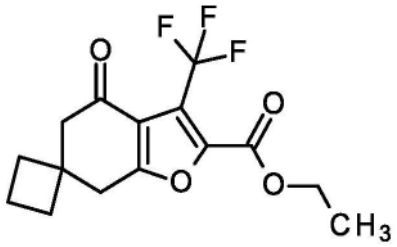
[1912] 根据GP D,将2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(350mg,817μmol,中间体82(步骤4))溶于四氢呋喃(6.3mL)和乙醇(6.3mL)的混合物中,加入氢氧化锂水溶液(2.0ml,2.0M,4.1mmol;CAS-RN:[1310-65-2])。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至rt,并用二氯甲烷稀释。用盐酸水溶液(6M)中和至pH 4后,真空浓缩反应混合物。残余物用二氯甲烷(50mL)和盐水(0.5mL)处理,并在rt下搅拌1h。然后向搅拌中的混合物中加入2-丙醇(0.5mL),并在rt下进一步搅拌1h。分离各相,过滤有机相,减压蒸发滤液,以得到粗淡黄色泡沫形式的题述化合物(287mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1913] LC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=401$[M+H]^+$

[1914] 中间体83:

[1915] 步骤1

[1916] 4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯

[1917] 

[1918] 将螺[3.5]壬烷-6,8-二酮(1.00g,6.57mmol;CAS-RN:[221342-48-9])、2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(1.0ml,6.6mmol;CAS-RN:[363-58-6])和三乙胺(1.4ml,9.9mmol;CAS-RN:[121-44-8])溶于二氧杂环己烷(2.0mL)中,并在100℃下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,粗物质通过Biotage Isolera™色谱(SNAP KP-Sil-10g,用己烷-乙酸乙酯1:0至4:1洗脱)纯化,以得到270mg(12%产率,93%纯度)题述化合物。

[1919] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.30(t,3H),1.80-1.96(m,6H),2.71(s,2H),3.18(s,2H),4.36(q,2H)。

[1920] LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=317[M+H]$^+$

[1921] 步骤2

[1922] 5-(羟基亚甲基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯

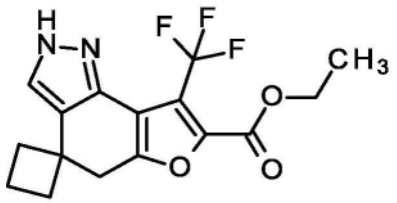
[1923]

[1924] 根据GP A(条件B),在0℃下,向氢化钠(439mg,60%纯度,11.0mmol;CAS-RN:[7646-69-7]于甲苯(7.3mL)中的悬浮液中加入4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯(1.16g,3.65mmol,中间体83(步骤1))。在rt下搅拌30分钟后,将混合物重新冷却至0℃,加入甲酸乙酯(1.5ml,18mmol;CAS-RN:[109-94-4])。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入乙酸乙酯(150mL)和4N HCl(40mL,分批)。相分离后,将有机层用盐水洗涤,用无水过滤器过滤,真空浓缩,以得到1.43g(粗)题述化合物。

[1925] LC-MS(方法2):R_t=1.45min;MS(ESIpos):m/z=345[M+H]$^+$

[1926] 步骤3

[1927] 8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1928] 

[1929] 在25℃下,向5-(羟基亚甲基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,7-二氢-5H-螺[[1]苯并呋喃-6,1'-环丁烷]-2-甲酸乙酯(1.40g,4.07mmol,中间体83(步骤2))于乙醇(12mL)中的混合物中加入肼单盐酸盐(362mg,5.29mmol;CAS号[2644-70-4])于水(5.0ml)中的溶液。将

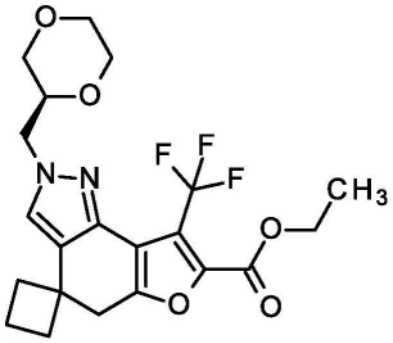
混合物在70℃下搅拌1h。在0℃下,将混合物加入饱和碳酸氢钠溶液中,然后用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤,过滤并减压浓缩,以得到1.11g(71%产率,89%纯度)题述化合物。

[1930] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.31(t,3H),1.92-2.06(m,2H),2.08-2.16(m,4H),3.14(s,2H),4.34(q,2H),7.86(d,1H),12.71(s,1H)。

[1931] LC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=341[M+H]$^+$。

[1932] 步骤4

[1933] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1934] 

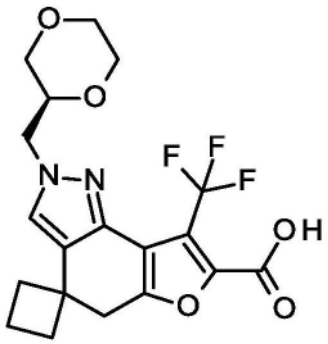
[1935] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-1',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(250mg,735μmol,中间体83(步骤3))和[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇(130mg,1.10mmol,CAS-RN:[406913-93-7])与TMAD(202mg,1.18mmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(4.2mL)中。小心加入三正丁基膦(290μl,1.2mmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用1ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到60.0mg(17%产率,90%纯度)题述化合物。

[1936] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.31(t,3H),2.00-2.17(m,6H),3.15(s,2H),3.28(dd,1H),3.41-3.49(m,1H),3.51-3.59(m,1H),3.63(br d,1H),3.75(dt,2H),3.82-3.91(m,1H),4.09-4.15(m,2H),4.34(q,2H),7.82(s,1H)。

[1937] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[1938] 步骤5

[1939] 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1940] 

[1941] 根据GP D,将2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-

二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(60.0mg,136μmol,中间体83(步骤4))与氢氧化锂水溶液(680μl,2.0M,1.4mmol)于THF(1.6ml)中,在rt下反应过夜。在30℃下再搅拌1h后,将反应混合物用2N HCl水溶液(pH 2)酸化,并搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,其用于下一步而无需进一步纯化,57.2mg(91%纯度,93%收率)。

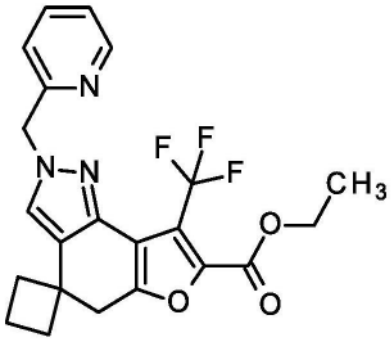
[1942] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.01-2.17(m,6H),3.12(s,2H),3.28(dd,1H),3.45(td,1H),3.55(td,1H),3.58-3.61(m,1H),3.63(br d,1H),3.75(dt,2H),3.83-3.90(m,1H),4.08-4.16(m,2H),7.81(s,1H),13.58-14.28(m,1H)。

[1943] LC-MS(方法2):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=413[M+H]$^+$

[1944] 中间体84:

[1945] 步骤1

[1946] 2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1947] 

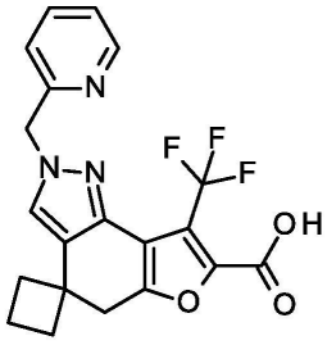
[1948] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-1',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(70.0mg,206μmol,中间体83(步骤3))和(吡啶-2-基)甲醇(33.7mg,309μmol;CAS-RN:[586-98-1])与TMAD(56.7mg,329μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮于甲苯(1.2mL)中。小心加入三正丁基膦(82μl,330μmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。粗物质通过Biotage Isolera™色谱(SNAP KP-Sil-10g,用已烷-乙酸乙酯1:0至1:1洗脱)纯化,以得到52.6mg(59%产率,99%纯度)题述化合物。

[1949] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.31(t,3H),1.87-1.98(m,1H),2.03-2.18(m,5H),3.17(s,2H),4.34(q,2H),5.42(s,2H),7.09(d,1H),7.32(ddd,1H),7.79(td,1H),7.99(s,1H),8.49-8.58(m,1H)。

[1950] LC-MS(方法1):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[1951] 步骤2

[1952] 2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1953] 

[1954] 根据GP D,将2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(58.0mg,134μmol,中间体84(步骤1))与氢氧化锂水溶液(670μl,2.0M,1.3mmol;CAS-RN:[1310-65-2])于THF(1.5ml)中在50℃下反应1h。将反应混合物用4N HCl水溶液(pH 2)酸化,并搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,其用于下一步而无需进一步纯化(50.2mg,92%纯度,99%产率)。

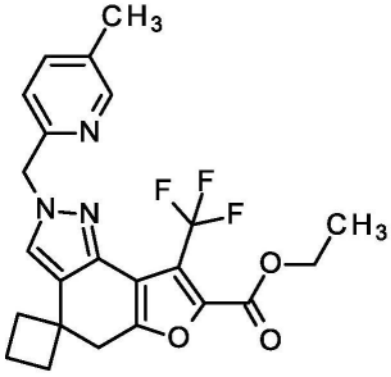
[1955] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.89-1.98(m,1H),2.01-2.18(m,5H),3.14(s,2H),5.47(s,2H),7.16(d,1H),7.42(dd,1H),7.86-7.93(m,1H),8.00(s,1H),8.61(d,1H),13.97(br s,1H)。

[1956] LC-MS(方法1):R_t=0.66min;MS(ESIpos):m/z=404[M+H]$^+$

[1957] 中间体85:

[1958] 步骤1

[1959] 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

[1960] 

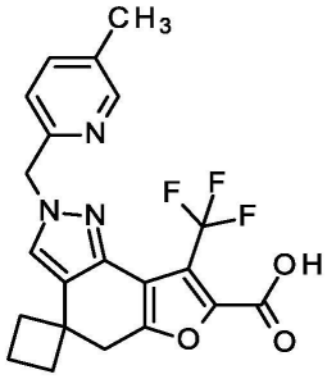
[1961] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(250mg,735μmol,中间体83(步骤3))和(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(136mg,1.10mmol,CAS-RN:[22940-71-2])与TMAD(202mg,1.18mmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮在甲苯(4.2mL)中。小心加入三正丁基膦(290μl,1.2mmol,CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用1ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到102.0mg(20%产率,65%纯度)题述化合物。

[1962] LC-MS(方法1):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$

[1963] 步骤2

[1964] 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋

喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1965] 

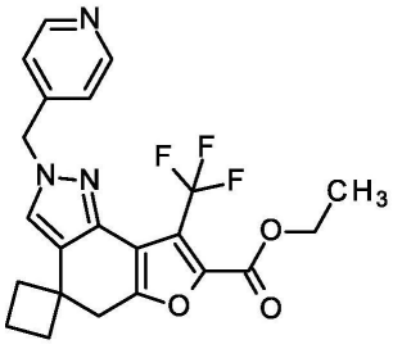
[1966] 根据GP D,将2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(102mg,229μmol,中间体85(步骤1))与氢氧化锂水溶液(1.1ml,2.0M,2.3mmol;CAS-RN:[1310-65-2])于THF(2.6ml)中,在rt下反应过夜。将反应混合物用4N HCl水溶液(pH 2)酸化,并搅拌30分钟。真空浓缩后,产物用于下一步而无需进一步纯化(90.0mg,75%纯度,80%产率)。

[1967] LC-MS(方法2):R_t=1.06min;MS(ESIpos):m/z=418$[M+H]^+$

[1968] 中间体86:

[1969] 步骤1

[1970] 2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯

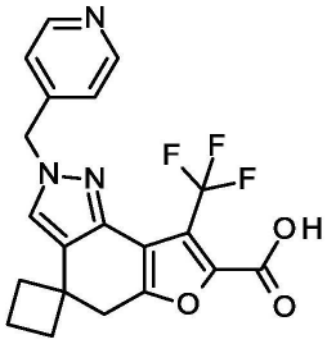
[1971] 

[1972] 根据GP C(条件A),将8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(300mg,564μmol,中间体83(步骤3))和(吡啶-4-基)甲醇(92.4mg,846μmol,CAS-RN:[586-95-8])与TMAD(155mg,903μmol;CAS号[10465-78-8])一起悬浮在甲苯(3.2mL)中。小心地加入三正丁基膦(220μl,900μmol;CAS号[998-40-3]),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,然后真空浓缩。残余物用1ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到189.0mg(78%产率)题述化合物。

[1973] LC-MS(方法1):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=432$[M+H]^+$

[1974] 步骤2

[1975] 2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸

[1976] 

[1977] 根据GP D,将2'-[(吡啶-4-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸乙酯(189mg,438μmol,中间体86(步骤1))与氢氧化锂水溶液(2.2ml,2.0M,4.4mmol;CAS-RN:[1310-65-2])于THF(5.0ml)中,在rt下反应过夜。将反应混合物用4N HCl水溶液(pH 2)酸化,并搅拌30分钟。真空浓缩至一半体积后,将残余物冻干。将残余物用1ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法B,梯度B)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到43.3mg(17%产率,63%纯度)题述化合物。

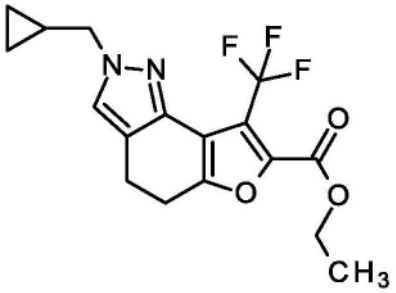
[1978] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.90-2.18(m,6H),3.14(s,2H),5.39(s,2H),7.14-7.17(m,2H),8.00(s,1H),8.52-8.56(m,2H),13.95(br s,1H)

[1979] LC-MS(方法2):R_t=0.88min;MS(ESIpos):m/z=404[M+H]$^+$

[1980] 中间体87:

[1981] 步骤1

[1982] 2-(环丙基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

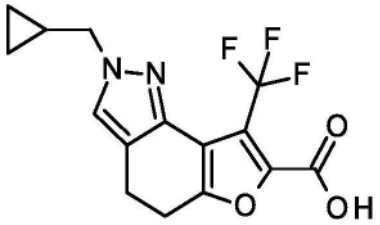
[1983] 

[1984] 根据GP C(条件A),将中间体35步骤4的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,100mg,333μmol)与环丙基甲醇(CAS号[2516-33-8],1.5eq.,36.0mg,500μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,130μL,530μmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.6eq.,150μg,530μmol)于甲苯(8.0ml)中,在rt下反应过夜。反应混合物用水萃取两次。合并的水相用DCM萃取3次。合并DCM和甲苯相,用NaCl干燥,过滤并蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(78mg,66%产率)。

[1985] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=355[M+H]$^+$

[1986] 步骤2

[1987] 2-(环丙基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[1988] 

[1989] 根据GP D,将步骤1的2-(环丙基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,78.0mg,220μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;5eq,550μL,1.1mmol)于乙醇和THF的1:1混合物(5.0mL)中,在70℃下反应过夜。用6N盐酸水溶液酸化(pH 2)后,减压蒸发所得混合物。向残余物中加入DCM(30ml)、水(20ml)和i-PrOH(4x 2ml),并在rt下搅拌1h。分离各相,水相用DCM萃取3次。合并的DCM相用盐水洗涤,用疏水滤纸干燥并蒸发,以得到题述化合物(62.0mg,86%产率)。

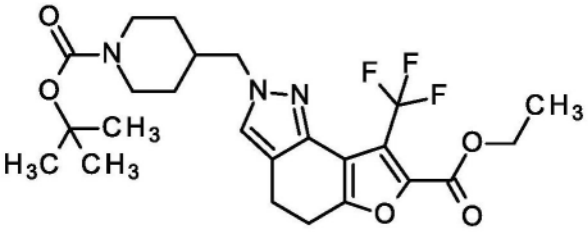
[1990] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.33-0.37(m,2H)0.48-0.54(m,2H)1.15-1.20(m,1H)2.84-2.88(m,2H)2.94-2.98(m,2H)3.92(d,2H)7.61(s,1H)13.73-14.07(br.s,1H)

[1991] LC-MS(方法1):R_t=0.60min;MS(ESIpos):m/z=327[M+H]$^+$

[1992] 中间体88:

[1993] 步骤1

[1994] 2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

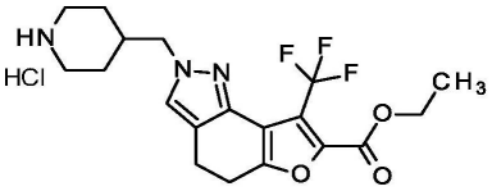
[1995] 

[1996] 将中间体35步骤4的8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,1.71g,5.70mmol)与4-{[(三氟甲磺酰基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8eq.,3.75g,95%纯度,10.3mmol)、碳酸铯(3eq.,5.57g,17.1mmol)于乙腈(41mL)中,在rt下反应18h。将混合物倒入乙酸乙酯(50ml)和水(20ml)中。分离各相,将乙酸乙酯相用盐水(20ml)洗涤,并用疏水滤纸干燥。蒸发滤液,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)得到题述化合物(1.26g,44%产率)。

[1997] LC-MS(方法1):R_t=1.51min;MS(ESIpos):m/z=440[M-tBu]$^+$

[1998] 步骤2

[1999] 2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(HCl盐)

[2000] 

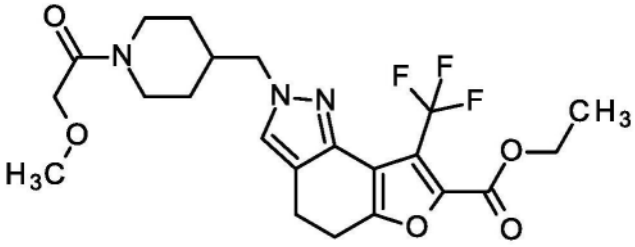
[2001] 向步骤1的2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-

2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,1.26g,2.53mmol)于1,4-二氧杂环己烷(14ml)中加入溶于1,4-二氧杂环己烷中的HCl(10.0eq,6.3ml,4.0M,25.0mml),并在rt下搅拌18h。将反应混合物减压蒸发。向残余物中加入DCM(20ml),并进一步减压蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(900mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2002] LC-MS(方法1):R_t=1.19min;MS(ESIpos):m/z=398$[M+H]^+$

[2003] 步骤3

[2004] 2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

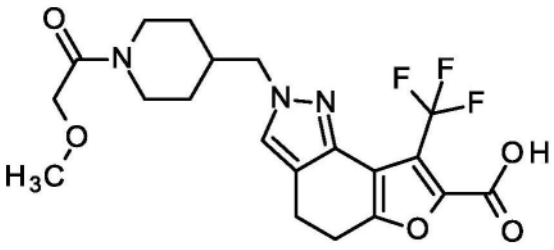
[2005] 

[2006] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,629μmol,HCl盐形式)的溶液悬浮在DCM(3.0ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],2.5eq.,220μl,1.6mmol),然后加入甲氧基乙酰氯(CAS号[38870-89-2],1.1eq.,63μl,690μmol),将所得混合物在rt下搅拌5h。蒸发反应混合物,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(95:5,10ml)和DCM(300μl),同时搅拌。通过抽吸收集固体,用己烷/乙酸乙酯(95:5,2x 1ml)洗涤,以得到粗固体形式的题述化合物(362mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2007] LC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=470$[M+H]^+$

[2008] 步骤4

[2009] 2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2010] 

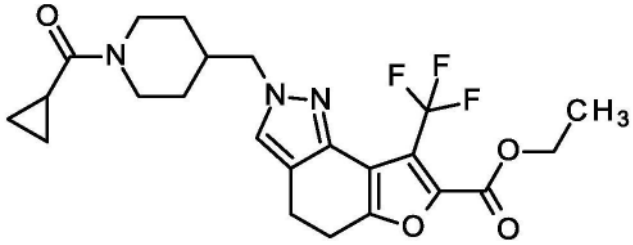
[2011] 将步骤3的2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,360mg,767μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,770μL,1.5mmol)于THF(3.00mL)和甲醇(3.0ml)中,在rt下反应18h,然后在55℃下反应5h。向反应混合物中加入额外的氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,770μL,1.5mmol),并在60℃下再搅拌18h。将反应混合物冷却至rt,用6N HCl水溶液酸化至pH2,并将所得混合物减压蒸发。残余物与THF(2x25ml)共蒸馏后,以得到粗物质形式的题述化合物(626mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2012] LC-MS(方法1):R_t=0.56min;MS(ESIpos):m/z=442$[M+H]^+$

[2013] 中间体89:

[2014] 步骤1

[2015] 2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

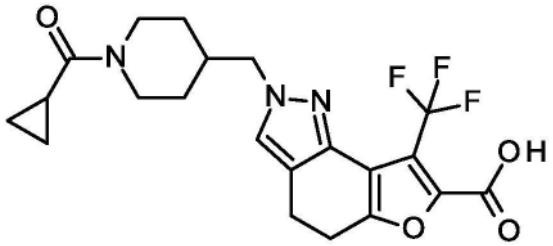
[2016] 

[2017] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,629μmol,HCl盐形式)的溶液悬浮在DCM(3.0ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],2.5eq.,220μl,1.6mmol),然后加入环丙烷羰基氯(CAS号[4023-34-1],1.1eq.,63μl,690μmol),所得混合物在rt下搅拌5h。蒸发反应混合物,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(95:5,10ml)和DCM(300μl),同时搅拌。通过抽吸收集固体,用己烷/乙酸乙酯(95:5,2x1ml)洗涤,以得到粗固体形式的题述化合物(370mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2018] LC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]$^+$

[2019] 步骤2

[2020] 2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2021] 

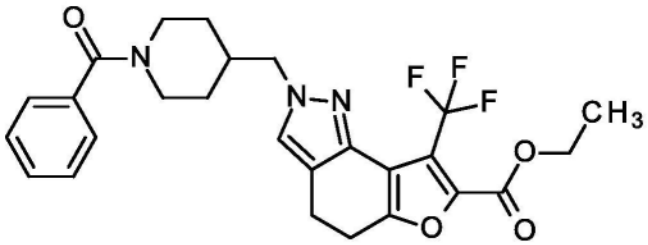
[2022] 将步骤1的2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,370mg,795μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,795μL,1.6mmol)于THF(820μL)和甲醇(820μL)中,在rt下反应18h,然后在55℃下反应5h。向反应混合物中加入额外的氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,795μL,1.6mmol),并在60℃下再搅拌18h。将反应混合物冷却至rt,用6N HCl水溶液酸化至pH2,并将所得混合物减压蒸发。残余物与THF(2x25ml)共蒸馏后,以得到粗物质形式的题述化合物(447mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2023] LC-MS(方法1):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]$^+$

[2024] 中间体90:

[2025] 步骤1

[2026] 2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

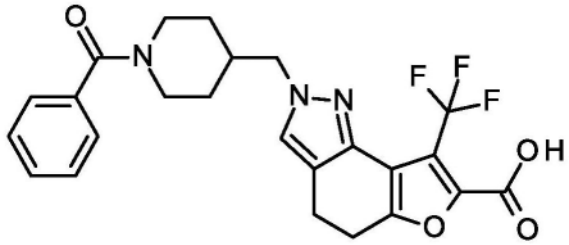
[2027] 

[2028] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,629μmol,HCl盐形式)的溶液悬浮在DCM(3.0ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],2.5eq.,220μl,1.57mmol),然后加入苯甲酰氯(CAS号[98-88-4],1.1eq.,80μl,690μmol),并将反应混合物在rt下搅拌5h。将反应混合物蒸发,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(95:5,10ml)和DCM(300μl),同时搅拌。通过抽吸收集固体,用己烷/乙酸乙酯(95:5,2x 1ml)洗涤,以得到粗固体形式的题述化合物(340mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2029] LC-MS(方法1):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=502$[M+H]^+$

[2030] 步骤2

[2031] 2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2032] 

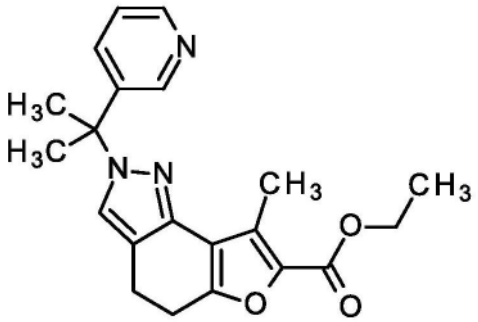
[2033] 将步骤1的2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,340mg,678μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,680μL,1.36mmol)于THF(700μL)和甲醇(700μL)中,在rt下反应18h,然后在55℃下反应5h。向反应混合物中加入额外的氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,680μL,1.36mmol),并在60℃下再搅拌18h。将反应混合物冷却至rt,用6N HCl水溶液酸化至pH2,并将所得混合物减压蒸发。残余物与THF(2x25ml)共蒸馏后,以得到粗棕色油形式的题述化合物(460mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2034] LC-MS(方法1):R_t=0.67min;MS(ESIpos):m/z=474$[M+H]^+$

[2035] 中间体91:

[2036] 步骤1

[2037] 8-甲基-2-[2-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2038] 

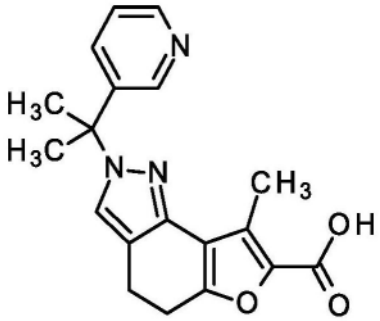
[2039] 根据GP C(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;100mg,406μmol)和2-(吡啶-3-基)丙烷-2-醇(66.8mg,487μmol;CAS-RN:[15031-77-3])在氮气气氛下溶于甲苯(3.7mL)中。加入三正丁基膦(160μl,650μmol;CAS-RN:[998-40-3])和TMAD(112mg,650μmol;CAS-RN:[10465-78-8]),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭后,真空浓缩反应混合物,残余物用2ml乙腈稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度C)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到23.5mg(16%产率,98%纯度)题述化合物。

[2040] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.29(t,3H),1.95(s,6H),2.46(s,3H),2.86-2.97(m,4H),4.26(q,2H),7.28-7.36(m,1H),7.38-7.45(m,1H),7.76(s,1H),8.23(d,1H),8.43(dd,1H)。

[2041] LC-MS(方法1):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=366[M+H]$^+$

[2042] 步骤2

[2043] 8-甲基-2-[2-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2044] 

[2045] 根据GP D,将8-甲基-2-[2-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(20.0mg,54.7μmol,中间体91(步骤1))与氢氧化锂水溶液(550μl,1.0M,550μmol;CAS-RN:[1310-65-2])于THF(68μL)中,在rt下反应过夜。反应混合物用4N HCl水溶液(pH 2)酸化并真空浓缩,以得到18.0mg(96%产率,98%纯度)题述化合物。

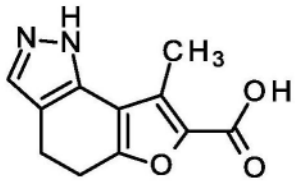
[2046] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.96(s,6H),2.43(s,3H),2.84-3.00(m,4H),7.46-7.55(m,1H),7.60(br s,1H),7.78(s,1H),8.33(s,1H),8.54(br d,1H),12.35-13.12(m,1H)

[2047] LC-MS(方法1):R_t=0.57min;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^+$

[2048] 中间体92:

[2049] 步骤1

[2050] 8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2051] 

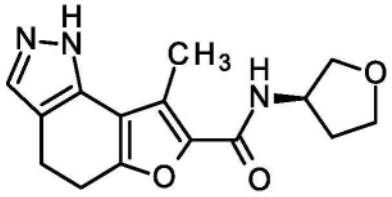
[2052] 根据GP D,将8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(市售可得的;380mg,1.54mmol)与氢氧化锂水溶液(7.7ml,1.0M,7.7mmol;CAS-RN:[1310-65-2])于THF(1.9mL)中,在rt下反应过夜。将反应混合物用4N HCl水溶液(pH 2)酸化,并搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,并用于下一步而无需进一步纯化(337mg,97%产率,97%纯度)。

[2053] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.74-3.01(m,4H),7.54(s,1H)(甲基信号低于DMSO)

[2054] LC-MS(方法2):R_t=0.69min;MS(ESIpos):m/z=219[M+H]$^+$

[2055] 步骤2

[2056] 8-甲基-N-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2057] 

[2058] 根据GP G(条件A),将8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(286mg,1.31mmol,中间体92(步骤1))与(3R)-氧杂环戊烷-3-胺(148mg,1.70mmol,CAS-RN:[111769-26-7])、HATU(797mg,2.10mmol;CAS-RN:[148893-10-1])和N,N-二异丙基乙胺(910μl,5.2mmol;CAS-RN:[7087-68-5])于DMF(3.6mL)中,在rt下反应过夜,以通过制备型HPLC得到题述化合物(215mg,53%产率,93%纯度)。

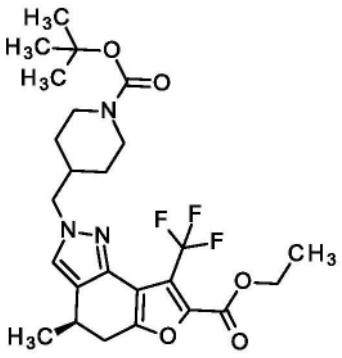
[2059] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.87-1.98(m,1H),2.04-2.15(m,1H),2.49(br s,3H),2.82-2.94(m,4H),3.53(dd,1H),3.70(td,1H),3.79-3.87(m,2H),4.34-4.47(m,1H),7.50(s,1H),8.17(d,1H),12.42(br s,1H)。

[2060] LC-MS(方法1):R_t=0.77min;MS(ESIpos):m/z=288[M+H]$^+$

[2061] 中间体93:

[2062] 步骤1

[2063] (4R或4S)-2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

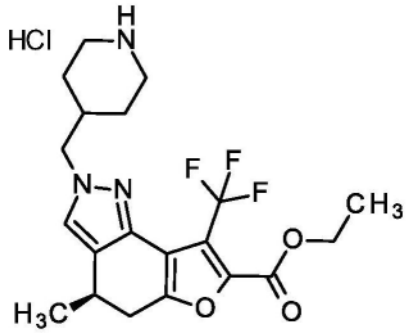
[2064] 

[2065] 将中间体79步骤1-a的(4R或4S)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.03g,3.3mmol)(对映异构体1)在rt下悬浮于乙腈(35mL)中。向反应混合物中加入溶于乙腈(6mL)中的碳酸铯(3eq.,3.19g,9.8mol),然后加入4-{[(三氟甲磺酰基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8eq.,2.27g,90%纯度,5.88mmol),并将所得反应混合物在rt下搅拌1h。向反应混合物中加入EtOAc、H_2O和6N HCl水溶液,并在冷却(使用水浴)时短暂搅拌。加入额外的水,分离所得到的层,用饱和NH_4Cl水溶液、盐水洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥,并减压蒸发。粗物质通过柱色谱法(SiO_2,己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到黄色油状的题述化合物(1.2g,58%纯度),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2066] LC-MS(方法1):R_t=1.62min;MS(ESIpos):m/z=456[M-tBu]$^+$

[2067] 步骤2

[2068] (4R或4S)-4-甲基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(HCl盐)

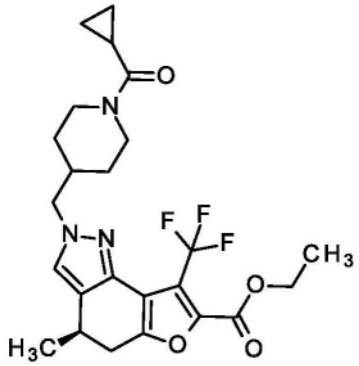
[2069] 

[2070] 向溶于1,4-二氧杂环己烷(12ml)中的步骤1的(4R或4S)-2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq,1.2g,2.35mmol)中加入溶于1,4-二氧杂环己烷(10.0eq,5.9ml,4.0M,23.5mml)中的HCl,并在rt下搅拌18h。反应混合物减压蒸发。向残余物中加入DCM,并进一步减压蒸发,以得到粗黄色泡沫形式的题述化合物(1.2g),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2071] LC-MS(方法1):R_t=1.44min;MS(ESIpos):m/z=412[M+H]$^+$

[2072] 步骤3

[2073] (4R或4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2074] 

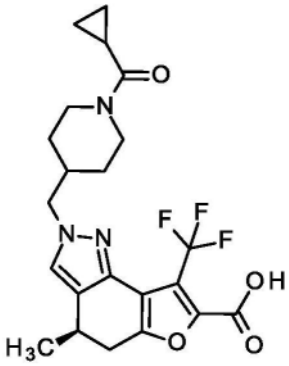
[2075] 将中间体93步骤2的(4R或4S)-4-甲基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,607μmol,HCl盐形式)悬浮在DCM(2.9ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],3.0eq.,254μl,1.8mmol),然后加

入环丙烷羰基氯(CAS号[4023-34-1],1.5eq.,83μl,911μmol),所得混合物在rt下搅拌72h。蒸发反应混合物,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(4:1,10ml),同时搅拌。通过抽吸收集固体,用己烷/乙酸乙酯(9:1,2x1ml)洗涤,以得到粗固体形式的题述化合物(360mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2076] LC-MS(方法1):R_t=1.78min;MS(ESIpos):m/z=480$[M+H]^+$

[2077] 步骤4

[2078] (4R或4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2079] 

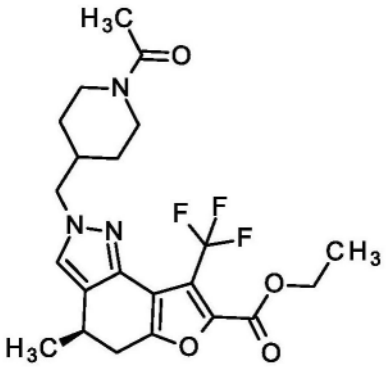
[2080] 将步骤3的(4R或4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,360mg,75μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,752μL,1.5mmol)于THF(6mL)和甲醇(6mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物冷却至rt,用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液在rt下搅拌5min。将所得混合物减压蒸发。向残余物中加入DCM(50mL)和盐水(0.2mL),并在rt下搅拌30min。滤出固体并用DCM洗涤。减压蒸发滤液,以得到粗黄色泡沫形式的题述化合物(240mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2081] LC-MS(方法1):R_t=0.67min;MS(ESIpos):m/z=452$[M+H]^+$

[2082] 中间体94:

[2083] 步骤1

[2084] (4R或4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2085] 

[2086] 将中间体93步骤2的(4R或4S)-4-甲基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,250mg,607μmol,HCl盐形式)悬浮在DCM(15ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],3eq.,254μl,1.8mmol),然后加入乙

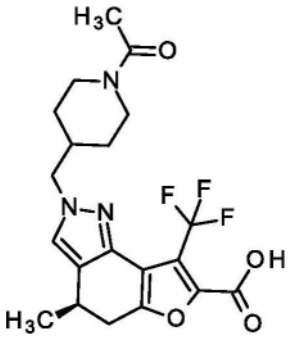
酰氯(2eq.,86.7μl,1.22mmol),并将所得混合物在rt下搅拌72h。蒸发反应混合物,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(4:1,10ml),同时搅拌。滤出固体,并用己烷/乙酸乙酯(9:1,2x 1ml)洗涤。蒸发合并的滤液,以得到粗物质,其随后通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化得到题述化合物(100mg,36%产率)。

[2087] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.94-1.06(m,1H)1.08-1.20(m,1H)1.26-1.32(m,6H)1.49-1.56(m,2H)1.96(s,3H)1.98-2.05(m,1H)2.44-2.48(m,1H)2.60-2.64(m,1H)2.93-3.00(m,1H)3.06-3.12(m,1H)3.14-3.20(m,1H)3.77-3.80(m,1H)3.98(d,2H)4.31-4.37(m,3H)7.60(s,1H)

[2088] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=454$[M+H]^+$

[2089] 步骤2

[2090] (4R或4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2091] 

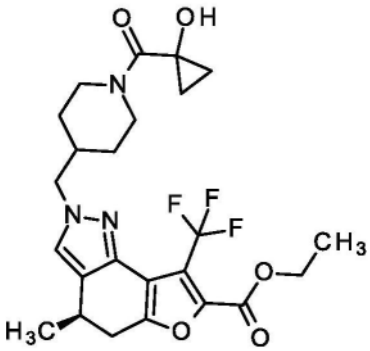
[2092] 将步骤1的(4R或4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,100mg,221μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,221μL,0.44mmol)于THF(2mL)和甲醇(2mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液在rt下搅拌5min。将混合物减压蒸发。残余物与甲苯共蒸馏后,以得到粗物质形式的题述化合物(150mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2093] LC-MS(方法1):R_t=0.59min;MS(ESIpos):m/z=426$[M+H]^+$

[2094] 中间体95:

[2095] 步骤1

[2096] (4R或4S)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2097] 

[2098] 在氩气下,将1-羟基-1-环丙烷甲酸(2.00eq,124mg,1.22mmol)溶于四氢呋喃

(5mL)中,加入HATU(1.15eq.,265mg,0.70mmol)和DIPEA(3.0eq.,0.32mL,1.82mmol),并将所得混合物在室温下搅拌几分钟。向该混合物中加入中间体93步骤2的(4R或4S)-4-甲基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸酯(1.0eq.,250mg,607μmol,HCl盐形式)和DMF(1mL),并在室温下再搅拌72h。反应混合物用乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液和水稀释,并将所得混合物搅拌30分钟。分离相应的层,有机层用水洗涤,通过疏水滤纸过滤,并减压浓缩。粗残余物通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化,以得到题述化合物(100mg,33%产率)。

[2099] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.712(1.00),0.724(3.26),0.731(3.89),0.740(1.59),0.850(1.69),0.859(3.39),0.866(2.54),0.878(1.19),0.932(0.48),0.948(0.47),1.124(0.56),1.147(0.54),1.267(8.35),1.284(8.92),1.289(8.22),1.307(16.00),1.325(7.21),1.531(1.51),1.559(1.29),2.009(0.41),2.028(0.55),2.037(0.64),2.045(0.52),2.323(0.83),2.327(1.15),2.331(0.82),2.518(4.49),2.523(2.95),2.597(1.35),2.623(1.58),2.639(1.67),2.665(2.57),2.669(1.55),2.673(1.03),3.061(1.52),3.079(2.27),3.102(1.17),3.120(2.08),3.147(0.67),3.164(0.88),3.172(0.72),3.179(0.61),3.188(0.82),3.205(0.47),3.966(3.65),3.983(3.55),4.315(2.14),4.333(6.54),4.351(6.44),4.368(2.10),6.267(4.12),7.612(5.42)。

[2100] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=496$[M+H]^+$

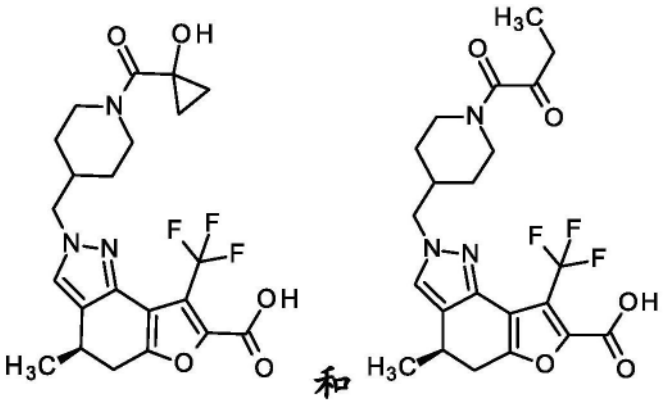
[2101] 步骤2

[2102] (4R或4S)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2103] 和

[2104] (4R或4S)-4-甲基-2-[[1-(2-氧代丁酰基)-4-哌啶基]甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2105] (为1:1混合物)

[2106] 

[2107] 将步骤1的(4R或4S)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,100mg,202μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,202μL,0.4mmol)于THF(2mL)和甲醇(2mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液在rt下搅拌5min。混合物减压蒸发。残余物与甲苯共蒸馏后,以得到粗物质形式的题述化合物(160mg),其直接用于下

一步而无需进一步纯化。

[2108] LC-MS(方法1):

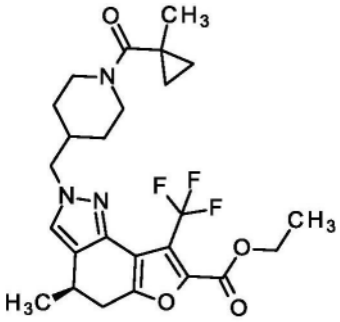
[2109] R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$

[2110] R_t=0.67min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$

[2111] 中间体96:

[2112] 步骤1

[2113] (4R或4S)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2114] 

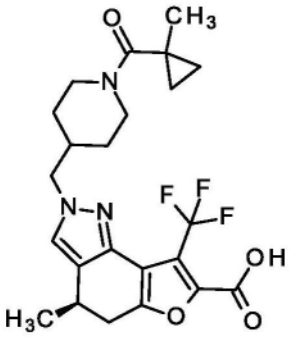
[2115] 在氩气下,将1-甲基环丙烷-1-甲酸(2.00eq,122mg,1.22mmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入HATU(1.15eq.,265mg,0.70mmol)和DIPEA(3.0eq.,0.32mL,1.82mmol),并将所得混合物在室温下搅拌几分钟。向该混合物中加入中间体93步骤2的(4R或4S)-4-甲基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸酯(1.0eq.,250mg,607μmol,HCl盐形式)和DMF(1mL),并在室温下再搅拌72h。反应混合物用乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液和水稀释,并将所得混合物搅拌30分钟。分离相应的层,有机层用水洗涤,通过疏水滤纸过滤,并减压浓缩。粗残余物通过制备型HPLC(方法A,梯度E)纯化,以得到题述化合物(100mg,33%产率)。

[2116] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.496(1.18),0.507(3.90),0.512(3.86),0.523(1.54),0.729(1.34),0.739(3.81),0.743(3.66),0.755(1.15),1.090(0.69),1.147(0.59),1.192(16.00),1.265(7.38),1.281(7.77),1.289(6.52),1.307(13.44),1.325(6.28),1.534(1.36),1.564(1.12),1.998(0.37),2.010(0.42),2.017(0.49),2.027(0.58),2.036(0.48),2.046(0.41),2.323(1.25),2.327(1.80),2.331(1.28),2.518(7.54),2.523(4.71),2.596(1.24),2.622(1.42),2.638(1.50),2.664(2.75),2.669(2.17),2.673(1.54),2.715(0.30),2.723(0.32),2.732(0.35),2.737(0.35),2.746(0.37),2.752(0.37),2.758(0.37),2.767(0.36),2.774(0.36),2.782(0.34),2.786(0.34),2.795(0.31),2.803(0.29),2.806(0.27),3.060(1.35),3.078(1.95),3.102(0.99),3.120(1.82),3.146(0.63),3.163(0.79),3.188(0.75),3.205(0.46),3.971(3.37),3.989(3.30),4.208(1.48),4.241(1.40),4.315(1.66),4.332(5.40),4.350(5.26),4.368(1.55),7.603(4.83)。

[2117] LC-MS(方法1):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=494[M+H]$^+$

[2118] 步骤2

[2119] (4R或4S)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2120] 

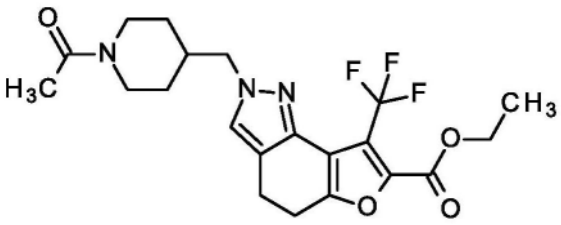
[2121] 将步骤1的(4R或4S)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,100mg,203μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,221μL,0.44mmol)于THF(2mL)和甲醇(2mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液在rt下搅拌5min。混合物减压蒸发。残余物与甲苯共蒸馏后,以得到粗物质形式的题述化合物(140mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2122] LC-MS(方法1):R_t=0.68min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]$^+$

[2123] 中间体97:

[2124] 步骤1

[2125] 2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

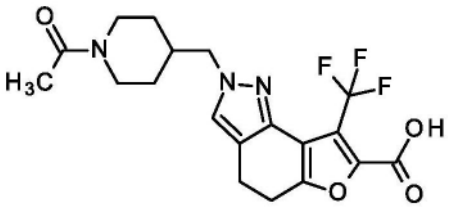
[2126] 

[2127] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,225mg,566μmol,HCl盐形式)悬浮在DCM(2.7ml)中。向反应中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],2.5eq.,197μl,1.42mmol),然后加入乙酰氯(1.5eq.,60μl,0.85mmol),所得混合物在rt下搅拌5h。蒸发反应混合物,向残余物中加入己烷/乙酸乙酯(7:3,10ml),同时搅拌。滤出固体,并用己烷/乙酸乙酯(9:1,2x1ml)洗涤。蒸发合并的滤液,以得到粗物质,其随后通过制备型HPLC(方法A,梯度C)纯化,以产生题述化合物(92mg,35%产率)。

[2128] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.959(0.20),0.979(0.45),0.989(0.47),1.010(0.51),1.020(0.48),1.040(0.23),1.097(0.20),1.118(0.44),1.127(0.49),1.147(0.52),1.157(0.48),1.178(0.24),1.288(4.70),1.306(10.35),1.324(4.90),1.481(0.60),1.516(1.00),1.555(0.52),1.921(0.24),1.961(16.00),1.992(0.45),2.001(0.52),2.011(0.42),2.019(0.36),2.029(0.29),2.075(0.79),2.444(0.46),2.518(3.25),2.523(2.08),2.841(0.87),2.861(2.87),2.879(2.10),2.931(0.48),2.962(2.95),2.980(3.38),2.999(1.15),3.763(0.61),3.796(0.57),3.965(3.15),3.983(3.11),4.315(1.84),4.333(4.88),4.350(4.74),4.368(1.35),7.558(4.29)。

[2129] LC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=440[M+H]$^+$

[2130] 步骤22-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

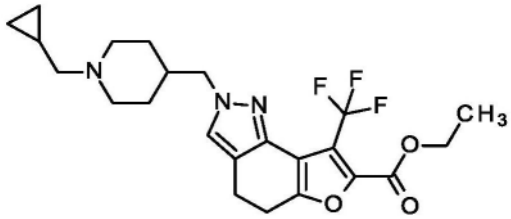
[2131] 

[2132] 将步骤1的2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,90mg,204μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,205μL,0.41mmol)于THF(0.33mL)和甲醇(0.33mL)中,在rt下反应18h。将额外的氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,205μL,0.41mmol)加入到反应混合物中,并在60℃下加热5h。反应混合物用6N盐酸水溶液酸化至pH4,将所得悬浮液减压蒸发。残余物用DCM(50mL)处理,滴加饱和盐水溶液(300μL),同时搅拌,所得混合物在rt下再搅拌30min。分离各相,有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,减压蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(117mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2133] LC-MS(方法1):R_t=0.51min;MS(ESIpos):m/z=412$[M+H]^+$

[2134] 中间体98:

[2135] 步骤12-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2136] 

[2137] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,225mg,566μmol,HCl盐形式)溶于DMF(5ml)中。向溶液中加入碳酸钾(3.0eq.,234mg,1.7mmol),并在rt下搅拌5min。向反应混合物中滴加(溴甲基)环丙烷(1.5eq.,82μl,0.85mmol),所得混合物在80℃下搅拌18h。将反应混合物冷却至rt,并用乙酸乙酯和水稀释。分离各相,干燥有机相,过滤并减压蒸发。所得粗残余物通过制备型HPLC(方法A,梯度F)纯化,以产生题述化合物(34mg,13%产率)。

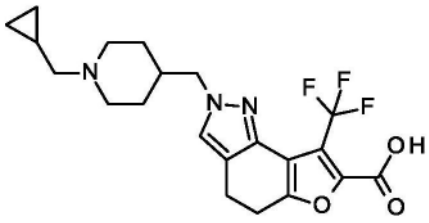
[2138] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.007(1.05),0.018(3.68),0.030(4.04),0.044(1.33),0.399(1.27),0.409(3.15),0.413(3.18),0.419(1.78),0.424(1.74),0.429(3.43),0.433(3.29),0.444(1.26),0.773(0.77),0.786(1.17),1.155(0.54),1.177(1.40),1.184(1.50),1.207(1.72),1.214(1.56),1.237(0.90),1.288(7.23),1.306(16.00),1.316(1.36),1.324(7.49),1.345(0.49),1.363(0.97),1.382(0.48),1.458(1.91),1.488(1.52),1.719(0.82),1.737(0.68),1.797(1.35),1.822(2.40),1.851(1.38),2.074(1.26),2.106(5.72),2.123(5.85),2.518(11.04),2.523(6.74),2.836(1.42),2.857(4.33),2.876(3.17),2.897(2.19),2.925(2.15),2.959(3.36),2.976(4.98),2.999(1.44),3.221(0.58),3.370(0.78),3.938(4.70),3.955(4.50),4.314(2.05),4.332(6.77),4.350(6.72),4.368(2.04),4.377(0.42),4.419(0.43),4.437

(0.42),7.461(0.53),7.550(6.25),8.549(0.43),8.661(0.47)。

[2139] LC-MS(方法1):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$

[2140] 步骤2

[2141] 2-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2142] 

[2143] 将步骤1的2-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,33mg,73μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,73μL,146μmol)于THF(0.12mL)和甲醇(0.12mL)中,在rt下反应18h。向反应混合物中加入额外的氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,73μL,146μmol),并在60℃下加热5h。反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,将所得悬浮液减压蒸发。残余物用DCM(50mL)处理,滴加饱和盐水溶液(300μL),同时搅拌,所得混合物在rt下再搅拌30min。分离各相,有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,减压蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(68mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2144] LC-MS(方法1):R_t=0.68min;MS(ESIpos):m/z=424[M+H]$^+$

[2145] 中间体99:

[2146] 步骤1

[2147] 2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

[2148]

[2149] 将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,225mg,566μmol,HCl盐形式)溶于DMF(5ml)中。向溶液中加入三乙胺(CAS号[121-44-8],2.5eq.,197μl,1.42mmol),并在rt下搅拌5min。向反应混合物中滴加碘乙烷(1.5eq.,68μl,850μmol),所得混合物在rt下搅拌18h。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各相,干燥有机相,过滤并减压蒸发。所得粗残余物通过制备型HPLC(方法A,梯度F)纯化,以产生题述化合物(18mg,7%产率)。

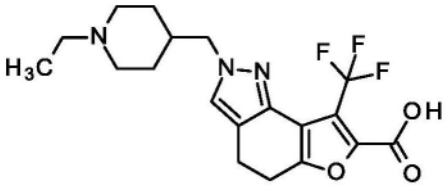
[2150] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.911(0.55),0.937(4.91),0.955(11.71),0.973(5.13),1.125(0.40),1.134(0.45),1.155(1.12),1.164(1.21),1.186(1.37),1.194(1.25),1.216(0.63),1.225(0.58),1.288(7.07),1.298(0.89),1.306(16.00),1.315(1.29),1.323(7.13),1.333(0.54),1.457(1.57),1.486(1.28),1.693(0.50),1.712(0.68),1.734(1.55),1.758(2.18),1.787(1.10),2.231(1.43),2.249(4.71),2.266(4.52),2.285(1.35),2.337(0.55),2.518(6.23),2.523(4.05),2.678(0.54),2.796(1.78),2.825(1.80),2.834(1.98),2.855(3.81),2.874(2.71),2.958(2.87),2.975

(4.43),2.994(1.25),2.998(1.25),3.933(4.14),3.951(4.01),4.314(1.91),4.332(6.32),4.349(6.24),4.359(0.53),4.367(1.85),7.461(0.41),7.550(5.72).

[2151] LC-MS(方法1):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$

[2152] 步骤2

[2153] 2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2154] 

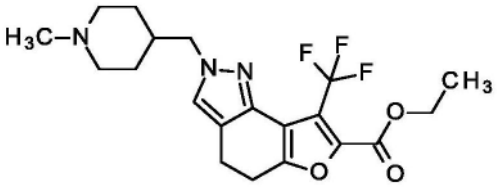
[2155] 将步骤1的2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.00eq.,18mg,42μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,42μL,84μmol)于THF(0.07mL)和甲醇(0.07mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液减压蒸发。残余物用DCM(50mL)处理,滴加饱和盐水溶液(300μL),同时搅拌,所得混合物在rt下再搅拌30min。分离各相,有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,减压蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(34mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2156] LC-MS(方法1):R_t=0.63min;MS(ESIpos):m/z=398[M+H]$^+$

[2157] 中间体100:

[2158] 步骤1

[2159] 2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯

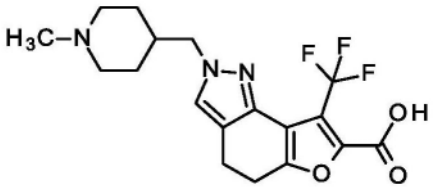
[2160] 

[2161] 在氮气气氛下,将中间体88步骤2的2-[(哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(1.0eq.,225mg,566μmol,HCl盐形式)溶于甲醇(3ml)中。向溶液中加入乙酸(2eq.,65μl,1.13mmol),在rt下搅拌5min。向反应混合物中分批加入氰基硼氢化钠(2eq.,71mg,1.13μmol),在rt下搅拌5分钟。向所得反应混合物中加入溶于水中的甲醛(37重量%,2eq.,85μl,1.13μmol),并将混合物在60℃加热18h。将反应混合物冷却至rt,用DCM稀释,并用2N NaOH水溶液中和至pH10。在rt下搅拌10分钟后,分离各相,并减压浓缩水相,以得到粗物质形式的题述化合物(880mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2162] LC-MS(方法1):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=412[M+H]$^+$

[2163] 步骤2

[2164] 2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸

[2165] 

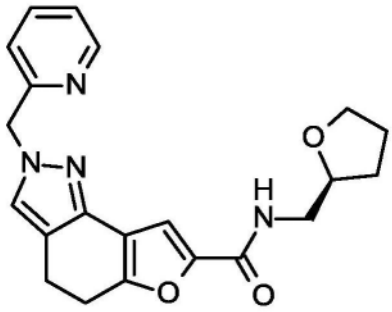
[2166] 将步骤1的2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸乙酯(880mg粗品,理论值:1.00eq.,232mg,563μmol)与氢氧化锂水溶液(2M;2.0eq.,564μL,1.13mmol)于THF(0.9mL)和甲醇(0.9mL)中,在rt下反应18h。将反应混合物用6N HCl水溶液酸化至pH4,并将所得悬浮液减压蒸发。残余物用DCM(50mL)处理,滴加饱和盐水溶液(300μL),同时搅拌,将所得混合物在rt下再搅拌30min。分离各相,有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,减压蒸发,以得到粗物质。粗品用DCM/EtOH(9:1)混合物处理,滤出固体,用DCM洗涤,所得滤液减压蒸发,以得到粗物质形式的题述化合物(465mg),其用于下一步而无需进一步纯化。

[2167] LC-MS(方法1):R_t=0.57min;MS(ESIpos):m/z=384$[M+H]^+$

[2168] 实验部分-实施例

[2169] 实施例1:

[2170] 2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2171] 

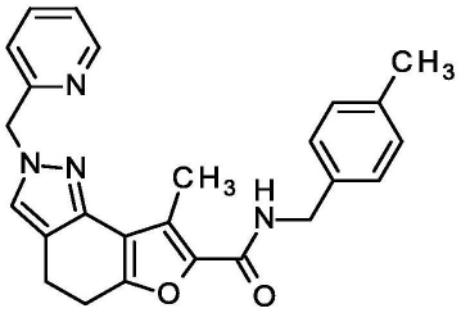
[2172] 根据GP G(条件C),将2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲醛(中间体1;1.00eq.,50.0mg,179μmol)与1-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲胺(CAS号[7175-81-7];5.0eq.,90.5mg,895μmol)、氰化钠(1.0eq.,8.8mg,180μmol)和二氧化锰(IV)(15.0eq.,233mg,2.69mmol)于THF(2mL)中,在rt下反应30分钟。加入另一个量的二氧化锰(IV)(15.0eq.,233mg,2.69mmol),并在rt下继续搅拌20h。将反应混合物用硅藻土过滤,滤液用二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤。有机相用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得的粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到题述化合物(33mg,47%)。

[2173] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.52-1.60(m,1H),1.74-1.91(m,3H),2.87-2.97(m,4H),3.20-3.29(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.78(m,1H),3.90-3.97(m,1H),5.37(s,2H),7.07(d,1H),7.21(s,1H),7.31(ddd,1H),7.64(s,1H),7.77(dt,1H),8.31(t,1H),8.54(ddd,1H)。

[2174] LC-MS(方法A):R_t=0.87min;MS(ESIpos):m/z=379$[M+H]^+$。

[2175] 实施例2:

[2176] 8-甲基-N-[(4-甲基苯基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2177] 

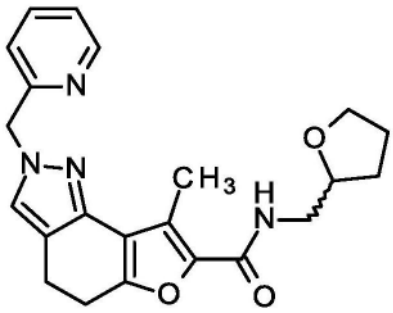
[2178] 根据GP G(条件A),将8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体2;1.00eq.,55.0mg,178μmol)与1-(4-甲基苯基)甲胺(1.2eq.,27μL,210μmol)、HATU(CAS号[148893-10-1];1.5eq.,101mg,267μmol)和N,N-二异丙基乙胺(CAS号[7087-68-5];3.0eq.,93μL,530μmol)于DMF(2mL)中,在rt下反应过夜,以通过制备型HPLC得到题述化合物(30mg,38%)。

[2179] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.26(s,3H),2.45(s,3H),2.85-2.93(m,4H),4.33(d,2H),5.38(s,2H),7.07(d,1H),7.10-7.12(m,2H),7.17-7.19(m,2H),7.31(ddd,1H),7.63(s,1H),7.77(dt,1H),8.54(ddd,1H),8.62(t,1H)。

[2180] LC-MS(方法A):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=413[M+H]$^+$。

[2181] 实施例3:

[2182] 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2183] 

[2184] 根据GP G(条件A),将8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体2;1.00eq.,55.0mg,178μmol)与1-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基]甲胺(CAS号[4795-29-3];1.2eq.,22μL,210μmol)、HATU(CAS号[148893-10-1];1.5eq.,101mg,267μmol)和N,N-二异丙基乙胺(CAS号[7087-68-5];3.0eq.,93μL,530μmol)于DMF(2mL)中,在rt下反应过夜,以通过制备型HPLC得到题述化合物(40mg,53%)。

[2185] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.74-1.90(m,3H),2.44(s,3H),2.86-2.93(m,4H),3.18-3.26(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.78(m,1H),3.91-3.97(m,1H),5.38(s,2H),7.07(d,1H),7.31(ddd,1H),7.63(s,1H),7.77(dt,1H),7.98(t,1H),8.53-8.54(m,1H)。

[2186] LC-MS(方法A):R_t=0.97min;MS(ESIpos):m/z=393[M+H]$^+$。

[2187] 实施例3的外消旋材料的对映异构体是通过手性制备型HPLC(仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:Chiralpak IE 5μm 250x30 mm;洗脱剂A:叔丁基甲醚+0.1%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流速:40mL/min;温度:25℃;检测:UV 254nm)分离,并通

过手性HPLC(仪器:Agilent 1260HPLC;柱:Chiralpak IE 3μm 100x4.6 mm;洗脱剂A:叔丁基甲醚+0.1%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流速:1.4mL/min;温度:25℃;检测:UV:254nm)分析表征:

[2188] 实施例3-1:8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

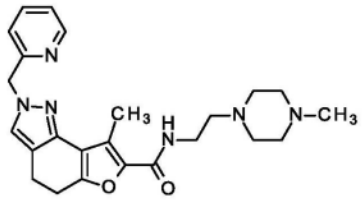
[2189] R_t=3.91min;$[\alpha]_D^{20}$=-16.3°+/-1.79°(C=10.0mg/mL,甲醇)

[2190] 实施例3-2:8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

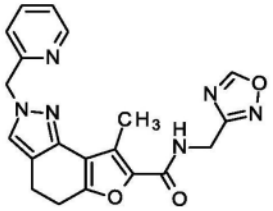
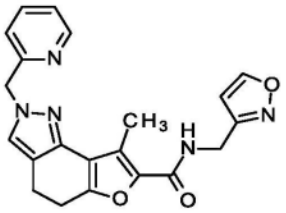
[2191] R_t=5.00min;$[\alpha]_D^{20}$=+14.8°+/-1.89°(C=10.0mg/mL,甲醇)

[2192] 表2:以下实施例(4至147)以与实施例3类似的方式制备,从给定的中间体和市售可得的胺(或其盐)开始,应用指定的通用程序。

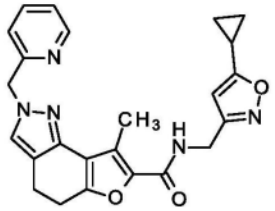
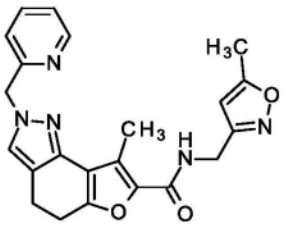
[2193]

实施例	结构 IUPAC- 名称	分析数据	制备或分离方法
4	 8-甲基-*N*-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.134 (13.81), 2.297 (1.26), 2.323 (2.11), 2.327 (2.46), 2.331 (2.01), 2.388 (2.65), 2.405 (4.09), 2.423 (2.65), 2.438 (16.00), 2.522 (4.49), 2.665 (1.23), 2.669 (1.63), 2.673 (1.20), 2.739 (0.45), 2.888 (10.62), 3.267 (0.91), 3.283 (2.03), 3.300 (2.19), 5.381 (6.98), 7.057 (1.85), 7.077 (1.95), 7.289 (0.94), 7.303 (1.10), 7.308 (1.12), 7.320 (1.10), 7.632 (5.03), 7.750 (1.04), 7.754 (1.04), 7.769 (1.77), 7.773 (1.74), 7.788 (0.94), 7.793 (0.91), 7.906 (0.75), 7.921 (1.61), 7.935 (0.75), 8.529 (1.47), 8.539 (1.55), 8.541 (1.53). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 435 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

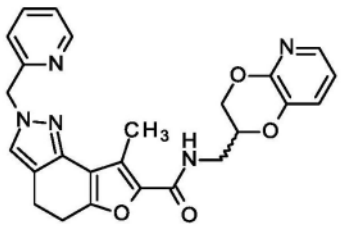
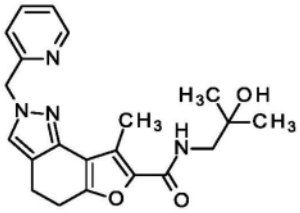
[2194]

5	 8-甲基-*N*-[(1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 4H), 4.54 (d, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H), 8.75 (t, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 391 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
6	 8-甲基-*N*-(1,2-噁唑-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.454 (16.00), 2.518 (1.95), 2.522 (1.21), 2.755 (0.45), 2.889 (2.88), 2.897 (8.51), 2.905 (3.29), 4.452 (3.32), 4.467 (3.30), 5.385 (6.42), 6.487 (3.97), 6.492 (4.36), 7.060 (1.76), 7.079 (1.84), 7.289 (0.89), 7.291 (0.87), 7.301 (0.93), 7.304 (0.96), 7.308 (1.13), 7.310 (0.97), 7.320 (1.03), 7.322 (0.94), 7.639 (5.08), 7.750 (1.09), 7.754 (1.06), 7.769 (1.79), 7.774 (1.86), 7.788 (0.98), 7.793 (0.98), 8.527 (1.17), 8.530 (1.34), 8.532 (1.36), 8.534 (1.23), 8.539 (1.22), 8.542 (1.38), 8.544 (1.27), 8.546 (1.15), 8.703 (0.73), 8.718 (1.58), 8.733 (0.71), 8.812 (3.54), 8.815 (3.26). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 390 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

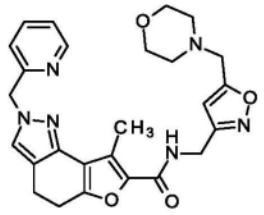
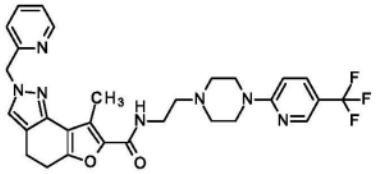
[2195]

7	 *N*-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.821 (0.77), 0.832 (2.58), 0.838 (2.57), 0.844 (2.54), 0.847 (1.52), 0.850 (2.70), 0.860 (1.11), 0.993 (1.10), 1.003 (2.52), 1.010 (2.36), 1.014 (1.26), 1.021 (1.13), 1.024 (2.72), 1.031 (2.25), 1.042 (0.84), 1.606 (0.62), 2.081 (0.77), 2.090 (0.83), 2.094 (0.47), 2.102 (1.49), 2.111 (0.48), 2.114 (0.77), 2.123 (0.74), 2.452 (16.00), 2.518 (3.26), 2.523 (2.28), 2.893 (10.23), 2.898 (3.49), 3.566 (1.11), 4.340 (3.22), 4.355 (3.20), 5.385 (6.22), 6.089 (6.38), 7.060 (1.74), 7.080 (1.82), 7.290 (0.89), 7.293 (0.84), 7.302 (0.95), 7.305 (0.95), 7.309 (1.02), 7.311 (0.93), 7.321 (1.02), 7.323 (0.95), 7.639 (5.18), 7.751 (1.14), 7.755 (1.11), 7.770 (1.80), 7.775 (1.94), 7.789 (1.01), 7.794 (1.01), 8.528 (1.16), 8.530 (1.31), 8.532 (1.32), 8.535 (1.22), 8.540 (1.17), 8.542 (1.34), 8.544 (1.22), 8.547 (1.14), 8.634 (0.71), 8.649 (1.56), 8.664 (0.68). LC-MS (方法 A); R_t = 1.07 min, m/z = 430 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
8	 8-甲基-*N*-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.336 (0.60), 2.352 (11.98), 2.354 (11.85), 2.451 (16.00), 2.518 (6.29), 2.522 (3.99), 2.678 (0.52), 2.888 (3.26), 2.894 (9.97), 2.900 (3.39), 3.566 (2.98), 4.356 (3.34), 4.372 (3.31), 5.385 (6.39), 6.134 (3.47), 6.136 (3.42), 7.061 (1.72), 7.080 (1.80), 7.289 (0.86), 7.293 (0.89), 7.302 (0.91), 7.305 (0.99), 7.308 (1.04), 7.311 (0.91), 7.320 (1.02), 7.324 (0.94), 7.638 (5.06), 7.751 (1.07), 7.755 (1.15), 7.770 (1.83), 7.774 (1.91), 7.789 (0.94), 7.794 (0.91), 8.527 (1.12), 8.530 (1.33), 8.532 (1.31), 8.534 (1.23), 8.539 (1.17), 8.542 (1.36), 8.544 (1.23), 8.546 (1.15), 8.662 (0.73), 8.677 (1.57), 8.693 (0.70). LC-MS (方法 A); R_t = 0.99 min, m/z = 404 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

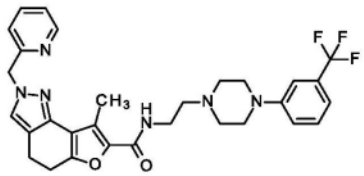
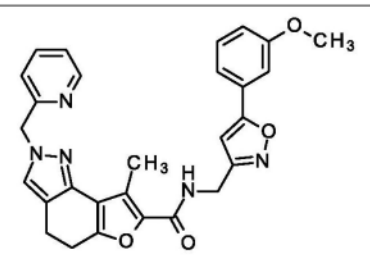
[2196]

9	 *N*-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (1.22), 0.935 (0.43), 0.949 (1.24), 2.306 (0.91), 2.336 (0.51), 2.456 (16.00), 2.518 (6.12), 2.522 (3.81), 2.659 (0.51), 2.756 (0.51), 2.879 (1.02), 2.892 (2.59), 2.905 (5.54), 2.914 (3.07), 3.430 (0.63), 3.445 (0.51), 3.450 (0.69), 3.465 (1.12), 3.480 (0.58), 3.521 (0.58), 3.536 (1.14), 3.552 (0.74), 3.566 (2.39), 3.571 (0.71), 4.130 (1.07), 4.148 (1.22), 4.160 (1.19), 4.177 (1.37), 4.355 (0.79), 4.360 (0.99), 4.372 (0.79), 4.377 (0.84), 4.437 (1.50), 4.443 (1.42), 4.466 (1.30), 4.472 (1.09), 5.386 (6.40), 6.932 (2.21), 6.944 (2.03), 6.952 (2.29), 6.963 (2.26), 7.064 (1.78), 7.084 (1.85), 7.291 (0.97), 7.293 (0.99), 7.302 (3.33), 7.306 (3.35), 7.309 (1.32), 7.312 (1.12), 7.322 (3.40), 7.325 (2.59), 7.632 (0.41), 7.640 (5.03), 7.735 (2.29), 7.740 (2.59), 7.747 (2.46), 7.752 (3.25), 7.757 (1.32), 7.771 (1.90), 7.776 (1.93), 7.790 (0.99), 7.795 (0.97), 8.366 (0.69), 8.381 (1.47), 8.396 (0.69), 8.529 (1.24), 8.531 (1.40), 8.533 (1.45), 8.535 (1.27), 8.541 (1.30), 8.543 (1.42), 8.545 (1.37), 8.547 (1.17). LC-MS (方法 A); R_t = 0.97 min, m/z = 458 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
10	 *N*-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.082 (16.00), 2.450 (9.71), 2.518 (2.68), 2.522 (1.68), 2.673 (0.49), 2.886 (1.55), 2.897 (2.45), 2.903 (2.59), 2.915 (2.00), 3.182 (2.12), 3.197 (2.12), 4.626 (4.38), 5.385 (4.13), 7.057 (1.10), 7.077 (1.16), 7.289 (0.54), 7.292 (0.54), 7.301 (0.58), 7.305 (0.59), 7.308 (0.66), 7.311 (0.59), 7.320 (0.64), 7.323 (0.59), 7.580 (0.42), 7.595 (0.90), 7.610 (0.42), 7.636 (3.12), 7.750 (0.68), 7.755 (0.70), 7.769 (1.15), 7.774 (1.16), 7.788 (0.59), 7.794 (0.59), 8.528 (0.71), 8.531 (0.79), 8.532 (0.85), 8.535 (0.72), 8.540 (0.74), 8.543 (0.82), 8.545 (0.80), 8.547 (0.69). LC-MS (方法 A); R_t = 0.88 min, m/z = 381 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

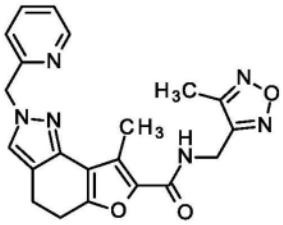
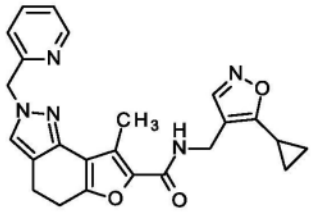
[2197]

11	 8-甲基-*N*-{[5-(吗啉-4-基甲基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.331 (1.14), 2.382 (3.40), 2.394 (4.56), 2.404 (3.50), 2.456 (16.00), 2.518 (6.62), 2.522 (4.07), 2.878 (1.31), 2.896 (9.97), 2.903 (3.82), 3.542 (4.32), 3.554 (5.53), 3.565 (4.22), 3.608 (1.19), 3.637 (9.33), 4.402 (3.42), 4.417 (3.40), 5.385 (7.57), 6.312 (5.51), 7.060 (1.96), 7.079 (2.03), 7.290 (1.04), 7.305 (1.24), 7.308 (1.24), 7.321 (1.19), 7.640 (5.23), 7.750 (1.09), 7.755 (1.09), 7.770 (1.96), 7.774 (1.93), 7.789 (0.99), 7.794 (0.97), 8.530 (1.61), 8.532 (1.61), 8.542 (1.61), 8.688 (0.84), 8.703 (1.81), 8.719 (0.82). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 489 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
12	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-(2-{4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}乙基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.447 (16.00), 2.472 (1.82), 2.515 (4.31), 2.518 (2.77), 2.522 (1.96), 2.881 (2.55), 2.890 (5.99), 2.898 (3.08), 3.349 (1.72), 3.362 (1.62), 3.376 (0.64), 3.606 (2.73), 3.616 (3.37), 3.625 (2.41), 5.381 (6.48), 6.945 (1.65), 6.963 (1.67), 7.061 (1.74), 7.077 (1.79), 7.291 (0.85), 7.294 (0.84), 7.301 (0.85), 7.303 (0.92), 7.306 (0.97), 7.309 (0.88), 7.317 (0.92), 7.318 (0.92), 7.632 (4.90), 7.753 (1.04), 7.757 (1.12), 7.769 (3.00), 7.772 (2.62), 7.784 (1.23), 7.788 (2.07), 7.792 (1.15), 7.992 (0.70), 8.004 (1.51), 8.015 (0.73), 8.396 (1.76), 8.401 (1.69), 8.528 (1.12), 8.530 (1.25), 8.532 (1.22), 8.533 (1.08), 8.538 (1.13), 8.540 (1.29), 8.541 (1.23), 8.543 (1.09). LC-MS (方法 A); R_t = 1.25 min, m/z = 564 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

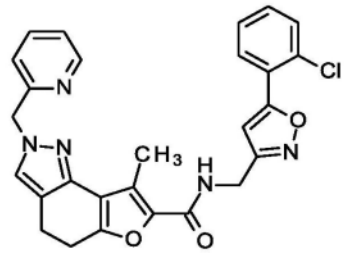
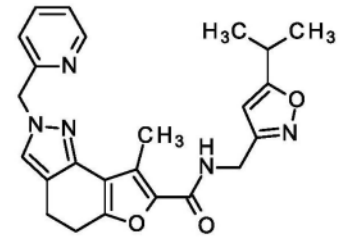
[2198]

13	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.448 (13.47), 2.518 (3.20), 2.522 (2.00), 2.554 (2.05), 2.567 (2.79), 2.579 (2.20), 2.673 (0.51), 2.880 (2.35), 2.888 (6.73), 2.896 (2.65), 3.208 (2.20), 3.221 (2.75), 3.232 (2.08), 3.337 (16.00), 3.350 (1.81), 3.367 (1.38), 3.383 (0.56), 5.380 (5.11), 7.045 (1.03), 7.057 (1.66), 7.060 (1.47), 7.064 (1.22), 7.077 (1.58), 7.153 (1.52), 7.207 (0.73), 7.228 (0.86), 7.233 (0.78), 7.287 (0.75), 7.290 (0.77), 7.299 (0.78), 7.302 (0.81), 7.306 (0.86), 7.309 (0.83), 7.318 (0.84), 7.321 (0.81), 7.388 (0.80), 7.408 (1.25), 7.427 (0.57), 7.631 (4.34), 7.748 (0.91), 7.753 (0.93), 7.768 (1.55), 7.772 (1.60), 7.787 (0.84), 7.791 (0.81), 7.982 (0.56), 7.997 (1.23), 8.011 (0.56), 8.526 (0.93), 8.528 (1.12), 8.531 (1.10), 8.532 (1.03), 8.538 (0.98), 8.540 (1.15), 8.543 (1.07), 8.545 (0.95). LC-MS (方法 A); R_t = 1.32 min, m/z = 563 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
14	 *N*-{[5-(3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.472 (11.91), 2.518 (1.41), 2.522 (0.90), 2.893 (2.01), 2.902 (5.58), 2.910 (2.31), 3.811 (0.44), 3.821 (16.00), 3.831 (0.50), 4.475 (2.18), 4.490 (2.16), 5.387 (4.59), 6.965 (5.30), 7.037 (0.68), 7.044 (0.85), 7.051 (1.09), 7.060 (1.88), 7.063 (1.60), 7.067 (1.43), 7.083 (1.44), 7.289 (0.65), 7.293 (0.65), 7.301 (0.68), 7.305 (0.72), 7.308 (0.77), 7.311 (0.71), 7.320 (0.76), 7.323 (0.70), 7.384 (1.22), 7.388 (1.42), 7.392 (1.64), 7.401 (0.45), 7.419 (1.88), 7.425 (1.56), 7.429 (1.43), 7.434 (3.05), 7.436 (2.97), 7.641 (3.66), 7.751 (0.83), 7.755 (0.82), 7.771 (1.34), 7.775 (1.40), 7.790 (0.72), 7.794 (0.73), 8.528 (0.84), 8.531 (0.99), 8.532 (0.96), 8.535 (0.90), 8.541 (0.86), 8.543 (1.01), 8.545 (0.92), 8.547 (0.84), 8.748 (0.55), 8.763 (1.25), 8.778 (0.53). LC-MS (方法 A); R_t = 1.18 min, m/z = 496 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

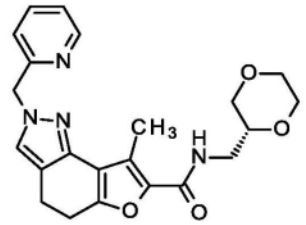
[2199]

15	 8-甲基-*N*-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.374 (16.00), 2.445 (11.53), 2.515 (0.91), 2.518 (0.86), 2.522 (0.67), 2.890 (1.80), 2.900 (4.08), 2.907 (2.19), 4.555 (2.92), 4.566 (2.87), 5.385 (4.72), 7.058 (1.19), 7.074 (1.25), 7.291 (0.58), 7.294 (0.59), 7.301 (0.62), 7.303 (0.66), 7.306 (0.68), 7.309 (0.62), 7.317 (0.65), 7.318 (0.65), 7.640 (3.29), 7.753 (0.73), 7.757 (0.71), 7.768 (1.22), 7.772 (1.25), 7.784 (0.64), 7.787 (0.63), 8.528 (0.72), 8.530 (0.84), 8.532 (0.89), 8.534 (0.79), 8.538 (0.78), 8.540 (0.86), 8.541 (0.83), 8.543 (0.74), 8.796 (0.53), 8.807 (1.14), 8.819 (0.52). LC-MS (方法 A); R_t = 0.99 min, m/z = 403 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
16	 *N*-[(5-环丙基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.949 (0.72), 0.958 (2.17), 0.963 (2.29), 0.968 (1.99), 0.970 (1.73), 0.973 (2.29), 0.980 (1.12), 1.038 (1.03), 1.045 (2.23), 1.050 (1.75), 1.055 (1.31), 1.060 (1.16), 1.062 (2.38), 1.067 (1.74), 1.077 (0.70), 1.298 (0.40), 2.285 (0.73), 2.291 (0.75), 2.295 (0.43), 2.301 (1.34), 2.308 (0.46), 2.312 (0.70), 2.318 (0.73), 2.365 (0.46), 2.450 (16.00), 2.515 (1.92), 2.518 (1.79), 2.522 (1.37), 2.639 (0.45), 2.881 (2.91), 2.887 (8.47), 2.893 (3.17), 4.237 (3.59), 4.249 (3.53), 5.381 (6.74), 7.059 (1.73), 7.075 (1.81), 7.291 (0.82), 7.293 (0.89), 7.301 (0.88), 7.303 (0.97), 7.306 (0.99), 7.308 (0.92), 7.316 (0.97), 7.318 (1.00), 7.632 (4.92), 7.752 (1.01), 7.756 (1.08), 7.768 (1.72), 7.771 (1.67), 7.783 (0.96), 7.787 (0.94), 8.345 (5.80), 8.528 (1.11), 8.529 (1.31), 8.531 (1.31), 8.533 (1.15), 8.537 (1.06), 8.539 (1.29), 8.541 (1.29), 8.543 (1.13), 8.582 (0.75), 8.594 (1.59), 8.605 (0.73). LC-MS (方法 A); R_t = 1.04 min, m/z = 430 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

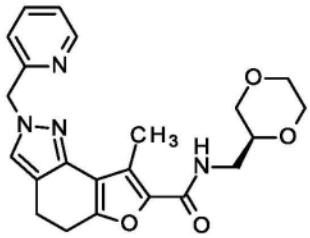
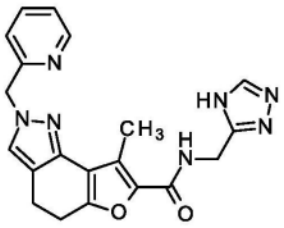
[2200]

17	 *N*-{[5-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.464 (16.00), 2.515 (1.40), 2.518 (1.27), 2.522 (1.00), 2.878 (0.48), 2.893 (2.70), 2.902 (4.45), 2.906 (4.56), 2.915 (3.27), 2.929 (0.51), 4.516 (3.53), 4.529 (3.46), 5.387 (7.06), 7.018 (7.13), 7.061 (1.86), 7.077 (1.90), 7.293 (0.90), 7.303 (1.02), 7.306 (1.05), 7.316 (1.00), 7.506 (0.58), 7.516 (1.66), 7.520 (2.00), 7.523 (1.87), 7.529 (3.81), 7.535 (2.05), 7.538 (1.95), 7.542 (1.93), 7.552 (0.73), 7.557 (0.41), 7.640 (5.03), 7.656 (2.05), 7.660 (1.28), 7.663 (1.03), 7.670 (1.30), 7.675 (1.50), 7.753 (1.02), 7.756 (1.03), 7.768 (1.84), 7.772 (1.82), 7.784 (0.90), 7.787 (0.94), 7.891 (1.87), 7.896 (1.40), 7.903 (1.06), 7.906 (1.10), 7.910 (1.67), 8.531 (1.34), 8.532 (1.32), 8.540 (1.37), 8.542 (1.32), 8.778 (0.83), 8.790 (1.83), 8.802 (0.81). LC-MS (方法 A); R_t = 1.23 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
18	 *N*-[(5-异丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (16.00), 1.225 (15.90), 2.457 (11.68), 2.518 (1.31), 2.522 (0.83), 2.889 (2.25), 2.895 (6.73), 2.902 (2.41), 3.024 (0.69), 3.039 (0.90), 3.057 (0.67), 4.375 (2.42), 4.391 (2.40), 5.385 (4.63), 6.124 (3.35), 6.126 (3.35), 7.060 (1.28), 7.079 (1.34), 7.289 (0.63), 7.292 (0.62), 7.301 (0.67), 7.304 (0.71), 7.308 (0.74), 7.310 (0.66), 7.320 (0.72), 7.323 (0.66), 7.639 (3.63), 7.750 (0.75), 7.755 (0.77), 7.769 (1.30), 7.774 (1.30), 7.788 (0.64), 7.794 (0.65), 8.528 (0.83), 8.530 (0.93), 8.532 (0.96), 8.534 (0.86), 8.540 (0.87), 8.542 (0.96), 8.545 (0.91), 8.546 (0.79), 8.661 (0.54), 8.676 (1.18), 8.691 (0.52). LC-MS (方法 A); R_t = 1.12 min, m/z = 432 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

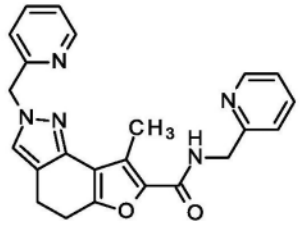
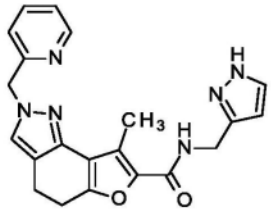
[2201]

19-1	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.441 (16.00), 2.515 (1.61), 2.518 (1.41), 2.522 (1.10), 2.883 (2.78), 2.893 (6.07), 2.900 (3.25), 3.165 (0.70), 3.180 (0.91), 3.185 (1.35), 3.192 (1.49), 3.204 (2.14), 3.208 (1.55), 3.219 (0.76), 3.227 (1.69), 3.231 (1.47), 3.244 (0.92), 3.258 (0.69), 3.420 (0.44), 3.425 (0.54), 3.442 (1.09), 3.447 (1.17), 3.464 (0.93), 3.469 (0.86), 3.515 (0.76), 3.520 (0.86), 3.538 (1.12), 3.543 (1.15), 3.560 (0.53), 3.565 (0.71), 3.609 (1.55), 3.614 (1.00), 3.621 (0.69), 3.628 (1.52), 3.633 (1.26), 3.685 (1.18), 3.689 (1.04), 3.713 (2.03), 3.737 (0.88), 5.383 (7.04), 7.062 (1.77), 7.078 (1.83), 7.293 (0.85), 7.294 (0.88), 7.302 (0.93), 7.304 (0.98), 7.307 (1.00), 7.317 (0.98), 7.319 (0.96), 7.633 (4.83), 7.754 (1.02), 7.758 (1.06), 7.770 (1.72), 7.773 (1.75), 7.785 (0.96), 7.789 (0.93), 8.047 (0.73), 8.059 (1.58), 8.071 (0.73), 8.529 (1.09), 8.531 (1.26), 8.533 (1.29), 8.535 (1.17), 8.539 (1.16), 8.541 (1.33), 8.543 (1.27). LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 407 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

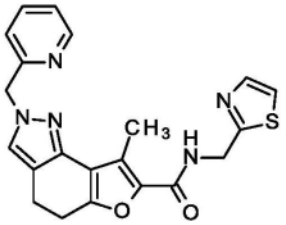
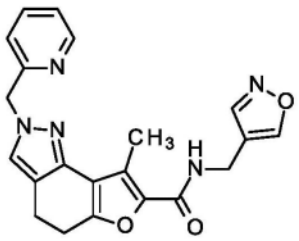
[2202]

19-2	 N-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.441 (16.00), 2.515 (1.58), 2.518 (1.60), 2.522 (1.25), 2.882 (2.57), 2.890 (5.32), 2.892 (5.62), 2.900 (3.23), 3.164 (0.71), 3.176 (0.53), 3.180 (0.86), 3.185 (1.32), 3.192 (1.48), 3.204 (2.11), 3.207 (1.50), 3.219 (0.74), 3.227 (1.65), 3.231 (1.42), 3.243 (0.89), 3.258 (0.66), 3.419 (0.48), 3.424 (0.59), 3.441 (1.07), 3.446 (1.17), 3.463 (0.94), 3.468 (0.86), 3.515 (0.76), 3.519 (0.84), 3.538 (1.12), 3.543 (1.12), 3.559 (0.53), 3.565 (0.71), 3.608 (1.42), 3.613 (0.94), 3.621 (0.61), 3.627 (1.40), 3.632 (1.20), 3.684 (1.14), 3.689 (0.99), 3.712 (1.88), 3.736 (0.81), 5.381 (6.77), 7.062 (1.73), 7.078 (1.81), 7.292 (0.89), 7.294 (0.84), 7.301 (0.86), 7.304 (0.94), 7.307 (0.99), 7.309 (0.89), 7.317 (0.94), 7.319 (0.92), 7.632 (4.93), 7.754 (1.02), 7.757 (1.07), 7.769 (1.91), 7.773 (1.86), 7.784 (0.97), 7.788 (1.02), 8.048 (0.71), 8.060 (1.53), 8.072 (0.69), 8.528 (1.12), 8.530 (1.25), 8.532 (1.25), 8.534 (1.09), 8.538 (1.07), 8.540 (1.22), 8.541 (1.22), 8.543 (1.09). LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 407 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
20	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.450 (16.00), 2.518 (2.53), 2.522 (1.57), 2.891 (3.50), 2.898 (10.01), 2.905 (3.63), 4.459 (2.72), 4.474 (2.75), 5.386 (7.11), 7.067 (1.93), 7.087 (2.01), 7.289 (0.98), 7.293 (0.96), 7.302 (1.02), 7.305 (1.11), 7.308 (1.18), 7.311 (1.08), 7.320 (1.14), 7.323 (1.05), 7.640 (5.45), 7.752 (1.18), 7.756 (1.21), 7.771 (2.01), 7.775 (2.02), 7.790 (1.01), 7.795 (1.04), 8.529 (1.60), 8.531 (1.80), 8.533 (1.78), 8.535 (1.62), 8.541 (1.53), 8.543 (1.69), 8.545 (1.58), 8.547 (1.40). LC-MS (方法 A); R_t = 0.63 min, m/z = 390 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

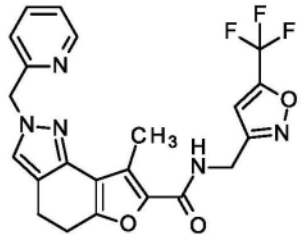
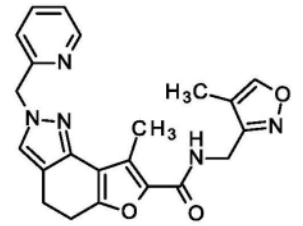
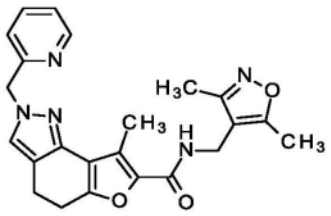
[2203]

21	 8-甲基-*N*,2-双(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.458 (16.00), 2.515 (1.95), 2.518 (1.81), 2.522 (1.41), 2.758 (0.44), 2.884 (0.57), 2.900 (2.50), 2.908 (3.86), 2.914 (4.07), 2.924 (3.19), 2.938 (0.58), 4.491 (3.16), 4.503 (3.16), 5.390 (6.89), 7.066 (1.74), 7.082 (1.83), 7.243 (0.90), 7.253 (0.98), 7.256 (0.98), 7.267 (0.98), 7.291 (1.70), 7.306 (2.70), 7.320 (1.04), 7.644 (4.62), 7.733 (0.95), 7.736 (1.01), 7.748 (1.70), 7.752 (1.69), 7.757 (1.08), 7.761 (1.23), 7.764 (1.06), 7.767 (1.00), 7.773 (1.81), 7.777 (1.76), 7.788 (0.95), 7.792 (1.01), 8.494 (1.20), 8.496 (1.26), 8.502 (1.08), 8.504 (1.22), 8.506 (1.22), 8.507 (1.09), 8.533 (1.09), 8.535 (1.23), 8.536 (1.26), 8.538 (1.18), 8.542 (1.18), 8.544 (1.32), 8.546 (1.26), 8.658 (0.74), 8.670 (1.62), 8.682 (0.76). LC-MS (方法 A); R_t = 0.94 min, m/z = 400 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
22	 8-甲基-*N*-(1*H*-吡唑-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.974 (0.47), 1.978 (0.49), 2.365 (0.75), 2.453 (16.00), 2.465 (0.41), 2.515 (3.21), 2.518 (3.07), 2.522 (2.40), 2.639 (0.80), 2.885 (10.57), 2.890 (3.39), 4.378 (1.71), 4.390 (1.70), 5.383 (7.00), 6.134 (1.42), 7.060 (1.78), 7.076 (1.86), 7.293 (1.04), 7.294 (1.04), 7.302 (1.13), 7.304 (1.17), 7.307 (1.19), 7.317 (1.26), 7.319 (1.21), 7.625 (0.57), 7.632 (5.04), 7.641 (0.57), 7.703 (1.61), 7.754 (1.11), 7.757 (1.09), 7.769 (1.94), 7.773 (1.91), 7.784 (1.01), 7.788 (1.01), 7.816 (0.42), 7.820 (0.49), 8.529 (1.17), 8.531 (1.29), 8.533 (1.34), 8.535 (1.27), 8.539 (1.29), 8.541 (1.40), 8.543 (1.29), 8.544 (1.13). LC-MS (方法 A); R_t = 0.84 min, m/z = 389 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

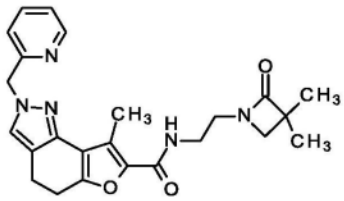
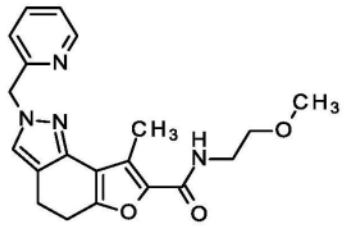
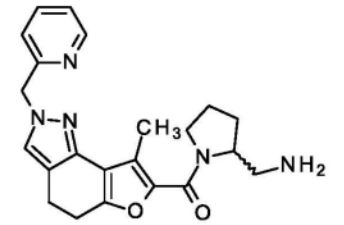
[2204]

23	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-(1,3-噻唑-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.83), 2.465 (16.00), 2.515 (1.82), 2.518 (1.76), 2.522 (1.39), 2.765 (1.16), 2.884 (0.52), 2.900 (2.46), 2.909 (3.84), 2.914 (4.05), 2.923 (3.08), 2.937 (0.51), 4.655 (3.65), 4.667 (3.70), 5.391 (6.59), 7.064 (1.67), 7.080 (1.73), 7.294 (0.83), 7.296 (0.83), 7.304 (0.87), 7.306 (0.88), 7.310 (0.92), 7.311 (0.88), 7.319 (0.93), 7.321 (0.90), 7.600 (4.43), 7.607 (4.79), 7.646 (4.62), 7.713 (4.46), 7.719 (3.52), 7.756 (1.06), 7.760 (1.07), 7.772 (1.69), 7.775 (1.76), 7.787 (0.95), 7.791 (0.93), 8.532 (1.04), 8.534 (1.17), 8.535 (1.21), 8.537 (1.12), 8.541 (1.17), 8.543 (1.27), 8.545 (1.17), 8.546 (1.02), 8.652 (0.42), 8.984 (0.74), 8.996 (1.58), 9.008 (0.74). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 406 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
24	 8-甲基-*N*-(1,2-噁唑-4-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.322 (0.59), 2.326 (0.79), 2.331 (0.59), 2.452 (16.00), 2.522 (2.85), 2.664 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.61), 2.753 (0.59), 2.887 (11.30), 4.252 (3.34), 4.267 (3.35), 5.382 (7.01), 7.057 (1.86), 7.077 (1.96), 7.291 (0.97), 7.303 (1.12), 7.306 (1.17), 7.318 (1.21), 7.633 (5.03), 7.749 (1.06), 7.753 (1.08), 7.768 (1.84), 7.772 (1.84), 7.787 (1.00), 7.792 (0.98), 8.532 (7.66), 8.538 (1.63), 8.540 (1.71), 8.542 (1.60), 8.581 (0.86), 8.596 (1.68), 8.611 (0.78), 8.819 (4.55). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 388 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

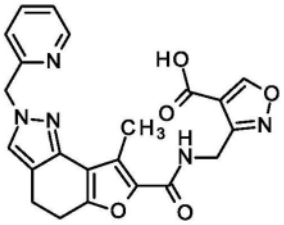
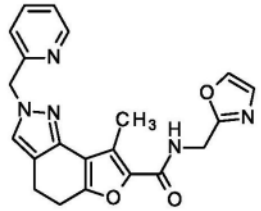
[2205]

25	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-{[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]甲基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.062 (0.66), 2.365 (0.84), 2.426 (0.41), 2.457 (16.00), 2.515 (4.08), 2.518 (3.56), 2.522 (2.75), 2.758 (0.72), 2.893 (2.68), 2.903 (5.78), 2.911 (3.21), 4.526 (3.63), 4.538 (3.59), 5.387 (6.81), 7.065 (1.74), 7.081 (1.81), 7.294 (0.97), 7.306 (1.01), 7.309 (1.10), 7.318 (1.13), 7.335 (3.02), 7.337 (3.11), 7.643 (4.63), 7.755 (1.08), 7.759 (1.08), 7.771 (1.71), 7.774 (1.78), 7.786 (0.95), 7.790 (1.08), 8.530 (1.24), 8.532 (1.36), 8.534 (1.35), 8.541 (1.38), 8.782 (0.77), 8.794 (1.67), 8.806 (0.79). LC-MS (方法 A); R_t = 1.14 min, m/z = 458 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
26	 8-甲基-*N*-[(4-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.967 (12.48), 1.969 (12.22), 1.996 (0.59), 1.998 (0.61), 2.448 (16.00), 2.514 (2.01), 2.518 (1.68), 2.522 (1.28), 2.748 (0.77), 2.886 (3.31), 2.891 (10.01), 2.897 (3.54), 4.439 (3.90), 4.450 (3.84), 5.385 (7.25), 7.057 (1.82), 7.073 (1.89), 7.293 (0.94), 7.303 (1.04), 7.306 (1.18), 7.316 (1.06), 7.636 (4.99), 7.752 (1.02), 7.756 (1.06), 7.768 (1.79), 7.771 (1.79), 7.783 (0.97), 7.787 (0.98), 8.532 (1.36), 8.534 (1.25), 8.540 (1.44), 8.574 (2.79), 8.575 (2.85), 8.582 (0.97), 8.594 (1.92), 8.606 (0.88). LC-MS (方法 A); R_t = 0.97 min, m/z = 402 $[M-H]^-$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
27	 *N*-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.205 (16.00), 2.237 (0.58), 2.384 (14.62), 2.416 (0.56), 2.441 (13.71), 2.515 (4.38), 2.518 (3.66), 2.522 (2.80), 2.741 (0.53), 2.877 (2.84), 2.883 (8.14), 2.889 (2.96), 4.117 (3.08), 4.128 (3.08), 5.378 (6.02), 7.054 (1.52), 7.070 (1.59), 7.292 (0.88), 7.302 (0.88), 7.305 (0.91), 7.315 (0.86), 7.629 (4.22), 7.751 (0.86), 7.755 (0.89), 7.767 (1.45), 7.770 (1.51), 7.782 (0.77), 7.786 (0.75), 8.519 (0.75), 8.530 (2.57), 8.540 (1.61). LC-MS (方法 A); R_t = 0.98 min, m/z = 418 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

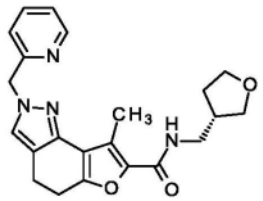
[2206]

28	 *N*-[2-(3,3-二甲基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基)乙基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.123 (16.00), 2.306 (4.58), 2.326 (0.71), 2.438 (8.28), 2.669 (0.66), 2.879 (5.03), 2.892 (7.28), 3.022 (0.62), 3.091 (4.89), 3.216 (0.80), 3.230 (1.67), 3.244 (1.28), 3.304 (1.09), 5.383 (6.29), 7.029 (0.55), 7.043 (1.25), 7.062 (1.24), 7.289 (0.89), 7.301 (1.13), 7.305 (1.16), 7.318 (1.07), 7.634 (3.44), 7.746 (0.80), 7.750 (0.84), 7.765 (1.54), 7.769 (1.53), 7.784 (0.83), 7.789 (0.84), 8.167 (0.46), 8.182 (0.94), 8.196 (0.47), 8.530 (1.48), 8.541 (1.55). LC-MS (方法 A); R_t = 0.91 min, m/z = 434 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
29	 *N*-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 5H), 3.40-3.43 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.54 (ddd, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.91 min, m/z = 367 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)
30	 [(2R/S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基][8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-基]甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.76-1.89 (m, 4H), 2.40-2.44 (m, 3H), 2.88 (br. s., 4H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.66-3.91 (m, 3H), 4.09-4.29 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 392 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 T3P)

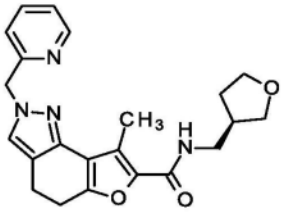
[2207]

31	 3-[({[8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-基]羰基}氨基)甲基]-1,2-噁唑-4-甲酸	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.144 (1.60), 1.162 (3.51), 1.180 (1.68), 2.327 (0.53), 2.403 (0.40), 2.444 (16.00), 2.523 (1.73), 2.665 (0.42), 2.669 (0.58), 2.673 (0.42), 2.747 (0.51), 2.888 (11.60), 3.005 (0.40), 3.024 (1.07), 3.041 (1.07), 3.060 (0.42), 3.341 (1.54), 4.614 (3.13), 4.628 (3.14), 5.384 (6.88), 7.056 (1.96), 7.075 (2.04), 7.287 (1.09), 7.299 (1.22), 7.304 (1.32), 7.316 (1.24), 7.633 (5.21), 7.748 (1.10), 7.752 (1.14), 7.767 (1.98), 7.771 (1.96), 7.786 (1.00), 7.791 (1.08), 8.529 (1.51), 8.531 (1.56), 8.538 (1.36), 8.541 (1.55), 8.543 (1.48), 9.072 (0.45), 9.166 (1.58). LC-MS (方法 A); R_t = 0.57 min, m/z = 434 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
32	 8-甲基-*N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.899 (0.66), 0.915 (1.37), 0.932 (1.14), 1.198 (0.94), 1.471 (1.01), 1.974 (0.68), 1.978 (0.68), 2.412 (0.41), 2.435 (3.11), 2.447 (16.00), 2.518 (8.71), 2.523 (5.90), 2.708 (0.41), 2.748 (1.01), 2.816 (1.09), 2.831 (0.56), 2.838 (0.66), 2.879 (3.54), 2.886 (2.46), 2.894 (3.70), 2.902 (8.89), 2.911 (3.92), 2.928 (0.89), 2.940 (0.63), 4.479 (3.87), 4.494 (3.90), 5.387 (7.27), 5.403 (0.66), 7.055 (0.46), 7.067 (1.92), 7.086 (1.97), 7.139 (4.78), 7.141 (4.78), 7.290 (1.27), 7.305 (1.44), 7.308 (1.52), 7.321 (1.47), 7.631 (1.14), 7.642 (5.14), 7.752 (1.29), 7.756 (1.29), 7.771 (2.15), 7.776 (2.18), 7.785 (0.46), 7.790 (1.22), 7.795 (1.27), 8.030 (4.89), 8.032 (4.78), 8.531 (1.95), 8.533 (2.03), 8.543 (1.95), 8.545 (1.90), 8.719 (0.81), 8.734 (1.70), 8.748 (0.81). LC-MS (方法 A); R_t = 0.87 min, m/z = 390 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

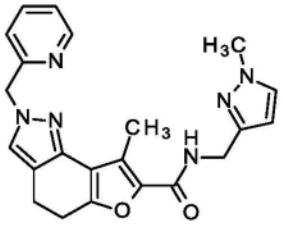
[2208]

33-1	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.48), 1.566 (0.73), 1.585 (0.77), 1.600 (0.55), 1.871 (0.65), 1.886 (0.71), 1.891 (0.51), 1.896 (0.44), 1.902 (0.61), 1.916 (0.55), 2.442 (16.00), 2.456 (0.95), 2.476 (0.85), 2.518 (2.00), 2.523 (1.35), 2.883 (2.87), 2.892 (7.47), 2.902 (3.29), 3.154 (1.09), 3.162 (1.05), 3.172 (1.52), 3.176 (1.54), 3.188 (1.05), 3.195 (1.07), 3.429 (1.19), 3.442 (1.23), 3.450 (1.47), 3.464 (1.39), 3.564 (0.63), 3.583 (1.37), 3.601 (1.47), 3.620 (0.89), 3.628 (1.52), 3.645 (1.70), 3.649 (1.56), 3.667 (1.19), 3.691 (0.77), 3.705 (0.91), 3.711 (1.29), 3.725 (1.25), 3.731 (0.69), 3.745 (0.53), 5.381 (6.55), 7.060 (1.76), 7.079 (1.84), 7.289 (0.91), 7.291 (0.93), 7.301 (0.95), 7.303 (1.01), 7.308 (1.15), 7.310 (1.01), 7.320 (1.05), 7.322 (0.99), 7.630 (4.93), 7.750 (1.11), 7.754 (1.13), 7.769 (1.80), 7.773 (1.80), 7.788 (0.93), 7.793 (0.95), 8.237 (0.69), 8.252 (1.45), 8.266 (0.69), 8.527 (1.21), 8.529 (1.37), 8.531 (1.47), 8.534 (1.25), 8.539 (1.29), 8.541 (1.37), 8.543 (1.35), 8.546 (1.13). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 393 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

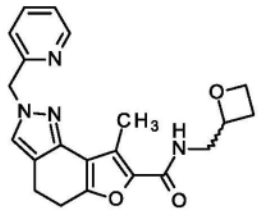
[2209]

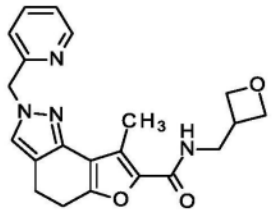
33-2	 8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.46), 1.566 (0.72), 1.586 (0.75), 1.600 (0.55), 1.866 (0.39), 1.871 (0.65), 1.886 (0.75), 1.892 (0.55), 1.897 (0.49), 1.902 (0.65), 1.906 (0.65), 1.917 (0.59), 1.922 (0.49), 1.937 (0.39), 2.442 (16.00), 2.456 (0.98), 2.518 (3.06), 2.523 (2.12), 2.743 (3.10), 2.884 (2.80), 2.893 (6.88), 2.902 (3.10), 3.154 (1.04), 3.162 (1.01), 3.172 (1.47), 3.176 (1.47), 3.188 (1.01), 3.195 (1.08), 3.429 (1.17), 3.442 (1.21), 3.450 (1.47), 3.464 (1.37), 3.564 (0.65), 3.583 (1.40), 3.601 (1.66), 3.604 (1.37), 3.621 (1.11), 3.628 (1.53), 3.645 (1.69), 3.649 (1.56), 3.661 (0.42), 3.667 (1.24), 3.691 (0.81), 3.706 (0.95), 3.711 (1.30), 3.725 (1.27), 3.731 (0.78), 3.745 (0.59), 5.382 (6.29), 5.805 (1.08), 7.060 (1.66), 7.079 (1.76), 7.289 (0.88), 7.292 (0.88), 7.301 (0.95), 7.304 (1.01), 7.308 (1.66), 7.311 (0.98), 7.320 (1.14), 7.323 (0.98), 7.331 (0.85), 7.631 (4.92), 7.750 (1.11), 7.755 (1.21), 7.758 (0.81), 7.769 (1.86), 7.774 (1.89), 7.781 (0.75), 7.788 (1.01), 7.794 (1.04), 8.237 (0.65), 8.252 (1.37), 8.266 (0.65), 8.527 (1.14), 8.529 (1.30), 8.532 (1.37), 8.534 (1.34), 8.539 (1.34), 8.541 (1.47), 8.544 (1.34), 8.546 (1.24), 8.633 (1.21). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 393 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

[2210]

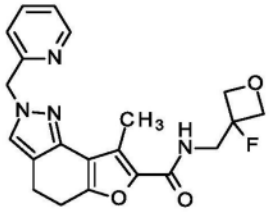
34	 8-甲基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:** 2.447 (12.27), 2.518 (1.68), 2.523 (1.22), 2.748 (0.45), 2.883 (9.36), 3.760 (0.50), 3.769 (16.00), 3.781 (0.70), 4.310 (2.50), 4.326 (2.48), 5.382 (4.90), 6.096 (2.69), 6.102 (2.70), 7.057 (1.34), 7.076 (1.40), 7.288 (0.71), 7.291 (0.70), 7.300 (0.72), 7.303 (0.76), 7.307 (0.82), 7.309 (0.75), 7.319 (0.85), 7.321 (0.75), 7.552 (2.31), 7.558 (2.26), 7.632 (4.03), 7.749 (0.86), 7.754 (0.92), 7.768 (1.46), 7.773 (1.51), 7.787 (0.82), 7.792 (0.80), 8.368 (0.54), 8.383 (1.17), 8.398 (0.52), 8.527 (0.90), 8.529 (1.03), 8.532 (1.08), 8.534 (1.00), 8.539 (0.98), 8.541 (1.06), 8.544 (1.01), 8.546 (0.89). **LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 403 $[M+H]^+$.**	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

[2211]

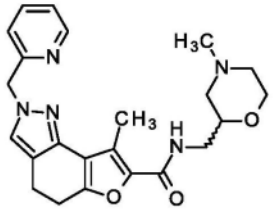
35	 8-甲基-*N*-[(2R/S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:** 2.370 (0.41), 2.393 (0.48), 2.398 (0.60), 2.402 (0.43), 2.415 (0.49), 2.419 (0.54), 2.445 (16.00), 2.518 (1.30), 2.523 (0.87), 2.569 (0.41), 2.574 (0.53), 2.588 (0.53), 2.594 (0.57), 2.602 (0.45), 2.609 (0.44), 2.616 (0.42), 2.798 (0.58), 2.884 (2.59), 2.891 (8.02), 2.900 (3.13), 2.968 (0.46), 3.097 (0.49), 3.213 (0.53), 3.391 (0.65), 3.405 (0.44), 3.410 (0.78), 3.425 (1.36), 3.439 (0.69), 3.455 (0.72), 3.470 (1.30), 3.485 (0.83), 3.488 (0.48), 3.504 (0.57), 4.383 (0.57), 4.397 (1.22), 4.406 (0.68), 4.413 (0.98), 4.420 (1.20), 4.435 (0.71), 4.462 (0.73), 4.477 (0.64), 4.480 (0.92), 4.483 (1.00), 4.494 (0.70), 4.497 (0.75), 4.501 (0.83), 4.516 (0.54), 4.754 (0.75), 4.770 (0.91), 4.773 (0.94), 4.789 (0.74), 5.383 (6.29), 7.059 (1.69), 7.079 (1.76), 7.289 (0.83), 7.291 (0.86), 7.300 (0.90), 7.303 (0.94), 7.307 (0.97), 7.310 (0.99), 7.319 (0.99), 7.322 (0.94), 7.634 (4.84), 7.749 (1.08), 7.754 (1.10), 7.768 (1.74), 7.773 (1.77), 7.788 (0.96), 7.792 (0.96), 8.109 (0.64), 8.124 (1.32), 8.138 (0.63), 8.527 (1.13), 8.529 (1.22), 8.532 (1.32), 8.534 (1.11), 8.539 (1.19), 8.542 (1.26), 8.544 (1.26), 8.546 (1.05). **LC-MS (方法 A); R_t = 0.86 min, m/z = 379 $[M+H]^+$.**	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

	35-1	实施例 35 的对映异构体 1	R_t = 3.47 min	分析方法: 仪器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; 柱: Chiralpak IA 5 µm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: CO_2; 洗脱剂 B: 甲醇 + 0.2 体积% 氨水 (32%); 等度: 20% B; 流速: 4 mL/min; 温度: 37.5 °C; BPR: 100 巴; UV: 254 nm.
	35-2	实施例 35 的对映异构体 2	R_t = 6.20 min	
[2212]	36	 8-甲基-*N*-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.442 (16.00), 2.518 (1.34), 2.522 (0.93), 2.742 (0.40), 2.881 (2.67), 2.890 (7.18), 2.899 (3.07), 3.102 (0.52), 3.121 (0.79), 3.138 (0.55), 3.446 (1.76), 3.462 (2.41), 3.478 (1.57), 4.308 (2.55), 4.323 (5.35), 4.338 (2.71), 4.583 (3.23), 4.599 (3.29), 4.603 (3.45), 4.617 (2.77), 5.381 (6.29), 7.061 (1.66), 7.081 (1.73), 7.288 (0.86), 7.291 (0.86), 7.300 (0.91), 7.303 (0.98), 7.307 (1.02), 7.310 (0.93), 7.319 (0.99), 7.322 (0.91), 7.631 (4.74), 7.750 (1.06), 7.754 (1.11), 7.769 (1.85), 7.773 (1.84), 7.788 (0.95), 7.792 (0.91), 8.297 (0.65), 8.312 (1.36), 8.327 (0.62), 8.526 (1.11), 8.529 (1.29), 8.531 (1.31), 8.533 (1.21), 8.538 (1.12), 8.541 (1.31), 8.543 (1.21), 8.545 (1.12). LC-MS (方法 A); R_t = 0.83 min, m/z = 379 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

[2213]

37	 *N*-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.456 (16.00), 2.518 (0.84), 2.522 (0.58), 2.889 (2.47), 2.900 (4.13), 2.906 (4.33), 2.917 (3.09), 2.934 (0.41), 3.675 (1.43), 3.691 (1.43), 3.723 (1.42), 3.738 (1.44), 4.559 (1.15), 4.580 (1.94), 4.611 (1.23), 4.632 (2.00), 4.638 (2.20), 4.660 (1.24), 4.690 (2.03), 4.712 (1.25), 5.385 (6.41), 7.065 (1.74), 7.085 (1.83), 7.289 (0.85), 7.292 (0.88), 7.301 (0.89), 7.304 (0.96), 7.308 (0.98), 7.311 (0.92), 7.320 (0.96), 7.323 (0.95), 7.639 (4.68), 7.750 (1.01), 7.755 (1.02), 7.770 (1.76), 7.774 (1.79), 7.789 (0.92), 7.794 (0.91), 8.436 (0.67), 8.451 (1.45), 8.467 (0.66), 8.528 (1.11), 8.530 (1.27), 8.533 (1.31), 8.534 (1.17), 8.540 (1.15), 8.542 (1.27), 8.545 (1.23), 8.546 (1.08). LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 397 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

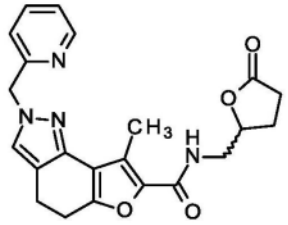
[2214]

38	 8-甲基-*N*-{[(2R/S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.656 (0.85), 1.682 (1.17), 1.710 (0.90), 1.917 (0.50), 1.937 (0.92), 1.945 (0.92), 1.965 (0.54), 1.973 (0.49), 2.152 (12.47), 2.440 (16.00), 2.518 (1.08), 2.522 (0.76), 2.537 (0.91), 2.567 (0.81), 2.651 (0.99), 2.669 (0.45), 2.678 (1.00), 2.882 (2.89), 2.890 (8.01), 2.898 (3.11), 3.181 (0.51), 3.200 (0.79), 3.215 (1.34), 3.230 (1.30), 3.245 (1.21), 3.261 (0.82), 3.279 (0.49), 3.427 (0.49), 3.433 (0.61), 3.455 (1.13), 3.461 (1.12), 3.483 (0.67), 3.489 (0.55), 3.536 (0.58), 3.542 (0.71), 3.551 (0.51), 3.561 (0.70), 3.566 (0.56), 3.747 (0.85), 3.751 (0.85), 3.755 (0.67), 3.771 (0.59), 3.775 (0.74), 3.778 (0.70), 5.382 (6.66), 7.058 (1.75), 7.078 (1.83), 7.288 (0.87), 7.291 (0.85), 7.300 (0.92), 7.303 (0.95), 7.307 (1.02), 7.319 (1.00), 7.633 (4.82), 7.749 (0.97), 7.754 (0.96), 7.769 (1.67), 7.773 (1.67), 7.788 (0.87), 7.792 (0.85), 8.018 (0.70), 8.032 (1.47), 8.047 (0.67), 8.527 (1.12), 8.529 (1.30), 8.531 (1.33), 8.534 (1.14), 8.539 (1.14), 8.541 (1.32), 8.543 (1.26). LC-MS (方法 A); R_t = 0.87 min, m/z = 422 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

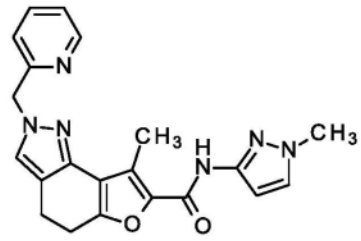
[2215]

38-1	实施例 38 的对映异构体 1	R_t = 6.99 min	分析方法: 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SC 3 μm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 2-丙醇; 等度: 70% A + 30% B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm.
38-2	实施例 38 的对映异构体 2	R_t = 8.91 min	

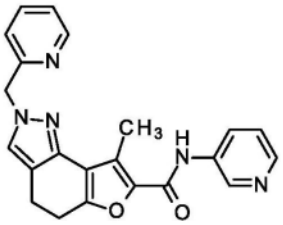
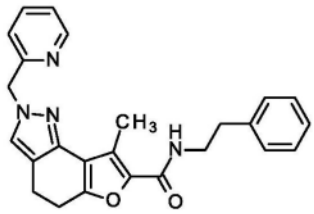
[2216]

39	 8-甲基-*N*-{[(2R/S)-5-氧代四氢呋喃-2-基]甲基}-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.92), 1.172 (1.83), 1.190 (0.96), 1.904 (0.58), 1.922 (0.49), 1.932 (0.42), 1.936 (0.68), 1.954 (0.66), 1.959 (0.44), 1.987 (3.76), 2.189 (0.40), 2.194 (0.42), 2.204 (0.63), 2.209 (0.44), 2.212 (0.56), 2.226 (0.79), 2.240 (0.41), 2.439 (0.46), 2.451 (16.00), 2.468 (1.44), 2.483 (2.44), 2.518 (2.39), 2.523 (1.86), 2.751 (0.53), 2.889 (2.52), 2.900 (5.86), 2.910 (3.11), 3.319 (0.40), 3.406 (0.88), 3.420 (1.63), 3.431 (1.89), 3.447 (0.88), 4.017 (0.82), 4.034 (0.81), 4.628 (0.76), 4.644 (1.08), 4.658 (0.74), 5.385 (6.39), 7.060 (1.74), 7.080 (1.81), 7.289 (0.89), 7.291 (0.88), 7.301 (0.94), 7.303 (0.95), 7.308 (1.02), 7.310 (0.95), 7.320 (1.03), 7.322 (0.96), 7.637 (4.88), 7.750 (1.10), 7.754 (1.07), 7.770 (1.79), 7.774 (1.93), 7.789 (1.00), 7.793 (1.00), 8.300 (0.68), 8.315 (1.45), 8.330 (0.67), 8.528 (1.10), 8.530 (1.31), 8.532 (1.29), 8.534 (1.21), 8.540 (1.18), 8.542 (1.36), 8.544 (1.25), 8.546 (1.13). UPLC-MS (方法 1); R_t = 0.84 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

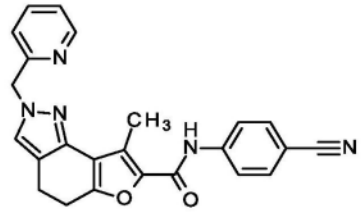
[2217]

39-1	实施例 39 的对映异构体 1	R_t = 4.18 min	分析方法: 仪器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; 柱: Chiralpak IA 5 µm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: CO_2; 洗脱剂 B: 乙醇 + 0.2 体积% 氨水 (32%); 等度: 25% B; 流速: 4 mL/min; 温度: 37.5 °C; BPR: 100 巴; UV: 254 nm.
39-2	实施例 39 的对映异构体 2	R_t = 6.46 min	
40	 8-甲基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.485 (16.00), 2.521 (0.89), 2.525 (0.58), 2.882 (0.46), 2.900 (2.75), 2.911 (6.39), 2.921 (3.20), 3.763 (15.32), 5.395 (6.68), 6.498 (3.41), 6.504 (3.34), 7.067 (1.76), 7.087 (1.84), 7.294 (0.89), 7.296 (0.92), 7.306 (0.96), 7.308 (1.01), 7.313 (1.07), 7.325 (1.09), 7.578 (2.85), 7.584 (2.82), 7.652 (4.67), 7.756 (0.98), 7.760 (1.00), 7.775 (1.70), 7.779 (1.71), 7.795 (0.87), 7.799 (0.88), 8.536 (1.34), 8.538 (1.38), 8.540 (1.24), 8.548 (1.35), 8.550 (1.29), 10.137 (3.27). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 389 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

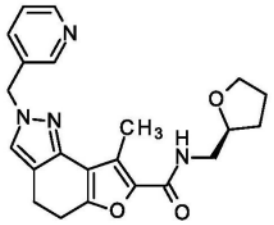
[2218]

41	 8-甲基-*N*-(吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.528 (16.00), 2.826 (0.86), 2.908 (0.55), 2.913 (0.59), 2.924 (0.93), 2.931 (2.49), 2.948 (2.21), 2.984 (2.35), 3.001 (2.81), 3.009 (0.94), 3.019 (0.69), 3.025 (0.64), 5.408 (6.78), 7.087 (1.80), 7.107 (1.88), 7.299 (0.92), 7.302 (0.91), 7.312 (0.98), 7.315 (1.05), 7.318 (1.12), 7.321 (1.01), 7.330 (1.11), 7.333 (1.03), 7.342 (1.26), 7.354 (1.25), 7.364 (1.25), 7.375 (1.27), 7.673 (4.57), 7.763 (1.09), 7.767 (1.08), 7.783 (1.81), 7.787 (1.84), 7.802 (1.00), 7.806 (1.01), 8.163 (0.98), 8.167 (1.22), 8.169 (1.12), 8.173 (1.07), 8.184 (0.96), 8.188 (1.09), 8.190 (1.11), 8.194 (0.97), 8.272 (2.08), 8.276 (1.98), 8.284 (2.02), 8.287 (1.78), 8.538 (1.22), 8.541 (1.39), 8.543 (1.46), 8.545 (1.27), 8.550 (1.30), 8.553 (1.40), 8.555 (1.36), 8.557 (1.15), 8.935 (2.42), 8.940 (2.46), 10.251 (3.28). LC-MS (方法 A); R_t = 0.94 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)
42	 8-甲基-*N*-(2-苯基乙基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.52), 2.443 (16.00), 2.520 (7.38), 2.525 (4.77), 2.742 (0.49), 2.792 (1.63), 2.810 (2.30), 2.830 (1.74), 2.889 (12.79), 3.391 (1.16), 3.407 (1.77), 3.428 (1.72), 3.444 (0.88), 5.385 (7.12), 7.059 (1.89), 7.078 (1.95), 7.183 (0.68), 7.201 (1.84), 7.220 (3.33), 7.237 (4.15), 7.282 (3.30), 7.301 (3.57), 7.314 (1.49), 7.319 (1.48), 7.323 (1.63), 7.635 (5.29), 7.753 (1.04), 7.758 (1.13), 7.772 (1.84), 7.777 (1.82), 7.791 (0.93), 7.796 (0.88), 8.164 (0.79), 8.178 (1.64), 8.193 (0.77), 8.535 (1.48), 8.544 (1.45). LC-MS (方法 A); R_t = 1.17 min, m/z = 413 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

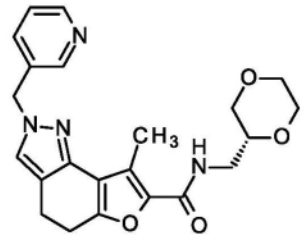
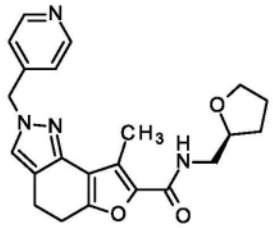
[2219]

43	 *N*-(4-氰基苯基)-8-甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.012 (0.44), -0.004 (11.85), 1.109 (0.45), 1.127 (1.04), 1.144 (0.48), 1.172 (1.94), 1.189 (1.96), 2.273 (1.66), 2.331 (0.56), 2.518 (3.74), 2.525 (16.00), 2.673 (0.56), 2.822 (0.81), 2.870 (2.20), 2.902 (0.60), 2.907 (0.61), 2.925 (2.47), 2.943 (2.11), 2.983 (2.27), 2.999 (2.77), 3.006 (0.97), 3.018 (0.66), 3.024 (0.64), 5.379 (0.99), 5.404 (6.56), 7.080 (1.82), 7.100 (1.91), 7.296 (0.94), 7.298 (1.04), 7.308 (1.10), 7.310 (1.06), 7.315 (1.12), 7.317 (1.12), 7.327 (1.09), 7.329 (1.00), 7.626 (0.70), 7.671 (4.58), 7.758 (1.13), 7.763 (1.35), 7.772 (4.27), 7.777 (3.11), 7.782 (2.23), 7.790 (1.72), 7.795 (5.14), 7.801 (1.52), 7.993 (5.12), 7.999 (1.56), 8.011 (1.39), 8.016 (3.91), 8.533 (1.29), 8.535 (1.43), 8.537 (1.57), 8.539 (1.45), 8.545 (1.36), 8.547 (1.43), 8.549 (1.36), 8.552 (1.19), 10.436 (2.40). LC-MS (方法 A); R_t = 1.13 min, m/z = 410 $[M+H]^+$.	中间体 2; GP G (条件 A 与 HATU)

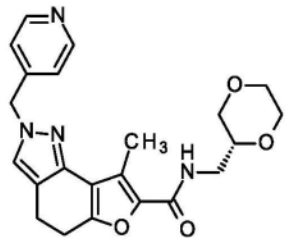
[2220]

44	 8-甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.547 (0.49), 1.564 (0.67), 1.571 (0.49), 1.579 (0.58), 1.588 (0.40), 1.593 (0.40), 1.771 (0.55), 1.778 (0.67), 1.793 (1.22), 1.810 (1.35), 1.828 (1.32), 1.839 (0.73), 1.843 (0.61), 1.848 (0.61), 1.856 (0.86), 1.871 (0.58), 1.873 (0.55), 1.878 (0.40), 2.456 (16.00), 2.518 (3.46), 2.523 (2.36), 2.859 (2.60), 2.869 (5.02), 2.872 (5.29), 2.883 (3.24), 3.209 (1.10), 3.214 (1.10), 3.224 (2.05), 3.229 (1.96), 3.239 (1.13), 3.245 (1.13), 3.580 (0.46), 3.596 (0.95), 3.599 (0.92), 3.616 (1.28), 3.634 (0.67), 3.730 (0.61), 3.744 (0.92), 3.747 (1.13), 3.761 (0.95), 3.764 (0.95), 3.782 (0.64), 3.924 (0.98), 3.940 (1.50), 3.956 (0.92), 5.335 (6.21), 7.360 (1.07), 7.362 (1.10), 7.372 (1.10), 7.374 (1.13), 7.380 (1.25), 7.382 (1.25), 7.392 (1.25), 7.394 (1.25), 7.641 (5.87), 7.650 (1.04), 7.660 (0.76), 7.666 (1.13), 7.670 (0.80), 7.967 (0.67), 7.981 (1.44), 7.997 (0.67), 8.489 (1.53), 8.493 (1.62), 8.500 (1.59), 8.505 (1.59), 8.514 (2.05), 8.519 (1.99). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 393 $[M+H]^+$.	中间体 3; GP G (条件 A 与 HATU)

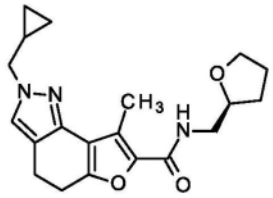
[2221]

45	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.931 (0.80), 0.948 (0.81), 2.456 (16.00), 2.473 (0.44), 2.518 (1.31), 2.522 (0.88), 2.859 (2.51), 2.869 (4.67), 2.873 (4.96), 2.883 (3.15), 3.157 (0.57), 3.177 (1.81), 3.192 (1.43), 3.202 (1.53), 3.206 (2.06), 3.212 (0.85), 3.230 (1.90), 3.243 (0.85), 3.261 (0.56), 3.417 (0.47), 3.438 (1.01), 3.444 (1.08), 3.465 (0.90), 3.471 (0.85), 3.508 (0.78), 3.513 (0.85), 3.536 (1.03), 3.542 (1.08), 3.563 (0.43), 3.568 (0.69), 3.603 (1.62), 3.609 (1.22), 3.619 (0.59), 3.627 (1.28), 3.634 (1.28), 3.679 (1.16), 3.685 (0.95), 3.708 (2.01), 3.713 (1.72), 3.738 (0.84), 5.335 (5.97), 7.359 (1.08), 7.361 (1.06), 7.371 (1.11), 7.373 (1.13), 7.379 (1.24), 7.381 (1.21), 7.391 (1.26), 7.393 (1.23), 7.641 (5.45), 7.650 (1.00), 7.660 (0.78), 7.665 (1.13), 7.670 (0.77), 8.043 (0.69), 8.059 (1.47), 8.073 (0.66), 8.488 (1.61), 8.492 (1.62), 8.500 (1.68), 8.504 (1.58), 8.514 (2.02), 8.518 (1.97). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 409 $[M+H]^+$.	中间体 3; GP G (条件 A 与 HATU)
46	 8-甲基-2-(吡啶-4-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.550 (0.48), 1.565 (0.68), 1.574 (0.51), 1.582 (0.58), 1.590 (0.41), 1.595 (0.41), 1.774 (0.54), 1.779 (0.68), 1.795 (1.22), 1.813 (1.36), 1.831 (1.26), 1.842 (0.75), 1.851 (0.58), 1.859 (0.82), 1.873 (0.54), 2.446 (16.00), 2.518 (3.87), 2.523 (2.55), 2.674 (0.68), 2.886 (2.72), 2.895 (7.10), 2.905 (3.23), 3.212 (1.15), 3.217 (1.12), 3.228 (2.14), 3.232 (2.07), 3.243 (1.15), 3.247 (1.19), 3.582 (0.44), 3.598 (0.92), 3.602 (0.92), 3.619 (1.26), 3.636 (0.68), 3.732 (0.61), 3.749 (1.12), 3.764 (0.95), 3.767 (0.95), 3.785 (0.61), 3.927 (0.99), 3.943 (1.46), 3.959 (0.92), 5.363 (5.84), 7.135 (3.60), 7.139 (2.24), 7.146 (2.24), 7.150 (3.63), 7.655 (4.96), 7.974 (0.68), 7.990 (1.46), 8.005 (0.68), 8.515 (4.52), 8.520 (2.72), 8.527 (2.65), 8.531 (4.48). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 391 $[M-H]^-$.	中间体 4; GP G (条件 A 与 HATU)

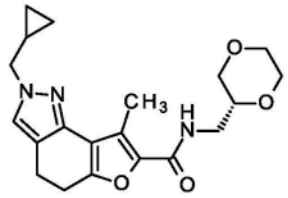
[2222]

47	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.447 (16.00), 2.518 (0.88), 2.523 (0.58), 2.886 (2.54), 2.897 (6.53), 2.906 (3.11), 3.162 (0.57), 3.181 (1.82), 3.196 (1.43), 3.204 (1.50), 3.209 (1.82), 3.216 (0.85), 3.233 (2.23), 3.247 (0.85), 3.266 (0.57), 3.420 (0.47), 3.440 (0.99), 3.446 (1.09), 3.468 (0.88), 3.474 (0.85), 3.511 (0.75), 3.516 (0.84), 3.539 (1.04), 3.545 (1.08), 3.565 (0.43), 3.572 (0.70), 3.607 (1.48), 3.614 (0.97), 3.623 (0.61), 3.632 (1.37), 3.637 (1.18), 3.682 (1.15), 3.688 (0.96), 3.711 (2.00), 3.717 (1.70), 3.741 (0.84), 5.364 (5.55), 7.135 (3.46), 7.139 (2.21), 7.146 (2.29), 7.150 (3.64), 7.656 (5.03), 8.053 (0.69), 8.068 (1.46), 8.083 (0.67), 8.516 (4.94), 8.520 (2.98), 8.527 (2.90), 8.530 (4.70). LC-MS (方法 A); R_t = 0.84 min, m/z = 409 $[M+H]^+$.	中间体 4; GP G (条件 A 与 HATU)

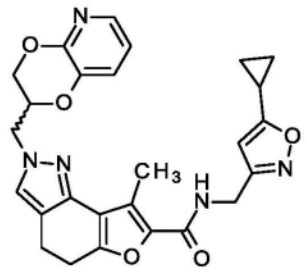
[2223]

48	 2-(环丙基甲基)-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.330 (0.56), 0.342 (2.14), 0.346 (1.81), 0.353 (1.97), 0.357 (2.04), 0.368 (0.79), 0.491 (0.81), 0.501 (1.76), 0.506 (1.93), 0.511 (0.98), 0.516 (0.88), 0.521 (1.93), 0.526 (1.81), 0.537 (0.63), 1.201 (0.46), 1.208 (0.44), 1.220 (0.81), 1.232 (0.46), 1.240 (0.46), 1.553 (0.44), 1.570 (0.63), 1.577 (0.46), 1.586 (0.53), 1.775 (0.49), 1.782 (0.65), 1.797 (1.09), 1.815 (1.23), 1.832 (1.16), 1.844 (0.65), 1.854 (0.53), 1.858 (0.63), 1.862 (0.74), 1.876 (0.51), 1.879 (0.49), 2.476 (16.00), 2.518 (2.55), 2.522 (1.65), 2.791 (0.42), 2.853 (2.28), 2.855 (2.35), 2.865 (3.65), 2.871 (3.92), 2.883 (3.02), 2.901 (0.42), 3.214 (1.00), 3.219 (0.98), 3.229 (1.88), 3.235 (1.76), 3.244 (1.02), 3.250 (1.04), 3.584 (0.39), 3.599 (0.84), 3.603 (0.84), 3.620 (1.16), 3.638 (0.65), 3.734 (0.58), 3.748 (0.84), 3.751 (1.04), 3.766 (0.88), 3.769 (0.86), 3.771 (0.70), 3.787 (0.60), 3.898 (3.76), 3.916 (3.83), 3.929 (0.98), 3.945 (1.39), 3.960 (0.84), 7.535 (4.30), 7.956 (0.58), 7.970 (1.23), 7.986 (0.58). LC-MS (方法 A); R_t = 1.25 min, m/z = 356 $[M+H]^+$.	中间体 5; GP G (条件 A 与 HATU)

[2224]

49	 2-(环丙基甲基)-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.331 (0.55), 0.342 (2.17), 0.346 (1.83), 0.354 (2.02), 0.358 (2.08), 0.368 (0.81), 0.492 (0.83), 0.502 (1.77), 0.506 (1.94), 0.511 (1.01), 0.517 (0.94), 0.522 (1.95), 0.527 (1.84), 0.537 (0.66), 1.201 (0.46), 1.209 (0.45), 1.221 (0.80), 1.233 (0.44), 1.240 (0.45), 2.477 (16.00), 2.518 (2.12), 2.523 (1.48), 2.791 (0.54), 2.836 (0.44), 2.855 (2.24), 2.867 (3.58), 2.873 (3.80), 2.885 (2.98), 2.903 (0.44), 3.163 (0.55), 3.183 (1.63), 3.197 (1.37), 3.207 (1.49), 3.212 (1.98), 3.217 (0.86), 3.233 (1.44), 3.236 (1.65), 3.248 (0.86), 3.267 (0.54), 3.422 (0.45), 3.443 (0.96), 3.449 (1.05), 3.470 (0.89), 3.476 (0.84), 3.513 (0.77), 3.518 (0.86), 3.541 (1.02), 3.547 (1.03), 3.568 (0.44), 3.573 (0.69), 3.608 (1.45), 3.624 (0.61), 3.633 (1.28), 3.639 (1.14), 3.686 (1.09), 3.693 (0.91), 3.715 (1.82), 3.720 (1.43), 3.743 (0.79), 3.899 (3.75), 3.917 (3.72), 7.537 (4.44), 8.035 (0.60), 8.050 (1.30), 8.065 (0.59). LC-MS (方法 A); R_t = 1.01 min, m/z = 372 $[M+H]^+$.	中间体 5; GP G (条件 A 与 HATU)

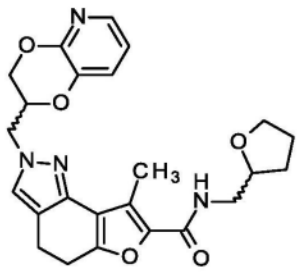
[2225]

50	 *N*-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.822 (1.95), 0.834 (6.68), 0.840 (6.68), 0.846 (6.49), 0.849 (4.09), 0.852 (6.93), 0.862 (2.77), 0.932 (2.02), 0.949 (2.02), 0.995 (2.71), 1.005 (6.17), 1.012 (6.11), 1.016 (3.21), 1.023 (2.90), 1.026 (6.87), 1.033 (5.67), 1.044 (2.08), 2.071 (1.01), 2.083 (1.95), 2.092 (2.08), 2.095 (1.13), 2.104 (3.78), 2.113 (1.26), 2.117 (1.89), 2.125 (1.83), 2.138 (0.88), 2.337 (1.20), 2.518 (15.43), 2.523 (10.46), 2.678 (1.26), 2.687 (0.50), 2.801 (0.76), 2.842 (0.44), 2.857 (0.82), 2.874 (6.49), 2.886 (15.75), 2.895 (8.00), 2.913 (0.88), 2.928 (0.44), 4.177 (2.65), 4.194 (2.96), 4.207 (3.02), 4.223 (3.15), 4.345 (8.13), 4.360 (8.13), 4.372 (1.76), 4.390 (3.34), 4.408 (3.91), 4.422 (3.46), 4.433 (3.91), 4.458 (1.39), 4.470 (1.32), 4.506 (3.15), 4.511 (3.97), 4.535 (2.96), 4.541 (2.96), 4.615 (0.82), 4.620 (0.94), 4.626 (1.20), 4.632 (2.39), 4.637 (1.64), 4.643 (1.76), 4.649 (2.08), 4.665 (0.57), 6.093 (16.00), 6.943 (5.17), 6.954 (5.04), 6.962 (5.48), 6.974 (5.42), 7.294 (5.86), 7.299 (6.17), 7.314 (5.48), 7.318 (5.17), 7.544 (12.16), 7.754 (5.42), 7.759 (5.98), 7.766 (5.92), 7.771 (5.10), 8.644 (1.95), 8.659 (4.28), 8.674 (1.89). LC-MS (方法 A); R_t = 1.13 min, m/z = 488 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)

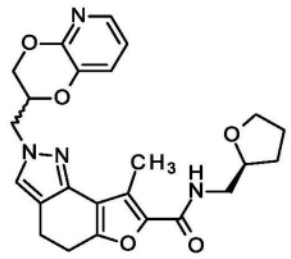
[2226]

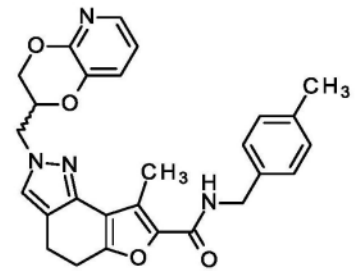
50-1	实施例 50 的对映异构体 1	R_t = 5.61 min	分析方法: 仪器: Agilent HPLC 1260; 柱: Amylose SA 3 µm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺 (99%); 洗脱剂 B: 乙醇; 梯度: 20 - 50% B 在 7 min 内; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25 °C; DAD: 220 nm.
50-2	实施例 50 的对映异构体 2	R_t = 6.60 min	

[2227]

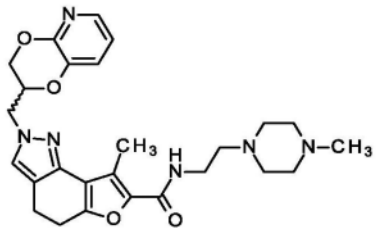
51	 2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-*N*-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (2.78), 0.935 (0.86), 0.948 (2.74), 0.953 (0.44), 1.553 (0.46), 1.569 (0.64), 1.577 (0.48), 1.585 (0.56), 1.775 (0.52), 1.781 (0.66), 1.796 (1.16), 1.815 (1.28), 1.832 (1.22), 1.844 (0.68), 1.853 (0.56), 1.858 (0.64), 1.861 (0.76), 1.876 (0.52), 2.318 (0.44), 2.480 (16.00), 2.518 (5.01), 2.523 (3.26), 2.869 (2.36), 2.880 (4.31), 2.885 (4.33), 2.896 (2.84), 3.215 (0.94), 3.220 (0.98), 3.230 (1.80), 3.235 (1.78), 3.245 (0.98), 3.250 (1.04), 3.584 (0.42), 3.599 (0.90), 3.603 (0.90), 3.620 (1.18), 3.638 (0.64), 3.734 (0.56), 3.751 (1.10), 3.765 (0.92), 3.769 (0.92), 3.786 (0.60), 3.929 (0.94), 3.946 (1.40), 3.961 (0.88), 4.177 (0.98), 4.194 (1.10), 4.207 (1.14), 4.223 (1.20), 4.351 (0.48), 4.368 (0.52), 4.387 (1.30), 4.405 (1.50), 4.418 (1.32), 4.430 (1.50), 4.454 (0.50), 4.466 (0.50), 4.505 (1.22), 4.511 (1.48), 4.535 (1.14), 4.541 (1.12), 4.630 (0.90), 4.636 (0.62), 4.641 (0.66), 4.647 (0.78), 6.942 (1.94), 6.953 (1.94), 6.962 (2.04), 6.973 (2.10), 7.295 (2.14), 7.299 (2.42), 7.314 (2.00), 7.318 (2.06), 7.538 (4.67), 7.754 (2.10), 7.758 (2.26), 7.766 (2.12), 7.770 (2.04), 7.977 (0.68), 7.992 (1.44), 8.007 (0.66). LC-MS (方法 A); R_t = 1.06 min, m/z = 451 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)

[2228]

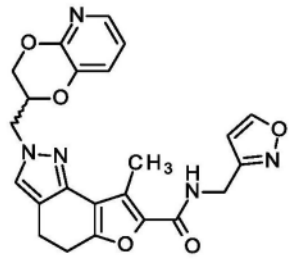
52	 2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.41), 1.568 (0.53), 1.584 (0.47), 1.781 (0.65), 1.796 (1.83), 1.814 (1.18), 1.831 (1.12), 1.843 (0.77), 1.857 (0.77), 1.875 (0.47), 2.074 (6.67), 2.336 (0.83), 2.479 (16.00), 2.518 (10.10), 2.522 (6.67), 2.678 (0.89), 2.686 (5.79), 2.727 (7.14), 2.869 (3.25), 2.879 (4.66), 2.888 (10.69), 2.895 (3.07), 2.912 (0.59), 3.214 (0.89), 3.219 (0.89), 3.229 (1.54), 3.235 (1.54), 3.245 (0.89), 3.250 (0.94), 3.583 (0.41), 3.602 (0.83), 3.620 (1.06), 3.637 (0.65), 3.709 (0.47), 3.733 (0.59), 3.747 (0.89), 3.750 (0.94), 3.765 (0.77), 3.768 (0.83), 3.785 (0.53), 3.929 (0.89), 3.945 (1.18), 3.960 (0.71), 4.176 (0.83), 4.193 (0.89), 4.206 (0.94), 4.222 (1.00), 4.350 (0.41), 4.368 (0.41), 4.386 (1.06), 4.404 (1.24), 4.417 (1.06), 4.429 (1.24), 4.454 (0.47), 4.465 (0.41), 4.504 (1.00), 4.510 (1.24), 4.534 (0.94), 4.540 (0.94), 4.629 (0.77), 4.640 (0.53), 4.646 (0.65), 6.941 (1.65), 6.953 (1.77), 6.961 (1.77), 6.973 (1.89), 7.294 (1.83), 7.298 (1.95), 7.313 (1.71), 7.318 (1.71), 7.537 (3.78), 7.754 (1.95), 7.757 (1.77), 7.766 (1.89), 7.769 (1.77), 7.950 (1.06), 7.979 (0.59), 7.994 (1.18), 8.009 (0.59), 8.546 (0.59). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.01 min, m/z = 451 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)

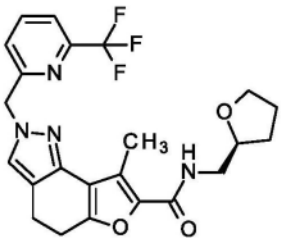
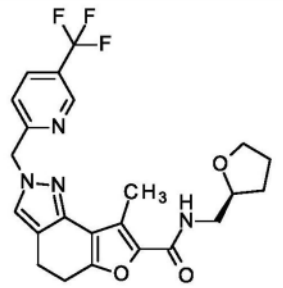
	52-1	实施例 52 的非对映异构体 1	R_t = 4.93 min	分析方法: 仪器: Agilent HPLC 1260; 柱: Amylose SA 3 μm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺(99%); 洗脱剂 B: 乙醇; 洗脱剂 C: MtBE; 等度: 60% A + 15% B + 25% C; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25 °C; DAD: 280 nm.
	52-2	实施例 52 的非对映异构体 2	R_t = 9.03 min	
[2229]	53	 2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-*N*-(4-甲基苄基)-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.264 (7.58), 2.484 (16.00), 2.518 (5.80), 2.523 (3.98), 2.869 (1.83), 2.882 (4.07), 2.891 (2.22), 4.175 (0.77), 4.192 (0.84), 4.205 (0.86), 4.221 (0.91), 4.328 (1.83), 4.343 (1.85), 4.368 (0.42), 4.387 (0.96), 4.404 (1.14), 4.418 (1.01), 4.430 (1.11), 4.504 (0.89), 4.509 (1.14), 4.533 (0.86), 4.539 (0.84), 4.630 (0.69), 4.636 (0.47), 4.641 (0.49), 4.646 (0.59), 6.941 (1.56), 6.953 (1.43), 6.961 (1.60), 6.973 (1.56), 7.104 (1.70), 7.124 (2.86), 7.177 (3.21), 7.197 (1.80), 7.294 (1.68), 7.298 (1.88), 7.313 (1.56), 7.317 (1.56), 7.537 (3.56), 7.754 (1.70), 7.758 (1.73), 7.766 (1.58), 7.770 (1.60), 8.614 (0.54), 8.630 (1.16), 8.646 (0.52). LC-MS (方法 A); R_t = 1.26 min, m/z = 471 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)

[2230]

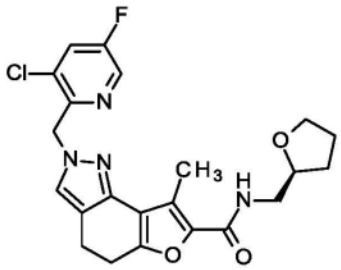
53-1	实施例 53 的对映异构体 1	R_t = 2.46 min	分析方法: 仪器: Agilent HPLC 1260; 柱: Chiralpak AD-H 3 µm, 150x4.6 mm; 洗脱剂 A: 甲醇 + 0.1 体积% 二乙胺(99%); 洗脱剂 B: 乙醇; 等度: 50% A + 50% B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25 °C; DAD: 280 nm.
53-2	实施例 53 的对映异构体 2	R_t = 4.34 min	
54	 2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-*N*-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.135 (11.99), 2.298 (0.89), 2.318 (1.28), 2.322 (1.92), 2.326 (2.28), 2.331 (1.81), 2.336 (1.14), 2.392 (2.00), 2.409 (3.03), 2.426 (1.92), 2.477 (16.00), 2.518 (7.26), 2.522 (4.59), 2.659 (0.64), 2.664 (1.28), 2.669 (1.70), 2.673 (1.25), 2.678 (0.58), 2.868 (2.31), 2.878 (4.62), 2.881 (4.81), 2.891 (2.75), 3.271 (0.70), 3.288 (1.56), 3.304 (1.81), 4.175 (0.92), 4.192 (1.00), 4.205 (1.06), 4.222 (1.11), 4.349 (0.42), 4.367 (0.47), 4.386 (1.14), 4.404 (1.36), 4.417 (1.20), 4.429 (1.36), 4.453 (0.47), 4.465 (0.45), 4.504 (1.11), 4.510 (1.34), 4.534 (1.06), 4.540 (1.00), 4.629 (0.83), 4.634 (0.58), 4.639 (0.61), 4.646 (0.72), 6.941 (1.86), 6.953 (1.89), 6.961 (1.92), 6.973 (2.06), 7.293 (1.95), 7.298 (2.25), 7.313 (1.78), 7.317 (1.86), 7.536 (4.31), 7.754 (1.92), 7.758 (2.09), 7.766 (2.06), 7.770 (1.78), 7.916 (0.64), 7.931 (1.36), 7.945 (0.61). LC-MS (方法 A); R_t = 0.94 min, m/z = 493 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)

[2231]

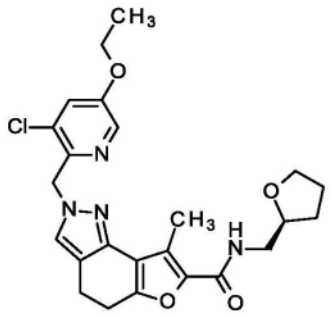
55	 2-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-*N*-(1,2-噁唑-3-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.98), 0.948 (0.98), 2.074 (5.60), 2.331 (2.71), 2.336 (1.23), 2.344 (0.43), 2.518 (16.00), 2.522 (9.97), 2.673 (2.71), 2.678 (1.23), 2.802 (0.74), 2.845 (0.49), 2.857 (0.92), 2.876 (6.15), 2.886 (11.32), 2.891 (11.38), 2.902 (7.20), 2.919 (0.98), 2.933 (0.49), 4.177 (2.46), 4.193 (2.71), 4.206 (2.89), 4.223 (3.02), 4.354 (1.23), 4.372 (1.29), 4.391 (3.20), 4.408 (3.75), 4.422 (3.32), 4.433 (3.82), 4.456 (8.31), 4.470 (8.74), 4.505 (3.08), 4.511 (3.69), 4.534 (3.02), 4.541 (2.83), 4.614 (0.80), 4.621 (0.92), 4.632 (2.28), 4.638 (1.60), 4.643 (1.72), 4.648 (2.03), 6.491 (9.78), 6.495 (9.23), 6.942 (4.92), 6.954 (4.62), 6.961 (5.17), 6.973 (5.05), 7.294 (5.23), 7.298 (5.97), 7.313 (4.98), 7.318 (4.98), 7.544 (11.38), 7.754 (5.42), 7.758 (5.60), 7.766 (5.17), 7.770 (5.11), 8.712 (1.85), 8.727 (4.06), 8.742 (1.85), 8.814 (8.18), 8.819 (7.94). LC-MS (方法 A); R_t = 1.00 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.	中间体 6; GP G (条件 A 与 HATU)
55-1	实施例 55 的对映异构体 1	R_t = 5.34 min	分析方法: 仪器: Agilent HPLC 1260; 柱: Amylose SA 3 µm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺(99%); 洗脱剂 B: 乙醇; 梯度: 20 - 50% B 在 7 min 内; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25 °C; DAD: 220 nm
55-2	实施例 55 的对映异构体 2	R_t = 6.88 min	

	56	 8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.549 (0.47), 1.566 (0.68), 1.574 (0.50), 1.582 (0.58), 1.595 (0.42), 1.774 (0.53), 1.780 (0.68), 1.795 (1.18), 1.813 (1.34), 1.831 (1.26), 1.841 (0.68), 1.851 (0.55), 1.859 (0.79), 1.873 (0.55), 2.075 (4.74), 2.332 (1.11), 2.336 (0.47), 2.442 (16.00), 2.518 (6.34), 2.523 (4.16), 2.678 (0.47), 2.897 (3.03), 2.903 (9.63), 2.910 (3.34), 3.212 (1.11), 3.217 (1.08), 3.228 (2.08), 3.232 (2.00), 3.243 (1.11), 3.247 (1.16), 3.582 (0.42), 3.598 (0.92), 3.601 (0.89), 3.619 (1.26), 3.637 (0.71), 3.732 (0.63), 3.746 (0.92), 3.749 (1.13), 3.764 (0.95), 3.767 (0.95), 3.784 (0.66), 3.927 (0.97), 3.943 (1.47), 3.959 (0.92), 5.509 (6.26), 5.759 (5.95), 7.257 (1.68), 7.276 (1.74), 7.694 (5.11), 7.834 (1.74), 7.853 (2.08), 7.978 (0.71), 7.993 (1.50), 8.008 (0.71), 8.062 (1.08), 8.082 (1.87), 8.102 (0.87). LC-MS (方法 A); R_t = 1.16 min, m/z = 461 $[M+H]^+$.	中间体 7; GP G (条件 A 与 HATU)
[2232]	57	 8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.44), 0.948 (0.40), 1.549 (0.49), 1.565 (0.71), 1.572 (0.49), 1.580 (0.58), 1.594 (0.40), 1.773 (0.58), 1.779 (0.71), 1.794 (1.20), 1.812 (1.38), 1.830 (1.29), 1.841 (0.76), 1.851 (0.58), 1.858 (0.80), 1.872 (0.53), 2.332 (1.91), 2.336 (0.84), 2.434 (16.00), 2.518 (9.96), 2.522 (6.49), 2.673 (1.96), 2.678 (0.84), 2.902 (9.69), 2.909 (3.33), 3.211 (1.11), 3.215 (1.07), 3.226 (2.04), 3.230 (2.00), 3.242 (1.07), 3.246 (1.11), 3.582 (0.44), 3.597 (0.93), 3.601 (0.93), 3.618 (1.24), 3.636 (0.71), 3.731 (0.62), 3.748 (1.16), 3.763 (0.93), 3.766 (0.93), 3.784 (0.67), 3.925 (0.93), 3.942 (1.47), 3.958 (0.89), 5.527 (4.80), 7.241 (1.60), 7.262 (1.64), 7.684 (5.02), 7.974 (0.67), 7.989 (1.42), 8.004 (0.67), 8.198 (1.07), 8.202 (1.07), 8.218 (1.02), 8.223 (0.98), 8.547 (0.62), 8.948 (1.78), 8.954 (1.78). LC-MS (方法 A); R_t = 1.28 min, m/z = 461 $[M+H]^+$.	中间体 8; GP G (条件 A 与 HATU)

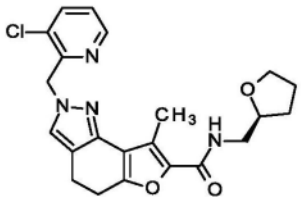
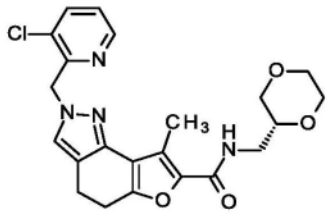
[2233]

58	 2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (0.62), 1.232 (1.05), 1.324 (0.53), 1.547 (0.53), 1.563 (0.70), 1.570 (0.53), 1.579 (0.62), 1.587 (0.44), 1.777 (0.70), 1.793 (1.23), 1.810 (1.41), 1.828 (1.32), 1.839 (0.70), 1.849 (0.62), 1.856 (0.88), 1.870 (0.53), 1.988 (0.79), 2.337 (1.05), 2.416 (16.00), 2.518 (16.00), 2.523 (11.08), 2.539 (1.14), 2.679 (1.14), 2.718 (0.97), 2.728 (9.23), 2.863 (2.55), 2.874 (6.07), 2.883 (3.34), 2.888 (10.55), 3.205 (0.97), 3.211 (1.05), 3.221 (1.93), 3.226 (1.85), 3.237 (1.05), 3.242 (1.05), 3.371 (0.79), 3.579 (0.44), 3.596 (0.88), 3.599 (0.88), 3.616 (1.32), 3.634 (0.70), 3.729 (0.62), 3.746 (1.05), 3.761 (0.88), 3.764 (0.97), 3.782 (0.70), 3.922 (0.97), 3.939 (1.41), 3.954 (0.88), 5.497 (5.80), 5.758 (10.55), 7.537 (4.84), 7.951 (1.41), 7.974 (1.41), 7.988 (0.70), 8.147 (1.85), 8.153 (2.11), 8.168 (1.85), 8.174 (2.02), 8.545 (0.62), 8.558 (0.44), 8.571 (3.96), 8.577 (3.78). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.17 min, m/z = 445 $[M+H]^+$.	中间体 9-1 和 9-2 (1:1 混合物); GP G (条件 A 与 HATU)

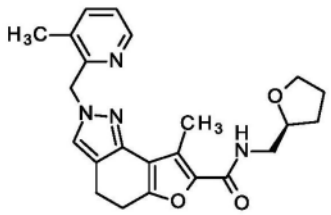
[2234]

59	 2-[(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (5.07), 1.172 (10.62), 1.190 (5.28), 1.232 (0.54), 1.310 (2.76), 1.327 (6.47), 1.344 (2.79), 1.563 (0.44), 1.777 (0.44), 1.792 (0.78), 1.810 (0.89), 1.828 (0.85), 1.838 (0.48), 1.848 (0.41), 1.855 (0.54), 1.907 (1.16), 1.987 (16.00), 2.331 (1.46), 2.336 (0.65), 2.416 (0.68), 2.426 (9.43), 2.518 (8.00), 2.522 (5.00), 2.673 (1.46), 2.678 (0.68), 2.847 (1.60), 2.857 (2.79), 2.862 (3.00), 2.872 (2.08), 3.205 (0.71), 3.211 (0.68), 3.221 (1.29), 3.226 (1.23), 3.236 (0.71), 3.242 (0.75), 3.595 (0.61), 3.598 (0.61), 3.616 (0.85), 3.634 (0.48), 3.729 (0.41), 3.746 (0.75), 3.761 (0.61), 3.764 (0.61), 3.782 (0.44), 3.922 (0.65), 3.938 (0.95), 3.954 (0.58), 3.999 (1.29), 4.017 (3.74), 4.035 (3.64), 4.053 (1.16), 4.106 (0.78), 4.124 (2.79), 4.141 (2.72), 4.159 (0.78), 5.409 (4.19), 7.471 (3.00), 7.611 (2.25), 7.617 (2.31), 7.954 (0.44), 7.969 (0.92), 7.984 (0.44), 8.227 (2.62), 8.234 (2.42). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.25 min, m/z = 471 $[M+H]^+$.	中间体 9-1 和 9-2 (1:1 混合物); GP G (条件 A 与 HATU)

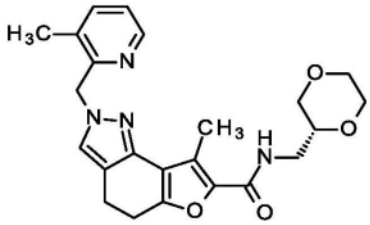
[2235]

60	 2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.547 (0.47), 1.563 (0.67), 1.571 (0.49), 1.579 (0.56), 1.771 (0.55), 1.777 (0.68), 1.792 (1.17), 1.810 (1.35), 1.827 (1.26), 1.839 (0.71), 1.848 (0.59), 1.856 (0.81), 1.870 (0.55), 1.873 (0.53), 1.877 (0.40), 2.332 (0.65), 2.418 (16.00), 2.518 (3.39), 2.523 (2.13), 2.673 (0.65), 2.868 (2.67), 2.877 (7.40), 2.885 (3.08), 3.206 (1.03), 3.212 (1.02), 3.221 (1.93), 3.227 (1.82), 3.237 (1.05), 3.242 (1.08), 3.579 (0.43), 3.595 (0.90), 3.599 (0.88), 3.616 (1.23), 3.634 (0.65), 3.729 (0.62), 3.744 (0.90), 3.746 (1.11), 3.762 (0.91), 3.764 (0.93), 3.782 (0.64), 3.923 (0.94), 3.939 (1.41), 3.955 (0.88), 5.514 (7.14), 7.397 (1.75), 7.408 (1.66), 7.417 (1.85), 7.428 (1.79), 7.538 (4.89), 7.957 (0.70), 7.967 (2.55), 7.970 (3.33), 7.987 (2.77), 7.991 (2.45), 8.485 (2.07), 8.489 (2.16), 8.497 (2.02), 8.500 (1.93). LC-MS (方法 A); R_t = 1.09 min, m/z = 427 $[M+H]^+$.	中间体 10; GP G (条件 A 与 HATU)
61	 2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.418 (16.00), 2.518 (3.03), 2.523 (2.16), 2.869 (2.58), 2.878 (6.88), 2.887 (3.05), 3.155 (0.57), 3.176 (1.48), 3.190 (1.40), 3.201 (1.61), 3.205 (2.02), 3.225 (1.39), 3.230 (1.63), 3.240 (0.86), 3.259 (0.56), 3.417 (0.46), 3.438 (1.00), 3.444 (1.10), 3.465 (0.90), 3.471 (0.87), 3.508 (0.78), 3.513 (0.86), 3.536 (1.06), 3.542 (1.08), 3.563 (0.44), 3.569 (0.70), 3.603 (1.60), 3.609 (1.31), 3.618 (0.58), 3.627 (1.22), 3.633 (1.27), 3.679 (1.14), 3.686 (0.95), 3.708 (1.94), 3.714 (1.69), 3.738 (0.82), 5.515 (6.98), 7.397 (1.68), 7.409 (1.77), 7.417 (1.76), 7.429 (1.93), 7.539 (5.02), 7.967 (2.20), 7.970 (2.27), 7.988 (2.13), 7.991 (2.04), 8.036 (0.69), 8.052 (1.44), 8.066 (0.66), 8.485 (2.13), 8.489 (2.21), 8.497 (2.06), 8.500 (1.98). LC-MS (方法 A); R_t = 1.00 min, m/z = 443 $[M+H]^+$.	中间体 10; GP G (条件 A 与 HATU)

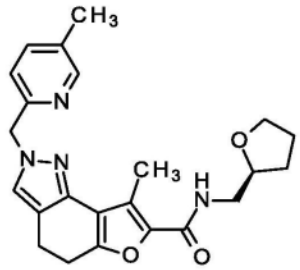
[2236]

62	 8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.547 (0.49), 1.563 (0.68), 1.571 (0.51), 1.579 (0.57), 1.592 (0.40), 1.770 (0.53), 1.776 (0.70), 1.791 (1.21), 1.810 (1.36), 1.827 (1.31), 1.838 (0.74), 1.843 (0.61), 1.848 (0.57), 1.855 (0.83), 1.869 (0.55), 1.876 (0.40), 2.074 (1.74), 2.332 (0.93), 2.336 (0.42), 2.398 (12.33), 2.437 (16.00), 2.518 (5.68), 2.522 (3.60), 2.673 (0.93), 2.678 (0.42), 2.843 (2.54), 2.853 (4.32), 2.858 (4.64), 2.869 (3.20), 2.888 (0.45), 3.205 (1.02), 3.211 (1.04), 3.221 (1.99), 3.226 (1.89), 3.236 (1.10), 3.242 (1.10), 3.578 (0.42), 3.594 (0.93), 3.598 (0.91), 3.615 (1.25), 3.633 (0.68), 3.729 (0.61), 3.746 (1.14), 3.760 (0.93), 3.764 (0.95), 3.781 (0.64), 3.922 (0.97), 3.938 (1.48), 3.953 (0.91), 5.375 (7.27), 7.231 (1.31), 7.243 (1.38), 7.250 (1.48), 7.262 (1.53), 7.447 (4.83), 7.605 (1.29), 7.608 (1.38), 7.624 (1.21), 7.627 (1.23), 7.955 (0.68), 7.969 (1.42), 7.984 (0.70), 8.337 (1.25), 8.340 (1.31), 8.349 (1.29), 8.352 (1.25). LC-MS (方法 A); R_t = 1.15 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 11; GP G (条件 A 与 HATU)

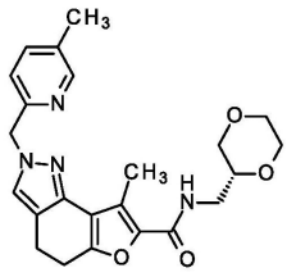
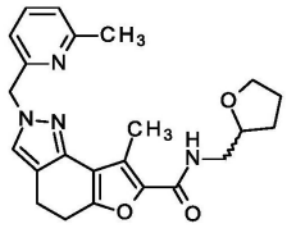
[2237]

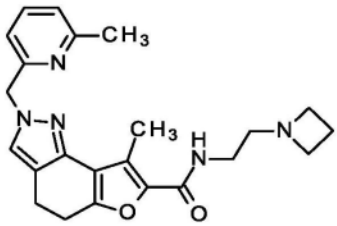
63	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.94), 0.948 (0.92), 2.075 (1.44), 2.397 (11.92), 2.438 (16.00), 2.465 (0.40), 2.518 (2.70), 2.523 (1.88), 2.843 (2.29), 2.845 (2.34), 2.855 (3.91), 2.860 (4.21), 2.871 (3.03), 2.890 (0.41), 3.155 (0.57), 3.176 (1.45), 3.189 (1.40), 3.200 (1.61), 3.205 (2.01), 3.225 (1.41), 3.229 (1.62), 3.240 (0.87), 3.259 (0.55), 3.417 (0.46), 3.437 (1.00), 3.444 (1.09), 3.464 (0.90), 3.471 (0.86), 3.507 (0.76), 3.513 (0.84), 3.535 (1.05), 3.542 (1.08), 3.562 (0.43), 3.568 (0.71), 3.603 (1.57), 3.608 (1.36), 3.617 (0.59), 3.626 (1.20), 3.632 (1.28), 3.678 (1.13), 3.684 (0.94), 3.707 (1.94), 3.713 (1.69), 3.738 (0.82), 5.376 (6.93), 7.231 (1.32), 7.243 (1.38), 7.250 (1.48), 7.262 (1.51), 7.449 (4.93), 7.604 (1.07), 7.606 (1.25), 7.608 (1.30), 7.610 (1.09), 7.623 (0.99), 7.625 (1.16), 7.627 (1.15), 7.629 (0.98), 8.034 (0.67), 8.049 (1.44), 8.064 (0.65), 8.337 (1.21), 8.340 (1.23), 8.349 (1.20), 8.352 (1.16). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 423 $[M+H]^+$.	中间体 11; GP G (条件 A 与 HATU)

[2238]

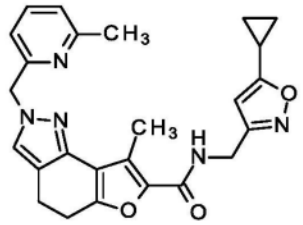
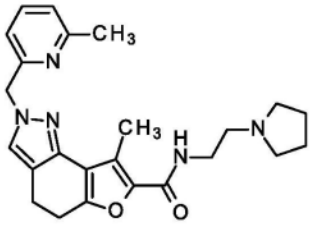
64	 8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.42), 1.565 (0.42), 1.568 (0.62), 1.575 (0.57), 1.581 (0.53), 1.592 (0.52), 1.778 (0.50), 1.783 (0.47), 1.795 (0.74), 1.798 (0.67), 1.809 (0.71), 1.813 (0.82), 1.826 (0.59), 1.839 (0.54), 1.842 (0.47), 1.846 (0.59), 1.852 (0.69), 1.861 (0.61), 1.869 (0.42), 1.875 (0.47), 1.878 (0.41), 2.269 (10.04), 2.440 (16.00), 2.516 (2.22), 2.520 (2.08), 2.523 (1.69), 2.640 (0.59), 2.873 (2.40), 2.881 (4.36), 2.884 (4.61), 2.893 (3.03), 3.214 (0.99), 3.221 (1.02), 3.226 (1.87), 3.233 (1.73), 3.238 (1.03), 3.245 (1.03), 3.588 (0.45), 3.604 (0.99), 3.618 (1.16), 3.632 (0.67), 3.737 (0.58), 3.749 (0.91), 3.751 (1.05), 3.763 (1.02), 3.765 (0.87), 3.780 (0.64), 3.930 (0.97), 3.943 (1.45), 3.956 (0.91), 5.327 (5.84), 7.000 (1.84), 7.016 (1.95), 7.574 (1.03), 7.577 (1.01), 7.590 (1.04), 7.594 (1.06), 7.600 (4.73), 7.966 (0.69), 7.978 (1.40), 7.990 (0.67), 8.367 (1.77), 8.371 (1.73). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 12; GP G (条件 A 与 HATU)

[2239]

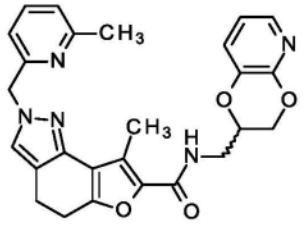
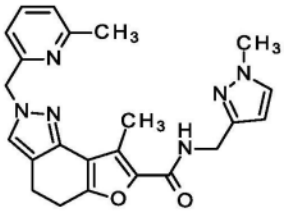
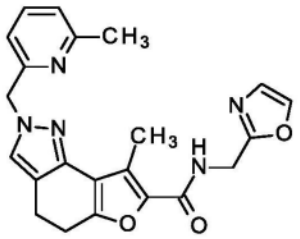
65	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.269 (10.58), 2.370 (0.44), 2.400 (0.46), 2.440 (16.00), 2.516 (3.88), 2.520 (3.49), 2.523 (2.77), 2.640 (0.93), 2.741 (0.49), 2.857 (0.46), 2.873 (2.62), 2.881 (4.41), 2.886 (4.72), 2.894 (3.18), 3.165 (0.70), 3.180 (0.88), 3.186 (1.35), 3.192 (1.49), 3.205 (2.05), 3.209 (1.51), 3.219 (0.71), 3.228 (1.75), 3.231 (1.48), 3.244 (0.95), 3.258 (0.66), 3.307 (0.41), 3.420 (0.44), 3.426 (0.53), 3.442 (1.10), 3.448 (1.15), 3.465 (0.93), 3.470 (0.86), 3.516 (0.77), 3.521 (0.88), 3.539 (1.10), 3.544 (1.11), 3.561 (0.56), 3.566 (0.75), 3.609 (1.64), 3.621 (0.68), 3.628 (1.45), 3.633 (1.33), 3.686 (1.18), 3.690 (1.04), 3.713 (1.97), 3.738 (0.89), 5.327 (6.11), 7.000 (1.98), 7.016 (2.07), 7.574 (1.09), 7.577 (1.09), 7.590 (1.06), 7.594 (1.12), 7.601 (4.85), 8.045 (0.73), 8.057 (1.55), 8.069 (0.72), 8.367 (1.84), 8.371 (1.84). LC-MS (方法 A); R_t = 0.95 min, m/z = 423 $[M+H]^+$.	中间体 12; GP G (条件 A 与 HATU)
66	 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-*N*-[(2R/S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.550 (0.49), 1.567 (0.68), 1.574 (0.50), 1.582 (0.58), 1.590 (0.43), 1.595 (0.42), 1.773 (0.55), 1.779 (0.70), 1.794 (1.24), 1.812 (1.38), 1.830 (1.31), 1.841 (0.74), 1.851 (0.61), 1.856 (0.72), 1.858 (0.83), 1.873 (0.58), 1.876 (0.55), 1.880 (0.41), 2.446 (16.00), 2.461 (15.04), 2.518 (1.43), 2.523 (0.98), 2.881 (2.82), 2.890 (7.60), 2.898 (3.21), 3.212 (1.13), 3.217 (1.11), 3.228 (2.13), 3.232 (2.04), 3.243 (1.14), 3.247 (1.16), 3.582 (0.44), 3.598 (0.93), 3.601 (0.94), 3.618 (1.28), 3.636 (0.68), 3.732 (0.62), 3.746 (0.94), 3.749 (1.16), 3.764 (0.96), 3.767 (0.98), 3.784 (0.64), 3.927 (0.98), 3.943 (1.49), 3.959 (0.91), 5.325 (6.48), 6.788 (1.72), 6.807 (1.79), 7.152 (1.73), 7.171 (1.88), 7.620 (5.15), 7.643 (3.07), 7.662 (1.48), 7.967 (0.72), 7.982 (1.49), 7.996 (0.70). LC-MS (方法 A); R_t = 1.06 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)

	66-1	实施例 66 的对映异构体 1	R_t = 2.37 min	分析方法: 仪器: Agilent HPLC 1260; 柱: Amylose SA 3 µm, 100x4.6 mm; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺(99%); 洗脱剂 B: 乙醇; 梯度: 20 - 50% B 在 7 min 内; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25 °C; DAD: 254 nm.
	66-2	实施例 66 的对映异构体 2	R_t = 3.05 min	
[2240]	67	 *N*-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.905 (0.72), 1.922 (1.86), 1.940 (2.44), 1.957 (1.83), 1.974 (0.49), 2.323 (0.58), 2.327 (0.83), 2.332 (0.60), 2.425 (2.97), 2.441 (16.00), 2.461 (15.67), 2.518 (2.86), 2.523 (2.09), 2.654 (0.43), 2.665 (0.67), 2.669 (1.03), 2.673 (0.69), 2.772 (0.49), 2.851 (0.60), 2.858 (1.36), 2.880 (2.51), 2.888 (7.35), 2.896 (2.88), 3.081 (4.38), 3.088 (1.29), 3.098 (8.26), 3.104 (2.68), 3.116 (4.66), 3.136 (0.75), 4.684 (0.64), 5.324 (6.29), 6.788 (1.51), 6.807 (1.58), 7.152 (1.72), 7.171 (1.84), 7.559 (0.42), 7.618 (5.16), 7.623 (1.80), 7.643 (2.95), 7.662 (1.39), 7.859 (0.62), 7.874 (1.30), 7.888 (0.60), 8.581 (0.40), 8.794 (0.40). LC-MS (方法 A); R_t = 1.01 min, m/z = 406 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)

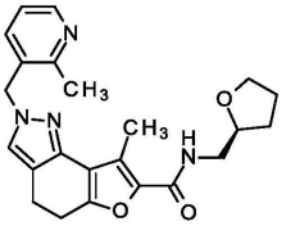
[2241]

68	 *N*-[(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.821 (0.79), 0.832 (2.61), 0.838 (2.57), 0.845 (2.43), 0.848 (1.46), 0.851 (2.60), 0.860 (1.14), 0.994 (1.01), 1.003 (2.44), 1.010 (2.39), 1.015 (1.22), 1.021 (1.14), 1.024 (2.60), 1.031 (2.19), 1.042 (0.83), 2.081 (0.75), 2.090 (0.79), 2.094 (0.46), 2.102 (1.45), 2.111 (0.47), 2.115 (0.73), 2.123 (0.70), 2.457 (16.00), 2.461 (15.48), 2.518 (2.15), 2.523 (1.48), 2.886 (2.93), 2.892 (9.21), 2.898 (3.18), 4.342 (3.08), 4.357 (3.06), 5.328 (5.84), 6.089 (6.20), 6.789 (1.58), 6.808 (1.64), 7.154 (1.61), 7.173 (1.74), 7.625 (5.95), 7.644 (2.99), 7.663 (1.47), 8.635 (0.69), 8.651 (1.55), 8.666 (0.68). LC-MS (方法 A); R_t = 1.14 min, m/z = 444 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)
69	 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-*N*-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.658 (2.40), 1.666 (4.40), 1.675 (2.40), 2.327 (0.44), 2.444 (16.00), 2.461 (14.79), 2.534 (1.82), 2.669 (0.42), 2.879 (2.78), 2.886 (7.65), 2.894 (2.95), 3.276 (0.85), 3.292 (1.94), 3.308 (2.16), 5.323 (5.73), 6.788 (1.55), 6.807 (1.61), 7.152 (1.57), 7.171 (1.69), 7.618 (4.22), 7.623 (1.67), 7.642 (2.56), 7.662 (1.23), 7.937 (0.65), 7.951 (1.35), 7.966 (0.63). LC-MS (方法 A); R_t = 1.09 min, m/z = 420 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)

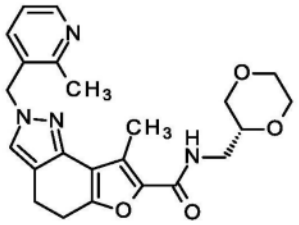
[2242]

70	 *N*-[(2R/S)-2,3-二氢[1,4]二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.63), 0.948 (0.63), 2.461 (16.00), 2.518 (2.05), 2.523 (1.29), 2.890 (1.56), 2.900 (2.97), 2.904 (3.06), 2.914 (1.80), 3.451 (0.42), 3.466 (0.66), 3.537 (0.67), 3.553 (0.43), 4.130 (0.58), 4.148 (0.70), 4.160 (0.67), 4.177 (0.79), 4.355 (0.46), 4.361 (0.57), 4.372 (0.46), 4.377 (0.48), 4.438 (0.85), 4.443 (0.79), 4.467 (0.76), 4.472 (0.63), 5.329 (3.70), 6.792 (1.03), 6.811 (1.06), 6.932 (1.23), 6.944 (1.20), 6.952 (1.27), 6.964 (1.30), 7.154 (1.06), 7.173 (1.15), 7.302 (1.35), 7.306 (1.30), 7.322 (1.29), 7.325 (1.11), 7.627 (3.33), 7.645 (1.81), 7.664 (0.88), 7.736 (1.32), 7.740 (1.36), 7.747 (1.23), 7.752 (1.21), 8.367 (0.43), 8.382 (0.90), 8.397 (0.42). LC-MS (方法 A); R_t = 1.04 min, m/z = 472 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)
71	 8-甲基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.455 (13.22), 2.463 (12.30), 2.520 (0.63), 2.525 (0.44), 2.883 (9.07), 3.771 (16.00), 3.783 (0.51), 4.315 (2.58), 4.330 (2.58), 5.327 (4.96), 6.100 (2.71), 6.105 (2.82), 6.788 (1.34), 6.807 (1.38), 7.153 (1.36), 7.172 (1.47), 7.555 (2.34), 7.560 (2.37), 7.621 (4.20), 7.624 (1.84), 7.643 (2.46), 7.663 (1.21), 8.372 (0.59), 8.387 (1.27), 8.401 (0.57). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 417 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)
72	 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-*N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.454 (16.00), 2.464 (15.03), 2.520 (0.98), 2.525 (0.68), 2.757 (0.42), 2.895 (2.63), 2.904 (6.83), 2.913 (3.03), 4.483 (3.60), 4.498 (3.52), 5.332 (6.14), 6.797 (1.64), 6.817 (1.70), 7.142 (4.59), 7.144 (4.93), 7.155 (1.73), 7.174 (1.82), 7.631 (5.15), 7.647 (3.07), 7.666 (1.51), 8.032 (5.23), 8.034 (4.97), 8.721 (0.74), 8.736 (1.62), 8.751 (0.72). LC-MS (方法 A); R_t = 0.95 min, m/z = 404 $[M+H]^+$.	中间体 13; GP G (条件 A 与 HATU)

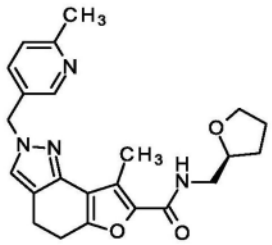
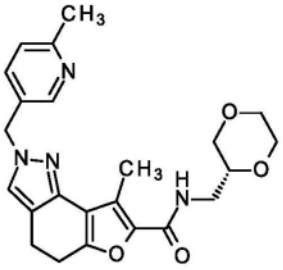
[2243]

73	 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.45), 1.565 (0.44), 1.569 (0.64), 1.575 (0.59), 1.582 (0.55), 1.592 (0.54), 1.778 (0.53), 1.783 (0.50), 1.795 (0.78), 1.799 (0.76), 1.814 (0.87), 1.829 (0.64), 1.839 (0.56), 1.846 (0.61), 1.852 (0.71), 1.861 (0.63), 1.869 (0.44), 1.872 (0.48), 1.878 (0.40), 2.447 (16.00), 2.516 (3.10), 2.520 (2.64), 2.523 (2.11), 2.545 (14.47), 2.640 (0.70), 2.855 (0.56), 2.871 (2.48), 2.880 (3.75), 2.886 (4.01), 2.895 (3.17), 2.910 (0.61), 3.216 (1.07), 3.222 (1.06), 3.228 (1.94), 3.234 (1.83), 3.240 (1.07), 3.246 (1.09), 3.589 (0.49), 3.604 (1.05), 3.618 (1.21), 3.632 (0.68), 3.738 (0.62), 3.752 (1.07), 3.764 (1.01), 3.780 (0.65), 3.931 (1.00), 3.944 (1.49), 3.956 (0.97), 5.344 (6.08), 7.179 (0.82), 7.189 (0.84), 7.195 (1.46), 7.204 (1.53), 7.232 (1.59), 7.235 (1.70), 7.247 (0.92), 7.251 (0.85), 7.569 (4.61), 7.970 (0.70), 7.982 (1.47), 7.995 (0.70), 8.350 (1.35), 8.353 (1.41), 8.359 (1.39), 8.362 (1.34). LC-MS (方法 A); R_t = 0.97 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 14-1; GP G (条件 A 与 HATU)

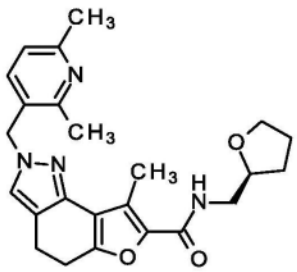
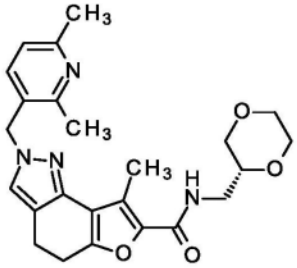
[2244]

74	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.448 (16.00), 2.516 (2.61), 2.520 (2.32), 2.523 (1.83), 2.545 (15.44), 2.756 (0.61), 2.856 (0.63), 2.871 (2.55), 2.881 (3.74), 2.887 (4.03), 2.897 (3.26), 2.912 (0.66), 3.166 (0.73), 3.181 (0.92), 3.187 (1.38), 3.193 (1.51), 3.205 (2.18), 3.209 (1.57), 3.221 (0.76), 3.229 (1.69), 3.233 (1.45), 3.245 (0.91), 3.260 (0.70), 3.421 (0.42), 3.426 (0.53), 3.443 (1.13), 3.448 (1.19), 3.465 (0.95), 3.470 (0.85), 3.517 (0.78), 3.522 (0.90), 3.539 (1.11), 3.545 (1.12), 3.561 (0.56), 3.567 (0.71), 3.609 (1.65), 3.622 (0.66), 3.630 (1.48), 3.634 (1.32), 3.685 (1.19), 3.690 (1.07), 3.708 (1.22), 3.713 (1.94), 3.738 (0.86), 5.344 (6.31), 7.179 (0.87), 7.189 (0.89), 7.194 (1.54), 7.204 (1.61), 7.231 (1.69), 7.235 (1.76), 7.247 (0.95), 7.250 (0.89), 7.570 (4.92), 8.050 (0.76), 8.062 (1.61), 8.074 (0.74), 8.350 (1.45), 8.353 (1.47), 8.359 (1.45), 8.362 (1.36). LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 423 $[M+H]^+$.	中间体 14-1; GP G (条件 A 与 HATU)

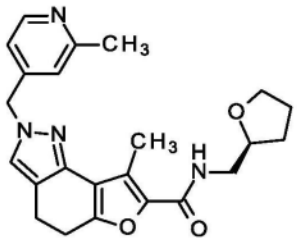
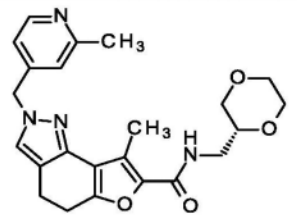
[2245]

75	 8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.549 (0.49), 1.566 (0.69), 1.574 (0.51), 1.582 (0.59), 1.589 (0.43), 1.774 (0.55), 1.779 (0.70), 1.794 (1.25), 1.813 (1.39), 1.830 (1.34), 1.841 (0.76), 1.851 (0.60), 1.858 (0.85), 1.872 (0.59), 1.879 (0.42), 2.433 (13.98), 2.456 (16.00), 2.520 (3.90), 2.525 (2.46), 2.830 (0.41), 2.849 (2.59), 2.860 (4.40), 2.865 (4.69), 2.877 (3.24), 2.894 (0.46), 3.210 (1.11), 3.215 (1.10), 3.225 (2.09), 3.231 (1.99), 3.240 (1.13), 3.246 (1.14), 3.581 (0.45), 3.598 (0.95), 3.601 (0.95), 3.618 (1.29), 3.636 (0.68), 3.731 (0.63), 3.748 (1.18), 3.764 (0.96), 3.766 (0.97), 3.784 (0.64), 3.925 (1.00), 3.942 (1.52), 3.957 (0.93), 5.273 (6.06), 7.216 (2.01), 7.236 (2.24), 7.543 (1.49), 7.549 (1.49), 7.563 (1.29), 7.569 (1.32), 7.606 (4.89), 7.965 (0.73), 7.980 (1.52), 7.995 (0.70), 8.396 (2.09), 8.401 (2.08). LC-MS (方法 A); R_t = 1.14 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 15-1 + 15-2; GP G (条件 A 与 HATU)
76	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (0.41), 0.951 (0.41), 2.433 (14.10), 2.457 (16.00), 2.520 (2.84), 2.525 (1.89), 2.758 (0.65), 2.831 (0.44), 2.851 (2.62), 2.861 (4.30), 2.866 (4.57), 2.878 (3.32), 2.896 (0.51), 3.159 (0.61), 3.179 (1.76), 3.193 (1.50), 3.203 (1.69), 3.208 (2.23), 3.213 (0.98), 3.232 (1.93), 3.244 (0.92), 3.263 (0.61), 3.419 (0.50), 3.440 (1.10), 3.446 (1.18), 3.467 (0.98), 3.474 (0.94), 3.510 (0.83), 3.515 (0.90), 3.538 (1.12), 3.544 (1.17), 3.565 (0.46), 3.571 (0.73), 3.605 (1.80), 3.611 (1.50), 3.621 (0.66), 3.629 (1.35), 3.635 (1.45), 3.681 (1.26), 3.687 (1.05), 3.710 (2.19), 3.716 (1.92), 3.740 (0.92), 5.273 (6.01), 7.215 (2.01), 7.236 (2.28), 7.543 (1.50), 7.549 (1.51), 7.563 (1.34), 7.569 (1.35), 7.607 (5.08), 8.042 (0.74), 8.057 (1.56), 8.072 (0.71), 8.396 (2.09), 8.401 (2.06). LC-MS (方法 A); R_t = 1.06 min, m/z = 423 $[M+H]^+$.	中间体 15-1 + 15-2; GP G (条件 A 与 HATU)

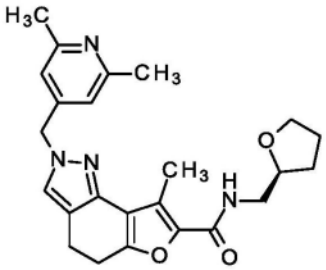
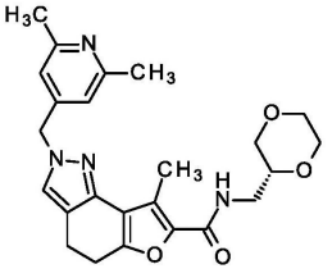
[2246]

77	 2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (0.47), 0.951 (0.46), 1.551 (0.52), 1.567 (0.72), 1.575 (0.54), 1.583 (0.62), 1.591 (0.46), 1.778 (1.26), 1.796 (1.31), 1.813 (1.44), 1.831 (1.37), 1.841 (0.78), 1.851 (0.63), 1.858 (0.89), 1.874 (0.60), 2.334 (0.75), 2.338 (0.46), 2.390 (13.42), 2.423 (0.76), 2.447 (16.00), 2.520 (3.99), 2.525 (2.47), 2.676 (0.71), 2.837 (0.53), 2.857 (2.69), 2.868 (4.27), 2.874 (4.52), 2.886 (3.28), 2.904 (0.53), 3.212 (1.18), 3.217 (1.17), 3.227 (2.20), 3.232 (2.10), 3.242 (1.20), 3.248 (1.20), 3.583 (0.46), 3.599 (0.99), 3.602 (1.00), 3.619 (1.32), 3.637 (0.69), 3.733 (0.63), 3.750 (1.21), 3.765 (0.99), 3.767 (1.00), 3.785 (0.63), 3.927 (1.04), 3.943 (1.54), 3.959 (0.95), 5.284 (6.01), 7.032 (1.85), 7.051 (2.30), 7.199 (2.63), 7.218 (2.06), 7.526 (5.01), 7.967 (0.78), 7.982 (1.59), 7.997 (0.75). LC-MS (方法 A); R_t = 1.21 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.	中间体 16-1 + 16-2; GP G (条件 A 与 HATU)
78	 2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.334 (1.11), 2.390 (14.00), 2.448 (16.00), 2.520 (6.19), 2.525 (3.81), 2.545 (0.60), 2.676 (1.08), 2.838 (0.60), 2.858 (2.77), 2.869 (4.25), 2.876 (4.53), 2.887 (3.37), 2.906 (0.59), 3.160 (0.63), 3.180 (1.85), 3.194 (1.57), 3.205 (1.77), 3.209 (2.29), 3.233 (2.13), 3.246 (0.97), 3.264 (0.65), 3.310 (0.62), 3.414 (0.42), 3.420 (0.52), 3.441 (1.14), 3.447 (1.23), 3.469 (0.99), 3.474 (0.98), 3.511 (0.84), 3.517 (0.90), 3.539 (1.18), 3.545 (1.22), 3.566 (0.47), 3.572 (0.76), 3.591 (0.40), 3.607 (1.90), 3.612 (1.64), 3.621 (0.71), 3.630 (1.46), 3.636 (1.54), 3.681 (1.33), 3.688 (1.11), 3.710 (2.33), 3.716 (2.12), 3.741 (0.97), 5.284 (6.21), 7.032 (1.93), 7.051 (2.39), 7.199 (2.70), 7.218 (2.15), 7.527 (5.15), 8.046 (0.80), 8.061 (1.70), 8.076 (0.78). LC-MS (方法 A); R_t = 1.12 min, m/z = 437 $[M+H]^+$.	中间体 16-1 + 16-2; GP G (条件 A 与 HATU)

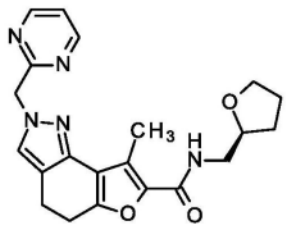
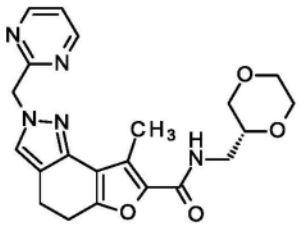
[2247]

79	 8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.863 (0.42), 1.549 (0.48), 1.566 (0.67), 1.574 (0.48), 1.582 (0.57), 1.774 (0.54), 1.779 (0.70), 1.795 (1.25), 1.813 (1.34), 1.831 (1.21), 1.841 (0.70), 1.851 (0.57), 1.858 (0.80), 1.873 (0.54), 2.337 (0.42), 2.430 (14.56), 2.447 (16.00), 2.518 (5.59), 2.523 (3.77), 2.674 (0.96), 2.679 (0.42), 2.881 (2.49), 2.892 (6.10), 2.902 (3.00), 3.212 (1.09), 3.217 (1.02), 3.228 (2.01), 3.232 (1.92), 3.243 (1.05), 3.248 (1.09), 3.582 (0.48), 3.598 (0.93), 3.602 (0.93), 3.619 (1.21), 3.637 (0.64), 3.732 (0.64), 3.749 (1.09), 3.764 (0.89), 3.767 (0.93), 3.784 (0.64), 3.927 (0.93), 3.943 (1.41), 3.958 (0.86), 5.302 (5.46), 6.929 (1.21), 6.941 (1.21), 7.052 (2.33), 7.634 (4.66), 7.970 (0.64), 7.986 (1.37), 8.001 (0.64), 8.375 (2.04), 8.388 (1.98). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.	中间体 17-2; GP G (条件 A 与 HATU)
80	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (1.10), 0.948 (1.16), 2.336 (1.10), 2.430 (15.02), 2.447 (16.00), 2.518 (14.21), 2.523 (9.82), 2.678 (1.10), 2.882 (2.43), 2.893 (5.78), 2.903 (3.06), 3.161 (0.58), 3.180 (1.85), 3.194 (1.39), 3.204 (1.56), 3.209 (1.91), 3.215 (0.87), 3.232 (2.14), 3.245 (0.87), 3.264 (0.58), 3.280 (0.40), 3.419 (0.52), 3.440 (1.04), 3.446 (1.10), 3.467 (0.92), 3.473 (0.87), 3.510 (0.75), 3.516 (0.87), 3.538 (1.04), 3.544 (1.10), 3.565 (0.40), 3.571 (0.69), 3.606 (1.62), 3.621 (0.58), 3.630 (1.27), 3.636 (1.33), 3.680 (1.10), 3.687 (0.92), 3.710 (1.96), 3.715 (1.79), 3.741 (0.87), 5.302 (5.49), 6.928 (1.21), 6.941 (1.21), 7.051 (2.37), 7.635 (4.91), 8.050 (0.69), 8.066 (1.44), 8.081 (0.64), 8.375 (2.14), 8.388 (2.08), 8.550 (0.52). LC-MS (方法 A); R_t = 0.87 min, m/z = 423 $[M+H]^+$.	中间体 17-2; GP G (条件 A 与 HATU)

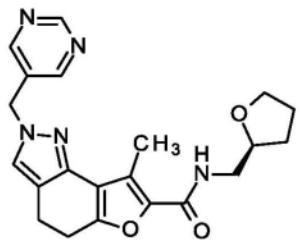
[2248]

81	 2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.55), 1.569 (0.78), 1.576 (0.58), 1.585 (0.65), 1.598 (0.48), 1.776 (0.57), 1.781 (0.77), 1.797 (1.32), 1.814 (1.48), 1.832 (1.42), 1.843 (0.82), 1.853 (0.65), 1.861 (0.90), 1.875 (0.61), 1.882 (0.46), 2.168 (0.42), 2.221 (13.16), 2.389 (0.54), 2.414 (15.51), 2.453 (16.00), 2.520 (3.79), 2.524 (2.35), 2.880 (3.01), 2.890 (7.62), 2.899 (3.44), 3.215 (1.26), 3.220 (1.20), 3.230 (2.24), 3.235 (2.16), 3.245 (1.20), 3.250 (1.24), 3.584 (0.47), 3.600 (1.01), 3.603 (1.02), 3.621 (1.33), 3.638 (0.69), 3.734 (0.67), 3.751 (1.23), 3.766 (1.02), 3.769 (1.02), 3.787 (0.63), 3.929 (1.05), 3.945 (1.56), 3.961 (0.97), 5.274 (6.86), 6.704 (2.85), 7.002 (2.87), 7.595 (5.09), 7.968 (0.77), 7.983 (1.59), 7.997 (0.74). LC-MS (方法 A); R_t = 1.28 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.	中间体 18-1 + 18-2; GP G (条件 A 与 HATU)
82	 2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基]-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.221 (13.56), 2.414 (15.49), 2.453 (16.00), 2.520 (4.13), 2.524 (2.58), 2.881 (3.06), 2.891 (7.44), 2.901 (3.45), 3.163 (0.61), 3.182 (1.98), 3.198 (1.57), 3.206 (1.72), 3.211 (2.13), 3.234 (2.35), 3.248 (0.99), 3.267 (0.62), 3.416 (0.42), 3.421 (0.52), 3.442 (1.14), 3.448 (1.21), 3.469 (0.99), 3.475 (0.96), 3.512 (0.84), 3.518 (0.91), 3.541 (1.16), 3.546 (1.23), 3.567 (0.48), 3.573 (0.76), 3.593 (0.44), 3.608 (1.87), 3.624 (0.75), 3.633 (1.61), 3.638 (1.47), 3.684 (1.34), 3.690 (1.12), 3.712 (2.37), 3.718 (2.08), 3.742 (1.00), 5.275 (6.96), 6.703 (2.98), 7.003 (3.00), 7.596 (5.07), 8.048 (0.79), 8.063 (1.68), 8.078 (0.79). LC-MS (方法 A); R_t = 1.22 min, m/z = 437 $[M+H]^+$.	中间体 18-1 + 18-2; GP G (条件 A 与 HATU)

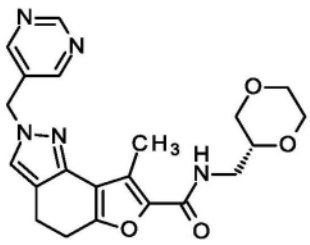
[2249]

83	 8-甲基-2-(嘧啶-2-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.548 (0.47), 1.564 (0.68), 1.572 (0.51), 1.580 (0.58), 1.588 (0.41), 1.772 (0.54), 1.778 (0.72), 1.793 (1.24), 1.811 (1.38), 1.829 (1.34), 1.840 (0.74), 1.850 (0.60), 1.857 (0.82), 1.872 (0.56), 1.879 (0.41), 2.414 (16.00), 2.467 (1.30), 2.518 (4.59), 2.523 (3.09), 2.895 (11.10), 3.208 (1.11), 3.213 (1.11), 3.223 (2.08), 3.228 (2.00), 3.238 (1.15), 3.243 (1.15), 3.580 (0.45), 3.597 (0.93), 3.600 (0.95), 3.617 (1.28), 3.635 (0.68), 3.730 (0.64), 3.747 (1.15), 3.763 (0.97), 3.765 (0.97), 3.783 (0.64), 3.924 (0.99), 3.941 (1.50), 3.956 (0.93), 5.496 (7.08), 7.433 (1.67), 7.445 (3.32), 7.458 (1.71), 7.610 (5.07), 7.961 (0.72), 7.976 (1.46), 7.992 (0.70), 8.786 (8.57), 8.798 (8.36). LC-MS (方法 A); R_t = 0.88 min, m/z = 394 $[M+H]^+$.	中间体 19; GP G (条件 A 与 HATU)
84	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(嘧啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.336 (0.49), 2.414 (16.00), 2.518 (5.91), 2.523 (4.08), 2.679 (0.51), 2.716 (0.54), 2.897 (10.22), 2.902 (3.47), 3.157 (0.57), 3.178 (1.62), 3.191 (1.44), 3.202 (1.59), 3.206 (2.13), 3.226 (1.44), 3.231 (1.64), 3.242 (0.92), 3.260 (0.57), 3.412 (0.44), 3.418 (0.51), 3.439 (1.05), 3.445 (1.13), 3.466 (0.92), 3.472 (0.87), 3.509 (0.80), 3.514 (0.90), 3.537 (1.08), 3.543 (1.10), 3.564 (0.49), 3.570 (0.72), 3.604 (1.67), 3.610 (1.31), 3.619 (0.67), 3.628 (1.31), 3.634 (1.34), 3.680 (1.18), 3.687 (1.00), 3.710 (2.03), 3.715 (1.75), 3.739 (0.87), 5.496 (6.73), 7.433 (1.62), 7.445 (3.31), 7.458 (1.62), 7.611 (5.09), 8.040 (0.67), 8.055 (1.44), 8.070 (0.67), 8.786 (8.68), 8.798 (7.76). LC-MS (方法 A); R_t = 0.79 min, m/z = 410 $[M+H]^+$.	中间体 19; GP G (条件 A 与 HATU)

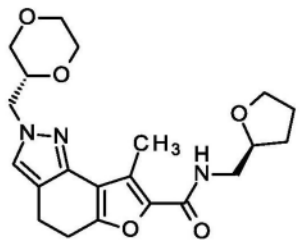
[2250]

85	 8-甲基-2-(嘧啶-5-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (0.59), 0.946 (0.59), 1.548 (0.47), 1.560 (0.68), 1.565 (0.80), 1.571 (0.74), 1.577 (0.65), 1.583 (0.59), 1.587 (0.56), 1.762 (0.44), 1.774 (0.77), 1.779 (0.71), 1.791 (1.09), 1.794 (0.98), 1.805 (1.04), 1.809 (1.15), 1.826 (0.86), 1.834 (0.77), 1.839 (0.71), 1.842 (0.95), 1.848 (1.06), 1.857 (0.95), 1.865 (0.59), 1.870 (0.71), 1.874 (0.62), 1.882 (0.50), 1.887 (0.47), 2.074 (0.44), 2.368 (0.56), 2.452 (16.00), 2.514 (4.82), 2.518 (4.91), 2.522 (4.14), 2.529 (7.04), 2.627 (0.59), 2.785 (1.09), 2.801 (0.77), 2.847 (0.47), 2.862 (2.78), 2.871 (3.90), 2.876 (4.67), 2.885 (3.52), 2.899 (0.71), 3.210 (1.04), 3.217 (1.33), 3.222 (2.22), 3.229 (2.34), 3.234 (1.72), 3.241 (1.33), 3.585 (0.65), 3.600 (1.42), 3.614 (1.66), 3.628 (1.01), 3.734 (0.86), 3.747 (1.39), 3.759 (1.36), 3.761 (1.21), 3.776 (0.89), 3.926 (1.06), 3.939 (1.51), 3.951 (0.98), 5.377 (6.12), 5.606 (2.54), 7.439 (2.78), 7.680 (4.55), 7.972 (0.71), 7.984 (1.36), 7.996 (0.62), 8.139 (0.56), 8.543 (4.50), 8.741 (9.97), 9.104 (1.95), 9.128 (4.26). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 394 $[M+H]^+$.	中间体 20; GP G (条件 A 与 HATU)

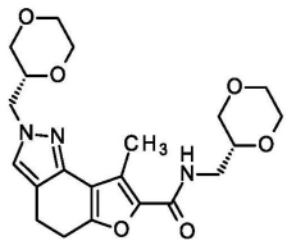
[2251]

86	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(嘧啶-5-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (1.40), 0.947 (1.27), 2.368 (0.80), 2.452 (16.00), 2.514 (7.15), 2.518 (7.24), 2.522 (5.97), 2.530 (3.22), 2.642 (0.85), 2.786 (0.47), 2.847 (0.51), 2.863 (2.50), 2.872 (3.68), 2.878 (4.11), 2.886 (3.22), 2.902 (0.59), 3.161 (0.72), 3.176 (0.80), 3.182 (1.65), 3.188 (1.48), 3.201 (2.16), 3.205 (1.74), 3.216 (0.76), 3.224 (1.82), 3.229 (1.40), 3.241 (0.89), 3.256 (0.72), 3.417 (0.55), 3.422 (0.63), 3.439 (1.23), 3.444 (1.35), 3.461 (1.06), 3.466 (1.02), 3.512 (0.80), 3.517 (0.93), 3.536 (1.19), 3.541 (1.14), 3.557 (0.59), 3.562 (0.72), 3.605 (1.82), 3.618 (0.72), 3.625 (1.44), 3.630 (1.48), 3.680 (1.27), 3.686 (1.10), 3.704 (1.23), 3.709 (1.99), 3.734 (0.93), 5.378 (6.18), 5.605 (1.10), 7.440 (1.19), 7.680 (4.40), 8.051 (0.72), 8.063 (1.44), 8.075 (0.63), 8.542 (1.86), 8.741 (9.99), 9.105 (0.85), 9.128 (4.36). LC-MS (方法 A); R_t = 0.77 min, m/z = 410 $[M+H]^+$.	中间体 20; GP G (条件 A 与 HATU)

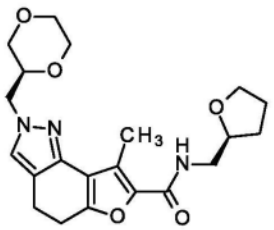
[2252]

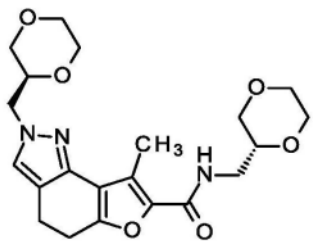
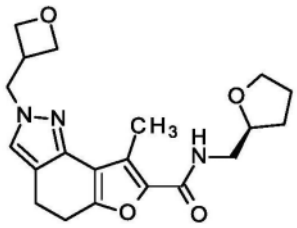
87	 2-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.845 (1.29), 0.863 (3.16), 0.881 (1.88), 1.312 (0.59), 1.331 (0.70), 1.352 (0.82), 1.375 (0.53), 1.395 (0.47), 1.481 (0.47), 1.513 (0.53), 1.534 (0.53), 1.553 (0.82), 1.562 (0.53), 1.570 (0.88), 1.577 (0.64), 1.585 (0.70), 1.599 (0.59), 1.615 (0.47), 1.761 (0.47), 1.782 (0.94), 1.797 (1.35), 1.815 (1.41), 1.833 (1.29), 1.844 (0.76), 1.858 (0.70), 1.862 (0.76), 1.876 (0.53), 2.318 (0.76), 2.470 (16.00), 2.518 (9.67), 2.523 (6.86), 2.633 (1.00), 2.660 (0.76), 2.740 (0.47), 2.758 (0.53), 2.762 (0.47), 2.829 (0.70), 2.848 (2.29), 2.860 (2.93), 2.869 (3.05), 2.882 (2.81), 2.900 (0.64), 3.214 (1.00), 3.219 (1.00), 3.230 (1.99), 3.234 (2.81), 3.245 (1.17), 3.250 (1.17), 3.259 (1.35), 3.263 (1.41), 3.287 (1.58), 3.419 (0.47), 3.440 (0.94), 3.446 (1.00), 3.467 (0.88), 3.473 (0.76), 3.510 (0.70), 3.516 (0.82), 3.539 (0.94), 3.545 (0.94), 3.565 (0.59), 3.572 (0.59), 3.584 (0.70), 3.603 (1.35), 3.620 (2.17), 3.639 (1.11), 3.719 (2.05), 3.734 (0.88), 3.748 (2.23), 3.751 (2.11), 3.766 (1.00), 3.769 (1.05), 3.772 (0.88), 3.787 (0.64), 3.817 (0.41), 3.824 (0.53), 3.829 (0.53), 3.835 (0.47), 3.841 (0.64), 3.929 (0.94), 3.945 (1.41), 3.961 (0.82), 4.036 (0.47), 4.072 (1.70), 4.084 (1.88), 4.088 (1.82), 4.097 (1.58), 7.348 (0.47), 7.461 (4.51), 7.966 (0.64), 7.981 (1.35), 7.996 (0.64), 8.548 (0.59). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 21; GP G (条件 A 与 HATU)

[2253]

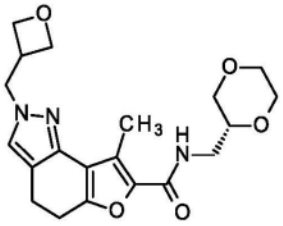
88	 *N*,2-双[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.74), 0.948 (0.72), 2.470 (16.00), 2.518 (4.16), 2.523 (2.85), 2.831 (0.61), 2.849 (2.29), 2.862 (3.03), 2.871 (3.22), 2.884 (3.03), 2.902 (0.67), 3.164 (0.57), 3.183 (1.87), 3.197 (1.44), 3.207 (1.57), 3.211 (2.00), 3.235 (2.76), 3.247 (0.94), 3.259 (1.42), 3.263 (1.50), 3.282 (0.43), 3.287 (1.39), 3.415 (0.59), 3.422 (0.65), 3.442 (1.63), 3.448 (1.59), 3.469 (1.41), 3.474 (1.31), 3.512 (1.24), 3.516 (1.24), 3.540 (1.78), 3.545 (1.96), 3.566 (0.76), 3.573 (1.11), 3.610 (1.91), 3.615 (2.05), 3.633 (1.46), 3.639 (1.78), 3.654 (0.43), 3.685 (1.22), 3.691 (1.04), 3.714 (3.11), 3.719 (3.61), 3.747 (2.18), 3.753 (1.18), 3.818 (0.44), 3.824 (0.55), 3.829 (0.57), 3.834 (0.52), 3.841 (0.67), 3.848 (0.48), 4.072 (1.79), 4.085 (2.05), 4.089 (2.02), 4.097 (1.72), 7.462 (4.83), 8.045 (0.70), 8.059 (1.50), 8.074 (0.68). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 418 $[M+H]^+$.	中间体 21; GP G (条件 A 与 HATU)

[2254]

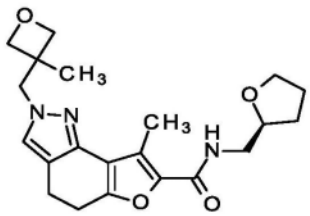
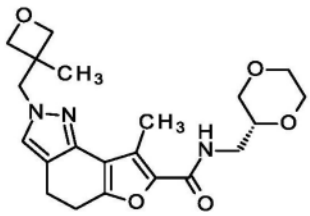
89	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.46), 1.569 (0.67), 1.577 (0.48), 1.585 (0.56), 1.598 (0.41), 1.775 (0.51), 1.782 (0.67), 1.797 (1.16), 1.815 (1.30), 1.832 (1.24), 1.844 (0.68), 1.853 (0.55), 1.858 (0.66), 1.862 (0.78), 1.876 (0.52), 1.879 (0.51), 2.075 (2.92), 2.470 (16.00), 2.518 (3.51), 2.523 (2.43), 2.633 (0.48), 2.829 (0.63), 2.846 (2.29), 2.860 (3.13), 2.869 (3.30), 2.882 (3.02), 2.900 (0.68), 3.214 (1.01), 3.220 (1.01), 3.230 (2.02), 3.235 (2.83), 3.245 (1.15), 3.250 (1.15), 3.259 (1.45), 3.263 (1.37), 3.288 (1.38), 3.419 (0.44), 3.440 (0.93), 3.446 (1.04), 3.468 (0.87), 3.473 (0.81), 3.510 (0.72), 3.516 (0.85), 3.539 (1.00), 3.545 (1.00), 3.565 (0.44), 3.572 (0.61), 3.584 (0.45), 3.600 (0.91), 3.603 (0.96), 3.620 (2.01), 3.639 (1.13), 3.644 (0.83), 3.719 (1.88), 3.725 (1.28), 3.734 (0.74), 3.748 (2.29), 3.751 (2.10), 3.754 (1.77), 3.766 (0.97), 3.769 (0.97), 3.771 (0.78), 3.787 (0.63), 3.817 (0.42), 3.824 (0.53), 3.829 (0.55), 3.834 (0.49), 3.841 (0.67), 3.848 (0.46), 3.929 (0.96), 3.946 (1.43), 3.961 (0.89), 4.072 (1.77), 4.084 (2.02), 4.088 (1.98), 4.097 (1.68), 7.461 (4.72), 7.964 (0.66), 7.979 (1.39), 7.995 (0.64). LC-MS (方法 A); R_t = 0.95 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 22; GP G (条件 A 与 HATU)

	90	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.318 (0.63), 2.470 (16.00), 2.518 (7.91), 2.523 (5.63), 2.679 (0.67), 2.831 (0.56), 2.849 (2.25), 2.861 (2.99), 2.871 (3.16), 2.884 (2.92), 2.902 (0.63), 3.162 (0.56), 3.182 (1.65), 3.197 (1.34), 3.207 (1.51), 3.211 (2.04), 3.218 (0.81), 3.235 (2.99), 3.249 (0.88), 3.259 (1.41), 3.263 (1.37), 3.287 (1.37), 3.415 (0.56), 3.421 (0.60), 3.442 (1.58), 3.448 (1.55), 3.469 (1.37), 3.475 (1.27), 3.512 (1.13), 3.516 (1.13), 3.518 (1.09), 3.540 (1.65), 3.545 (1.83), 3.567 (0.70), 3.573 (0.98), 3.610 (1.83), 3.616 (1.90), 3.633 (1.41), 3.639 (1.69), 3.685 (1.16), 3.691 (0.95), 3.714 (2.92), 3.719 (3.45), 3.747 (2.04), 3.817 (0.42), 3.824 (0.53), 3.829 (0.56), 3.835 (0.49), 3.841 (0.67), 4.072 (1.76), 4.085 (2.00), 4.089 (1.90), 4.097 (1.65), 7.462 (4.64), 8.044 (0.67), 8.059 (1.41), 8.074 (0.67). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 418 $[M+H]^+$.	中间体 22; GP G (条件 A 与 HATU)
[2255]	91	 8-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.550 (0.48), 1.567 (0.65), 1.574 (0.48), 1.583 (0.58), 1.595 (0.41), 1.780 (0.69), 1.795 (1.16), 1.814 (1.34), 1.831 (1.27), 1.842 (0.72), 1.852 (0.62), 1.859 (0.79), 1.874 (0.55), 2.074 (4.15), 2.459 (16.00), 2.518 (7.40), 2.523 (4.97), 2.586 (0.51), 2.821 (0.69), 2.839 (2.50), 2.852 (3.32), 2.861 (3.53), 2.874 (3.12), 2.892 (0.72), 3.210 (1.10), 3.216 (1.06), 3.226 (2.09), 3.231 (1.95), 3.241 (1.16), 3.246 (1.16), 3.357 (0.79), 3.376 (0.96), 3.395 (0.65), 3.582 (0.45), 3.598 (0.93), 3.601 (0.93), 3.619 (1.23), 3.636 (0.69), 3.732 (0.62), 3.749 (1.10), 3.764 (0.93), 3.766 (0.93), 3.785 (0.58), 3.926 (0.93), 3.943 (1.44), 3.958 (0.86), 4.342 (3.84), 4.360 (3.73), 4.402 (2.57), 4.418 (5.31), 4.433 (2.78), 4.620 (3.19), 4.635 (3.29), 4.639 (3.56), 4.655 (2.67), 7.530 (4.45), 7.960 (0.65), 7.974 (1.37), 7.990 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 372 $[M+H]^+$.	中间体 23; GP G (条件 A 与 HATU)

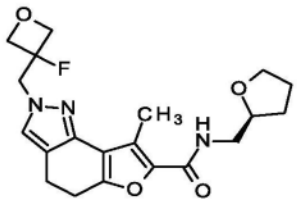
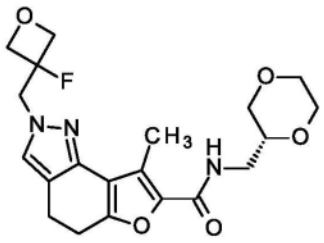
[2256]

92	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.46), 0.949 (0.46), 2.459 (16.00), 2.518 (4.36), 2.523 (3.04), 2.771 (0.42), 2.822 (0.61), 2.839 (2.33), 2.841 (2.34), 2.853 (3.10), 2.862 (3.38), 2.876 (3.08), 2.893 (0.72), 3.159 (0.59), 3.180 (1.55), 3.193 (1.44), 3.204 (1.64), 3.209 (2.10), 3.213 (0.92), 3.229 (1.51), 3.233 (1.75), 3.245 (0.92), 3.263 (0.61), 3.357 (0.74), 3.361 (0.63), 3.376 (0.98), 3.391 (0.59), 3.395 (0.65), 3.413 (0.61), 3.420 (0.52), 3.440 (1.07), 3.447 (1.16), 3.468 (0.96), 3.474 (0.90), 3.510 (0.81), 3.516 (0.89), 3.538 (1.11), 3.544 (1.13), 3.565 (0.48), 3.571 (0.76), 3.606 (1.66), 3.611 (1.40), 3.621 (0.65), 3.630 (1.27), 3.636 (1.33), 3.682 (1.18), 3.688 (1.00), 3.711 (2.03), 3.717 (1.73), 3.741 (0.87), 4.343 (3.82), 4.361 (3.75), 4.402 (2.71), 4.418 (5.63), 4.433 (2.95), 4.620 (3.41), 4.635 (3.43), 4.639 (3.86), 4.655 (2.95), 7.530 (4.80), 8.038 (0.66), 8.053 (1.42), 8.068 (0.66). LC-MS (方法 A); R_t = 0.81 min, m/z = 388 $[M+H]^+$.	中间体 23; GP G (条件 A 与 HATU)

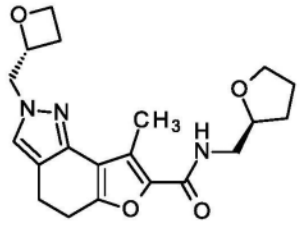
[2257]

93	 8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.165 (12.32), 1.554 (0.41), 1.569 (0.61), 1.576 (0.55), 1.582 (0.49), 1.592 (0.51), 1.778 (0.47), 1.783 (0.47), 1.795 (0.73), 1.798 (0.67), 1.810 (0.69), 1.813 (0.77), 1.826 (0.57), 1.838 (0.51), 1.842 (0.45), 1.846 (0.57), 1.852 (0.65), 1.861 (0.61), 1.874 (0.45), 1.878 (0.41), 2.074 (0.77), 2.368 (0.41), 2.457 (16.00), 2.514 (3.16), 2.518 (3.26), 2.522 (2.65), 2.843 (0.59), 2.858 (2.28), 2.867 (3.18), 2.874 (3.40), 2.884 (3.01), 2.899 (0.65), 3.216 (1.02), 3.221 (1.00), 3.228 (1.87), 3.233 (1.73), 3.240 (1.00), 3.246 (1.04), 3.588 (0.45), 3.604 (0.98), 3.618 (1.12), 3.632 (0.65), 3.737 (0.59), 3.749 (0.88), 3.751 (1.02), 3.763 (1.00), 3.766 (0.83), 3.768 (0.71), 3.780 (0.65), 3.931 (0.96), 3.944 (1.38), 3.956 (0.92), 4.214 (5.05), 4.225 (5.37), 4.259 (6.92), 4.595 (4.36), 4.606 (3.91), 7.527 (4.25), 7.961 (0.63), 7.973 (1.30), 7.985 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.97 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 24; GP G (条件 A 与 HATU)
94	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.165 (12.23), 2.368 (0.41), 2.457 (16.00), 2.514 (3.62), 2.518 (3.68), 2.522 (2.98), 2.627 (0.43), 2.844 (0.58), 2.857 (2.16), 2.859 (2.23), 2.869 (3.02), 2.876 (3.28), 2.886 (2.87), 2.900 (0.66), 3.166 (0.66), 3.181 (0.79), 3.186 (1.24), 3.193 (1.35), 3.205 (1.97), 3.209 (1.41), 3.221 (0.66), 3.229 (1.50), 3.233 (1.33), 3.245 (0.84), 3.260 (0.62), 3.425 (0.47), 3.442 (0.99), 3.447 (1.05), 3.464 (0.84), 3.469 (0.77), 3.517 (0.69), 3.521 (0.77), 3.539 (1.01), 3.544 (1.03), 3.561 (0.49), 3.567 (0.64), 3.609 (1.35), 3.622 (0.56), 3.629 (1.29), 3.634 (1.14), 3.684 (1.03), 3.690 (0.90), 3.708 (1.03), 3.713 (1.67), 3.738 (0.75), 4.213 (5.16), 4.225 (5.33), 4.259 (6.77), 4.594 (4.31), 4.606 (4.09), 7.527 (4.16), 8.041 (0.64), 8.053 (1.37), 8.065 (0.62). LC-MS (方法 A); R_t = 0.89 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 24; GP G (条件 A 与 HATU)

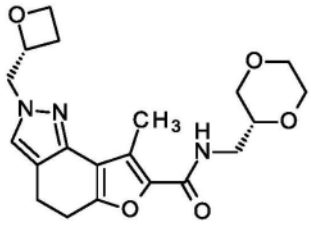
[2258]

95	 2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.46), 1.569 (0.66), 1.576 (0.48), 1.584 (0.55), 1.776 (0.52), 1.781 (0.66), 1.797 (1.17), 1.815 (1.31), 1.832 (1.23), 1.843 (0.69), 1.853 (0.55), 1.858 (0.66), 1.861 (0.77), 1.875 (0.52), 2.074 (5.27), 2.468 (16.00), 2.518 (3.51), 2.523 (2.37), 2.839 (0.52), 2.857 (2.39), 2.858 (2.51), 2.869 (3.77), 2.876 (3.91), 2.888 (3.08), 2.906 (0.52), 3.214 (1.06), 3.219 (1.06), 3.230 (1.99), 3.234 (1.89), 3.245 (1.08), 3.250 (1.11), 3.583 (0.43), 3.599 (0.91), 3.603 (0.88), 3.620 (1.20), 3.638 (0.65), 3.733 (0.60), 3.748 (0.88), 3.751 (1.11), 3.765 (0.91), 3.768 (0.92), 3.786 (0.62), 3.929 (0.94), 3.945 (1.42), 3.961 (0.86), 4.591 (1.31), 4.614 (4.08), 4.642 (1.37), 4.669 (3.22), 4.766 (1.80), 4.788 (1.42), 4.819 (1.77), 4.842 (1.42), 7.525 (3.83), 7.976 (0.66), 7.992 (1.37), 8.006 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 390 $[M+H]^+$.	中间体 25; GP G (条件 A 与 HATU)
96	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(3-氟代氧杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (2.02), 2.468 (16.00), 2.518 (5.30), 2.523 (3.70), 2.839 (0.51), 2.859 (2.32), 2.871 (3.49), 2.878 (3.74), 2.890 (3.01), 2.908 (0.55), 3.162 (0.55), 3.181 (1.81), 3.197 (1.40), 3.206 (1.52), 3.211 (1.97), 3.216 (0.83), 3.234 (1.95), 3.248 (0.85), 3.266 (0.55), 3.421 (0.46), 3.442 (1.01), 3.448 (1.08), 3.469 (0.87), 3.475 (0.85), 3.511 (0.76), 3.517 (0.83), 3.540 (1.03), 3.546 (1.06), 3.566 (0.44), 3.573 (0.69), 3.608 (1.54), 3.624 (0.62), 3.632 (1.33), 3.639 (1.19), 3.684 (1.15), 3.690 (0.94), 3.712 (2.00), 3.719 (1.65), 3.742 (0.83), 4.591 (1.31), 4.615 (3.40), 4.642 (1.38), 4.664 (2.04), 4.669 (3.08), 4.766 (1.77), 4.788 (1.40), 4.818 (1.77), 4.841 (1.45), 7.527 (3.88), 8.055 (0.67), 8.070 (1.40), 8.085 (0.62). LC-MS (方法 A); R_t = 0.87 min, m/z = 406 $[M+H]^+$.	中间体 25; GP G (条件 A 与 HATU)

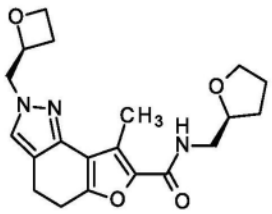
[2259]

97	 8-甲基-2-[(2R)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.554 (0.44), 1.570 (0.62), 1.578 (0.46), 1.586 (0.52), 1.777 (0.49), 1.783 (0.65), 1.798 (1.12), 1.817 (1.24), 1.834 (1.18), 1.846 (0.67), 1.855 (0.55), 1.863 (0.75), 1.877 (0.51), 2.324 (0.73), 2.329 (0.99), 2.334 (0.73), 2.397 (0.43), 2.419 (0.54), 2.425 (0.66), 2.430 (0.49), 2.437 (0.45), 2.442 (0.59), 2.447 (0.73), 2.473 (16.00), 2.520 (3.45), 2.525 (2.20), 2.620 (0.51), 2.634 (0.56), 2.640 (0.55), 2.647 (0.46), 2.655 (0.42), 2.662 (0.77), 2.667 (1.01), 2.671 (1.08), 2.676 (0.78), 2.680 (0.42), 2.859 (2.24), 2.870 (4.52), 2.875 (4.03), 2.885 (2.86), 3.216 (1.06), 3.220 (1.04), 3.231 (1.97), 3.236 (1.90), 3.246 (1.06), 3.251 (1.12), 3.585 (0.42), 3.601 (0.85), 3.605 (0.85), 3.622 (1.15), 3.639 (0.63), 3.735 (0.59), 3.750 (0.84), 3.752 (1.02), 3.767 (0.86), 3.770 (0.86), 3.788 (0.57), 3.930 (0.90), 3.947 (1.37), 3.962 (0.83), 4.241 (0.55), 4.252 (0.60), 4.277 (1.53), 4.288 (1.54), 4.307 (2.04), 4.323 (2.45), 4.330 (0.82), 4.337 (0.88), 4.344 (1.57), 4.359 (1.24), 4.460 (0.64), 4.474 (0.67), 4.478 (0.83), 4.481 (0.89), 4.492 (0.73), 4.495 (0.76), 4.499 (0.72), 4.513 (0.52), 4.955 (0.63), 4.966 (0.61), 4.970 (0.73), 4.974 (0.66), 4.985 (0.58), 7.498 (4.43), 7.967 (0.61), 7.983 (1.26), 7.997 (0.59). LC-MS (方法 A); R_t = 0.91 min, m/z = 372 $[M+H]^+$.	中间体 26; GP G (条件 A 与 HATU)

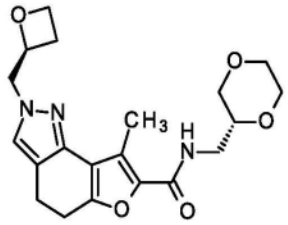
[2260]

98	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2R)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.320 (0.43), 2.324 (0.96), 2.329 (1.33), 2.334 (0.99), 2.338 (0.48), 2.397 (0.47), 2.402 (0.40), 2.407 (0.45), 2.414 (0.40), 2.419 (0.56), 2.425 (0.72), 2.430 (0.52), 2.436 (0.49), 2.442 (0.63), 2.447 (0.78), 2.473 (16.00), 2.520 (7.23), 2.525 (4.50), 2.620 (0.60), 2.634 (0.63), 2.640 (0.61), 2.647 (0.51), 2.655 (0.48), 2.662 (0.91), 2.666 (1.29), 2.671 (1.42), 2.676 (1.05), 2.680 (0.57), 2.841 (0.43), 2.860 (2.36), 2.872 (4.67), 2.876 (3.98), 2.887 (2.95), 2.905 (0.46), 3.165 (0.55), 3.184 (1.80), 3.199 (1.43), 3.208 (1.54), 3.212 (1.86), 3.233 (1.50), 3.236 (1.74), 3.248 (0.91), 3.266 (0.57), 3.416 (0.42), 3.422 (0.50), 3.443 (1.03), 3.450 (1.14), 3.471 (0.92), 3.477 (0.89), 3.514 (0.79), 3.519 (0.87), 3.542 (1.05), 3.548 (1.09), 3.569 (0.45), 3.574 (0.70), 3.610 (1.59), 3.625 (0.66), 3.634 (1.37), 3.639 (1.28), 3.686 (1.15), 3.692 (0.99), 3.715 (1.98), 3.720 (1.67), 3.743 (0.86), 4.241 (0.59), 4.253 (0.65), 4.277 (1.56), 4.288 (1.65), 4.308 (1.83), 4.323 (2.05), 4.328 (1.02), 4.336 (0.96), 4.344 (1.63), 4.359 (1.17), 4.460 (0.67), 4.474 (0.71), 4.477 (0.91), 4.480 (0.95), 4.492 (0.77), 4.495 (0.83), 4.499 (0.80), 4.513 (0.56), 4.955 (0.66), 4.966 (0.66), 4.970 (0.79), 4.974 (0.74), 4.985 (0.64), 4.989 (0.40), 7.499 (4.71), 8.047 (0.64), 8.062 (1.40), 8.077 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.83 min, m/z = 388 $[M+H]^+$.	中间体 26; GP G (条件 A 与 HATU)

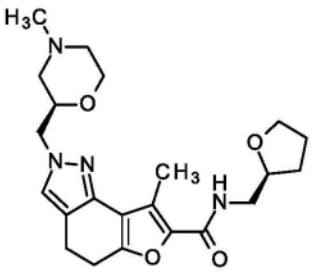
[2261]

99	 8-甲基-2-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.555 (0.43), 1.571 (0.61), 1.579 (0.45), 1.587 (0.55), 1.777 (0.50), 1.783 (0.67), 1.798 (1.12), 1.816 (1.25), 1.834 (1.19), 1.845 (0.66), 1.855 (0.55), 1.863 (0.75), 1.877 (0.51), 2.320 (0.54), 2.398 (0.40), 2.420 (0.53), 2.426 (0.64), 2.431 (0.45), 2.437 (0.40), 2.442 (0.54), 2.447 (0.68), 2.472 (16.00), 2.520 (6.06), 2.525 (3.97), 2.619 (0.49), 2.634 (0.54), 2.640 (0.54), 2.647 (0.42), 2.655 (0.42), 2.662 (0.98), 2.859 (2.22), 2.870 (4.53), 2.875 (4.12), 2.885 (2.91), 3.215 (0.94), 3.222 (0.97), 3.230 (1.76), 3.237 (1.69), 3.245 (0.98), 3.253 (0.99), 3.585 (0.41), 3.601 (0.84), 3.605 (0.83), 3.622 (1.15), 3.640 (0.62), 3.735 (0.58), 3.752 (1.02), 3.768 (0.87), 3.770 (0.87), 3.788 (0.57), 3.930 (0.90), 3.946 (1.33), 3.962 (0.84), 4.241 (0.56), 4.252 (0.60), 4.276 (1.53), 4.288 (1.61), 4.308 (1.92), 4.322 (2.27), 4.329 (0.83), 4.336 (0.90), 4.344 (1.64), 4.359 (1.30), 4.460 (0.65), 4.474 (0.68), 4.477 (0.85), 4.481 (0.90), 4.492 (0.75), 4.495 (0.78), 4.499 (0.73), 4.513 (0.52), 4.955 (0.63), 4.966 (0.61), 4.970 (0.74), 4.974 (0.68), 4.985 (0.58), 7.498 (4.56), 7.966 (0.59), 7.982 (1.27), 7.997 (0.58). LC-MS (方法 A); R_t = 0.91 min, m/z = 372 $[M+H]^+$.	中间体 27; GP G (条件 A 与 HATU)

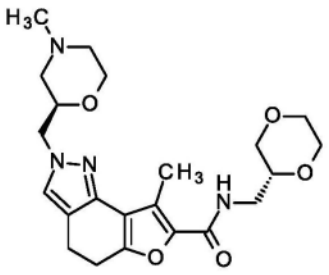
[2262]

100	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.324 (0.84), 2.329 (1.19), 2.334 (0.85), 2.397 (0.42), 2.419 (0.52), 2.425 (0.65), 2.430 (0.48), 2.436 (0.42), 2.442 (0.56), 2.447 (0.70), 2.473 (16.00), 2.520 (4.46), 2.525 (2.91), 2.619 (0.53), 2.634 (0.56), 2.640 (0.56), 2.647 (0.45), 2.655 (0.43), 2.662 (0.82), 2.667 (1.16), 2.671 (1.28), 2.676 (0.91), 2.681 (0.47), 2.859 (2.33), 2.871 (4.57), 2.877 (3.93), 2.887 (2.96), 2.905 (0.42), 3.163 (0.57), 3.184 (1.49), 3.197 (1.36), 3.208 (1.54), 3.213 (1.95), 3.220 (0.76), 3.236 (2.21), 3.251 (0.83), 3.269 (0.58), 3.423 (0.47), 3.444 (0.99), 3.450 (1.08), 3.471 (0.89), 3.477 (0.85), 3.513 (0.75), 3.519 (0.81), 3.541 (1.03), 3.548 (1.07), 3.568 (0.44), 3.574 (0.69), 3.609 (1.57), 3.625 (0.60), 3.633 (1.29), 3.640 (1.24), 3.686 (1.12), 3.692 (0.94), 3.715 (1.95), 3.721 (1.62), 3.744 (0.82), 4.241 (0.58), 4.253 (0.62), 4.277 (1.55), 4.288 (1.63), 4.308 (1.87), 4.323 (2.12), 4.329 (0.93), 4.336 (0.92), 4.344 (1.65), 4.360 (1.24), 4.460 (0.66), 4.474 (0.69), 4.477 (0.87), 4.481 (0.90), 4.492 (0.76), 4.495 (0.79), 4.499 (0.75), 4.513 (0.53), 4.955 (0.65), 4.966 (0.64), 4.970 (0.76), 4.974 (0.69), 4.985 (0.61), 7.499 (4.64), 8.046 (0.64), 8.061 (1.38), 8.075 (0.63). LC-MS (方法 A); R_t = 0.83 min, m/z = 388 $[M+H]^+$.	中间体 27; GP G (条件 A 与 HATU)

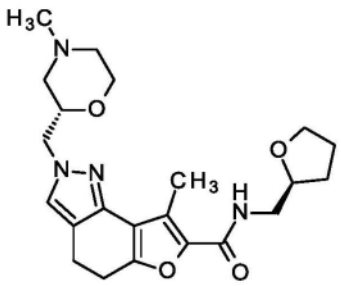
[2263]

101	 8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.504 (0.51), 1.553 (0.44), 1.569 (0.57), 1.577 (0.44), 1.585 (0.51), 1.722 (0.76), 1.749 (1.14), 1.775 (1.14), 1.781 (0.83), 1.797 (1.14), 1.815 (1.27), 1.832 (1.21), 1.844 (0.70), 1.853 (0.57), 1.862 (0.83), 1.876 (0.51), 1.936 (0.44), 1.957 (0.83), 1.964 (0.83), 1.985 (0.57), 1.992 (0.57), 2.156 (11.37), 2.170 (1.02), 2.318 (1.14), 2.469 (16.00), 2.518 (14.79), 2.523 (10.03), 2.547 (1.21), 2.575 (0.76), 2.635 (0.76), 2.782 (1.08), 2.828 (0.57), 2.846 (2.22), 2.858 (2.79), 2.867 (2.98), 2.881 (2.73), 2.898 (0.63), 3.214 (0.89), 3.220 (0.89), 3.229 (1.65), 3.235 (1.59), 3.244 (0.89), 3.250 (0.95), 3.422 (0.44), 3.428 (0.57), 3.449 (1.02), 3.456 (1.02), 3.478 (0.57), 3.483 (0.44), 3.600 (0.89), 3.620 (1.21), 3.638 (0.63), 3.734 (0.63), 3.754 (1.90), 3.766 (1.33), 3.769 (1.40), 3.777 (1.14), 3.786 (1.33), 3.929 (0.89), 3.945 (1.33), 3.961 (0.83), 4.083 (2.86), 4.098 (2.79), 7.457 (4.32), 7.962 (0.63), 7.977 (1.33), 7.991 (0.63), 8.463 (0.44), 8.552 (0.76). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 415 $[M+H]^+$.	中间体 28; GP G (条件 A 与 HATU)

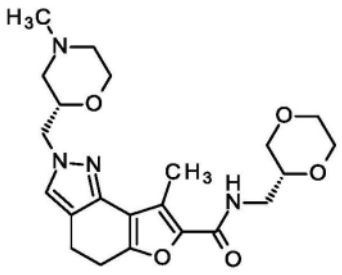
[2264]

102	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (2.38), 0.935 (0.71), 0.948 (2.38), 0.953 (0.40), 1.352 (0.48), 1.721 (0.71), 1.748 (1.03), 1.774 (0.79), 1.936 (0.40), 1.957 (0.79), 1.964 (0.79), 1.985 (0.55), 2.155 (11.33), 2.170 (1.19), 2.318 (1.43), 2.469 (16.00), 2.518 (15.37), 2.523 (11.25), 2.543 (1.98), 2.573 (0.63), 2.635 (0.71), 2.754 (1.19), 2.782 (1.35), 2.829 (0.48), 2.847 (1.98), 2.859 (2.61), 2.869 (2.85), 2.883 (2.61), 2.900 (0.55), 3.162 (0.48), 3.182 (1.50), 3.196 (1.19), 3.207 (1.35), 3.211 (1.74), 3.218 (0.71), 3.235 (1.90), 3.249 (0.79), 3.268 (0.63), 3.283 (0.40), 3.422 (0.87), 3.428 (0.63), 3.442 (1.03), 3.449 (1.82), 3.456 (1.11), 3.469 (0.95), 3.476 (1.19), 3.512 (0.71), 3.518 (0.79), 3.540 (1.03), 3.547 (0.95), 3.567 (0.48), 3.573 (0.71), 3.608 (1.35), 3.633 (1.19), 3.638 (1.11), 3.684 (1.03), 3.691 (0.87), 3.713 (1.74), 3.748 (1.03), 3.753 (1.27), 3.784 (1.11), 4.085 (2.77), 4.099 (2.69), 7.459 (4.20), 8.041 (0.63), 8.056 (1.35), 8.071 (0.63), 8.464 (0.55), 8.551 (0.71). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 431 $[M+H]^+$.	中间体 28; GP G (条件 A 与 HATU)

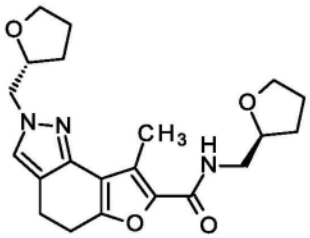
[2265]

103	 8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.47), 1.569 (0.68), 1.577 (0.50), 1.586 (0.57), 1.593 (0.42), 1.721 (0.81), 1.749 (1.17), 1.775 (1.15), 1.782 (0.73), 1.797 (1.15), 1.815 (1.28), 1.832 (1.25), 1.844 (0.68), 1.853 (0.55), 1.858 (0.65), 1.862 (0.76), 1.876 (0.52), 1.936 (0.47), 1.956 (0.86), 1.964 (0.86), 1.985 (0.52), 1.992 (0.44), 2.155 (12.45), 2.318 (0.50), 2.323 (1.10), 2.327 (1.57), 2.332 (1.10), 2.336 (0.47), 2.469 (16.00), 2.518 (5.22), 2.523 (3.78), 2.546 (0.76), 2.574 (0.70), 2.635 (0.84), 2.665 (1.75), 2.669 (1.88), 2.673 (1.17), 2.678 (0.50), 2.827 (0.63), 2.846 (2.27), 2.858 (2.98), 2.867 (3.21), 2.881 (2.95), 2.898 (0.65), 3.214 (1.04), 3.219 (1.02), 3.230 (1.98), 3.234 (1.91), 3.245 (1.04), 3.249 (1.12), 3.422 (0.44), 3.428 (0.57), 3.450 (1.02), 3.456 (1.02), 3.478 (0.60), 3.483 (0.47), 3.584 (0.42), 3.600 (0.86), 3.603 (0.89), 3.620 (1.20), 3.638 (0.65), 3.734 (0.65), 3.751 (1.91), 3.754 (1.93), 3.760 (1.33), 3.766 (1.38), 3.769 (1.44), 3.778 (1.20), 3.786 (1.38), 3.929 (0.94), 3.945 (1.44), 3.960 (0.89), 4.083 (3.11), 4.098 (3.00), 7.457 (4.49), 7.962 (0.65), 7.977 (1.41), 7.993 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 415 $[M+H]^+$.	中间体 29; GP G (条件 A 与 HATU)

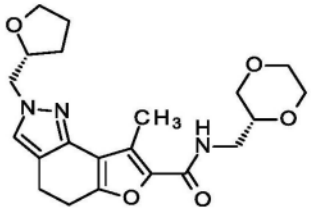
[2266]

104	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (1.04), 0.948 (1.04), 1.721 (0.75), 1.748 (1.04), 1.774 (0.81), 1.936 (0.43), 1.956 (0.81), 1.964 (0.84), 1.984 (0.52), 1.992 (0.43), 2.155 (12.28), 2.169 (0.46), 2.318 (0.55), 2.322 (1.18), 2.327 (1.70), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.469 (16.00), 2.518 (7.24), 2.523 (5.02), 2.543 (1.27), 2.575 (0.66), 2.635 (0.84), 2.665 (1.87), 2.669 (2.08), 2.673 (1.30), 2.678 (0.58), 2.829 (0.55), 2.846 (2.08), 2.860 (2.65), 2.869 (3.08), 2.882 (2.80), 2.900 (0.63), 3.164 (0.52), 3.182 (1.79), 3.198 (1.35), 3.206 (1.50), 3.211 (1.85), 3.231 (1.38), 3.235 (1.64), 3.247 (0.86), 3.265 (0.55), 3.415 (0.40), 3.422 (0.86), 3.428 (0.61), 3.442 (1.07), 3.449 (1.96), 3.456 (1.10), 3.469 (0.95), 3.476 (1.24), 3.483 (0.52), 3.512 (0.75), 3.518 (0.84), 3.540 (1.01), 3.547 (1.04), 3.567 (0.43), 3.573 (0.69), 3.608 (1.47), 3.623 (0.58), 3.632 (1.27), 3.639 (1.18), 3.685 (1.10), 3.691 (0.92), 3.713 (1.90), 3.719 (1.59), 3.748 (1.12), 3.753 (1.33), 3.760 (1.24), 3.769 (0.58), 3.778 (1.07), 3.784 (1.15), 4.084 (3.03), 4.099 (2.91), 7.459 (4.47), 8.042 (0.66), 8.057 (1.44), 8.072 (0.66). LC-MS (方法 A); R_t = 0.85 min, m/z = 431 $[M+H]^+$.	中间体 29; GP G (条件 A 与 HATU)

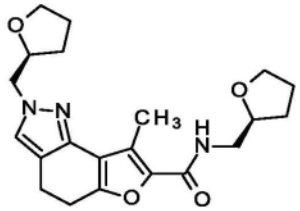
[2267]

105	 8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.60), 1.570 (0.87), 1.573 (0.78), 1.585 (0.89), 1.591 (0.83), 1.600 (0.74), 1.615 (0.49), 1.622 (0.60), 1.753 (0.69), 1.770 (2.25), 1.775 (0.87), 1.782 (0.96), 1.787 (2.86), 1.796 (1.34), 1.806 (1.92), 1.815 (1.36), 1.823 (0.89), 1.832 (1.23), 1.843 (0.67), 1.853 (0.54), 1.861 (0.78), 1.876 (0.51), 1.878 (0.51), 1.886 (0.51), 1.903 (0.65), 1.917 (0.58), 1.934 (0.78), 1.950 (0.62), 2.318 (0.42), 2.470 (16.00), 2.518 (5.13), 2.523 (3.62), 2.828 (0.49), 2.848 (2.34), 2.858 (3.46), 2.866 (3.75), 2.878 (3.03), 2.897 (0.51), 3.214 (1.03), 3.219 (1.03), 3.229 (1.94), 3.234 (1.87), 3.244 (1.03), 3.249 (1.07), 3.584 (0.42), 3.596 (0.76), 3.599 (0.96), 3.603 (0.91), 3.613 (1.41), 3.616 (1.52), 3.620 (1.32), 3.633 (1.70), 3.638 (0.78), 3.650 (0.71), 3.724 (0.78), 3.734 (0.67), 3.741 (1.70), 3.744 (0.87), 3.748 (0.98), 3.751 (1.16), 3.757 (1.14), 3.761 (1.36), 3.766 (0.98), 3.769 (0.96), 3.777 (0.65), 3.786 (0.65), 3.929 (0.91), 3.944 (1.41), 3.960 (0.87), 4.038 (0.69), 4.054 (1.12), 4.074 (1.72), 4.088 (1.27), 4.098 (2.16), 4.104 (0.58), 4.111 (0.67), 4.121 (1.14), 4.124 (1.14), 4.130 (1.12), 4.140 (0.47), 7.463 (4.66), 7.959 (0.62), 7.974 (1.34), 7.989 (0.62). LC-MS (方法 A); R_t = 1.00 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 30; GP G (条件 A 与 HATU)

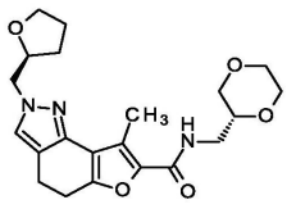
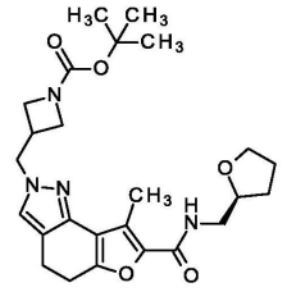
[2268]

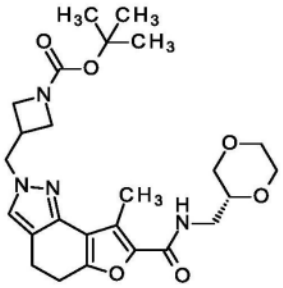
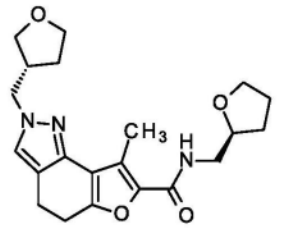
106	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.41), 0.948 (0.41), 1.573 (0.49), 1.589 (0.56), 1.601 (0.51), 1.605 (0.48), 1.622 (0.58), 1.752 (0.59), 1.769 (2.11), 1.786 (2.63), 1.805 (1.69), 1.822 (0.66), 1.903 (0.60), 1.917 (0.54), 1.933 (0.78), 1.950 (0.65), 2.470 (16.00), 2.518 (2.48), 2.523 (1.67), 2.829 (0.53), 2.847 (2.30), 2.860 (3.47), 2.867 (3.73), 2.879 (3.09), 2.898 (0.57), 3.163 (0.56), 3.182 (1.85), 3.197 (1.42), 3.206 (1.54), 3.211 (1.99), 3.231 (1.50), 3.235 (1.77), 3.247 (0.86), 3.266 (0.54), 3.421 (0.47), 3.442 (1.00), 3.448 (1.11), 3.469 (0.90), 3.475 (0.86), 3.512 (0.78), 3.518 (0.87), 3.540 (1.04), 3.547 (1.07), 3.567 (0.43), 3.573 (0.70), 3.596 (0.85), 3.608 (1.61), 3.613 (2.31), 3.623 (0.70), 3.633 (2.99), 3.638 (1.34), 3.650 (0.91), 3.685 (1.14), 3.691 (0.95), 3.713 (1.95), 3.719 (1.65), 3.740 (2.35), 3.757 (0.95), 3.760 (1.29), 3.777 (0.57), 4.038 (0.72), 4.055 (1.11), 4.074 (1.71), 4.088 (1.26), 4.098 (2.17), 4.104 (0.63), 4.111 (0.69), 4.121 (1.09), 4.124 (1.08), 4.130 (1.11), 4.140 (0.47), 7.464 (4.73), 8.038 (0.66), 8.053 (1.41), 8.068 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 30; GP G (条件 A 与 HATU)

[2269]

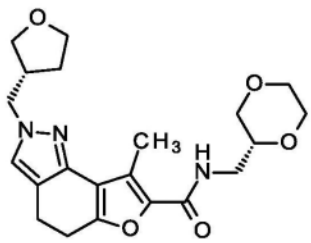
107	 8-甲基-*N*,2-双[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.553 (0.61), 1.562 (0.40), 1.570 (0.92), 1.577 (0.61), 1.585 (0.83), 1.592 (0.77), 1.600 (0.78), 1.605 (0.60), 1.608 (0.43), 1.615 (0.53), 1.622 (0.62), 1.752 (0.68), 1.769 (2.23), 1.775 (0.83), 1.782 (0.99), 1.786 (2.83), 1.796 (1.32), 1.799 (1.21), 1.806 (1.93), 1.815 (1.37), 1.822 (0.92), 1.832 (1.24), 1.844 (0.67), 1.853 (0.54), 1.858 (0.63), 1.861 (0.77), 1.876 (0.53), 1.878 (0.51), 1.886 (0.55), 1.903 (0.67), 1.917 (0.58), 1.933 (0.77), 1.950 (0.64), 2.470 (16.00), 2.518 (2.86), 2.523 (1.94), 2.828 (0.49), 2.848 (2.39), 2.858 (3.44), 2.865 (3.66), 2.878 (2.99), 2.896 (0.52), 3.213 (1.00), 3.219 (1.00), 3.228 (1.87), 3.235 (1.77), 3.244 (1.02), 3.250 (1.06), 3.584 (0.43), 3.596 (0.76), 3.599 (0.97), 3.603 (0.91), 3.613 (1.41), 3.616 (1.50), 3.620 (1.32), 3.633 (1.75), 3.638 (0.78), 3.650 (0.74), 3.724 (0.77), 3.734 (0.68), 3.740 (1.75), 3.744 (0.85), 3.748 (0.97), 3.751 (1.17), 3.757 (1.18), 3.760 (1.39), 3.766 (0.98), 3.769 (0.97), 3.771 (0.76), 3.777 (0.66), 3.786 (0.64), 3.928 (0.92), 3.944 (1.43), 3.960 (0.86), 4.038 (0.69), 4.054 (1.10), 4.074 (1.73), 4.088 (1.27), 4.098 (2.20), 4.104 (0.56), 4.111 (0.67), 4.123 (1.17), 4.130 (1.12), 4.140 (0.47), 7.463 (4.55), 7.959 (0.63), 7.974 (1.33), 7.989 (0.62). LC-MS (方法 A); R_t = 1.00 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 31; GP G (条件 A 与 HATU)

[2270]

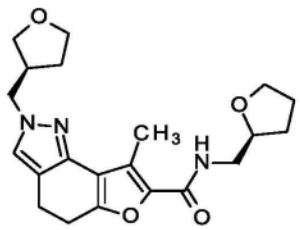
108	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.573 (0.46), 1.589 (0.54), 1.601 (0.48), 1.605 (0.45), 1.622 (0.55), 1.753 (0.57), 1.769 (2.00), 1.786 (2.48), 1.806 (1.61), 1.822 (0.63), 1.903 (0.57), 1.917 (0.52), 1.934 (0.75), 1.950 (0.61), 2.470 (16.00), 2.518 (4.39), 2.523 (3.12), 2.829 (0.50), 2.849 (2.30), 2.860 (3.16), 2.867 (3.50), 2.879 (2.88), 2.898 (0.52), 3.162 (0.55), 3.182 (1.59), 3.196 (1.36), 3.206 (1.46), 3.211 (1.98), 3.217 (0.79), 3.235 (1.77), 3.248 (0.82), 3.266 (0.55), 3.422 (0.45), 3.442 (0.95), 3.448 (1.04), 3.469 (0.84), 3.475 (0.80), 3.511 (0.75), 3.517 (0.84), 3.540 (1.00), 3.546 (1.04), 3.566 (0.41), 3.573 (0.68), 3.596 (0.80), 3.608 (1.55), 3.613 (2.29), 3.623 (0.64), 3.633 (2.75), 3.638 (1.32), 3.650 (0.86), 3.685 (1.07), 3.691 (0.89), 3.713 (1.86), 3.719 (1.59), 3.723 (1.11), 3.740 (2.27), 3.757 (0.91), 3.760 (1.25), 3.777 (0.54), 4.038 (0.70), 4.055 (1.07), 4.074 (1.63), 4.088 (1.21), 4.098 (2.07), 4.104 (0.59), 4.111 (0.66), 4.121 (1.04), 4.124 (1.05), 4.130 (1.05), 4.140 (0.45), 7.464 (4.64), 8.038 (0.63), 8.053 (1.36), 8.069 (0.61). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 31; GP G (条件 A 与 HATU)
109	 3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.352 (16.00), 1.362 (1.66), 1.384 (0.80), 1.814 (0.44), 1.831 (0.40), 2.468 (5.19), 2.518 (3.21), 2.523 (2.18), 2.841 (0.76), 2.853 (1.03), 2.862 (1.12), 2.874 (0.95), 3.227 (0.63), 3.231 (0.60), 3.619 (0.41), 3.943 (0.48), 4.249 (0.93), 4.267 (0.90), 7.554 (1.43), 7.976 (0.48). LC-MS (方法 A); R_t = 1.15 min, m/z = 471 $[M+H]^+$.	中间体 32; GP G (条件 A 与 HATU)

[2271]	110	 3-[(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.48), 0.948 (0.49), 1.339 (0.44), 1.352 (16.00), 1.362 (1.21), 2.468 (5.30), 2.518 (4.27), 2.523 (2.99), 2.843 (0.75), 2.855 (1.01), 2.864 (1.10), 2.876 (0.95), 3.180 (0.51), 3.194 (0.46), 3.205 (0.51), 3.209 (0.70), 3.233 (0.59), 3.606 (0.53), 3.630 (0.44), 3.637 (0.46), 3.682 (0.70), 3.689 (0.57), 3.712 (0.70), 3.717 (0.60), 4.249 (0.93), 4.268 (0.92), 7.556 (1.45), 8.055 (0.49). LC-MS (方法 A); R_t = 1.08 min, m/z = 485 $[M-H]^-$.	中间体 32; GP G (条件 A 与 HATU)
	111	 8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.555 (0.52), 1.567 (0.76), 1.570 (0.80), 1.586 (1.06), 1.598 (1.15), 1.615 (1.05), 1.632 (0.62), 1.777 (0.55), 1.783 (0.74), 1.799 (1.28), 1.817 (1.48), 1.834 (1.34), 1.846 (0.77), 1.855 (0.63), 1.862 (0.86), 1.869 (0.40), 1.880 (0.87), 1.895 (0.75), 1.900 (1.00), 1.907 (0.40), 1.915 (0.92), 1.921 (0.58), 1.925 (0.50), 1.931 (0.65), 1.945 (0.56), 2.324 (0.60), 2.329 (0.84), 2.333 (0.61), 2.474 (16.00), 2.520 (3.69), 2.525 (2.32), 2.597 (0.77), 2.666 (1.11), 2.671 (1.32), 2.675 (0.87), 2.686 (0.76), 2.704 (0.57), 2.832 (0.73), 2.850 (2.69), 2.863 (3.64), 2.871 (3.91), 2.884 (3.17), 2.901 (0.71), 3.215 (1.12), 3.220 (1.14), 3.231 (2.17), 3.235 (2.12), 3.246 (1.24), 3.250 (1.26), 3.467 (1.17), 3.481 (1.18), 3.489 (1.48), 3.502 (1.40), 3.585 (0.60), 3.596 (0.74), 3.605 (1.16), 3.616 (1.66), 3.622 (1.52), 3.634 (1.52), 3.639 (1.03), 3.645 (1.63), 3.653 (0.91), 3.663 (1.72), 3.667 (1.49), 3.684 (1.18), 3.734 (1.08), 3.753 (2.48), 3.767 (2.16), 3.773 (1.47), 3.788 (1.14), 3.931 (1.01), 3.947 (1.53), 3.962 (0.93), 4.030 (2.50), 4.047 (2.64), 7.537 (4.72), 7.962 (0.73), 7.977 (1.49), 7.992 (0.69). LC-MS (方法 A); R_t = 1.11 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 33; GP G (条件 A 与 HATU)

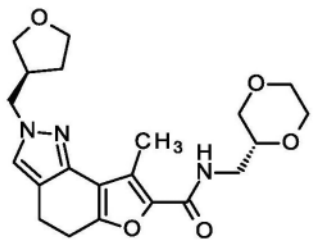
[2272]

112	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.584 (0.44), 1.598 (0.66), 1.617 (0.70), 1.632 (0.55), 1.900 (0.61), 1.914 (0.68), 1.920 (0.47), 1.931 (0.58), 1.945 (0.52), 2.324 (0.59), 2.329 (0.79), 2.334 (0.57), 2.475 (16.00), 2.520 (2.94), 2.525 (1.90), 2.545 (0.44), 2.667 (1.05), 2.671 (1.21), 2.676 (0.79), 2.681 (0.62), 2.686 (0.68), 2.704 (0.51), 2.756 (0.46), 2.833 (0.65), 2.851 (2.44), 2.864 (3.31), 2.872 (3.55), 2.885 (3.01), 2.903 (0.67), 3.164 (0.57), 3.184 (1.72), 3.198 (1.45), 3.208 (1.56), 3.213 (2.13), 3.218 (0.93), 3.236 (1.85), 3.249 (0.88), 3.268 (0.57), 3.423 (0.47), 3.444 (1.04), 3.450 (1.12), 3.467 (1.34), 3.471 (1.11), 3.477 (1.13), 3.481 (1.38), 3.489 (1.47), 3.503 (1.37), 3.514 (0.82), 3.519 (0.88), 3.542 (1.08), 3.548 (1.12), 3.569 (0.46), 3.575 (0.72), 3.596 (0.91), 3.616 (2.44), 3.625 (0.74), 3.634 (2.72), 3.640 (1.56), 3.645 (1.80), 3.653 (1.03), 3.663 (1.72), 3.667 (1.46), 3.684 (2.13), 3.692 (1.03), 3.714 (2.06), 3.721 (1.78), 3.733 (0.82), 3.747 (1.48), 3.753 (1.38), 3.767 (1.19), 3.773 (0.63), 3.787 (0.51), 4.028 (2.30), 4.031 (2.33), 4.047 (2.47), 7.538 (4.60), 8.042 (0.68), 8.057 (1.45), 8.072 (0.67). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 33; GP G (条件 A 与 HATU)

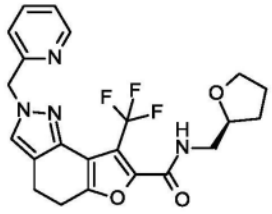
[2273]

113	 8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.556 (0.45), 1.572 (0.67), 1.578 (0.63), 1.591 (0.80), 1.595 (0.64), 1.600 (0.73), 1.609 (0.50), 1.616 (0.72), 1.628 (0.55), 1.781 (0.52), 1.786 (0.50), 1.798 (0.76), 1.800 (0.72), 1.812 (0.73), 1.816 (0.85), 1.833 (0.63), 1.842 (0.57), 1.845 (0.51), 1.849 (0.60), 1.855 (0.70), 1.864 (0.64), 1.872 (0.43), 1.878 (0.50), 1.881 (0.41), 1.889 (0.63), 1.900 (0.40), 1.905 (0.69), 1.916 (0.71), 1.921 (0.45), 1.924 (0.40), 1.929 (0.60), 1.940 (0.56), 2.370 (0.41), 2.474 (16.00), 2.516 (3.32), 2.520 (3.05), 2.523 (2.45), 2.671 (0.50), 2.686 (0.67), 2.700 (0.51), 2.837 (0.64), 2.849 (2.48), 2.861 (2.84), 2.871 (2.97), 2.883 (3.02), 2.897 (0.64), 3.218 (1.05), 3.224 (1.07), 3.230 (1.98), 3.236 (1.83), 3.242 (1.08), 3.248 (1.09), 3.471 (1.18), 3.482 (1.20), 3.488 (1.46), 3.499 (1.38), 3.591 (0.48), 3.604 (1.16), 3.606 (1.11), 3.618 (2.14), 3.634 (1.72), 3.649 (1.68), 3.664 (1.63), 3.667 (1.45), 3.681 (1.22), 3.738 (0.91), 3.749 (1.02), 3.754 (2.31), 3.766 (2.11), 3.770 (1.39), 3.782 (1.08), 3.933 (1.01), 3.947 (1.48), 3.959 (0.95), 4.029 (2.12), 4.032 (2.12), 4.044 (2.23), 4.047 (2.06), 7.537 (4.47), 7.962 (0.71), 7.974 (1.42), 7.986 (0.67). LC-MS (方法 A); R_t = 0.95 min, m/z = 386 $[M+H]^+$.	中间体 34; GP G (条件 A 与 HATU)

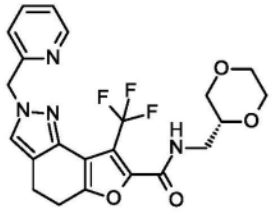
[2274]

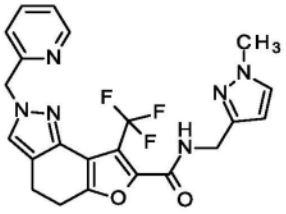
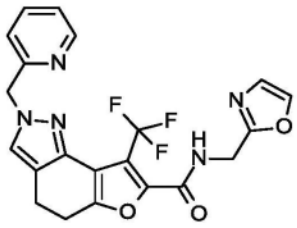
114	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.589 (0.42), 1.601 (0.65), 1.616 (0.68), 1.628 (0.52), 1.904 (0.59), 1.916 (0.67), 1.920 (0.45), 1.929 (0.57), 1.940 (0.54), 2.474 (16.00), 2.516 (2.23), 2.520 (2.03), 2.523 (1.64), 2.671 (0.50), 2.686 (0.64), 2.701 (0.49), 2.757 (0.48), 2.787 (0.51), 2.838 (0.59), 2.850 (2.36), 2.862 (2.62), 2.873 (2.73), 2.884 (2.78), 2.896 (0.59), 3.169 (0.67), 3.184 (0.82), 3.189 (1.26), 3.196 (1.41), 3.209 (1.93), 3.212 (1.42), 3.223 (0.70), 3.232 (1.59), 3.236 (1.36), 3.248 (0.88), 3.263 (0.66), 3.423 (0.41), 3.428 (0.50), 3.445 (1.05), 3.451 (1.12), 3.468 (1.02), 3.471 (1.59), 3.481 (1.22), 3.488 (1.46), 3.498 (1.33), 3.519 (0.72), 3.524 (0.84), 3.542 (1.06), 3.547 (1.11), 3.563 (0.57), 3.568 (0.73), 3.602 (0.92), 3.618 (2.18), 3.625 (0.72), 3.632 (2.69), 3.649 (1.97), 3.663 (1.68), 3.666 (1.44), 3.680 (1.22), 3.689 (1.16), 3.694 (1.00), 3.717 (1.85), 3.738 (1.36), 3.749 (0.86), 3.754 (1.26), 3.765 (1.23), 3.770 (0.63), 3.781 (0.54), 4.029 (2.01), 4.033 (2.03), 4.044 (2.13), 4.048 (1.95), 7.537 (4.37), 8.041 (0.67), 8.053 (1.41), 8.065 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 0.87 min, m/z = 402 $[M+H]^+$.	中间体 34; GP G (条件 A 与 HATU)

[2275]

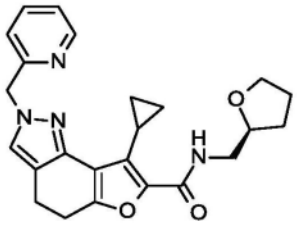
115	 2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (3.11), 0.937 (0.93), 0.950 (3.17), 0.954 (0.48), 1.540 (1.10), 1.543 (1.05), 1.553 (0.88), 1.556 (0.98), 1.560 (1.57), 1.568 (1.46), 1.576 (1.20), 1.584 (0.96), 1.589 (1.38), 1.606 (0.88), 1.773 (0.73), 1.779 (0.54), 1.788 (1.31), 1.794 (1.67), 1.809 (3.02), 1.827 (2.97), 1.841 (1.47), 1.845 (1.94), 1.861 (1.65), 1.866 (0.90), 1.870 (1.12), 1.878 (1.26), 1.883 (1.12), 1.889 (1.49), 1.900 (0.96), 1.904 (1.11), 1.907 (1.12), 1.911 (1.03), 1.921 (0.84), 1.925 (0.72), 1.928 (0.77), 1.942 (0.50), 2.521 (1.53), 2.525 (0.99), 2.872 (1.16), 2.878 (1.27), 2.889 (1.90), 2.896 (5.95), 2.913 (5.18), 2.932 (0.60), 2.944 (5.64), 2.947 (5.37), 2.962 (7.25), 2.971 (2.05), 2.980 (1.63), 2.987 (1.48), 3.255 (4.67), 3.271 (9.18), 3.285 (4.82), 3.598 (1.06), 3.614 (2.18), 3.617 (2.45), 3.634 (2.94), 3.652 (1.73), 3.741 (1.44), 3.757 (2.61), 3.762 (1.75), 3.774 (2.52), 3.777 (2.23), 3.779 (1.92), 3.795 (1.51), 3.920 (0.70), 3.936 (2.17), 3.952 (3.64), 3.967 (2.29), 3.983 (0.53), 5.395 (16.00), 7.073 (4.20), 7.093 (4.39), 7.294 (2.04), 7.297 (2.10), 7.306 (2.14), 7.309 (2.29), 7.313 (2.45), 7.316 (2.17), 7.325 (2.35), 7.328 (2.21), 7.683 (10.56), 7.755 (2.55), 7.759 (2.67), 7.774 (4.44), 7.778 (4.46), 7.793 (2.25), 7.798 (2.19), 8.531 (2.64), 8.534 (3.06), 8.536 (3.05), 8.538 (2.75), 8.543 (2.71), 8.546 (3.14), 8.548 (2.90), 8.550 (2.60), 8.701 (1.55), 8.716 (3.28), 8.730 (1.54). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 445 $[M-H]^-$.	中间体 35; GP G (条件 A 与 HATU)

[2276]

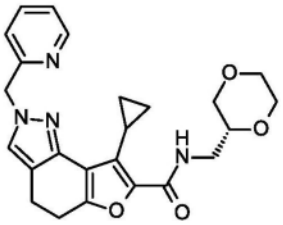
116	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (1.04), 0.950 (1.03), 2.077 (2.72), 2.521 (1.33), 2.525 (0.86), 2.873 (1.27), 2.878 (1.36), 2.890 (2.09), 2.897 (5.95), 2.914 (5.08), 2.948 (5.43), 2.950 (5.29), 2.965 (7.34), 2.974 (2.20), 2.984 (1.65), 2.990 (1.54), 3.189 (0.74), 3.198 (2.95), 3.204 (1.47), 3.222 (4.51), 3.226 (4.28), 3.238 (3.86), 3.250 (5.98), 3.265 (3.52), 3.281 (2.24), 3.299 (1.28), 3.315 (0.83), 3.424 (0.97), 3.430 (1.17), 3.451 (2.54), 3.457 (2.74), 3.478 (2.27), 3.484 (2.11), 3.526 (1.94), 3.531 (2.15), 3.554 (2.65), 3.561 (2.72), 3.581 (1.09), 3.587 (1.89), 3.614 (3.08), 3.621 (3.08), 3.629 (2.03), 3.645 (3.40), 3.661 (0.62), 3.667 (0.76), 3.696 (2.91), 3.703 (2.40), 3.725 (4.83), 3.731 (3.83), 3.754 (2.05), 5.396 (16.00), 7.076 (4.28), 7.096 (4.49), 7.294 (2.13), 7.297 (2.19), 7.306 (2.23), 7.309 (2.33), 7.313 (2.44), 7.316 (2.29), 7.325 (2.40), 7.328 (2.30), 7.684 (10.66), 7.755 (2.73), 7.759 (2.71), 7.774 (4.31), 7.779 (4.51), 7.793 (2.37), 7.798 (2.39), 8.531 (2.76), 8.534 (3.11), 8.536 (3.19), 8.538 (2.82), 8.543 (2.80), 8.546 (3.18), 8.548 (2.99), 8.550 (2.65), 8.737 (1.65), 8.753 (3.49), 8.767 (1.63). LC-MS (方法 A); R_t = 0.95 min, m/z = 461 $[M-H]^-$.	中间体 35; GP G (条件 A 与 HATU)

	117	 *N*-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (0.62), 0.950 (0.63), 2.520 (0.93), 2.525 (0.60), 2.873 (0.44), 2.882 (0.59), 2.891 (2.02), 2.908 (1.88), 2.932 (2.04), 2.934 (1.93), 2.949 (2.41), 2.959 (0.67), 2.967 (0.51), 2.975 (0.46), 3.783 (16.00), 4.346 (2.83), 4.361 (2.80), 5.393 (5.38), 6.116 (2.74), 6.122 (2.67), 7.071 (1.43), 7.091 (1.49), 7.292 (0.70), 7.296 (0.71), 7.305 (0.74), 7.308 (0.78), 7.311 (0.84), 7.314 (0.76), 7.323 (0.79), 7.326 (0.74), 7.584 (2.36), 7.590 (2.35), 7.681 (3.53), 7.753 (0.84), 7.757 (0.83), 7.772 (1.41), 7.777 (1.44), 7.791 (0.75), 7.796 (0.74), 8.530 (0.92), 8.532 (1.03), 8.534 (1.07), 8.536 (0.94), 8.542 (0.94), 8.544 (1.03), 8.546 (1.01), 8.548 (0.86), 9.067 (0.59), 9.082 (1.22), 9.097 (0.57). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 457 $[M+H]^+$.	中间体 35; GP G (条件 A 与 HATU)
[2277]	118	 *N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (1.60), 0.008 (1.47), 2.334 (0.93), 2.520 (4.59), 2.525 (2.92), 2.676 (0.96), 2.882 (1.28), 2.887 (1.40), 2.899 (2.16), 2.905 (5.94), 2.923 (4.98), 2.959 (5.37), 2.962 (5.23), 2.977 (7.19), 2.985 (2.23), 2.996 (1.64), 3.001 (1.52), 4.538 (8.49), 4.552 (8.52), 5.399 (16.00), 5.761 (0.88), 7.082 (4.12), 7.102 (4.37), 7.170 (11.02), 7.172 (10.94), 7.295 (2.09), 7.297 (2.09), 7.307 (2.21), 7.309 (2.31), 7.314 (2.48), 7.316 (2.28), 7.326 (2.38), 7.328 (2.26), 7.693 (10.48), 7.757 (2.48), 7.761 (2.60), 7.776 (4.34), 7.780 (4.39), 7.795 (2.16), 7.800 (2.11), 8.069 (11.85), 8.071 (11.53), 8.531 (2.63), 8.534 (3.09), 8.536 (3.12), 8.538 (2.80), 8.543 (2.72), 8.546 (3.17), 8.548 (2.97), 8.550 (2.65), 9.348 (1.62), 9.363 (3.51), 9.378 (1.60). LC-MS (方法 A); R_t = 0.90 min, m/z = 444 $[M+H]^+$.	中间体 35; GP G (条件 A 与 HATU)

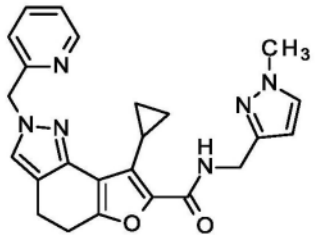
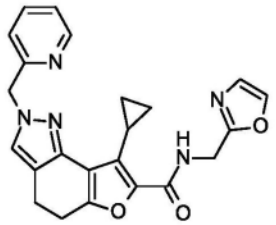
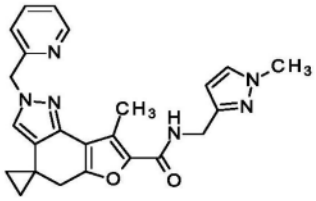
[2278]

119	 8-环丙基-2-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.742 (1.46), 0.751 (4.78), 0.757 (4.41), 0.765 (2.92), 0.773 (4.55), 0.779 (4.85), 0.788 (1.54), 0.919 (0.54), 0.933 (4.71), 0.937 (1.40), 0.950 (4.80), 0.954 (0.72), 1.354 (1.58), 1.362 (4.70), 1.368 (6.05), 1.376 (6.27), 1.382 (4.32), 1.391 (1.60), 1.559 (1.17), 1.569 (0.93), 1.572 (1.06), 1.576 (1.65), 1.583 (1.21), 1.592 (1.39), 1.599 (0.93), 1.604 (1.07), 1.621 (0.83), 1.766 (0.69), 1.772 (0.51), 1.780 (1.29), 1.786 (1.66), 1.802 (2.88), 1.819 (3.23), 1.837 (2.76), 1.851 (1.75), 1.857 (1.26), 1.859 (1.33), 1.864 (1.57), 1.868 (1.89), 1.883 (1.28), 1.885 (1.20), 1.890 (0.95), 1.900 (0.82), 1.906 (0.74), 1.921 (0.47), 2.406 (0.51), 2.424 (0.49), 2.521 (1.67), 2.526 (1.18), 2.785 (0.75), 2.796 (1.52), 2.811 (5.92), 2.826 (6.97), 2.838 (7.69), 2.852 (8.56), 2.870 (1.59), 2.880 (0.95), 2.897 (0.76), 2.911 (1.60), 2.920 (1.62), 2.926 (1.09), 2.934 (3.09), 2.942 (1.18), 2.947 (1.46), 2.956 (1.50), 2.970 (0.61), 3.232 (4.29), 3.248 (8.46), 3.263 (4.60), 3.589 (1.07), 3.605 (2.25), 3.609 (2.29), 3.626 (3.04), 3.643 (1.65), 3.740 (1.48), 3.754 (2.14), 3.757 (2.75), 3.771 (2.34), 3.775 (2.39), 3.792 (1.58), 3.923 (0.67), 3.939 (2.32), 3.955 (3.64), 3.971 (2.28), 3.986 (0.50), 5.351 (16.00), 7.035 (4.22), 7.054 (4.42), 7.291 (2.18), 7.294 (2.14), 7.303 (2.25), 7.306 (2.30), 7.310 (2.54), 7.313 (2.32), 7.322 (2.48), 7.325 (2.32), 7.621 (11.82), 7.757 (2.77), 7.761 (2.84), 7.776 (4.50), 7.780 (4.43), 7.795 (2.31), 7.800 (2.40), 7.947 (1.69), 7.961 (3.60), 7.976 (1.67), 8.531 (2.88), 8.533 (3.13), 8.535 (3.32), 8.538 (2.85), 8.543 (2.92), 8.545 (3.24), 8.547 (3.13), 8.550 (2.70). LC-MS (方法 A); R_t = 1.20 min, m/z = 419 $[M+H]^+$.	中间体 36; GP G (条件 A 与 HATU)

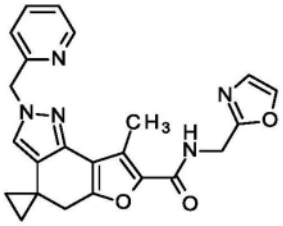
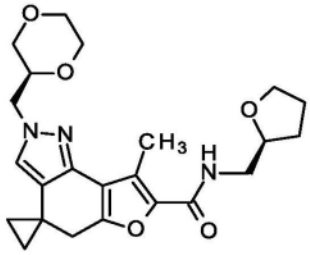
[2279]

120	 8-环丙基-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.745 (1.34), 0.754 (4.47), 0.760 (4.12), 0.768 (2.85), 0.776 (4.36), 0.782 (4.47), 0.791 (1.46), 0.919 (1.07), 0.933 (9.18), 0.937 (2.96), 0.950 (9.25), 0.954 (1.54), 1.356 (1.59), 1.364 (4.49), 1.370 (5.68), 1.378 (5.96), 1.385 (4.22), 1.393 (1.60), 2.406 (1.01), 2.424 (0.96), 2.521 (1.86), 2.525 (1.19), 2.785 (0.78), 2.797 (1.51), 2.813 (6.08), 2.827 (7.05), 2.839 (7.68), 2.854 (7.94), 2.871 (1.60), 2.882 (0.93), 2.894 (0.76), 2.908 (1.52), 2.916 (1.55), 2.922 (0.99), 2.930 (2.89), 2.938 (1.02), 2.943 (1.79), 2.952 (1.42), 2.959 (0.99), 2.966 (0.61), 2.975 (0.64), 3.166 (0.60), 3.181 (1.27), 3.191 (2.84), 3.200 (2.05), 3.215 (6.73), 3.219 (4.09), 3.229 (3.02), 3.243 (6.41), 3.258 (2.12), 3.277 (1.23), 3.292 (0.69), 3.420 (0.90), 3.426 (1.11), 3.446 (2.48), 3.453 (2.66), 3.474 (2.15), 3.480 (2.08), 3.519 (1.82), 3.524 (1.98), 3.547 (2.54), 3.553 (2.65), 3.568 (0.61), 3.574 (1.00), 3.580 (1.72), 3.611 (3.49), 3.626 (2.14), 3.635 (2.91), 3.642 (3.30), 3.650 (1.68), 3.658 (0.59), 3.665 (0.74), 3.691 (2.95), 3.698 (2.40), 3.720 (5.07), 3.747 (2.15), 5.352 (16.00), 7.034 (4.23), 7.054 (4.43), 7.292 (2.10), 7.294 (2.05), 7.304 (2.23), 7.306 (2.29), 7.311 (2.45), 7.323 (2.38), 7.622 (11.28), 7.757 (2.29), 7.762 (2.29), 7.776 (4.04), 7.781 (4.08), 7.795 (2.06), 7.800 (2.02), 8.031 (1.76), 8.047 (3.74), 8.061 (1.72), 8.533 (3.11), 8.535 (3.11), 8.543 (2.78), 8.545 (3.12), 8.547 (2.96). LC-MS (方法 A); R_t = 1.12 min, m/z = 435 $[M+H]^+$.	中间体 36; GP G (条件 A 与 HATU)

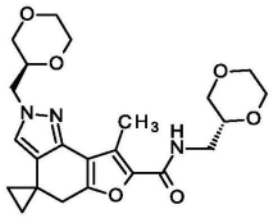
[2280]

121	 8-环丙基-*N*-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (6.25), 0.742 (0.51), 0.751 (1.57), 0.757 (1.47), 0.765 (1.00), 0.773 (1.51), 0.779 (1.59), 0.788 (0.52), 0.933 (0.41), 0.949 (0.42), 1.356 (0.56), 1.364 (1.57), 1.370 (2.01), 1.379 (2.06), 1.384 (1.47), 1.393 (0.54), 2.520 (0.75), 2.525 (0.49), 2.789 (0.56), 2.809 (2.16), 2.819 (3.21), 2.826 (3.43), 2.838 (2.94), 2.856 (0.47), 2.920 (0.51), 2.928 (0.53), 2.942 (1.02), 2.956 (0.50), 2.965 (0.48), 3.775 (16.00), 4.325 (2.72), 4.341 (2.75), 5.351 (5.32), 5.760 (5.02), 6.106 (2.67), 6.112 (2.81), 7.031 (1.44), 7.051 (1.51), 7.290 (0.71), 7.292 (0.73), 7.302 (0.76), 7.304 (0.81), 7.308 (0.83), 7.311 (0.78), 7.321 (0.80), 7.323 (0.79), 7.559 (2.39), 7.565 (2.41), 7.619 (3.92), 7.755 (0.80), 7.760 (0.85), 7.774 (1.44), 7.779 (1.47), 7.793 (0.75), 7.798 (0.73), 8.353 (0.61), 8.368 (1.33), 8.383 (0.60), 8.529 (0.93), 8.532 (1.06), 8.534 (1.12), 8.536 (0.95), 8.541 (0.96), 8.544 (1.08), 8.546 (1.06), 8.548 (0.89). LC-MS (方法 A); R_t = 0.98 min, m/z = 429 $[M+H]^+$.	中间体 36; GP G (条件 A 与 HATU)
122	 8-环丙基-*N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.75-0.79 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 5H), 4.50 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.97 min, m/z = 416 $[M+H]^+$.	中间体 36; GP G (条件 A 与 HATU)
123	 8'-甲基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 429 $[M+H]^+$.	中间体 38; GP G (条件 A 与 HATU)

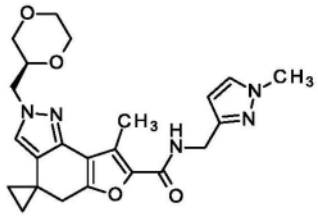
[2281]

124	 8'-甲基-*N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.80-0.92 (m, 2H), 1.03-1.14 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 4.56 (d, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 416 $[M+H]^+$.	中间体 38; GP G (条件 A 与 HATU)
125	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.787 (4.84), 0.806 (7.12), 0.826 (2.28), 0.852 (2.57), 0.871 (10.06), 0.919 (1.91), 0.934 (13.80), 0.951 (13.28), 1.331 (0.88), 1.532 (0.59), 1.552 (1.61), 1.569 (2.20), 1.577 (1.76), 1.585 (1.98), 1.598 (1.69), 1.613 (1.25), 1.783 (2.50), 1.799 (4.40), 1.817 (4.92), 1.834 (4.33), 1.847 (2.79), 1.864 (2.64), 1.879 (2.13), 1.896 (1.47), 1.917 (0.88), 1.960 (1.61), 2.024 (1.10), 2.329 (4.48), 2.357 (4.77), 2.389 (0.73), 2.407 (1.83), 2.424 (1.83), 2.449 (1.61), 2.667 (4.92), 2.671 (4.92), 2.764 (1.25), 2.788 (2.64), 2.832 (11.52), 2.844 (11.60), 2.887 (2.13), 2.927 (0.66), 2.943 (1.17), 2.960 (1.47), 2.976 (1.17), 2.992 (0.88), 3.031 (1.03), 3.076 (0.81), 3.220 (7.56), 3.236 (9.54), 3.249 (7.85), 3.273 (4.11), 3.412 (1.54), 3.433 (3.60), 3.439 (3.60), 3.461 (3.16), 3.466 (2.94), 3.506 (2.57), 3.512 (2.57), 3.535 (3.60), 3.540 (3.60), 3.568 (2.06), 3.585 (1.54), 3.604 (3.96), 3.619 (6.97), 3.639 (5.14), 3.711 (7.93), 3.735 (7.71), 3.750 (4.33), 3.769 (3.52), 3.786 (1.98), 3.818 (2.28), 3.823 (2.28), 3.836 (2.57), 3.913 (1.17), 3.930 (3.08), 3.946 (4.40), 3.961 (2.79), 3.977 (0.88), 3.988 (1.76), 4.005 (1.39), 4.023 (5.28), 4.042 (7.71), 4.056 (4.84), 4.080 (1.54), 4.092 (1.17), 7.180 (0.73), 7.272 (3.01), 7.279 (16.00), 7.953 (2.28), 7.969 (4.48), 7.983 (2.13), 8.553 (0.81). LC-MS (方法 A); R_t = 1.05 min, m/z = 428 $[M+H]^+$.	中间体 40-1; GP G (条件 A 与 HATU)

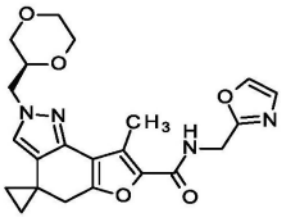
[2282]

126	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.44), 0.146 (0.45), 0.767 (0.69), 0.775 (0.52), 0.788 (2.74), 0.797 (2.52), 0.802 (2.88), 0.808 (4.49), 0.827 (1.32), 0.853 (1.40), 0.862 (1.48), 0.873 (6.54), 0.935 (1.70), 0.938 (0.58), 0.951 (1.72), 1.960 (1.28), 2.320 (0.84), 2.325 (1.96), 2.329 (2.76), 2.334 (1.99), 2.339 (0.88), 2.521 (10.84), 2.525 (6.87), 2.542 (1.04), 2.662 (1.04), 2.667 (3.37), 2.671 (2.93), 2.676 (2.08), 2.681 (0.93), 2.764 (1.01), 2.790 (1.21), 2.833 (7.63), 2.845 (7.47), 2.889 (1.10), 3.154 (0.60), 3.170 (1.21), 3.184 (3.46), 3.203 (3.42), 3.208 (3.76), 3.213 (3.92), 3.219 (5.43), 3.237 (4.54), 3.244 (3.61), 3.249 (4.64), 3.273 (3.37), 3.284 (1.20), 3.381 (0.45), 3.406 (0.90), 3.412 (1.13), 3.416 (1.07), 3.423 (1.24), 3.433 (2.27), 3.439 (2.71), 3.443 (2.80), 3.449 (2.70), 3.460 (2.19), 3.467 (2.28), 3.470 (2.69), 3.477 (2.10), 3.507 (1.73), 3.512 (3.28), 3.519 (2.27), 3.534 (2.41), 3.541 (4.61), 3.548 (2.84), 3.562 (1.17), 3.568 (2.37), 3.574 (1.81), 3.595 (1.00), 3.610 (5.15), 3.615 (4.89), 3.625 (1.85), 3.640 (4.53), 3.655 (0.98), 3.688 (2.73), 3.695 (2.62), 3.712 (6.99), 3.741 (5.19), 3.800 (0.58), 3.806 (0.58), 3.813 (0.87), 3.818 (1.23), 3.824 (1.28), 3.830 (1.13), 3.837 (1.55), 3.842 (1.17), 3.854 (0.77), 3.860 (0.66), 3.988 (1.15), 4.006 (0.72), 4.025 (3.57), 4.044 (4.58), 4.057 (3.28), 4.080 (1.10), 4.092 (0.84), 7.181 (1.00), 7.281 (16.00), 8.032 (1.52), 8.047 (3.27), 8.062 (1.47). LC-MS (方法 A); R_t = 1.07 min, m/z = 444 $[M+H]^+$.	中间体 40-1; GP G (条件 A 与 HATU)

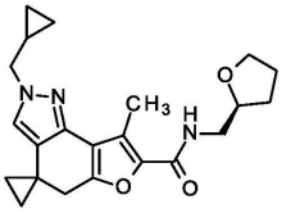
[2283]

127	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.76-0.89 (m, 4H), 2.82-2.83 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.32 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.37 (t, 1H). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 438 $[M+H]^+$.	中间体 40-1; GP G (条件 A 与 HATU)

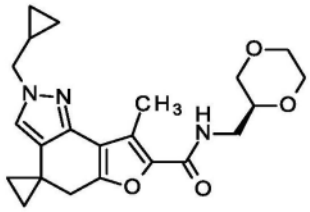
[2284]

128	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-*N*-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.17), 0.008 (3.27), 0.772 (0.78), 0.779 (0.61), 0.793 (2.96), 0.803 (2.76), 0.807 (3.10), 0.813 (4.60), 0.835 (1.23), 0.861 (1.23), 0.873 (1.60), 0.884 (6.94), 0.889 (4.83), 0.902 (0.89), 0.936 (2.04), 0.952 (2.01), 1.302 (1.53), 1.320 (3.57), 1.335 (1.06), 1.339 (1.63), 1.354 (0.44), 1.753 (0.51), 2.329 (1.91), 2.334 (1.43), 2.338 (0.75), 2.520 (6.77), 2.525 (4.36), 2.671 (2.01), 2.676 (1.60), 2.754 (0.78), 2.766 (6.23), 2.794 (1.46), 2.801 (1.29), 2.844 (7.66), 2.857 (7.52), 2.887 (1.43), 2.901 (1.36), 2.911 (0.44), 2.931 (0.99), 2.948 (0.99), 3.222 (2.38), 3.246 (2.89), 3.250 (2.86), 3.275 (2.89), 3.369 (0.71), 3.397 (0.61), 3.407 (0.85), 3.413 (0.99), 3.434 (2.21), 3.440 (2.45), 3.462 (1.97), 3.468 (2.14), 3.508 (1.67), 3.514 (1.84), 3.524 (0.61), 3.536 (2.31), 3.543 (2.31), 3.564 (1.06), 3.569 (1.40), 3.615 (2.49), 3.642 (1.97), 3.662 (0.48), 3.709 (4.63), 3.715 (4.29), 3.738 (4.02), 3.744 (3.40), 3.803 (0.61), 3.811 (0.65), 3.816 (0.95), 3.822 (1.33), 3.828 (1.50), 3.833 (1.53), 3.840 (1.84), 3.846 (1.23), 3.857 (0.99), 3.992 (1.23), 4.009 (0.82), 4.028 (3.68), 4.045 (4.05), 4.049 (4.29), 4.062 (3.44), 4.085 (1.29), 4.097 (0.99), 4.476 (0.92), 4.487 (8.07), 4.503 (8.10), 4.517 (0.78), 4.557 (1.63), 4.572 (1.63), 5.761 (0.51), 7.090 (1.67), 7.144 (10.72), 7.146 (10.55), 7.162 (2.28), 7.164 (2.25), 7.289 (16.00), 8.036 (10.49), 8.038 (10.76), 8.055 (2.35), 8.057 (2.35), 8.560 (2.31), 8.710 (1.70), 8.724 (3.68), 8.739 (1.60), 9.003 (0.61). LC-MS (方法 A); R_t = 0.91 min, m/z = 425 $[M+H]^+$.	中间体 40-1; GP G (条件 A 与 HATU)

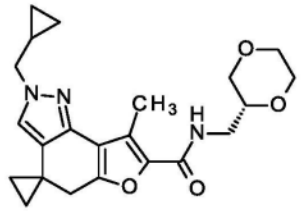
[2285]

129	 2'-(环丙基甲基)-8'-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.311 (1.22), 0.322 (4.85), 0.326 (4.06), 0.334 (4.44), 0.337 (4.62), 0.348 (1.74), 0.466 (0.60), 0.470 (0.46), 0.483 (2.15), 0.493 (4.10), 0.497 (4.21), 0.503 (2.19), 0.509 (2.08), 0.513 (4.36), 0.518 (4.02), 0.528 (1.39), 0.590 (0.43), 0.791 (1.87), 0.804 (4.62), 0.809 (5.94), 0.817 (3.40), 0.826 (1.17), 0.852 (1.23), 0.860 (3.05), 0.868 (5.91), 0.873 (4.21), 0.886 (1.77), 0.931 (0.63), 0.948 (0.64), 1.149 (0.46), 1.161 (0.83), 1.167 (0.91), 1.179 (1.23), 1.187 (1.13), 1.191 (0.90), 1.199 (1.82), 1.207 (0.89), 1.211 (1.05), 1.219 (1.13), 1.231 (0.97), 1.237 (0.64), 1.304 (0.93), 1.323 (2.17), 1.342 (0.92), 1.551 (0.98), 1.560 (0.76), 1.563 (0.87), 1.567 (1.36), 1.575 (1.00), 1.584 (1.15), 1.591 (0.86), 1.596 (0.88), 1.613 (0.76), 1.761 (0.60), 1.767 (0.46), 1.775 (1.08), 1.782 (1.39), 1.797 (2.44), 1.815 (2.77), 1.832 (2.48), 1.846 (1.45), 1.854 (1.26), 1.858 (1.35), 1.863 (1.58), 1.877 (1.16), 1.884 (0.88), 1.895 (0.78), 1.898 (0.68), 1.901 (0.68), 1.915 (0.46), 2.518 (3.56), 2.523 (2.41), 2.763 (3.55), 2.835 (15.26), 2.933 (0.49), 2.950 (0.48), 3.219 (3.05), 3.234 (6.16), 3.249 (3.31), 3.301 (0.72), 3.582 (0.86), 3.598 (1.86), 3.601 (1.85), 3.618 (2.48), 3.637 (1.39), 3.732 (1.21), 3.746 (1.79), 3.750 (2.24), 3.764 (1.95), 3.767 (1.94), 3.785 (1.29), 3.861 (7.98), 3.879 (7.87), 3.911 (0.59), 3.927 (1.92), 3.943 (2.97), 3.959 (1.85), 3.974 (0.47), 4.294 (0.77), 4.312 (0.76), 7.083 (0.96), 7.344 (16.00), 7.940 (1.36), 7.955 (2.84), 7.970 (1.31), 8.594 (1.39). LC-MS (方法 A); R_t = 1.19 min, m/z = 382 $[M+H]^+$.	中间体 41; GP G (条件 A 与 HATU)

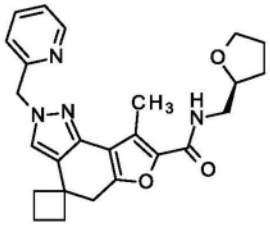
[2286]

130	 2'-(环丙基甲基)-*N*-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.311 (1.27), 0.322 (4.94), 0.326 (4.05), 0.334 (4.49), 0.338 (4.45), 0.348 (1.71), 0.467 (0.58), 0.483 (2.14), 0.494 (4.10), 0.498 (4.18), 0.503 (2.17), 0.509 (2.05), 0.514 (4.24), 0.518 (3.90), 0.529 (1.41), 0.792 (1.89), 0.805 (4.69), 0.810 (5.82), 0.818 (3.36), 0.827 (1.05), 0.852 (1.19), 0.862 (3.02), 0.870 (5.83), 0.874 (4.09), 0.888 (1.71), 1.162 (0.58), 1.168 (0.74), 1.173 (0.84), 1.180 (1.15), 1.187 (1.09), 1.190 (0.97), 1.199 (1.80), 1.208 (0.82), 1.211 (1.01), 1.219 (1.06), 1.231 (0.84), 1.305 (0.81), 1.323 (1.94), 1.342 (0.85), 1.903 (0.69), 1.988 (0.71), 2.075 (4.47), 2.332 (1.06), 2.518 (4.50), 2.523 (3.36), 2.678 (0.44), 2.763 (3.27), 2.836 (14.91), 2.935 (0.45), 2.952 (0.44), 3.154 (0.51), 3.168 (1.05), 3.183 (3.10), 3.187 (1.82), 3.202 (3.22), 3.207 (3.47), 3.212 (3.39), 3.230 (2.96), 3.236 (3.38), 3.246 (2.02), 3.264 (1.10), 3.275 (0.46), 3.280 (0.64), 3.415 (0.76), 3.421 (0.97), 3.442 (2.13), 3.448 (2.28), 3.469 (2.04), 3.475 (1.80), 3.511 (1.66), 3.516 (1.83), 3.539 (2.25), 3.546 (2.21), 3.566 (0.98), 3.572 (1.50), 3.592 (0.75), 3.607 (3.25), 3.623 (1.39), 3.632 (2.69), 3.637 (2.51), 3.647 (0.71), 3.653 (0.74), 3.687 (2.45), 3.693 (2.04), 3.715 (3.96), 3.741 (1.85), 3.861 (7.90), 3.879 (7.81), 4.295 (0.70), 4.312 (0.70), 7.079 (0.81), 7.346 (16.00), 8.021 (1.36), 8.036 (2.92), 8.051 (1.36), 8.597 (1.30). LC-MS (方法 A); R_t = 1.11 min, m/z = 398 $[M+H]^+$.	中间体 41; GP G (条件 A 与 HATU)

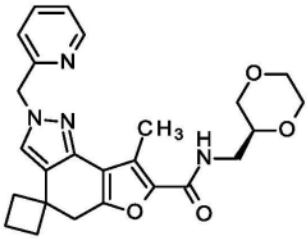
[2287]

131	 2'-(环丙基甲基)-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.311 (1.20), 0.322 (4.83), 0.325 (4.02), 0.334 (4.42), 0.337 (4.60), 0.347 (1.71), 0.483 (1.77), 0.493 (3.93), 0.497 (4.25), 0.502 (2.14), 0.509 (2.01), 0.513 (4.30), 0.518 (4.02), 0.528 (1.38), 0.791 (1.80), 0.804 (4.58), 0.809 (5.93), 0.817 (3.43), 0.827 (1.05), 0.852 (1.08), 0.861 (2.95), 0.869 (5.80), 0.874 (4.22), 0.887 (1.74), 0.931 (1.09), 0.948 (1.08), 1.167 (0.54), 1.179 (1.03), 1.187 (1.00), 1.199 (1.73), 1.207 (0.76), 1.211 (0.94), 1.218 (0.99), 1.230 (0.57), 1.236 (0.44), 2.074 (0.50), 2.332 (1.56), 2.336 (0.73), 2.518 (7.23), 2.522 (4.63), 2.673 (1.55), 2.678 (0.67), 2.836 (15.20), 3.153 (0.53), 3.167 (1.09), 3.182 (3.12), 3.186 (1.90), 3.202 (3.21), 3.206 (3.48), 3.211 (3.46), 3.214 (2.67), 3.230 (2.99), 3.235 (3.44), 3.245 (1.83), 3.264 (1.14), 3.279 (0.74), 3.292 (0.46), 3.415 (0.81), 3.420 (0.98), 3.441 (2.04), 3.447 (2.28), 3.468 (1.88), 3.475 (1.79), 3.510 (1.64), 3.516 (1.82), 3.539 (2.17), 3.545 (2.23), 3.565 (0.88), 3.572 (1.44), 3.592 (0.67), 3.607 (3.26), 3.622 (1.20), 3.631 (2.64), 3.637 (2.56), 3.646 (0.51), 3.653 (0.60), 3.686 (2.36), 3.693 (2.00), 3.715 (3.97), 3.740 (1.70), 3.861 (7.98), 3.879 (7.89), 7.345 (16.00), 8.021 (1.40), 8.036 (2.94), 8.052 (1.32). LC-MS (方法 A); R_t = 1.11 min, m/z = 398 $[M+H]^+$.	中间体 41; GP G (条件 A 与 HATU)

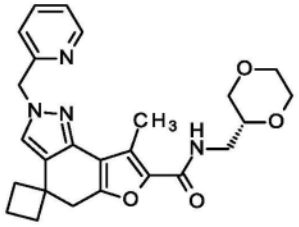
[2288]

132	 8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552 (0.51), 1.569 (0.70), 1.576 (0.53), 1.585 (0.59), 1.597 (0.48), 1.779 (0.56), 1.785 (0.73), 1.800 (1.27), 1.818 (1.40), 1.836 (1.14), 1.851 (0.81), 1.859 (0.60), 1.863 (0.66), 1.868 (0.81), 1.883 (0.56), 1.890 (0.43), 1.948 (0.41), 1.954 (0.47), 1.967 (0.60), 1.977 (0.50), 1.990 (0.59), 2.013 (0.82), 2.032 (0.67), 2.051 (0.43), 2.075 (0.66), 2.089 (0.52), 2.103 (2.79), 2.118 (2.66), 2.125 (2.11), 2.143 (0.75), 2.434 (16.00), 2.520 (1.60), 2.525 (1.11), 3.037 (7.64), 3.219 (1.83), 3.234 (3.56), 3.249 (1.92), 3.586 (0.45), 3.602 (0.98), 3.605 (1.00), 3.623 (1.30), 3.641 (0.71), 3.737 (0.65), 3.751 (0.92), 3.754 (1.20), 3.769 (1.03), 3.772 (1.03), 3.790 (0.67), 3.931 (1.01), 3.947 (1.55), 3.963 (0.96), 5.405 (6.33), 7.054 (1.84), 7.073 (1.92), 7.297 (0.90), 7.299 (0.95), 7.309 (0.96), 7.311 (1.04), 7.315 (1.07), 7.318 (1.00), 7.328 (1.03), 7.330 (1.02), 7.760 (1.13), 7.765 (1.20), 7.779 (1.94), 7.784 (1.95), 7.798 (0.99), 7.803 (0.99), 7.923 (7.80), 7.960 (0.73), 7.975 (1.55), 7.990 (0.72), 8.541 (1.25), 8.543 (1.40), 8.545 (1.46), 8.548 (1.28), 8.553 (1.30), 8.555 (1.48), 8.557 (1.37), 8.560 (1.20). LC-MS (方法 A); R_t = 1.14 min, m/z = 433 $[M+H]^+$.	中间体 42; GP G (条件 A 与 HATU)

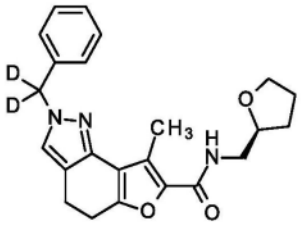
[2289]

133	 *N*-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.919 (0.41), 0.933 (3.38), 0.937 (1.08), 0.950 (3.45), 0.954 (0.54), 1.955 (0.42), 1.969 (0.58), 1.978 (0.49), 1.992 (0.63), 2.014 (0.80), 2.034 (0.56), 2.051 (0.43), 2.075 (0.61), 2.104 (3.09), 2.119 (2.64), 2.144 (0.84), 2.407 (0.41), 2.424 (0.80), 2.434 (16.00), 2.520 (2.37), 2.525 (1.61), 3.037 (7.40), 3.169 (0.53), 3.185 (1.61), 3.203 (1.56), 3.210 (1.77), 3.214 (2.22), 3.229 (1.40), 3.239 (1.61), 3.245 (0.95), 3.264 (0.49), 3.419 (0.40), 3.425 (0.50), 3.446 (1.04), 3.452 (1.15), 3.473 (0.96), 3.479 (0.90), 3.514 (0.81), 3.520 (0.91), 3.543 (1.12), 3.549 (1.14), 3.569 (0.44), 3.576 (0.75), 3.597 (0.40), 3.612 (1.51), 3.619 (0.96), 3.628 (0.67), 3.636 (1.44), 3.642 (1.14), 3.691 (1.19), 3.697 (1.02), 3.719 (2.04), 3.745 (0.88), 5.406 (6.12), 7.054 (1.81), 7.073 (1.88), 7.297 (0.89), 7.300 (0.92), 7.309 (0.91), 7.312 (1.01), 7.316 (1.08), 7.318 (0.96), 7.328 (1.03), 7.331 (0.96), 7.760 (1.16), 7.765 (1.17), 7.779 (1.85), 7.784 (1.87), 7.799 (1.00), 7.803 (1.02), 7.925 (7.76), 8.040 (0.71), 8.055 (1.54), 8.070 (0.70), 8.541 (1.16), 8.543 (1.37), 8.545 (1.36), 8.548 (1.26), 8.553 (1.23), 8.555 (1.43), 8.557 (1.28), 8.560 (1.19). LC-MS (方法 A); R_t = 1.06 min, m/z = 449 $[M+H]^+$.	中间体 42; GP G (条件 A 与 HATU)

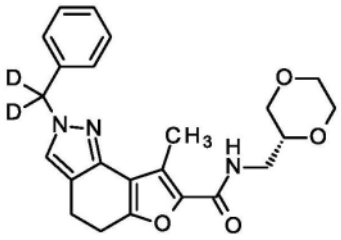
[2290]

134	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.929 (1.25), 0.946 (1.29), 1.945 (0.40), 1.951 (0.44), 1.964 (0.61), 1.974 (0.51), 1.987 (0.65), 2.009 (0.82), 2.029 (0.60), 2.047 (0.46), 2.071 (0.66), 2.099 (3.19), 2.114 (2.75), 2.139 (0.89), 2.331 (0.43), 2.430 (16.00), 2.518 (2.15), 2.522 (1.33), 2.673 (0.41), 3.033 (7.60), 3.166 (0.56), 3.182 (1.65), 3.200 (1.60), 3.206 (1.82), 3.210 (2.28), 3.226 (1.48), 3.235 (1.62), 3.242 (1.02), 3.261 (0.55), 3.321 (0.53), 3.397 (0.90), 3.414 (0.76), 3.421 (0.77), 3.442 (1.10), 3.448 (1.35), 3.469 (1.06), 3.475 (1.01), 3.510 (0.88), 3.516 (0.97), 3.538 (1.17), 3.545 (1.19), 3.565 (0.47), 3.571 (0.79), 3.593 (0.43), 3.608 (1.60), 3.615 (1.01), 3.632 (1.51), 3.687 (1.23), 3.693 (1.05), 3.715 (2.16), 3.741 (0.94), 5.401 (6.37), 7.051 (1.81), 7.071 (1.91), 7.294 (0.88), 7.297 (0.92), 7.306 (0.94), 7.309 (1.03), 7.313 (1.11), 7.315 (1.00), 7.325 (1.06), 7.327 (0.99), 7.757 (1.09), 7.762 (1.10), 7.776 (1.87), 7.781 (1.92), 7.795 (1.00), 7.800 (0.99), 7.919 (8.03), 8.044 (0.73), 8.059 (1.60), 8.074 (0.75), 8.536 (1.21), 8.539 (1.32), 8.541 (1.44), 8.543 (1.22), 8.548 (1.25), 8.551 (1.39), 8.553 (1.38), 8.555 (1.16). LC-MS (方法 A); R_t = 1.04 min, m/z = 449 $[M+H]^+$.	中间体 42; GP G (条件 A 与 HATU)

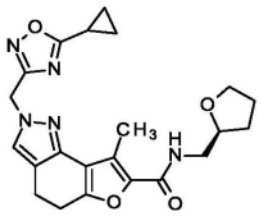
[2291]

135	 8-甲基-2-[苯基($^2H_2$)甲基]-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.48), 0.008 (1.41), 1.551 (0.47), 1.567 (0.67), 1.575 (0.51), 1.583 (0.56), 1.591 (0.39), 1.596 (0.41), 1.774 (0.51), 1.780 (0.66), 1.795 (1.14), 1.814 (1.31), 1.831 (1.24), 1.842 (0.69), 1.852 (0.54), 1.859 (0.79), 1.874 (0.52), 2.461 (16.00), 2.520 (3.60), 2.524 (2.32), 2.857 (2.40), 2.859 (2.49), 2.868 (4.57), 2.873 (4.85), 2.883 (3.13), 3.212 (1.05), 3.217 (1.05), 3.227 (2.00), 3.232 (1.91), 3.243 (1.09), 3.248 (1.12), 3.583 (0.41), 3.598 (0.90), 3.602 (0.88), 3.619 (1.22), 3.637 (0.66), 3.733 (0.62), 3.750 (1.11), 3.765 (0.90), 3.768 (0.94), 3.785 (0.64), 3.927 (0.96), 3.943 (1.44), 3.959 (0.90), 7.243 (1.99), 7.246 (2.72), 7.250 (1.37), 7.257 (0.90), 7.263 (5.04), 7.267 (3.88), 7.275 (0.56), 7.282 (2.04), 7.288 (0.51), 7.296 (1.37), 7.300 (1.69), 7.304 (0.73), 7.325 (0.69), 7.328 (2.38), 7.330 (3.41), 7.334 (1.35), 7.345 (2.14), 7.349 (3.63), 7.353 (0.88), 7.361 (0.54), 7.365 (1.31), 7.369 (0.75), 7.586 (5.49), 7.960 (0.67), 7.975 (1.41), 7.990 (0.64), 8.553 (0.51). LC-MS (方法 A); R_t = 1.20 min, m/z = 394 $[M+H]^+$.	中间体 44; GP G (条件 A 与 HATU)

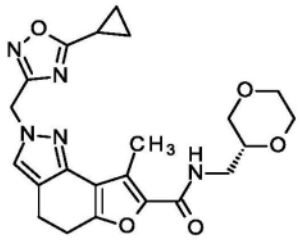
[2292]

136	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[苯基($^2H_2$)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.18), 0.008 (2.03), 0.934 (0.52), 0.951 (0.52), 2.338 (0.47), 2.461 (16.00), 2.520 (5.04), 2.524 (3.29), 2.662 (0.47), 2.859 (2.50), 2.870 (4.40), 2.874 (4.65), 2.885 (3.09), 3.161 (0.57), 3.180 (1.71), 3.194 (1.43), 3.204 (1.56), 3.209 (2.05), 3.214 (0.91), 3.233 (1.81), 3.246 (0.87), 3.264 (0.57), 3.308 (0.54), 3.421 (0.45), 3.441 (0.99), 3.447 (1.09), 3.468 (0.89), 3.474 (0.87), 3.511 (0.77), 3.517 (0.84), 3.539 (1.04), 3.545 (1.06), 3.566 (0.42), 3.572 (0.69), 3.607 (1.66), 3.612 (1.26), 3.622 (0.59), 3.631 (1.29), 3.637 (1.31), 3.682 (1.14), 3.688 (0.96), 3.711 (2.00), 3.717 (1.73), 3.741 (0.84), 7.243 (1.90), 7.246 (2.62), 7.250 (1.34), 7.257 (0.91), 7.263 (4.72), 7.267 (3.81), 7.275 (0.57), 7.282 (1.93), 7.288 (0.47), 7.296 (1.24), 7.300 (1.63), 7.304 (0.69), 7.328 (2.28), 7.330 (3.29), 7.334 (1.31), 7.345 (2.13), 7.349 (3.56), 7.353 (0.87), 7.361 (0.52), 7.366 (1.29), 7.369 (0.72), 7.587 (5.27), 8.040 (0.69), 8.054 (1.46), 8.070 (0.67). LC-MS (方法 A); R_t = 1.13 min, m/z = 410 $[M+H]^+$.	中间体 44; GP G (条件 A 与 HATU)

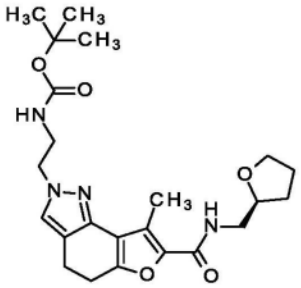
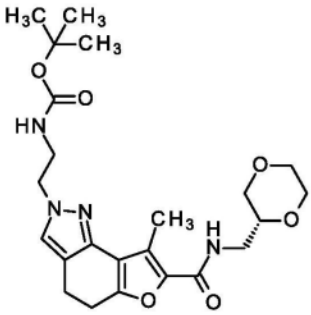
[2293]

137	 2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.11), 0.008 (1.94), 1.061 (0.62), 1.072 (2.54), 1.079 (2.63), 1.083 (2.23), 1.091 (2.63), 1.100 (0.92), 1.208 (0.88), 1.217 (2.42), 1.225 (2.01), 1.238 (2.80), 1.245 (1.94), 1.257 (0.62), 1.551 (0.50), 1.568 (0.69), 1.575 (0.52), 1.584 (0.57), 1.596 (0.43), 1.775 (0.55), 1.781 (0.71), 1.796 (1.23), 1.814 (1.37), 1.832 (1.33), 1.843 (0.73), 1.853 (0.59), 1.860 (0.81), 1.875 (0.55), 2.296 (0.45), 2.308 (0.88), 2.317 (1.02), 2.320 (1.00), 2.324 (1.21), 2.329 (3.08), 2.334 (1.16), 2.338 (1.02), 2.341 (1.00), 2.350 (0.85), 2.438 (16.00), 2.520 (4.91), 2.525 (3.13), 2.542 (0.47), 2.662 (0.45), 2.666 (1.00), 2.671 (1.40), 2.676 (1.00), 2.680 (0.45), 2.870 (2.70), 2.882 (5.71), 2.892 (3.27), 3.212 (1.09), 3.218 (1.09), 3.227 (2.01), 3.233 (1.94), 3.243 (1.11), 3.248 (1.11), 3.310 (0.55), 3.583 (0.45), 3.599 (0.95), 3.602 (0.92), 3.620 (1.28), 3.638 (0.69), 3.733 (0.64), 3.750 (1.16), 3.766 (0.95), 3.768 (0.97), 3.786 (0.64), 3.928 (1.00), 3.944 (1.49), 3.959 (0.92), 5.403 (8.01), 7.598 (4.98), 7.982 (0.71), 7.997 (1.52), 8.012 (0.71). LC-MS (方法 A); R_t = 1.08 min, m/z = 424 $[M+H]^+$.	中间体 45; GP G (条件 A 与 HATU)

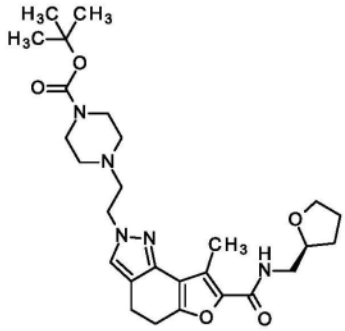
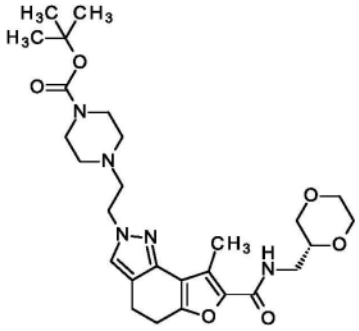
[2294]

138	 2-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-*N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.49), 0.008 (1.41), 1.061 (0.65), 1.071 (2.66), 1.079 (2.75), 1.083 (2.38), 1.090 (2.84), 1.100 (1.17), 1.208 (0.93), 1.217 (2.51), 1.225 (2.19), 1.238 (2.92), 1.245 (2.12), 1.257 (0.71), 2.296 (0.45), 2.308 (0.95), 2.317 (1.08), 2.320 (1.06), 2.324 (1.15), 2.329 (3.10), 2.334 (1.13), 2.338 (1.04), 2.341 (1.13), 2.350 (0.89), 2.361 (0.45), 2.439 (16.00), 2.520 (4.72), 2.525 (3.07), 2.542 (0.56), 2.667 (0.91), 2.671 (1.26), 2.676 (0.93), 2.680 (0.43), 2.871 (2.77), 2.884 (5.76), 2.894 (3.33), 2.912 (0.41), 3.161 (0.61), 3.181 (1.93), 3.195 (1.56), 3.205 (1.71), 3.210 (2.25), 3.234 (2.08), 3.246 (0.97), 3.265 (0.63), 3.415 (0.41), 3.421 (0.50), 3.441 (1.10), 3.448 (1.19), 3.469 (0.95), 3.475 (0.93), 3.512 (0.82), 3.517 (0.89), 3.540 (1.15), 3.546 (1.19), 3.566 (0.48), 3.573 (0.76), 3.607 (1.80), 3.623 (0.69), 3.631 (1.47), 3.638 (1.43), 3.683 (1.28), 3.690 (1.08), 3.712 (2.27), 3.718 (1.91), 3.741 (0.93), 4.646 (1.02), 5.404 (8.25), 7.599 (5.15), 8.060 (0.78), 8.074 (1.65), 8.090 (0.76). LC-MS (方法 A); R_t = 1.00 min, m/z = 440 $[M+H]^+$.	中间体 45; GP G (条件 A 与 HATU)

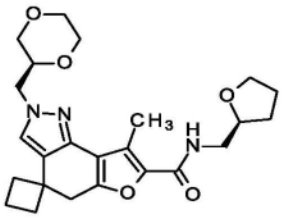
[2295]

139	 [2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.50), 0.008 (1.39), 1.157 (0.59), 1.174 (0.51), 1.234 (0.84), 1.301 (0.88), 1.365 (16.00), 1.569 (0.51), 1.577 (0.40), 1.585 (0.48), 1.783 (0.55), 1.798 (1.06), 1.816 (1.03), 1.834 (0.95), 1.846 (0.59), 1.863 (0.59), 1.878 (0.44), 2.076 (0.48), 2.324 (1.35), 2.329 (1.83), 2.333 (1.32), 2.477 (11.17), 2.524 (6.00), 2.666 (1.35), 2.671 (1.83), 2.676 (1.35), 2.824 (0.40), 2.842 (1.76), 2.854 (2.64), 2.862 (2.89), 2.874 (2.16), 2.892 (0.48), 3.215 (0.81), 3.219 (0.84), 3.230 (1.57), 3.234 (1.54), 3.250 (1.06), 3.272 (1.65), 3.286 (1.90), 3.371 (0.40), 3.603 (0.70), 3.622 (0.88), 3.640 (0.48), 3.735 (0.40), 3.752 (0.81), 3.769 (0.70), 3.930 (0.70), 3.946 (1.03), 3.962 (0.62), 4.061 (0.92), 4.077 (1.65), 4.093 (0.77), 6.942 (0.73), 7.445 (1.79), 7.963 (0.51), 7.978 (1.10), 7.994 (0.51). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.12 min, m/z = 443 $[M-H]^-$.	中间体 46; GP G (条件 A 与 HATU)
140	 [2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲哚-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.700 (0.41), 0.768 (0.50), 1.157 (1.52), 1.234 (1.24), 1.300 (1.05), 1.365 (16.00), 2.324 (1.24), 2.329 (1.66), 2.333 (1.24), 2.478 (11.48), 2.667 (1.27), 2.671 (1.63), 2.675 (1.21), 2.825 (0.44), 2.844 (1.74), 2.856 (2.65), 2.863 (2.84), 2.876 (2.10), 2.894 (0.44), 3.183 (1.16), 3.197 (1.02), 3.212 (1.54), 3.236 (1.41), 3.249 (0.88), 3.272 (1.79), 3.287 (1.93), 3.444 (0.80), 3.449 (0.83), 3.471 (0.69), 3.477 (0.66), 3.513 (0.55), 3.519 (0.58), 3.541 (0.77), 3.546 (0.83), 3.574 (0.47), 3.609 (1.32), 3.634 (1.10), 3.686 (0.88), 3.692 (0.77), 3.715 (1.63), 3.744 (0.72), 4.061 (0.94), 4.077 (1.71), 4.093 (0.80), 6.942 (0.74), 6.957 (0.41), 7.447 (1.82), 8.042 (0.58), 8.058 (1.10), 8.072 (0.55). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.05 min, m/z = 461 $[M+H]^+$.	中间体 46; GP G (条件 A 与 HATU)

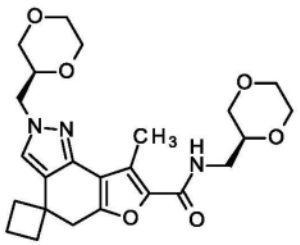
[2296]

141	 4-[2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.64), 1.175 (1.25), 1.192 (0.64), 1.372 (1.34), 1.389 (16.00), 1.799 (2.29), 1.816 (0.60), 1.833 (0.52), 1.989 (2.21), 2.077 (6.46), 2.367 (0.85), 2.380 (1.23), 2.392 (0.89), 2.470 (4.93), 2.520 (1.02), 2.525 (0.64), 2.680 (0.56), 2.689 (0.75), 2.697 (1.00), 2.713 (0.54), 2.730 (0.63), 2.844 (0.85), 2.857 (1.23), 2.865 (1.31), 2.877 (1.04), 2.891 (0.72), 3.214 (0.43), 3.220 (0.41), 3.230 (0.73), 3.234 (0.70), 3.245 (0.46), 3.250 (0.47), 3.289 (1.13), 3.604 (0.45), 3.622 (0.49), 3.752 (0.49), 3.767 (0.40), 3.946 (0.50), 4.019 (0.53), 4.037 (0.52), 4.154 (0.46), 4.170 (0.93), 4.187 (0.44), 7.515 (1.53), 7.974 (0.54). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.23 min, m/z = 514 $[M+H]^+$.	中间体 47; GP G (条件 A 与 HATU)
142	 4-[2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.88), 0.008 (0.86), 0.747 (0.64), 0.767 (0.68), 1.157 (2.55), 1.175 (1.98), 1.192 (1.10), 1.235 (0.97), 1.373 (0.53), 1.389 (16.00), 1.990 (1.91), 2.077 (8.25), 2.367 (0.85), 2.380 (1.23), 2.391 (0.90), 2.470 (5.29), 2.520 (4.61), 2.525 (2.87), 2.689 (0.40), 2.697 (0.96), 2.713 (0.50), 2.846 (0.83), 2.858 (1.16), 2.867 (1.25), 2.879 (0.99), 3.183 (0.57), 3.197 (0.50), 3.208 (0.57), 3.212 (0.73), 3.236 (0.64), 3.289 (1.16), 3.609 (0.59), 3.638 (0.46), 3.685 (0.40), 3.714 (0.72), 4.019 (0.44), 4.037 (0.46), 4.154 (0.44), 4.171 (0.90), 4.187 (0.42), 7.517 (1.47), 8.054 (0.53). UPLC-MS (方法 1); R_t = 1.16 min, m/z = 530 $[M+H]^+$.	中间体 47; GP G (条件 A 与 HATU)

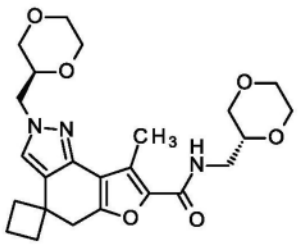
[2297]

143	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.554 (0.51), 1.563 (0.41), 1.567 (0.46), 1.570 (0.72), 1.578 (0.54), 1.586 (0.61), 1.594 (0.41), 1.599 (0.50), 1.780 (0.57), 1.786 (0.74), 1.801 (1.28), 1.819 (1.38), 1.837 (1.11), 1.852 (0.81), 1.860 (0.60), 1.864 (0.65), 1.869 (0.82), 1.884 (0.58), 1.886 (0.57), 1.891 (0.46), 1.901 (0.44), 1.907 (0.49), 1.922 (0.48), 1.929 (0.41), 1.947 (0.56), 1.965 (0.42), 1.971 (0.50), 1.982 (0.54), 2.002 (0.62), 2.020 (0.77), 2.038 (0.49), 2.069 (1.55), 2.086 (2.79), 2.105 (1.43), 2.131 (0.48), 2.462 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.98), 2.627 (0.60), 3.016 (7.40), 3.221 (1.61), 3.236 (3.22), 3.250 (2.33), 3.273 (1.36), 3.278 (1.43), 3.302 (1.36), 3.423 (0.40), 3.429 (0.49), 3.450 (1.00), 3.456 (1.10), 3.477 (0.88), 3.483 (0.83), 3.525 (0.70), 3.531 (0.80), 3.554 (1.00), 3.560 (0.99), 3.581 (0.51), 3.587 (1.14), 3.603 (0.99), 3.606 (1.06), 3.623 (2.29), 3.641 (0.81), 3.652 (0.90), 3.721 (1.09), 3.728 (1.99), 3.737 (1.39), 3.751 (1.75), 3.755 (2.56), 3.769 (1.15), 3.772 (1.12), 3.790 (0.68), 3.861 (0.55), 3.867 (0.64), 3.877 (0.54), 3.885 (0.71), 3.891 (0.52), 3.932 (1.02), 3.948 (1.56), 3.963 (0.95), 4.092 (2.08), 4.097 (2.15), 4.109 (2.33), 7.735 (7.25), 7.955 (0.70), 7.970 (1.52), 7.985 (0.70). LC-MS (方法 A); R_t = 1.12 min, m/z = 442 $[M+H]^+$.	中间体 48; GP G (条件 A 与 HATU)

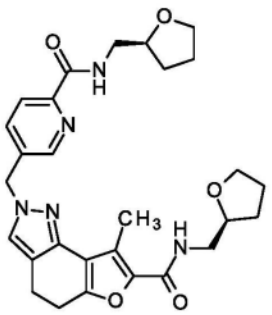
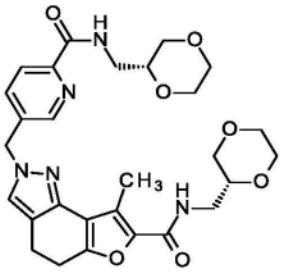
[2298]

144	 *N*,2'-双[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.003 (0.75), 0.931 (0.46), 0.948 (0.46), 1.929 (0.42), 1.934 (0.41), 1.948 (0.60), 1.959 (0.42), 1.962 (0.43), 1.971 (0.54), 1.983 (0.55), 1.987 (0.44), 2.002 (0.62), 2.019 (0.73), 2.038 (0.50), 2.068 (1.70), 2.084 (2.67), 2.099 (1.55), 2.113 (1.27), 2.133 (0.51), 2.462 (16.00), 2.518 (2.14), 2.523 (1.44), 2.627 (0.67), 3.016 (7.24), 3.172 (0.50), 3.187 (1.57), 3.191 (0.99), 3.206 (1.69), 3.211 (2.03), 3.215 (2.14), 3.221 (1.15), 3.229 (1.51), 3.240 (1.77), 3.249 (1.68), 3.264 (0.58), 3.273 (1.43), 3.278 (1.62), 3.302 (1.53), 3.425 (0.73), 3.429 (0.64), 3.452 (1.79), 3.473 (1.21), 3.477 (1.40), 3.480 (1.39), 3.514 (0.92), 3.520 (1.08), 3.525 (0.81), 3.531 (0.87), 3.543 (1.23), 3.549 (1.41), 3.553 (1.19), 3.559 (1.07), 3.569 (0.53), 3.575 (0.85), 3.580 (0.59), 3.587 (0.74), 3.597 (0.43), 3.613 (1.72), 3.620 (1.75), 3.628 (1.58), 3.637 (1.65), 3.642 (1.29), 3.652 (1.22), 3.693 (1.24), 3.699 (1.10), 3.720 (3.10), 3.727 (3.08), 3.749 (1.66), 3.755 (1.72), 3.861 (0.56), 3.867 (0.64), 3.877 (0.55), 3.884 (0.72), 3.891 (0.53), 4.093 (2.11), 4.097 (2.17), 4.109 (2.39), 7.589 (0.41), 7.737 (7.76), 8.036 (0.75), 8.052 (1.58), 8.066 (0.70). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 458 $[M+H]^+$.	中间体 48; GP G (条件 A 与 HATU)

[2299]

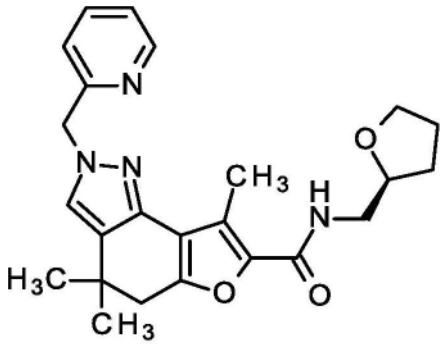
145	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.931 (1.65), 0.934 (0.53), 0.947 (1.63), 1.929 (0.44), 1.934 (0.44), 1.947 (0.63), 1.957 (0.45), 1.961 (0.45), 1.970 (0.56), 1.982 (0.56), 2.000 (0.65), 2.018 (0.77), 2.037 (0.54), 2.059 (1.06), 2.068 (1.74), 2.084 (2.67), 2.101 (1.49), 2.111 (1.33), 2.132 (0.55), 2.461 (16.00), 2.518 (2.08), 2.523 (1.34), 2.626 (0.79), 2.991 (0.40), 3.015 (7.27), 3.169 (0.56), 3.186 (1.79), 3.203 (1.56), 3.211 (1.80), 3.216 (2.36), 3.233 (1.50), 3.239 (1.83), 3.248 (2.20), 3.267 (0.75), 3.272 (1.60), 3.276 (1.61), 3.301 (1.61), 3.311 (0.46), 3.316 (0.51), 3.385 (0.46), 3.425 (0.80), 3.428 (0.70), 3.451 (1.91), 3.473 (1.26), 3.476 (1.46), 3.478 (1.47), 3.514 (0.96), 3.520 (1.15), 3.523 (0.89), 3.529 (0.91), 3.542 (1.28), 3.549 (1.58), 3.558 (1.14), 3.569 (0.56), 3.575 (0.92), 3.585 (0.78), 3.597 (0.47), 3.612 (1.78), 3.620 (1.85), 3.627 (1.65), 3.636 (1.74), 3.642 (1.32), 3.651 (1.27), 3.692 (1.29), 3.698 (1.19), 3.720 (3.17), 3.726 (3.20), 3.748 (1.76), 3.754 (1.81), 3.860 (0.58), 3.867 (0.67), 3.876 (0.56), 3.884 (0.74), 3.891 (0.55), 4.092 (2.20), 4.097 (2.26), 4.109 (2.52), 7.589 (0.50), 7.735 (7.87), 8.038 (0.77), 8.053 (1.61), 8.067 (0.73). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 458 $[M+H]^+$.	中间体 48; GP G (条件 A 与 HATU)

[2300]

146	 8-甲基-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2-[(6-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.09), 0.008 (4.34), 0.146 (0.50), 1.537 (0.62), 1.555 (0.99), 1.564 (0.99), 1.569 (0.99), 1.585 (1.24), 1.600 (0.62), 1.776 (1.12), 1.794 (1.98), 1.812 (1.98), 1.832 (1.98), 1.843 (1.49), 1.850 (1.36), 1.860 (1.74), 1.875 (1.12), 1.892 (0.74), 1.914 (0.50), 2.334 (2.98), 2.338 (1.36), 2.443 (15.01), 2.520 (16.00), 2.524 (10.42), 2.676 (3.10), 2.680 (1.36), 2.907 (8.06), 2.915 (3.22), 3.213 (1.12), 3.220 (1.12), 3.229 (1.98), 3.234 (2.11), 3.244 (1.12), 3.249 (1.24), 3.279 (0.74), 3.295 (0.99), 3.312 (3.97), 3.361 (2.23), 3.379 (0.74), 3.584 (0.99), 3.603 (1.98), 3.621 (2.60), 3.638 (1.49), 3.735 (1.24), 3.752 (2.23), 3.767 (1.98), 3.787 (1.12), 3.929 (1.12), 3.945 (1.61), 3.959 (1.49), 3.973 (1.24), 3.988 (0.87), 5.467 (4.84), 7.375 (1.36), 7.379 (1.36), 7.387 (1.36), 7.392 (1.36), 7.692 (4.71), 7.823 (2.36), 7.980 (0.74), 7.995 (1.61), 8.011 (0.74), 8.550 (2.23), 8.596 (2.23), 8.610 (2.23), 8.648 (0.62), 8.663 (1.24), 8.679 (0.62). LC-MS (方法 A); R_t = 1.07 min, m/z = 520 $[M+H]^+$.	中间体 49; GP G (条件 A 与 HATU)
147	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2-[(6-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2*H*-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.76), -0.008 (7.51), 0.008 (6.75), 0.146 (0.76), 2.324 (4.79), 2.329 (6.31), 2.333 (4.57), 2.445 (8.93), 2.524 (16.00), 2.666 (4.79), 2.671 (6.31), 2.675 (4.57), 2.908 (4.90), 3.181 (1.20), 3.197 (1.20), 3.211 (1.41), 3.218 (1.52), 3.234 (1.63), 3.248 (1.20), 3.440 (1.09), 3.467 (0.87), 3.515 (0.87), 3.544 (1.41), 3.571 (0.87), 3.605 (1.52), 3.632 (1.52), 3.656 (0.87), 3.676 (1.96), 3.712 (2.18), 3.744 (1.20), 5.467 (3.16), 7.379 (0.87), 7.391 (0.87), 7.693 (2.83), 7.822 (1.74), 8.059 (0.54), 8.073 (0.98), 8.549 (1.52), 8.601 (1.52), 8.613 (1.41), 8.738 (0.87). LC-MS (方法 A); R_t = 0.93 min, m/z = 552 $[M+H]^+$.	中间体 49; GP G (条件 A 与 HATU)

[2301] 实施例148:

[2302] 4,4,8-三甲基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2303] 

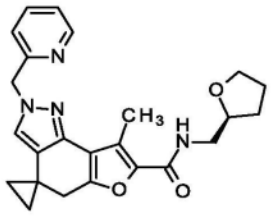
[2304] 根据GP G(条件B),将7-溴-4,4,8-三甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑(中间体37;1.00eq.,100mg,269μmol)与1-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲胺(CAS号[7175-81-7];5.0eq.,140μL,1.30mmol)、六羰基钼(CAS号[13939-06-5];2.0eq.,142mg,537μmol)、碳酸钠(CAS号[497-19-8];3.0eq.,85mg,810μmol)、四氟硼酸三叔丁基鏻(CAS号[131274-22-1];0.10eq.,7.8mg,27μmol)和乙酸钯(II)(CAS号[3375-31-3];0.20eq.,12mg,54μmol)在140℃下反应6小时并在rt下反应过夜。添加另一个量的六羰基钼(2.0eq.,142mg,537μmol)、碳酸钠(3.0eq.,85mg,810μmol)、四氟硼酸三叔丁基鏻(0.10eq.,7.8mg,27μmol)和乙酸钯(II)(0.20eq.,12mg,54μmol),并将混合物在140℃下再搅拌4.5小时。将反应混合物冷却至rt,使用硅藻土滤出固体并用乙酸乙酯冲洗。减压浓缩滤液,将所得粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到题述化合物(5.3mg,4%)。

[2305] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.26(s,6H),1.55-1.61(m,1H),1.76-1.91(m,3H),2.45(s,3H),2.75(s,2H),3.21-3.24(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.72-3.82(m,1H),3.91-3.98(m,1H),5.38(s,2H),7.07(d,1H),7.31(ddd,1H),7.71(s,1H),7.78(dt,1H),7.99(t,1H),8.54(ddd,1H)。

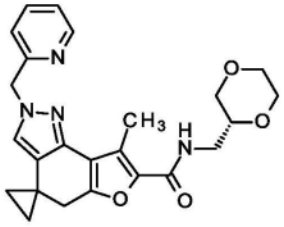
[2306] LC-MS(方法A):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^{+}$。

[2307] 表3:以下实施例(149至154)以与实施例148类似的方式制备,从给定的溴中间体和市售可得的胺开始。

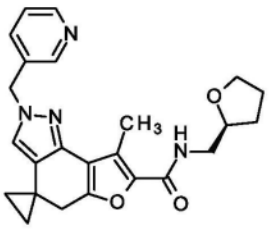
[2308]

实施例	结构 IUPAC- 名称	分析数据	中间体
149	 8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.806 (1.08), 0.819 (2.86), 0.824 (3.50), 0.832 (1.98), 0.840 (0.76), 0.851 (0.46), 0.857 (0.70), 0.875 (2.92), 0.884 (3.64), 0.901 (1.04), 0.939 (0.72), 0.957 (0.40), 0.979 (0.40), 1.541 (0.72), 1.557 (0.96), 1.565 (0.80), 1.574 (0.88), 1.586 (0.70), 1.602 (0.52), 1.753 (0.42), 1.772 (0.92), 1.788 (1.58), 1.806 (1.72), 1.824 (1.52), 1.837 (0.98), 1.843 (0.82), 1.850 (0.86), 1.854 (0.96), 1.869 (0.72), 1.876 (0.54), 1.886 (0.44), 1.892 (0.42), 2.458 (16.00), 2.518 (1.36), 2.850 (8.32), 3.210 (1.92), 3.226 (3.72), 3.241 (2.02), 3.574 (0.54), 3.594 (1.20), 3.611 (1.52), 3.628 (0.80), 3.724 (0.72), 3.741 (1.36), 3.756 (1.16), 3.759 (1.20), 3.776 (0.70), 3.919 (1.12), 3.936 (1.68), 3.951 (1.04), 5.333 (7.30), 7.027 (2.00), 7.047 (2.10), 7.284 (1.04), 7.296 (1.20), 7.300 (1.26), 7.312 (1.24), 7.448 (6.90), 7.743 (1.12), 7.747 (1.14), 7.762 (1.90), 7.766 (1.92), 7.781 (0.98), 7.786 (1.02), 7.949 (0.82), 7.964 (1.72), 7.979 (0.82), 8.517 (1.60), 8.519 (1.66), 8.529 (1.70), 8.531 (1.68). LC-MS (方法 A); R_t = 1.03 min, m/z = 419 $[M+H]^+$.	中间体 38, 步骤 5

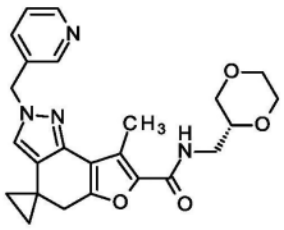
[2309]

150	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-2-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.811 (0.94), 0.824 (2.41), 0.829 (3.04), 0.837 (1.78), 0.846 (0.58), 0.872 (0.58), 0.880 (1.52), 0.888 (2.99), 0.907 (0.94), 2.463 (16.00), 2.518 (2.05), 2.523 (2.41), 2.855 (7.61), 2.902 (0.52), 3.150 (0.47), 3.164 (0.63), 3.178 (1.57), 3.183 (1.05), 3.199 (1.78), 3.202 (1.99), 3.207 (1.84), 3.212 (1.47), 3.227 (1.68), 3.231 (1.89), 3.242 (1.05), 3.261 (0.58), 3.411 (0.52), 3.417 (0.63), 3.438 (1.15), 3.444 (1.26), 3.465 (1.00), 3.471 (0.94), 3.507 (0.89), 3.513 (1.00), 3.535 (1.21), 3.542 (1.26), 3.562 (0.52), 3.568 (0.79), 3.589 (0.42), 3.604 (1.84), 3.619 (0.73), 3.629 (1.47), 3.634 (1.47), 3.681 (1.26), 3.687 (1.15), 3.710 (2.20), 3.738 (1.00), 5.337 (6.40), 7.033 (1.84), 7.052 (1.94), 7.286 (0.94), 7.289 (0.94), 7.298 (1.00), 7.301 (1.05), 7.305 (1.10), 7.307 (1.00), 7.317 (1.10), 7.319 (1.00), 7.452 (8.45), 7.747 (1.15), 7.752 (1.21), 7.766 (1.94), 7.771 (1.99), 7.785 (1.05), 7.790 (1.00), 7.824 (0.68), 8.034 (0.73), 8.049 (1.57), 8.064 (0.73), 8.519 (1.21), 8.521 (1.42), 8.523 (1.42), 8.525 (1.26), 8.531 (1.26), 8.533 (1.42), 8.535 (1.36), 8.537 (1.21). LC-MS (方法 A); R_t = 0.96 min, m/z = 435 $[M+H]^+$.	中间体 38，步骤 5

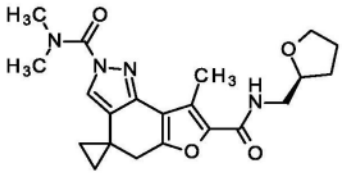
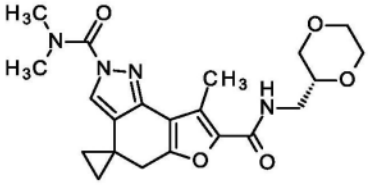
[2310]

151	 8'-甲基-2'-(吡啶-3-基甲基)-*N*-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.797 (0.89), 0.807 (2.43), 0.811 (2.84), 0.818 (1.54), 0.871 (1.29), 0.877 (2.84), 0.882 (2.12), 0.891 (0.89), 1.547 (0.44), 1.563 (0.62), 1.569 (0.57), 1.576 (0.50), 1.587 (0.52), 1.775 (0.52), 1.780 (0.49), 1.784 (0.42), 1.792 (0.76), 1.795 (0.69), 1.806 (0.71), 1.810 (0.81), 1.822 (0.57), 1.826 (0.59), 1.836 (0.52), 1.839 (0.49), 1.843 (0.52), 1.850 (0.62), 1.855 (0.49), 1.859 (0.59), 1.867 (0.42), 1.870 (0.47), 1.876 (0.42), 1.905 (0.49), 2.477 (16.00), 2.514 (2.84), 2.518 (2.90), 2.522 (2.38), 2.840 (7.25), 3.216 (1.29), 3.228 (2.57), 3.242 (1.34), 3.584 (0.45), 3.599 (0.99), 3.613 (1.14), 3.627 (0.71), 3.732 (0.60), 3.744 (0.91), 3.746 (1.04), 3.749 (0.69), 3.758 (1.04), 3.760 (0.87), 3.763 (0.72), 3.775 (0.69), 3.925 (0.96), 3.938 (1.49), 3.951 (0.96), 5.294 (5.81), 7.361 (1.06), 7.363 (1.04), 7.371 (1.11), 7.372 (1.02), 7.377 (1.16), 7.378 (1.18), 7.387 (1.24), 7.388 (1.18), 7.457 (8.21), 7.617 (0.77), 7.620 (1.23), 7.625 (0.82), 7.633 (0.69), 7.636 (1.06), 7.641 (0.72), 7.952 (0.65), 7.964 (1.43), 7.976 (0.65), 8.490 (1.66), 8.493 (3.27), 8.499 (2.97), 8.502 (1.58). LC-MS (方法 A); R_t = 0.99 min, m/z = 419 $[M+H]^+$.	中间体 39

[2311]

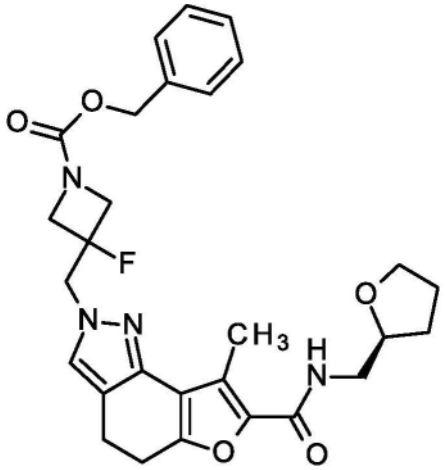
152	 *N*-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-甲基-2'-(吡啶-3-基甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.797 (0.91), 0.808 (2.57), 0.811 (2.96), 0.819 (1.61), 0.872 (1.39), 0.879 (3.00), 0.883 (2.26), 0.893 (0.91), 0.934 (0.43), 0.947 (0.48), 1.270 (7.87), 1.294 (8.65), 2.368 (0.70), 2.477 (16.00), 2.514 (6.43), 2.518 (6.35), 2.522 (5.17), 2.627 (0.78), 2.841 (7.61), 3.168 (0.65), 3.183 (2.04), 3.195 (1.52), 3.202 (1.52), 3.206 (1.91), 3.214 (0.78), 3.226 (2.17), 3.239 (0.91), 3.254 (0.61), 3.417 (0.43), 3.422 (0.61), 3.439 (1.09), 3.444 (1.17), 3.461 (0.96), 3.466 (0.87), 3.512 (0.83), 3.517 (0.91), 3.534 (1.13), 3.539 (1.13), 3.556 (0.52), 3.561 (0.70), 3.605 (1.61), 3.610 (1.30), 3.617 (0.65), 3.625 (1.35), 3.630 (1.35), 3.683 (1.17), 3.688 (1.00), 3.707 (1.78), 3.711 (1.91), 3.734 (0.83), 5.294 (6.13), 7.361 (1.09), 7.371 (1.13), 7.377 (1.22), 7.387 (1.26), 7.458 (8.17), 7.617 (0.87), 7.621 (1.22), 7.625 (0.83), 7.633 (0.74), 7.637 (1.13), 7.641 (0.70), 8.033 (0.74), 8.045 (1.57), 8.057 (0.70), 8.490 (1.87), 8.493 (3.48), 8.499 (3.00), 8.502 (1.61). LC-MS (方法 A); R_t = 0.92 min, m/z = 435 $[M+H]^+$.	中间体 39

[2312]

153	 *N*$^{2'}$,*N*$^{2'}$,8'-三甲基-*N*$^{7'}$-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-2',7'(5'*H*)-二甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.918 (0.52), 0.938 (3.14), 0.944 (2.04), 0.961 (1.99), 0.967 (3.42), 0.987 (0.58), 1.555 (0.48), 1.571 (0.66), 1.579 (0.49), 1.587 (0.57), 1.600 (0.44), 1.779 (0.58), 1.785 (0.73), 1.800 (1.24), 1.819 (1.35), 1.836 (1.17), 1.850 (0.73), 1.858 (0.58), 1.862 (0.65), 1.867 (0.78), 1.881 (0.53), 1.888 (0.41), 1.898 (0.42), 2.520 (2.76), 2.525 (16.00), 2.904 (7.36), 3.146 (2.92), 3.227 (1.33), 3.229 (1.29), 3.243 (2.43), 3.260 (1.32), 3.585 (0.45), 3.602 (0.95), 3.605 (0.95), 3.622 (1.22), 3.640 (0.68), 3.735 (0.63), 3.750 (0.90), 3.752 (1.13), 3.767 (0.96), 3.770 (0.97), 3.788 (0.64), 3.935 (0.95), 3.951 (1.45), 3.966 (0.90), 7.829 (8.89), 8.061 (0.68), 8.076 (1.42), 8.090 (0.65). LC-MS (方法 A); R_t = 1.11 min, m/z = 399 $[M+H]^+$.	中间体 40-2
154	 *N*$^{7'}$-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-*N*$^{2'}$,*N*$^{2'}$,8'-三甲基螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-2',7'(5'*H*)-二甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.919 (0.54), 0.940 (3.41), 0.945 (2.22), 0.962 (2.11), 0.968 (3.71), 0.989 (0.61), 2.526 (16.00), 2.905 (7.77), 3.146 (3.20), 3.177 (1.22), 3.188 (1.67), 3.196 (1.16), 3.212 (3.01), 3.216 (1.84), 3.227 (1.51), 3.241 (2.30), 3.258 (0.96), 3.277 (0.62), 3.418 (0.42), 3.424 (0.50), 3.445 (1.10), 3.452 (1.17), 3.472 (0.98), 3.479 (0.93), 3.514 (0.84), 3.519 (0.94), 3.542 (1.15), 3.548 (1.20), 3.569 (0.48), 3.575 (0.75), 3.610 (1.36), 3.615 (1.35), 3.623 (0.95), 3.638 (1.52), 3.690 (1.29), 3.696 (1.09), 3.719 (2.16), 3.745 (0.96), 7.830 (8.99), 8.136 (0.74), 8.150 (1.56), 8.166 (0.71). LC-MS (方法 A); R_t = 1.01 min, m/z = 415 $[M+H]^+$.	中间体 40-2

[2313] 实施例155:

[2314] 3-氟-3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[2315] 

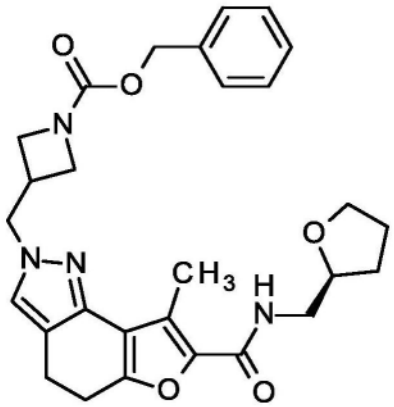
[2316] 根据GP C(条件A),将8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-1H-呋喃[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(中间体43;1.00eq.,192mg,637μmol)与3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(CAS号[1374658-54-4];1.50eq.,229mg,956μmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,250μL,1.0mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,336mg,1.95mmol)于甲苯(6mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(219mg,64%)。

[2317] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.60(m,1H),1.75-1.90(m,3H),2.47(s,3H),2.81-2.91(m,4H),3.20-3.27(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.79(m,1H),3.91-4.05(m,3H),4.30-4.37(m,2H),4.62(d,2H),5.05(s,2H),7.30-7.38(m,5H),7.53(s,1H),8.00(t,1H)。

[2318] UPLC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=523[M+H]$^+$。

[2319] 实施例156:

[2320] 3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[2321] 

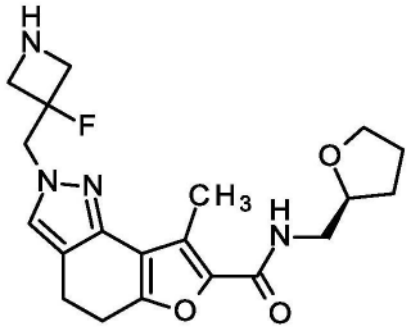
[2322] 根据GP C(条件A),将步骤1的8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(中间体43;1.00eq.,233mg,773μmol)与3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(CAS号[618446-42-7];1.50eq.,208μL,1.16mmol)、三正丁基膦(CAS号[998-40-3];1.6eq.,310μL,1.2mmol)和TMAD(CAS号[10465-78-8];1.60eq.,213mg,1.24mmol)于甲苯(15mL)中,在rt下反应过夜,以通过柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)得到题述化合物(420mg,80%纯度,86%)。

[2323] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.73-1.91(m,3H),2.46(s,3H),2.81-2.90(m,4H),2.95-3.05(m,1H),3.18-3.28(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.78(m,3H),3.91-3.97(m,3H),4.29(d,2H),5.01(s,2H),7.28-7.38(m,5H),7.54(s,1H),7.98(t,1H)。

[2324] UPLC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=505[M+H]$^+$。

[2325] 实施例157:

[2326] 2-[(3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2327] 

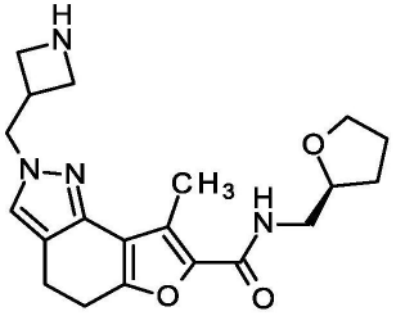
[2328] 将3-氟-3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(实施例155;1.00eq.,207mg,396μmol)于乙醇(5mL)中的搅拌溶液,用氩气吹扫3次,用钯(10%于木炭上;10mol%,4.2mg,3.9μmol)处理,并再次抽空(evacuate)。将反应混合物置于氢气氛下,并在室温下搅拌过夜。由于转化未完成,将混合物用硅藻土过滤,残余物用乙醇冲洗,随后用乙醇和二氯甲烷(1:1)的混合物冲洗。将滤液减压浓缩,所得物质进行如上所述的氢化条件处理并再次搅拌过夜。反应混合物用硅藻土过滤,残余物用乙醇冲洗,随后用乙醇和二氯甲烷(1:1)的混合物冲洗。将滤液减压浓缩,以得到粗题述化合物(189mg,78%纯度,99%)。对少量粗产物(28mg)进行制备型HPLC处理,以得到分析纯的级分(5.8mg)。

[2329] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.75-1.91(m,3H),2.48(s,3H),2.83-2.91(m,4H),3.18-3.28(m,2H),3.49-3.64(m,5H),3.73-3.79(m,1H),3.91-3.98(m,1H),4.50(s,1H),4.56(s,1H),7.47(s,1H),7.99(t,1H)。

[2330] LC-MS(方法A):R_t=0.89min;MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$。

[2331] 实施例158:

[2332] 2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2333] 

[2334] 与实施例157类似,将3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-

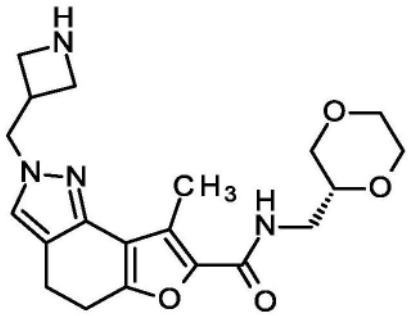
4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(实施例156;1.00eq.,350mg,694μmol)在存在钯(10%在木炭上;10mol%,7.4mg,7.0mol)和盐酸水溶液(1N,500μL)的情况下于乙醇(6mL)中在室温下氢化,以通过柱色谱法(Si-NH SiO_2,DCM/MeOH)得到题述化合物(105mg,43%)。

[2335] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.74-1.91(m,3H),2.46(s,3H),2.81-2.90(m,4H),2.95-3.02(m,1H),3.18-3.28(m,4H),3.46-3.50(m,1H),3.58-3.64(m,2H),3.73-3.78(m,1H),3.84(t,1H),3.91-3.97(m,1H),4.24(d,2H),7.49(s,1H),7.97(t,1H)。

[2336] UPLC-MS(方法1):R_t=0.86min;MS(ESIpos):m/z=371[M+H]$^+$。

[2337] 实施例159:

[2338] 2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2339] 

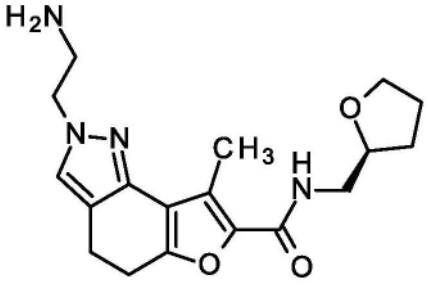
[2340] 将3-[(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(实施例110;1.0eq.,27mg,56μmol)于CPME(2mL)中的混合物用盐酸(3M于CPME中;CAS号[7647-01-0];10eq.,180μL,550μmol)处理,并在rt下搅拌18小时。滤出形成的沉淀,通过制备型HPLC纯化,以得到题述化合物(3.7mg,17%)。

[2341] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.46(s,3H),2.81-2.89(m,4H),2.94-3.01(m,1H),3.14-3.29(m,5H),3.41-3.57(m,4H),3.59-3.65(m,2H),3.68-3.74(m,2H),3.82(t,1H),4.24(d,2H),7.49-7.53(m,1H),8.05(t,1H)。

[2342] LC-MS(方法A):R_t=0.81min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]$^+$。

[2343] 实施例160:

[2344] 2-(2-氨基乙基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2345] 

[2346] 将[2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(实施例139;1.00eq.,118mg,265μmol)于二氯

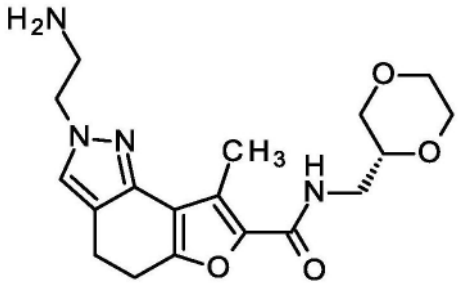
甲烷(1.5mL)中的混合物,用TFA(CAS号[76-05-1];10eq.,200μL,2.7mmol)处理,并在rt下搅拌过夜。反应混合物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释,分离各相。水相用乙酸乙酯萃取(两次),合并的有机相用疏水过滤器过滤,减压浓缩。将获得的TFA盐用二氯甲烷吸收,并于室温下在搅拌下用10%氢氧化铵水溶液处理。分离各相,将有机相减压浓缩,以得到游离碱形式的粗题述化合物(52mg,51%)。

[2347] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.78-1.89(m,3H),2.47(s,3H),2.82-2.91(m,6H),3.18-3.27(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.79(m,1H),3.91-3.98(m,1H),3.99-4.05(m,2H),7.49(s,1H),7.97(t,1H)。

[2348] UPLC-MS(方法1):R_t=0.82min;MS(ESIpos):m/z=345[M+H]$^+$。

[2349] 实施例161:

[2350] 2-(2-氨基乙基)-N-[(2R)-1,4-二氧杂环已烷-2-基甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2351] 

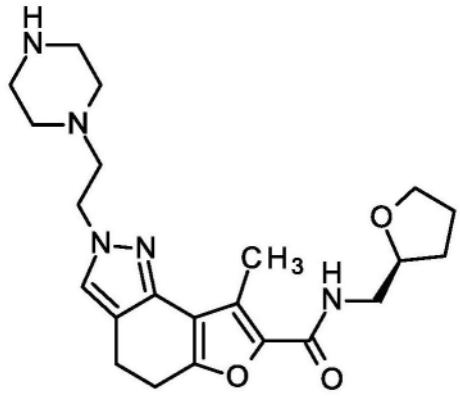
[2352] 与实施例160类似,将[2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环已烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(实施例140;1.0eq.,64mg,139μmol)与TFA(CAS号[76-05-1];10eq.,110μL,1.4mmol)于二氯甲烷(1mL)中,在rt下反应过夜,处理后得到粗题述化合物(21mg,38%)。

[2353] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.47(s,3H),2.83-2.92(m,6H),3.15-3.25(m,3H),3.44(dt,1H),3.54(dt,1H),3.59-3.65(m,2H),3.68-3.74(m,2H),4.03(t,2H),7.49(s,1H),8.05(t,1H)。

[2354] UPLC-MS(方法1):R_t=0.75min;MS(ESIpos):m/z=361[M+H]$^+$。

[2355] 实施例162:

[2356] 8-甲基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2357] 

[2358] 与实施例160类似,将4-[2-(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰

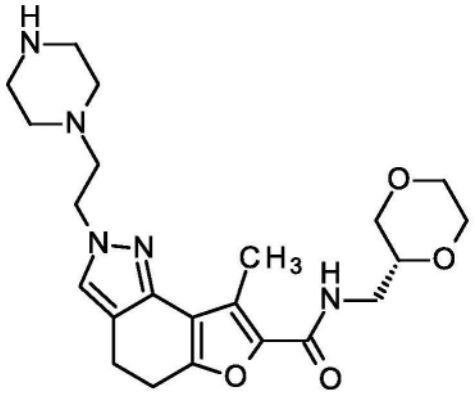
基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例141;1.00eq.,215mg,419μmol)与TFA(CAS号[76-05-1];10eq.,320μL,4.2mmol)于二氯甲烷(2.5mL)中,在rt下反应过夜,以在处理后得到粗题述化合物(82mg,40%)。

[2359] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.76-1.90(m,3H),2.35(br.s.,4H),2.47(s,3H),2.60-2.69(m,6H),2.81-2.90(m,4H),3.18-3.27(m,2H),3.57-3.64(m,1H),3.71-3.80(m,1H),3.91-3.97(m,1H),4.15(t,2H),7.50(s,1H),7.97(t,1H)。

[2360] UPLC-MS(方法1):R_t=0.86min;MS(ESIpos):m/z=414[M+H]$^+$。

[2361] 实施例163:

[2362] N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8-甲基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2363] 

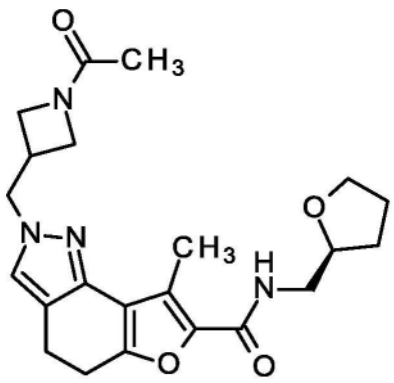
[2364] 与实施例160类似,将4-[2-(7-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]氨基甲酰基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例142;1.00eq.,151mg,285μmol)与TFA(CAS号[76-05-1];10eq.,220μL,2.9mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中,在rt下反应过夜,以在处理后得到粗题述化合物(30mg,21%)。

[2365] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.35(br.s.,4H),2.47(s,3H),2.62-2.69(m,6H),2.81-2.91(m,4H),3.16-3.26(m,3H),3.45(dt,1H),3.54(dt,1H),3.59-3.65(m,2H),3.68-3.74(m,2H),4.15(t,2H),7.51(s,1H),8.05(t,1H)。

[2366] UPLC-MS(方法1):R_t=0.76min;MS(ESIpos):m/z=430[M+H]$^+$。

[2367] 实施例164:

[2368] 2-[(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2369] 

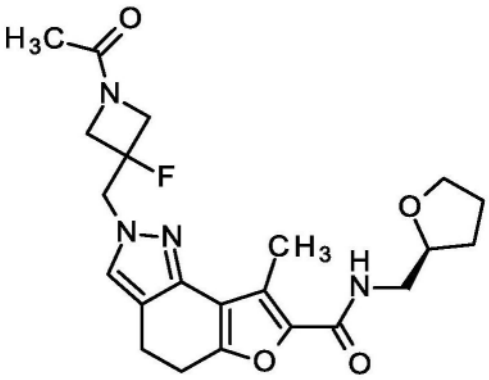
[2370] 将2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-

2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(实施例158;1.00eq.,60.0mg,162μmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液,用乙酰氯(CAS号[75-36-5];1.0eq.,12μL,160μmol)和三乙胺(1.5eq.,34μL,240μmol)处理,并在rt下搅拌5小时。用水和乙酸乙酯淬灭反应混合物。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用疏水过滤器过滤,减压浓缩,并将所得物质进行制备型HPLC处理,以得到题述化合物(1.6mg,2%)。

[2371] LC-MS(方法A):R_t=0.88min;MS(ESIpos):m/z=413[M+H]$^+$。

[2372] 实施例165:

[2373] 2-[(1-乙酰基-3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2374] 

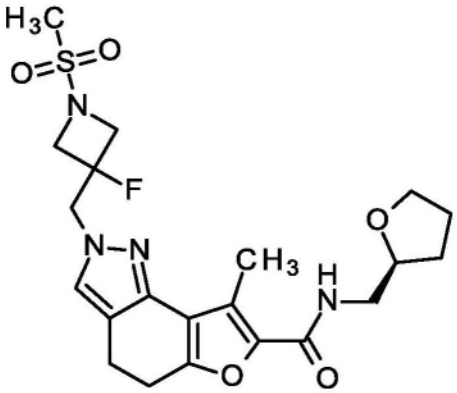
[2375] 将2-[(3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(实施例157;1.00eq.,53.0mg,136μmol)于DMF(1.5mL)中的溶液,用乙酰氯(CAS号[75-36-5];1.0eq.,10μL,140μmol)和三乙胺(1.5eq.,29μL,200μmol)处理,并在rt下搅拌3小时。用水和乙酸乙酯淬灭反应混合物。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得物质进行制备型HPLC处理,以得到题述化合物(14mg,22%)。

[2376] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.75-1.90(m,6H),2.48(s,3H),2.83-2.92(m,4H),3.18-3.27(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.79(m,1H),3.82-3.98(m,2H),4.18-4.28(m,2H),4.41-4.50(m,1H),4.59(s,1H),4.65(s,1H),7.53(s,1H),8.00(t,1H)。

[2377] LC-MS(方法A):R_t=0.92min;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$。

[2378] 实施例166:

[2379] 2-{[3-氟-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2380] 

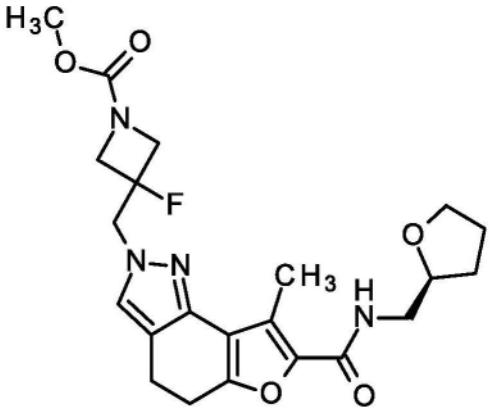
[2381] 将2-[(3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(实施例157;1.00eq.,53.0mg,136μmol)于DMF(1.5mL)中的溶液,用甲磺酰氯(CAS号[124-63-0];1.0eq.,11μL,140μmol)和三乙胺(1.5eq.,29μL,200μmol)处理,并在rt下搅拌3小时。用水和乙酸乙酯淬灭反应混合物。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得物质进行制备型HPLC处理,以得到题述化合物(12mg,18%)。

[2382] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.76-1.91(m,3H),2.48(s,3H),2.83-2.92(m,4H),3.08(s,3H),3.21-3.25(m,2H),3.58-3.64(m,1H),3.73-3.79(m,1H),3.91-3.98(m,1H),4.05-4.13(m,2H),4.19-4.26(m,2H),4.59(s,1H),4.64(s,1H),7.56(s,1H),8.00(t,1H)。

[2383] LC-MS(方法A):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=467[M+H]$^+$。

[2384] 实施例167:

[2385] 3-氟-3-[(8-甲基-7-{[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]氨基甲酰基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-2-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯

[2386] 

[2387] 将2-[(3-氟代氮杂环丁烷-3-基)甲基]-8-甲基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(实施例157;1.00eq.,53.0mg,136μmol)于DMF(1.5mL)中的溶液,用氯甲酸甲酯(methyl carbonochloridoate)(CAS号[79-22-1];1.0eq.,11μL,140μmol)和三乙胺(1.5eq.,29μL,200μmol)处理,并在rt下搅拌3小时。用水和乙酸乙酯淬灭反应混合物。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用疏水过滤器过滤,减压浓缩,所得物质进行制备型HPLC处理,以得到题述化合物(9.5mg,15%)。

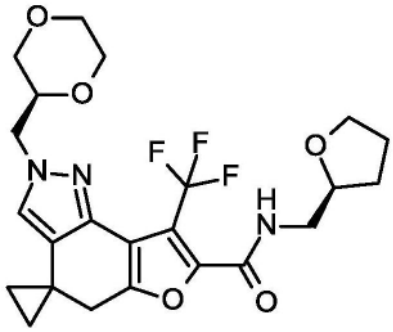
[2388] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.53-1.61(m,1H),1.76-1.91(m,3H),2.47(s,

3H),2.83-2.92(m,4H),3.18-3.28(m,2H),3.57-3.64(m,4H),3.73-3.79(m,1H),3.91-4.03(m,3H),4.26-4.33(m,2H),4.58(s,1H),4.64(s,1H),7.52(s,1H),8.00(t,1H)。

[2389] LC-MS(方法A):R_t=1.01min;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$。

[2390] 实施例168:

[2391] 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

[2392] 

[2393] 根据GP G(条件A),将2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸(中间体50;1.0eq.,45mg,110μmol)与1-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲胺(CAS号[7175-81-7];1.5eq.,17μL,170μmol)、HATU(CAS号[148893-10-1];1.5eq.,64mg,170μmol)和N,N-二异丙基乙胺(CAS号[7087-68-5];3.0eq.,59μL,340μmol)于DMF(1.5mL)中,在rt下反应5天,以通过制备型HPLC得到题述化合物(26mg,45%)。

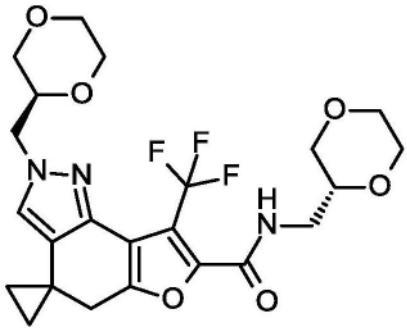
[2394] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.80-0.91(m,4H),1.54-1.60(m,1H),1.77-1.94(m,3H),2.86-2.96(m,2H),3.22-3.29(m,3H),3.43(dt,1H),3.53(dt,1H),3.60-3.65(m,2H),3.71-3.83(m,4H),3.83-3.98(m,1H),4.00-4.10(m,2H),7.35(s,1H),8.72(t,1H)。

[2395] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:-55.15(s,3F)。

[2396] UPLC-MS(方法1):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=482[M+H]$^+$。

[2397] 实施例169:

[2398] N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺

[2399] 

[2400] 根据GP G(条件A),将2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酸(中间体50;1.0eq.,45mg,110μmol)与1-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲胺盐酸盐(1:1)(CAS号[1523541-84-5];1.2eq.,21mg,140μmol)、HATU(CAS号[148893-10-1];1.5eq.,64mg,170μmol)和N,N-二异丙

基乙胺(CAS号[7087-68-5];3.0eq.,59μL,340μmol)于DMF(1.5mL)中,在rt下反应5天,以通过制备型HPLC得到题述化合物(29mg,50%)。

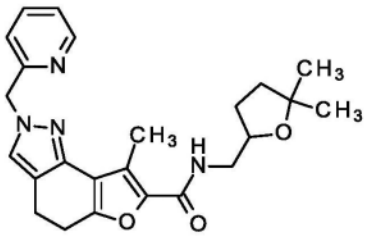
[2401] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.80-0.92(m,4H),2.86-2.96(m,2H),3.19-3.30(m,4H),3.40-3.48(m,2H),3.50-3.58(m,2H),3.58-3.66(m,3H),3.70-3.75(m,4H),3.80-3.84(m,1H),4.00-4.10(m,2H),7.35(s,1H),8.76(t,1H)。

[2402] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:-54.99(s,3F)。

[2403] UPLC-MS(方法1):R_t=1.00min;MS(ESIpos):m/z=498[M+H]$^{+}$。

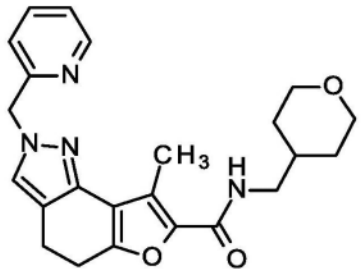
[2404] 表4:以下实施例(170至211)以与实施例3类似的方式制备,从给定的中间体和市售可得的胺(或其盐)开始,应用指示的通用程序。

[2405]

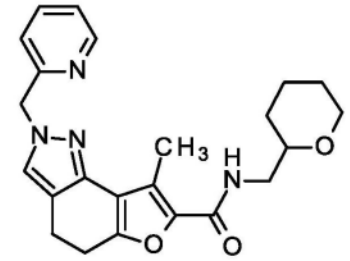
实施例	结构 IUPAC- 名称	分析数据	制备或分离方法
170	 N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.863 (0.47), 0.881 (1.20), 0.899 (0.59), 1.139 (12.49), 1.151 (1.29), 1.200 (12.39), 1.219 (1.24), 1.234 (0.41), 1.649 (0.56), 1.657 (0.70), 1.673 (2.40), 1.679 (3.40), 1.683 (3.55), 1.702 (0.89), 1.718 (0.43), 1.723 (0.43), 1.937 (0.42), 1.951 (0.74), 1.961 (0.46), 1.973 (0.63), 2.338 (0.85), 2.442 (16.00), 2.520 (8.44), 2.525 (5.93), 2.680 (0.80), 2.743 (1.44), 2.885 (2.85), 2.892 (8.97), 2.899 (3.06), 3.205 (0.93), 3.215 (1.01), 3.221 (1.75), 3.229 (1.73), 3.236 (1.04), 3.244 (0.99), 4.009 (0.74), 4.024 (0.98), 4.039 (0.59), 5.384 (6.36), 5.807 (0.54), 7.060 (1.75), 7.080 (1.82), 7.291 (0.87), 7.294 (0.91), 7.303 (0.91), 7.306 (0.98), 7.312 (1.24), 7.322 (1.05), 7.325 (0.96), 7.335 (0.46), 7.635 (5.02), 7.752 (1.05), 7.757 (1.10), 7.761 (0.45), 7.771 (1.83), 7.776 (1.88), 7.790 (1.00), 7.795 (0.98), 7.903 (0.67), 7.918 (1.40), 7.933 (0.66), 8.529 (1.11), 8.531 (1.31), 8.534 (1.31), 8.536 (1.27), 8.541 (1.25), 8.543 (1.41), 8.546 (1.28), 8.548 (1.22), 8.637 (0.60). LC-MS (方法 1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]$^{+}$	中间体 2 GP H 条件 B 2 mg, 1 %产率, 95%纯度 外消旋体

[2406]

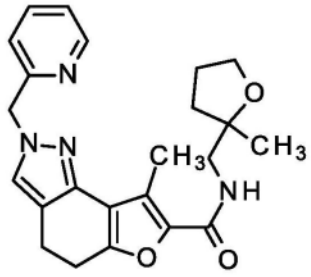
[2407]

171	 8-甲基-N-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.003 (8.00), 1.111 (0.46), 1.130 (0.97), 1.141 (1.10), 1.162 (1.17), 1.173 (1.06), 1.192 (0.53), 1.203 (0.47), 1.531 (1.51), 1.564 (1.25), 1.729 (0.40), 1.739 (0.44), 1.749 (0.51), 1.758 (0.61), 1.767 (0.46), 2.306 (0.69), 2.404 (0.71), 2.438 (16.00), 2.522 (2.75), 2.673 (0.72), 2.880 (4.00), 2.888 (9.86), 2.895 (3.71), 3.063 (1.85), 3.079 (2.92), 3.096 (1.69), 3.207 (1.10), 3.211 (1.25), 3.236 (2.26), 3.240 (2.27), 3.265 (1.38), 3.808 (1.45), 3.815 (1.43), 3.837 (1.34), 3.843 (1.25), 5.380 (7.22), 7.056 (1.87), 7.076 (1.96), 7.289 (0.99), 7.291 (1.00), 7.303 (1.12), 7.308 (1.16), 7.320 (1.09), 7.629 (5.18), 7.749 (1.12), 7.754 (1.09), 7.769 (1.84), 7.773 (1.82), 7.788 (0.95), 7.792 (0.91), 8.116 (0.75), 8.132 (1.55), 8.146 (0.72), 8.529 (1.52), 8.531 (1.54), 8.541 (1.48), 8.543 (1.44). LC-MS (方法 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M-H]^-$	中间体 2 GP H 条件 B 30 mg, 22 %产率, 95%纯度

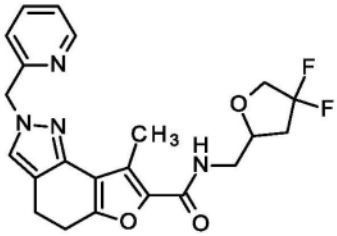
[2408]

172	 8-甲基-N-{[(2±)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (1.90), 0.948 (1.85), 1.103 (0.28), 1.108 (0.28), 1.132 (0.49), 1.144 (0.36), 1.149 (0.33), 1.408 (0.86), 1.410 (0.86), 1.415 (0.89), 1.425 (1.27), 1.536 (0.48), 1.539 (0.43), 1.565 (0.39), 1.568 (0.41), 1.741 (0.48), 1.745 (0.45), 1.747 (0.47), 1.750 (0.51), 1.754 (0.51), 1.765 (0.37), 2.331 (4.37), 2.404 (8.20), 2.522 (16.00), 2.669 (5.89), 2.673 (4.34), 2.788 (0.39), 2.798 (0.51), 2.807 (1.40), 2.824 (1.28), 2.852 (1.35), 2.870 (1.47), 2.877 (0.46), 2.879 (0.52), 3.155 (0.63), 3.165 (0.72), 3.171 (1.07), 3.179 (1.09), 3.187 (0.81), 3.193 (0.74), 3.828 (0.46), 3.834 (0.54), 3.855 (0.45), 3.864 (0.44), 5.619 (3.04), 6.806 (0.98), 6.825 (0.97), 7.261 (0.53), 7.275 (0.60), 7.280 (0.57), 7.293 (0.58), 7.422 (3.27), 7.710 (0.57), 7.715 (0.55), 7.730 (0.95), 7.735 (0.91), 7.749 (0.47), 7.754 (0.50), 8.035 (0.83), 8.520 (0.80), 8.522 (0.82), 8.524 (0.78), 8.532 (0.87), 8.534 (0.82), 8.545 (0.87). LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 1.3 mg, 1 %产率, 95%纯度 外消旋体

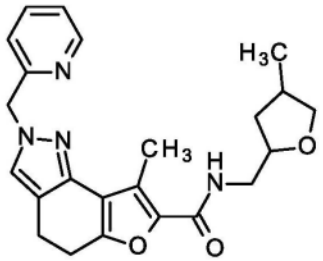
[2409]

173	 8-甲基-N-{[(2±)-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (0.66), 0.951 (0.67), 1.100 (0.73), 1.119 (13.39), 1.518 (0.61), 1.529 (0.76), 1.536 (0.81), 1.549 (0.63), 1.829 (0.41), 1.845 (1.15), 1.855 (2.27), 1.862 (2.14), 1.868 (2.50), 1.875 (1.78), 1.884 (1.17), 2.334 (1.63), 2.338 (0.73), 2.412 (0.72), 2.448 (16.00), 2.520 (7.88), 2.525 (5.08), 2.676 (1.67), 2.680 (0.74), 2.866 (0.46), 2.885 (2.62), 2.895 (4.63), 2.899 (4.89), 2.910 (3.13), 3.233 (1.92), 3.240 (1.80), 3.248 (1.77), 3.256 (1.85), 3.722 (1.55), 3.738 (2.82), 3.754 (1.43), 5.385 (6.60), 7.057 (1.74), 7.077 (1.81), 7.294 (0.91), 7.306 (0.99), 7.310 (1.02), 7.322 (0.95), 7.325 (0.92), 7.636 (4.92), 7.689 (0.67), 7.705 (1.40), 7.721 (0.68), 7.752 (1.04), 7.757 (1.08), 7.771 (1.79), 7.776 (1.80), 7.790 (0.92), 7.795 (0.89), 8.530 (1.14), 8.532 (1.34), 8.534 (1.36), 8.537 (1.20), 8.542 (1.12), 8.544 (1.30), 8.546 (1.23), 8.549 (1.10). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M-H]^-$	中间体 2 GP H 条件 B 29 mg, 21 %产率, 95%纯度 外消旋体

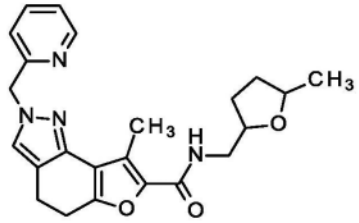
[2410]

174	 N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.882 (0.64), 2.334 (1.13), 2.338 (0.49), 2.447 (16.00), 2.520 (5.45), 2.525 (3.48), 2.539 (0.61), 2.680 (0.50), 2.888 (2.67), 2.896 (7.77), 2.905 (3.08), 3.357 (1.39), 3.371 (0.67), 3.406 (0.52), 3.422 (0.98), 3.438 (0.73), 3.456 (0.52), 3.792 (0.46), 3.819 (0.63), 3.823 (0.60), 3.831 (0.46), 3.850 (0.62), 3.857 (0.63), 3.889 (0.52), 4.009 (0.44), 4.038 (1.15), 4.067 (1.03), 4.253 (0.64), 4.270 (0.94), 4.287 (0.58), 5.385 (6.33), 7.063 (1.70), 7.083 (1.77), 7.292 (0.89), 7.294 (0.88), 7.304 (0.92), 7.306 (0.95), 7.311 (1.01), 7.313 (0.93), 7.323 (0.99), 7.325 (0.91), 7.638 (4.94), 7.753 (1.09), 7.757 (1.10), 7.772 (1.78), 7.776 (1.72), 7.791 (0.93), 7.796 (0.92), 8.166 (0.65), 8.181 (1.39), 8.196 (0.65), 8.530 (1.14), 8.532 (1.28), 8.534 (1.32), 8.536 (1.17), 8.542 (1.21), 8.544 (1.30), 8.546 (1.25), 8.548 (1.08). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 33 mg, 23 %产率, 95%纯度 外消旋体

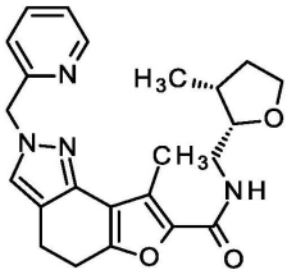
[2411]

175	 8-甲基-N-[(4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基]-2-(2-吡啶基甲基)-4,5-二氢呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.956 (1.90), 0.972 (2.18), 0.979 (6.50), 0.996 (6.72), 1.116 (0.43), 1.138 (0.80), 1.147 (0.50), 1.160 (0.48), 1.169 (0.83), 1.190 (0.47), 1.460 (0.11), 1.478 (0.18), 1.491 (0.14), 1.496 (0.13), 1.509 (0.22), 1.527 (0.14), 1.775 (0.12), 1.789 (0.12), 1.794 (0.14), 1.808 (0.16), 1.819 (0.11), 1.825 (0.12), 1.839 (0.12), 2.062 (0.35), 2.080 (0.57), 2.097 (0.55), 2.111 (0.57), 2.127 (0.45), 2.204 (0.32), 2.224 (0.48), 2.242 (0.47), 2.262 (0.33), 2.332 (0.68), 2.439 (16.00), 2.518 (3.03), 2.523 (2.10), 2.594 (0.19), 2.673 (0.68), 2.740 (0.21), 2.882 (2.93), 2.889 (8.94), 2.896 (3.14), 3.138 (0.27), 3.159 (0.35), 3.177 (0.30), 3.195 (0.35), 3.211 (0.67), 3.222 (1.25), 3.242 (2.27), 3.262 (2.15), 3.276 (1.85), 3.294 (1.09), 3.750 (1.04), 3.769 (1.44), 3.788 (0.97), 3.863 (0.28), 3.880 (0.32), 3.900 (0.25), 3.934 (0.22), 3.950 (0.65), 3.965 (0.67), 3.971 (0.67), 3.981 (0.29), 3.986 (0.57), 4.002 (0.19), 4.026 (0.16), 4.041 (0.18), 4.045 (0.17), 4.059 (0.14), 5.382 (6.26), 7.058 (1.60), 7.078 (1.66), 7.289 (0.87), 7.291 (0.84), 7.300 (0.89), 7.303 (0.93), 7.307 (1.01), 7.310 (0.95), 7.319 (0.99), 7.632 (5.02), 7.749 (1.08), 7.754 (1.05), 7.769 (1.71), 7.773 (1.77), 7.788 (0.95), 7.792 (0.94), 7.957 (0.66), 7.972 (1.39), 7.986 (0.64), 8.527 (1.10), 8.529 (1.29), 8.532 (1.29), 8.534 (1.15), 8.539 (1.14), 8.541 (1.29), 8.544 (1.22), 8.546 (1.05). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 29 mg, 21 %产率, 95%纯度 四种异构体的混合物

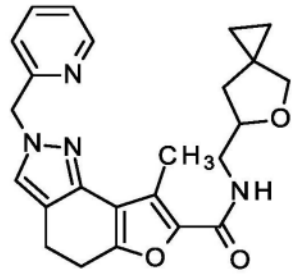
[2412]

176	 8-甲基-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.104 (1.59), 1.120 (1.62), 1.153 (7.15), 1.168 (7.28), 1.351 (0.48), 1.370 (0.60), 1.389 (0.45), 1.399 (0.45), 1.417 (0.26), 1.565 (0.11), 1.576 (0.09), 1.582 (0.12), 1.597 (0.14), 1.606 (0.26), 1.618 (0.33), 1.621 (0.29), 1.634 (0.46), 1.640 (0.31), 1.649 (0.48), 1.652 (0.41), 1.659 (0.40), 1.663 (0.41), 1.668 (0.27), 1.675 (0.33), 1.821 (0.24), 1.840 (0.50), 1.861 (0.76), 1.873 (0.44), 1.878 (0.49), 1.890 (0.71), 1.896 (0.84), 1.904 (0.63), 1.911 (0.57), 1.913 (0.56), 1.925 (0.50), 1.928 (0.48), 1.932 (0.38), 1.933 (0.36), 1.939 (0.39), 1.946 (0.34), 1.949 (0.30), 1.961 (0.28), 1.968 (0.16), 1.974 (0.14), 1.981 (0.15), 1.986 (0.12), 1.990 (0.13), 1.996 (0.11), 2.000 (0.07), 2.004 (0.11), 2.010 (0.08), 2.014 (0.07), 2.025 (0.07), 2.443 (16.00), 2.520 (2.07), 2.525 (1.40), 2.885 (2.97), 2.892 (8.72), 2.899 (3.06), 3.206 (0.35), 3.226 (1.49), 3.241 (2.87), 3.256 (1.54), 3.847 (0.53), 3.862 (0.86), 3.877 (0.65), 3.882 (0.65), 3.897 (0.51), 3.905 (0.74), 3.920 (0.95), 3.937 (0.68), 3.952 (0.19), 4.007 (0.11), 4.023 (0.19), 4.027 (0.12), 4.038 (0.15), 4.042 (0.17), 4.056 (0.14), 4.061 (0.19), 4.077 (0.25), 4.093 (0.16), 5.384 (6.63), 7.061 (1.79), 7.080 (1.86), 7.290 (0.91), 7.293 (0.88), 7.302 (0.94), 7.306 (0.97), 7.309 (1.06), 7.321 (1.02), 7.635 (5.13), 7.752 (1.10), 7.756 (1.07), 7.771 (1.77), 7.776 (1.81), 7.790 (0.95), 7.795 (0.94), 7.944 (0.59), 7.959 (1.29), 7.974 (0.67), 8.529 (1.17), 8.531 (1.34), 8.534 (1.34), 8.536 (1.18), 8.541 (1.19), 8.543 (1.33), 8.546 (1.25), 8.548 (1.08). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 39 mg, 28 %产率, 95%纯度 反式和顺式异构体的混合物

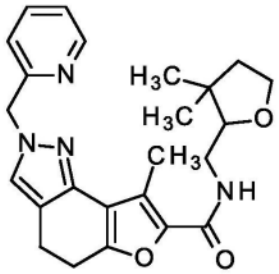
[2413]

177	 2,5-无水-1,3,4-三脱氧-3-甲基-1-({8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-羰基}氨基)-D-苏戊糖醇(外消旋体)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.928 (7.56), 0.946 (7.81), 0.957 (0.56), 1.509 (0.50), 1.513 (0.41), 1.523 (0.70), 1.527 (0.58), 1.538 (0.61), 1.543 (0.75), 1.553 (0.49), 1.557 (0.57), 2.011 (0.44), 2.016 (0.55), 2.026 (0.44), 2.029 (0.61), 2.035 (0.57), 2.041 (0.46), 2.044 (0.54), 2.050 (0.55), 2.060 (0.57), 2.065 (0.47), 2.235 (0.59), 2.253 (0.83), 2.270 (0.56), 2.334 (1.01), 2.338 (0.45), 2.441 (16.00), 2.520 (5.28), 2.525 (3.36), 2.676 (1.04), 2.680 (0.46), 2.742 (0.74), 2.883 (2.64), 2.892 (7.32), 2.901 (3.19), 3.133 (0.45), 3.140 (0.43), 3.153 (1.02), 3.166 (0.54), 3.173 (0.69), 3.187 (0.57), 3.298 (0.73), 3.313 (1.53), 3.359 (0.85), 3.583 (0.65), 3.598 (0.78), 3.603 (1.65), 3.619 (1.61), 3.624 (0.96), 3.640 (0.82), 3.792 (0.70), 3.808 (0.81), 3.813 (1.37), 3.827 (1.35), 3.832 (0.72), 3.847 (0.57), 3.862 (0.63), 3.874 (0.84), 3.883 (0.72), 3.890 (0.74), 3.897 (0.80), 3.910 (0.55), 5.384 (6.41), 7.061 (1.72), 7.081 (1.81), 7.290 (0.84), 7.294 (0.87), 7.302 (0.87), 7.306 (0.96), 7.309 (1.03), 7.312 (0.93), 7.321 (1.09), 7.325 (0.95), 7.634 (4.83), 7.752 (1.01), 7.757 (1.12), 7.771 (1.82), 7.776 (1.87), 7.790 (0.98), 7.795 (0.96), 7.822 (0.69), 7.837 (1.30), 7.851 (0.69), 8.529 (1.08), 8.531 (1.25), 8.534 (1.32), 8.536 (1.21), 8.541 (1.20), 8.543 (1.35), 8.546 (1.34), 8.548 (1.20). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 15 mg, 11 %产率, 92%纯度 外消旋体

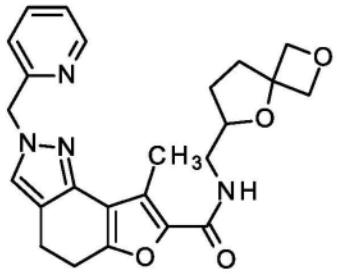
[2414]

178	 8-甲基-N-{[(6±)-5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.496 (0.58), 0.512 (1.19), 0.528 (1.19), 0.569 (0.89), 0.581 (2.01), 0.585 (1.46), 0.598 (2.72), 0.603 (2.02), 0.614 (1.35), 0.626 (1.53), 0.642 (0.91), 0.934 (0.46), 0.951 (0.47), 1.647 (0.94), 1.663 (0.97), 1.678 (1.23), 1.693 (1.23), 1.856 (1.19), 1.873 (1.35), 1.886 (1.03), 1.903 (0.95), 2.334 (0.87), 2.338 (0.41), 2.442 (16.00), 2.520 (4.59), 2.525 (2.85), 2.676 (0.87), 2.884 (3.05), 2.892 (9.13), 2.899 (3.40), 3.295 (0.45), 3.313 (1.85), 3.370 (0.54), 3.530 (1.87), 3.550 (3.24), 3.600 (3.36), 3.619 (2.00), 4.137 (1.04), 4.152 (1.52), 4.168 (1.02), 5.384 (6.73), 7.062 (1.82), 7.082 (1.89), 7.291 (0.91), 7.294 (0.92), 7.303 (0.96), 7.306 (1.01), 7.310 (1.07), 7.313 (1.01), 7.322 (1.04), 7.325 (0.99), 7.635 (5.20), 7.752 (1.09), 7.757 (1.08), 7.772 (1.77), 7.776 (1.82), 7.791 (0.96), 7.795 (0.96), 8.007 (0.72), 8.022 (1.53), 8.037 (0.72), 8.529 (1.18), 8.532 (1.33), 8.534 (1.40), 8.536 (1.20), 8.541 (1.24), 8.544 (1.39), 8.547 (1.54). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 17 mg, 12 %产率, 95%纯度 外消旋体

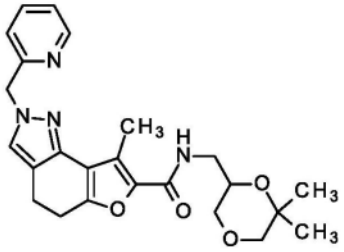
[2415]

179	 N-{[(2±)-3,3-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.938 (12.06), 1.049 (15.08), 1.685 (1.21), 1.698 (1.82), 1.704 (1.34), 1.718 (2.53), 1.737 (0.96), 2.334 (0.93), 2.338 (0.44), 2.440 (16.00), 2.520 (4.74), 2.525 (3.05), 2.676 (0.95), 2.680 (0.43), 2.883 (3.17), 2.889 (9.94), 2.896 (3.43), 3.067 (0.45), 3.080 (0.53), 3.088 (0.51), 3.101 (0.97), 3.115 (0.54), 3.122 (0.71), 3.136 (0.60), 3.365 (0.97), 3.374 (0.63), 3.383 (0.67), 3.389 (0.54), 3.398 (0.60), 3.469 (1.35), 3.479 (1.35), 3.491 (1.36), 3.500 (1.05), 3.644 (0.54), 3.657 (0.59), 3.665 (1.50), 3.677 (1.38), 3.686 (1.00), 3.698 (0.79), 3.736 (0.82), 3.755 (2.23), 3.776 (1.82), 3.795 (0.55), 5.384 (6.57), 7.058 (1.78), 7.078 (1.86), 7.290 (0.89), 7.293 (0.89), 7.302 (0.93), 7.305 (0.96), 7.309 (1.04), 7.312 (0.99), 7.322 (1.02), 7.324 (0.97), 7.634 (5.14), 7.752 (1.10), 7.756 (1.16), 7.771 (1.84), 7.775 (1.82), 7.790 (0.92), 7.795 (0.93), 7.871 (0.72), 7.885 (1.42), 7.900 (0.69), 8.529 (1.15), 8.531 (1.31), 8.534 (1.35), 8.536 (1.21), 8.541 (1.19), 8.543 (1.31), 8.546 (1.28), 8.548 (1.11). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 16 mg, 11 %产率, 95%纯度 外消旋体

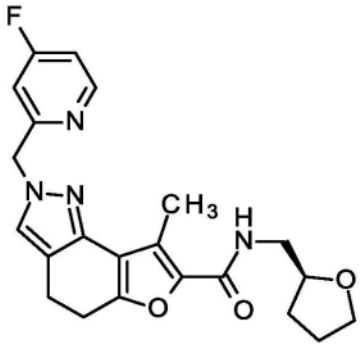
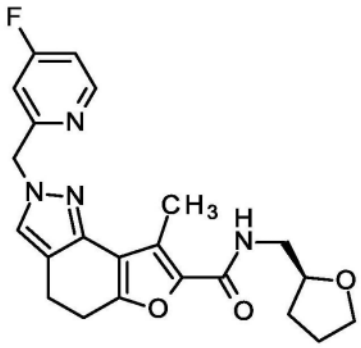
[2416]

180	 N-{[(6±)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.588 (0.60), 1.604 (0.66), 1.619 (0.76), 1.635 (0.74), 1.876 (0.45), 1.891 (0.71), 1.910 (0.76), 1.925 (0.47), 2.048 (0.48), 2.068 (0.87), 2.080 (0.83), 2.087 (0.42), 2.099 (1.51), 2.119 (0.60), 2.160 (0.66), 2.174 (0.73), 2.180 (0.75), 2.193 (0.76), 2.206 (0.46), 2.211 (0.42), 2.443 (16.00), 2.520 (4.04), 2.525 (2.63), 2.888 (2.71), 2.897 (7.12), 2.907 (3.17), 3.182 (0.85), 3.197 (1.78), 3.209 (1.77), 3.224 (0.92), 4.054 (0.92), 4.070 (1.44), 4.086 (0.90), 4.442 (1.82), 4.451 (1.78), 4.458 (2.20), 4.467 (2.25), 4.557 (2.34), 4.574 (1.87), 4.586 (2.22), 4.602 (1.73), 5.385 (6.39), 7.061 (1.75), 7.080 (1.84), 7.291 (0.94), 7.294 (0.92), 7.303 (0.98), 7.306 (1.00), 7.310 (1.08), 7.313 (1.01), 7.322 (1.07), 7.325 (1.00), 7.636 (5.14), 7.752 (1.12), 7.757 (1.16), 7.771 (1.87), 7.776 (1.84), 7.790 (0.95), 7.795 (0.96), 8.052 (0.69), 8.067 (1.48), 8.082 (0.66), 8.529 (1.17), 8.532 (1.28), 8.534 (1.38), 8.536 (1.16), 8.541 (1.24), 8.544 (1.32), 8.546 (1.32), 8.548 (1.25). LC-MS (方法 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 16 mg, 11 %产率, 95%纯度 外消旋体

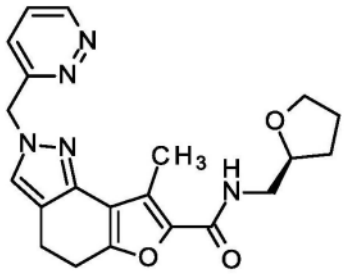
[2417]

181	 N-{[(2±)-6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (0.84), 0.950 (0.85), 1.044 (12.82), 1.060 (0.44), 1.234 (10.78), 2.441 (16.00), 2.520 (4.37), 2.524 (2.68), 2.885 (2.95), 2.892 (8.94), 2.901 (3.36), 2.989 (0.41), 3.007 (1.09), 3.035 (1.77), 3.063 (1.24), 3.096 (1.66), 3.113 (1.03), 3.126 (2.12), 3.146 (2.12), 3.161 (0.87), 3.362 (0.44), 3.426 (2.29), 3.453 (1.93), 3.709 (1.05), 3.715 (1.18), 3.737 (0.98), 3.744 (1.06), 3.875 (0.54), 3.886 (0.48), 3.895 (0.58), 5.384 (6.59), 7.058 (1.81), 7.077 (1.91), 7.290 (0.90), 7.293 (0.89), 7.302 (0.96), 7.306 (1.00), 7.309 (1.14), 7.321 (1.07), 7.324 (0.98), 7.635 (5.32), 7.752 (1.08), 7.756 (1.15), 7.771 (1.89), 7.775 (1.90), 7.790 (1.00), 7.794 (0.94), 8.032 (0.73), 8.047 (1.51), 8.063 (0.70), 8.529 (1.19), 8.531 (1.36), 8.533 (1.39), 8.536 (1.26), 8.541 (1.24), 8.543 (1.43), 8.545 (1.32), 8.548 (1.20). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$	中间体 2 GP H 条件 B 18 mg, 12 %产率, 95%纯度 外消旋体

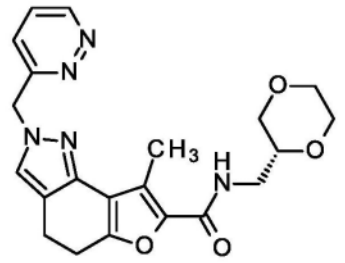
[2418]

182	 2-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.550 (0.49), 1.566 (0.70), 1.574 (0.51), 1.582 (0.59), 1.590 (0.44), 1.774 (0.54), 1.781 (0.68), 1.796 (1.22), 1.814 (1.36), 1.831 (1.29), 1.842 (0.73), 1.852 (0.60), 1.860 (0.80), 1.874 (0.57), 1.881 (0.43), 2.334 (1.11), 2.338 (0.51), 2.441 (16.00), 2.520 (5.91), 2.525 (3.73), 2.742 (0.58), 2.878 (2.66), 2.887 (7.26), 2.896 (3.16), 3.211 (1.08), 3.217 (1.09), 3.227 (2.03), 3.232 (1.97), 3.243 (1.11), 3.247 (1.15), 3.583 (0.44), 3.599 (0.93), 3.603 (0.92), 3.619 (1.26), 3.638 (0.69), 3.733 (0.60), 3.750 (1.14), 3.764 (0.94), 3.768 (0.97), 3.785 (0.63), 3.927 (0.96), 3.943 (1.43), 3.959 (0.88), 5.390 (5.71), 7.185 (1.13), 7.196 (1.17), 7.206 (1.26), 7.218 (1.23), 7.630 (4.95), 7.693 (0.96), 7.700 (0.98), 7.715 (1.72), 7.722 (1.72), 7.736 (0.86), 7.744 (0.92), 7.969 (0.68), 7.983 (1.41), 7.999 (0.65), 8.539 (2.46), 8.547 (2.47). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$	中间体 51 GP H 条件 B 19 mg, 29 %产率, 95%纯度
183	 2-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.003 (4.40), 1.546 (0.68), 1.562 (0.95), 1.570 (0.77), 1.579 (0.81), 1.588 (0.69), 1.608 (0.47), 1.777 (1.04), 1.793 (1.79), 1.810 (1.98), 1.827 (1.84), 1.839 (1.22), 1.855 (1.23), 1.870 (0.89), 1.888 (0.53), 2.455 (16.00), 2.761 (0.52), 2.865 (3.87), 2.877 (8.26), 2.888 (4.21), 2.905 (0.60), 3.214 (1.70), 3.225 (2.92), 3.229 (2.92), 3.240 (1.78), 3.245 (1.72), 3.263 (0.47), 3.579 (0.58), 3.597 (1.38), 3.616 (1.68), 3.634 (0.82), 3.729 (0.73), 3.746 (1.52), 3.764 (1.35), 3.782 (0.66), 3.924 (1.23), 3.939 (1.76), 3.955 (1.13), 5.387 (7.82), 7.584 (1.39), 7.608 (1.41), 7.667 (5.14), 7.971 (0.98), 7.986 (1.90), 8.001 (0.96), 8.385 (3.27), 8.518 (2.92), 8.525 (2.92). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$	中间体 51 GP H 条件 B 17 mg, 17 %产率, 95%纯度

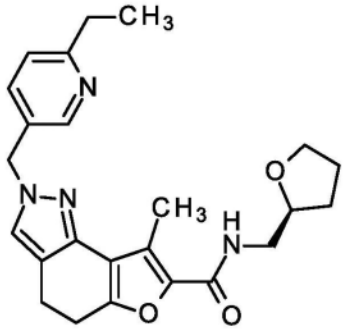
[2419]

184	 8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.546 (0.48), 1.563 (0.67), 1.570 (0.51), 1.579 (0.57), 1.586 (0.42), 1.771 (0.53), 1.777 (0.69), 1.793 (1.21), 1.810 (1.35), 1.828 (1.31), 1.839 (0.74), 1.848 (0.60), 1.856 (0.81), 1.870 (0.57), 1.877 (0.42), 2.336 (0.54), 2.436 (16.00), 2.518 (6.44), 2.522 (4.06), 2.673 (1.20), 2.678 (0.52), 2.736 (0.86), 2.883 (2.85), 2.890 (8.89), 2.898 (3.23), 3.208 (1.06), 3.213 (1.04), 3.223 (2.00), 3.228 (1.92), 3.238 (1.08), 3.244 (1.12), 3.295 (0.58), 3.580 (0.42), 3.596 (0.89), 3.599 (0.90), 3.616 (1.22), 3.634 (0.68), 3.729 (0.59), 3.746 (1.11), 3.755 (0.70), 3.761 (0.93), 3.764 (0.92), 3.782 (0.62), 3.924 (0.94), 3.939 (1.45), 3.955 (0.88), 5.621 (6.71), 7.392 (1.68), 7.396 (1.67), 7.413 (1.92), 7.417 (1.91), 7.675 (2.04), 7.687 (2.25), 7.699 (5.23), 7.709 (1.88), 7.973 (0.67), 7.988 (1.41), 8.003 (0.65), 9.170 (1.63), 9.174 (1.77), 9.182 (1.73), 9.186 (1.57). LC-MS (方法 2): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$	中间体 52 GP H 条件 B 6 mg, 27 %产率, 95%纯度

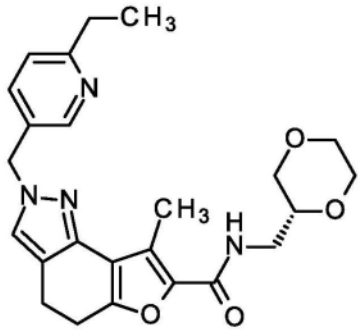
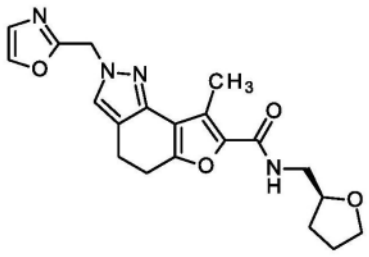
[2420]

185	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[(哒嗪-3-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.337 (0.61), 2.437 (16.00), 2.518 (7.61), 2.523 (5.02), 2.540 (0.46), 2.674 (1.42), 2.679 (0.65), 2.736 (1.15), 2.885 (2.78), 2.892 (8.58), 2.900 (3.23), 3.157 (0.60), 3.177 (1.73), 3.191 (1.44), 3.202 (1.56), 3.206 (2.13), 3.212 (0.89), 3.230 (1.91), 3.243 (0.95), 3.261 (0.64), 3.276 (0.42), 3.411 (0.44), 3.418 (0.52), 3.438 (1.05), 3.444 (1.12), 3.466 (0.97), 3.472 (0.89), 3.508 (0.80), 3.514 (0.90), 3.536 (1.13), 3.542 (1.12), 3.563 (0.50), 3.569 (0.74), 3.604 (1.68), 3.610 (1.42), 3.619 (0.68), 3.627 (1.28), 3.634 (1.34), 3.679 (1.20), 3.685 (0.99), 3.708 (2.00), 3.713 (1.83), 3.738 (0.87), 3.755 (1.40), 5.622 (6.81), 6.048 (0.45), 7.393 (1.75), 7.397 (1.68), 7.414 (1.96), 7.418 (1.99), 7.676 (2.22), 7.689 (2.20), 7.701 (5.40), 7.710 (2.05), 8.052 (0.72), 8.067 (1.48), 8.082 (0.68), 8.714 (0.43), 9.171 (1.62), 9.175 (1.68), 9.183 (1.65), 9.187 (1.62). LC-MS (方法 2): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$	中间体 52 GP H 条件 B 5 mg, 19 %产率, 90%纯度

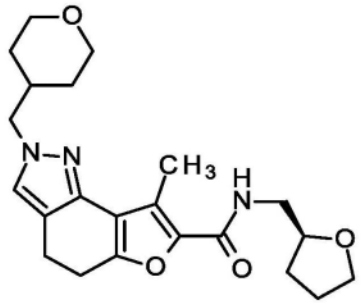
[2421]

186	 2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.156 (0.99), 1.169 (5.78), 1.175 (2.48), 1.189 (13.11), 1.194 (1.49), 1.208 (5.73), 1.232 (0.45), 1.548 (0.54), 1.563 (0.72), 1.571 (0.55), 1.579 (0.65), 1.593 (0.45), 1.771 (0.64), 1.777 (0.72), 1.792 (1.28), 1.810 (1.46), 1.827 (1.36), 1.838 (0.84), 1.843 (0.72), 1.848 (0.73), 1.856 (0.86), 1.863 (0.46), 1.870 (0.62), 1.877 (0.43), 1.888 (0.41), 2.458 (16.00), 2.479 (3.24), 2.518 (4.52), 2.523 (2.85), 2.682 (1.76), 2.701 (4.16), 2.720 (3.74), 2.739 (1.14), 2.765 (0.50), 2.848 (2.59), 2.858 (4.27), 2.864 (4.56), 2.874 (3.26), 2.893 (0.48), 3.208 (1.20), 3.214 (1.11), 3.223 (2.26), 3.229 (1.94), 3.238 (1.23), 3.244 (1.11), 3.579 (0.44), 3.595 (1.04), 3.599 (0.95), 3.616 (1.29), 3.634 (0.70), 3.729 (0.63), 3.743 (0.97), 3.746 (1.16), 3.761 (1.04), 3.764 (0.96), 3.782 (0.68), 3.923 (1.00), 3.939 (1.51), 3.955 (0.90), 5.278 (5.72), 5.543 (0.75), 6.540 (0.58), 7.227 (1.92), 7.247 (2.18), 7.419 (0.95), 7.568 (1.49), 7.573 (1.51), 7.587 (1.28), 7.594 (1.34), 7.614 (4.69), 7.962 (0.68), 7.977 (1.43), 7.991 (0.68), 8.422 (1.95), 8.426 (1.95). LC-MS (方法 1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$	中间体 53 GP H 条件 A 5 mg, 7 %产率, 90%纯度

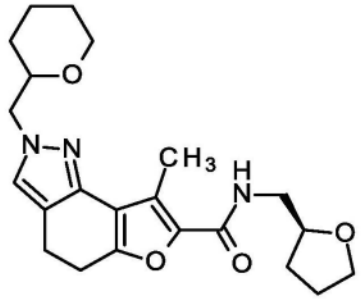
[2422]

187	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.169 (5.44), 1.189 (12.04), 1.207 (5.70), 2.459 (16.00), 2.518 (2.66), 2.523 (1.64), 2.682 (1.33), 2.701 (3.79), 2.720 (3.63), 2.739 (1.15), 2.766 (1.23), 2.830 (0.40), 2.849 (2.51), 2.860 (4.19), 2.865 (4.46), 2.876 (3.20), 2.894 (0.44), 3.157 (0.59), 3.177 (1.77), 3.191 (1.48), 3.201 (1.63), 3.206 (2.17), 3.211 (0.95), 3.230 (1.97), 3.242 (1.01), 3.261 (0.69), 3.276 (0.48), 3.411 (0.45), 3.417 (0.54), 3.438 (1.10), 3.444 (1.17), 3.465 (1.00), 3.471 (0.92), 3.508 (0.82), 3.513 (0.90), 3.535 (1.12), 3.542 (1.14), 3.563 (0.51), 3.568 (0.73), 3.603 (1.73), 3.609 (1.42), 3.618 (0.71), 3.627 (1.33), 3.634 (1.38), 3.679 (1.22), 3.685 (1.03), 3.708 (2.10), 3.713 (1.83), 3.738 (0.90), 5.278 (5.81), 5.701 (0.41), 7.226 (1.97), 7.247 (2.32), 7.568 (1.50), 7.573 (1.53), 7.587 (1.36), 7.593 (1.37), 7.615 (4.84), 8.041 (0.71), 8.056 (1.49), 8.071 (0.69), 8.422 (2.05), 8.426 (2.05), 8.614 (0.49). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$	中间体 53 GP H 条件 A 18 mg, 24 %产率, 93%纯度
188	 8-甲基-2-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.551 (0.48), 1.567 (0.67), 1.575 (0.50), 1.583 (0.57), 1.596 (0.42), 1.774 (0.57), 1.780 (0.74), 1.796 (1.25), 1.813 (1.41), 1.831 (1.33), 1.843 (0.74), 1.852 (0.59), 1.860 (0.81), 1.874 (0.56), 1.881 (0.41), 2.334 (0.58), 2.440 (16.00), 2.520 (2.54), 2.525 (1.65), 2.676 (0.60), 2.871 (2.64), 2.882 (6.22), 2.892 (3.20), 3.211 (1.06), 3.217 (1.06), 3.226 (1.98), 3.232 (1.85), 3.241 (1.08), 3.248 (1.09), 3.583 (0.46), 3.599 (0.94), 3.602 (0.94), 3.619 (1.26), 3.637 (0.70), 3.733 (0.63), 3.750 (1.13), 3.764 (0.92), 3.767 (0.94), 3.785 (0.63), 3.927 (0.98), 3.943 (1.48), 3.959 (0.89), 5.480 (8.37), 7.213 (4.35), 7.215 (4.44), 7.619 (4.83), 7.981 (0.68), 7.996 (1.43), 8.010 (0.66), 8.101 (4.67), 8.103 (4.95). LC-MS (方法 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$	中间体 54 GP H 条件 B 9 mg, 9 %产率, 95%纯度

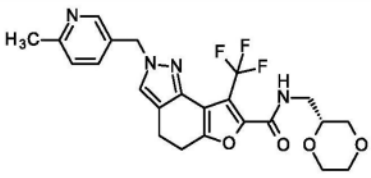
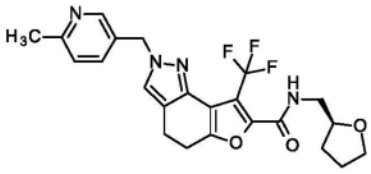
[2423]

189	 8-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.209 (0.83), 1.218 (0.92), 1.239 (1.12), 1.250 (1.00), 1.269 (0.50), 1.280 (0.44), 1.404 (1.37), 1.432 (0.99), 1.553 (0.53), 1.570 (0.71), 1.577 (0.53), 1.586 (0.61), 1.593 (0.44), 1.777 (0.56), 1.783 (0.70), 1.799 (1.24), 1.816 (1.39), 1.834 (1.32), 1.845 (0.76), 1.854 (0.59), 1.862 (0.83), 1.877 (0.57), 1.884 (0.42), 2.006 (0.45), 2.015 (0.55), 2.025 (0.42), 2.471 (16.00), 2.520 (3.54), 2.525 (2.30), 2.613 (1.22), 2.827 (0.61), 2.845 (2.69), 2.857 (3.93), 2.865 (4.33), 2.877 (3.30), 2.895 (0.63), 3.220 (1.98), 3.230 (2.47), 3.234 (2.40), 3.246 (2.93), 3.250 (3.03), 3.276 (1.19), 3.585 (0.46), 3.602 (0.96), 3.605 (0.97), 3.622 (1.30), 3.639 (0.71), 3.735 (0.66), 3.752 (1.18), 3.767 (1.00), 3.770 (1.03), 3.778 (0.53), 3.788 (0.74), 3.805 (1.37), 3.811 (1.31), 3.833 (1.24), 3.840 (1.14), 3.933 (3.58), 3.951 (3.37), 3.962 (1.06), 7.481 (4.63), 7.956 (0.72), 7.971 (1.48), 7.986 (0.69). LC-MS (方法 1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$	中间体 55 GP H 条件 B 16 mg, 8 %产率, 95%纯度

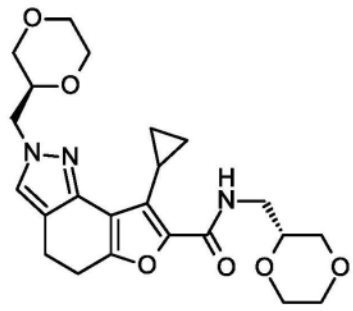
[2424]

190	 8-甲基-2-{[(2±)-氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.861 (1.11), 0.878 (3.04), 0.896 (1.48), 1.164 (0.48), 1.194 (0.61), 1.223 (0.40), 1.340 (0.51), 1.358 (0.66), 1.373 (0.68), 1.396 (0.70), 1.448 (2.19), 1.552 (1.27), 1.569 (1.33), 1.584 (1.40), 1.613 (0.56), 1.760 (0.97), 1.781 (1.14), 1.797 (1.44), 1.814 (1.38), 1.832 (1.27), 1.845 (0.72), 1.861 (0.80), 1.876 (0.56), 1.893 (0.34), 2.467 (16.00), 2.518 (5.85), 2.522 (3.71), 2.607 (0.76), 2.824 (0.69), 2.842 (2.37), 2.855 (3.01), 2.862 (2.81), 2.877 (2.82), 2.895 (0.68), 3.212 (1.08), 3.218 (1.10), 3.228 (2.01), 3.233 (1.95), 3.243 (1.17), 3.249 (1.20), 3.267 (0.76), 3.295 (1.19), 3.603 (1.45), 3.620 (1.78), 3.637 (0.93), 3.733 (0.60), 3.751 (1.12), 3.768 (0.97), 3.786 (0.63), 3.827 (0.80), 3.854 (0.71), 3.913 (0.30), 3.929 (0.97), 3.944 (1.44), 3.960 (0.91), 4.021 (1.87), 4.029 (2.00), 4.039 (2.42), 4.064 (0.29), 7.426 (4.55), 7.595 (0.27), 7.621 (0.27), 7.960 (0.68), 7.975 (1.41), 7.990 (0.66). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$	中间体 56 GP H 条件 B 2 mg, 2 %产率, 90%纯度 两种异构体的混合物。

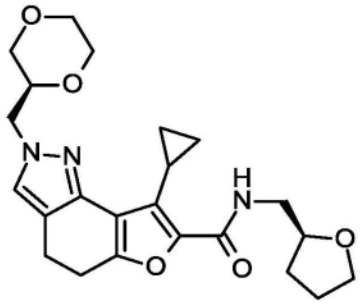
[2425]

191	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.932 (0.51), 0.948 (0.55), 2.429 (16.00), 2.518 (7.85), 2.523 (5.44), 2.835 (0.72), 2.839 (0.72), 2.858 (3.00), 2.876 (2.45), 2.922 (2.62), 2.938 (3.60), 2.945 (1.37), 2.957 (0.96), 2.963 (0.86), 3.193 (1.44), 3.198 (0.76), 3.217 (2.65), 3.221 (1.96), 3.232 (2.00), 3.245 (3.10), 3.259 (1.75), 3.275 (1.13), 3.294 (0.66), 3.309 (0.66), 3.420 (0.50), 3.426 (0.63), 3.447 (1.29), 3.454 (1.40), 3.474 (1.11), 3.481 (1.06), 3.521 (0.93), 3.526 (1.03), 3.549 (1.31), 3.556 (1.37), 3.576 (0.58), 3.582 (0.91), 3.616 (1.82), 3.640 (1.73), 3.691 (1.48), 3.697 (1.23), 3.720 (2.55), 3.749 (1.14), 3.754 (1.06), 5.281 (7.04), 7.214 (2.30), 7.234 (2.60), 7.547 (1.70), 7.552 (1.74), 7.566 (1.52), 7.573 (1.57), 7.649 (5.25), 8.396 (2.44), 8.401 (2.43), 8.728 (0.84), 8.743 (1.76), 8.758 (0.85). LC-MS (方法 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	中间体 57 GP H 条件 B 16 mg, 7 %产率, 98%纯度
192	 2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.535 (0.56), 1.555 (0.78), 1.564 (0.76), 1.572 (0.64), 1.584 (0.70), 1.601 (0.44), 1.790 (0.86), 1.806 (1.57), 1.824 (1.55), 1.842 (1.01), 1.857 (0.81), 1.874 (0.69), 1.885 (0.74), 1.902 (0.62), 1.918 (0.46), 2.429 (16.00), 2.518 (13.89), 2.523 (9.60), 2.839 (0.74), 2.858 (3.01), 2.876 (2.57), 2.917 (2.72), 2.934 (3.62), 2.953 (0.91), 2.959 (0.84), 3.249 (2.20), 3.264 (4.65), 3.280 (2.52), 3.594 (0.51), 3.613 (1.26), 3.630 (1.50), 3.648 (0.85), 3.737 (0.72), 3.754 (1.44), 3.770 (1.28), 3.790 (0.72), 3.930 (1.11), 3.946 (1.76), 3.961 (1.18), 5.281 (7.15), 7.214 (2.26), 7.233 (2.57), 7.545 (1.66), 7.551 (1.72), 7.565 (1.52), 7.571 (1.55), 7.647 (5.18), 8.396 (2.40), 8.400 (2.44), 8.692 (0.83), 8.707 (1.67), 8.722 (0.81). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$	中间体 57 GP H 条件 B 45 mg, 13 %产率, 98%纯度

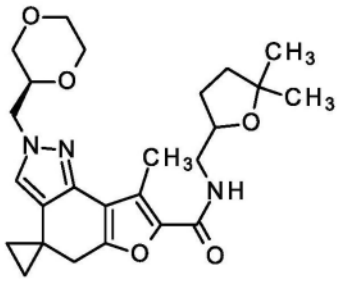
[2426]

193	 8-环丙基-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.003 (16.00), 0.806 (3.14), 0.813 (2.95), 0.828 (3.05), 0.835 (3.13), 0.851 (0.71), 0.868 (1.15), 0.886 (0.64), 0.931 (1.47), 0.948 (1.45), 1.415 (3.34), 1.418 (3.33), 2.326 (1.49), 2.331 (1.11), 2.522 (4.92), 2.669 (1.55), 2.673 (1.13), 2.753 (0.81), 2.760 (0.97), 2.768 (1.35), 2.778 (4.10), 2.794 (4.01), 2.819 (4.26), 2.836 (4.71), 2.846 (1.31), 2.853 (1.08), 2.861 (0.85), 2.927 (0.47), 2.941 (1.08), 2.949 (1.05), 2.955 (0.81), 2.963 (1.80), 2.972 (0.79), 2.977 (1.00), 2.985 (0.93), 2.999 (0.41), 3.166 (0.41), 3.181 (0.90), 3.190 (1.91), 3.199 (1.47), 3.214 (4.46), 3.228 (2.33), 3.243 (4.64), 3.259 (1.74), 3.271 (2.53), 3.276 (3.01), 3.300 (3.01), 3.409 (1.06), 3.416 (1.30), 3.424 (1.14), 3.436 (2.07), 3.445 (2.80), 3.452 (2.18), 3.464 (1.78), 3.472 (2.34), 3.479 (1.64), 3.512 (1.46), 3.518 (2.54), 3.523 (1.62), 3.546 (3.58), 3.573 (1.81), 3.578 (1.42), 3.614 (4.02), 3.625 (2.04), 3.642 (3.89), 3.664 (0.66), 3.692 (2.17), 3.697 (1.90), 3.721 (7.04), 3.750 (4.23), 3.804 (0.62), 3.818 (1.19), 3.825 (1.24), 3.832 (1.05), 3.841 (1.16), 3.856 (0.63), 4.054 (5.97), 4.068 (4.47), 7.455 (6.84), 8.030 (1.22), 8.044 (2.54), 8.059 (1.20). LC-MS (方法 1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$	中间体 58 GP H 条件 B 55 mg, 28 %产率, 95%纯度

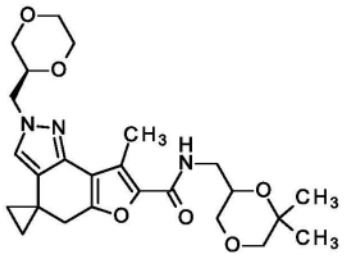
[2427]

194	 8-环丙基-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.002 (2.66), 0.803 (6.72), 0.810 (6.04), 0.825 (6.25), 0.831 (6.66), 1.159 (1.11), 1.232 (1.20), 1.402 (4.19), 1.413 (6.47), 1.416 (6.44), 1.427 (3.97), 1.541 (0.57), 1.560 (1.75), 1.577 (2.38), 1.584 (1.86), 1.593 (2.04), 1.605 (1.63), 1.622 (1.22), 1.754 (0.45), 1.765 (1.04), 1.780 (1.90), 1.786 (2.37), 1.801 (4.17), 1.820 (4.59), 1.838 (3.91), 1.851 (2.58), 1.860 (1.99), 1.864 (2.24), 1.869 (2.63), 1.883 (1.90), 1.900 (1.16), 1.907 (1.09), 1.922 (0.66), 2.332 (2.52), 2.336 (1.17), 2.518 (13.16), 2.522 (8.36), 2.673 (2.57), 2.752 (1.54), 2.759 (1.80), 2.768 (2.40), 2.777 (8.36), 2.794 (7.96), 2.818 (8.78), 2.834 (10.77), 2.845 (2.53), 2.853 (2.23), 2.860 (1.78), 2.931 (1.01), 2.945 (2.11), 2.954 (2.18), 2.960 (1.43), 2.967 (3.99), 2.976 (1.42), 2.981 (1.97), 2.990 (1.92), 3.003 (0.83), 3.233 (5.95), 3.248 (15.21), 3.263 (6.65), 3.272 (5.11), 3.276 (4.80), 3.301 (5.13), 3.410 (1.29), 3.417 (1.58), 3.437 (3.31), 3.443 (3.59), 3.464 (2.96), 3.471 (2.79), 3.513 (2.43), 3.518 (2.77), 3.541 (3.48), 3.547 (3.51), 3.568 (1.53), 3.574 (2.18), 3.589 (1.58), 3.609 (4.71), 3.615 (4.21), 3.625 (4.74), 3.643 (5.12), 3.722 (7.08), 3.739 (2.63), 3.753 (7.60), 3.757 (8.27), 3.771 (3.43), 3.774 (3.49), 3.792 (2.16), 3.804 (0.99), 3.810 (0.98), 3.819 (2.00), 3.826 (2.23), 3.834 (1.76), 3.843 (2.10), 3.857 (1.16), 3.863 (0.96), 3.923 (0.99), 3.939 (3.30), 3.955 (5.09), 3.970 (3.12), 3.986 (0.70), 4.054 (12.99), 4.069 (8.94), 7.454 (16.00), 7.944 (2.42), 7.958 (5.13), 7.974 (2.37). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$	中间体 58 GP H 条件 B 28 mg, 14 %产率, 95%纯度

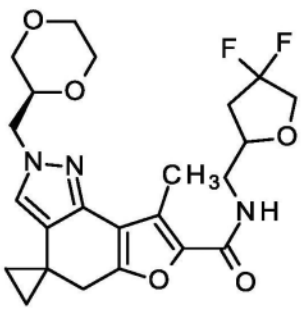
[2428]

195	 N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.784 (1.57), 0.803 (2.31), 0.824 (0.73), 0.850 (0.87), 0.860 (1.05), 0.870 (3.84), 0.932 (0.50), 0.948 (0.48), 1.137 (16.00), 1.154 (0.77), 1.198 (15.96), 1.221 (0.66), 1.230 (0.63), 1.650 (0.76), 1.658 (0.92), 1.673 (3.49), 1.679 (4.04), 1.683 (5.02), 1.697 (0.84), 1.701 (1.08), 1.716 (0.54), 1.722 (0.55), 1.939 (0.51), 1.956 (0.96), 1.975 (0.90), 1.988 (0.42), 2.336 (1.10), 2.446 (0.70), 2.518 (10.73), 2.523 (7.19), 2.678 (0.94), 2.786 (0.50), 2.829 (3.70), 2.841 (3.66), 2.885 (0.53), 3.217 (2.42), 3.227 (2.55), 3.230 (2.46), 3.242 (2.93), 3.245 (2.94), 3.270 (1.70), 3.294 (1.00), 3.307 (1.53), 3.366 (1.04), 3.370 (1.05), 3.381 (0.59), 3.403 (0.65), 3.410 (0.75), 3.430 (1.30), 3.437 (1.43), 3.457 (1.17), 3.464 (1.13), 3.504 (0.97), 3.509 (1.07), 3.532 (1.26), 3.539 (1.27), 3.559 (0.58), 3.565 (0.77), 3.612 (1.40), 3.640 (1.09), 3.703 (2.34), 3.708 (2.65), 3.731 (1.95), 3.737 (2.16), 3.815 (0.72), 3.821 (0.76), 3.827 (0.68), 3.834 (0.91), 3.840 (0.69), 3.851 (0.48), 3.857 (0.44), 3.986 (0.71), 4.003 (0.69), 4.008 (1.04), 4.022 (2.84), 4.040 (3.50), 4.053 (2.10), 4.077 (0.67), 4.089 (0.55), 7.276 (9.11), 7.882 (0.82), 7.897 (1.71), 7.912 (0.81). LC-MS (方法 1): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 B 37 mg, 17 %产率, 90%纯度 两种异构体的混合物

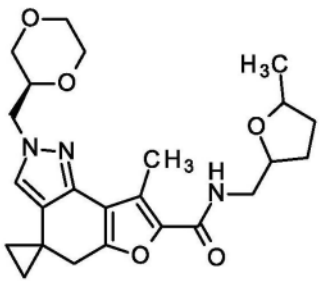
[2429]

196	 N-{[(2±)-6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.803 (0.85), 0.861 (5.79), 0.878 (16.00), 0.896 (7.93), 0.926 (0.63), 0.944 (1.19), 0.963 (0.64), 0.985 (0.64), 1.002 (0.77), 1.023 (1.11), 1.044 (5.90), 1.063 (1.78), 1.217 (1.26), 1.234 (4.94), 1.253 (1.53), 1.323 (1.17), 1.341 (2.50), 1.359 (3.18), 1.373 (3.09), 1.386 (2.32), 1.417 (1.81), 1.437 (1.38), 1.543 (2.23), 1.572 (2.65), 1.583 (2.03), 1.597 (1.81), 1.612 (1.20), 1.997 (0.31), 2.018 (0.43), 2.755 (0.93), 2.816 (0.50), 2.830 (1.53), 2.842 (1.55), 2.987 (1.47), 3.009 (0.61), 3.037 (0.90), 3.065 (0.75), 3.097 (0.84), 3.125 (1.04), 3.147 (0.92), 3.217 (0.74), 3.245 (0.82), 3.270 (0.77), 3.426 (1.42), 3.436 (0.99), 3.454 (1.23), 3.509 (0.51), 3.532 (0.61), 3.538 (0.59), 3.565 (0.35), 3.613 (0.68), 3.638 (0.67), 3.708 (1.31), 3.737 (1.21), 3.827 (0.45), 3.834 (0.54), 3.839 (0.47), 3.857 (0.46), 3.870 (0.41), 4.022 (0.75), 4.040 (1.12), 4.054 (0.80), 4.077 (0.39), 4.089 (0.32), 4.504 (0.35), 7.278 (3.12), 7.414 (0.38), 8.012 (0.28), 8.027 (0.63), 8.043 (0.31), 8.151 (0.22). LC-MS (方法 1): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 B 37 mg, 14 %产率, 80%纯度 两种异构体的混合物

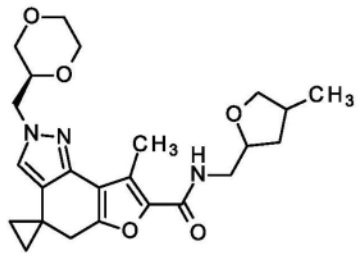
[2430]

197	 N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.786 (2.81), 0.806 (4.62), 0.827 (1.14), 0.852 (1.43), 0.861 (2.16), 0.872 (7.22), 0.879 (6.33), 1.231 (0.52), 2.160 (0.37), 2.181 (0.39), 2.196 (0.84), 2.205 (0.44), 2.209 (0.47), 2.216 (0.87), 2.230 (0.66), 2.243 (0.83), 2.252 (0.60), 2.262 (0.79), 2.278 (0.44), 2.297 (0.43), 2.518 (12.18), 2.523 (8.55), 2.541 (1.37), 2.789 (1.08), 2.833 (7.46), 2.845 (7.40), 2.888 (1.08), 3.218 (2.42), 3.242 (2.94), 3.247 (2.94), 3.271 (2.92), 3.364 (2.63), 3.378 (1.38), 3.410 (1.72), 3.423 (2.16), 3.430 (2.56), 3.437 (3.65), 3.458 (2.74), 3.464 (1.99), 3.504 (1.58), 3.509 (1.80), 3.532 (2.24), 3.539 (2.23), 3.565 (1.33), 3.613 (2.48), 3.640 (1.88), 3.704 (4.39), 3.710 (4.64), 3.738 (3.68), 3.791 (1.12), 3.817 (2.63), 3.822 (2.72), 3.829 (2.08), 3.850 (1.99), 3.857 (2.06), 3.888 (1.16), 3.987 (1.21), 4.009 (1.20), 4.022 (3.77), 4.040 (6.61), 4.055 (3.53), 4.066 (2.58), 4.078 (1.22), 4.091 (1.18), 4.237 (0.55), 4.254 (1.45), 4.271 (2.13), 4.286 (1.38), 7.280 (16.00), 8.148 (1.61), 8.163 (3.29), 8.177 (1.55). LC-MS (方法 1): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 B 19 mg, 9 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

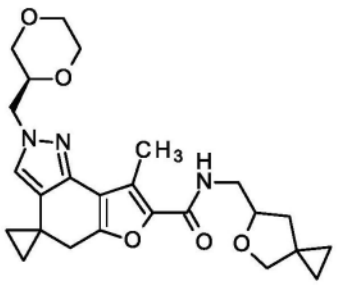
[2431]

198	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.783 (3.72), 0.802 (6.04), 0.823 (1.44), 0.848 (1.81), 0.869 (8.90), 1.069 (1.05), 1.101 (6.06), 1.116 (6.55), 1.134 (2.65), 1.149 (16.00), 1.164 (15.38), 1.185 (2.15), 1.193 (1.28), 1.221 (0.46), 1.293 (1.17), 1.312 (2.46), 1.331 (1.86), 1.350 (1.86), 1.369 (1.99), 1.395 (1.74), 1.417 (0.97), 1.602 (0.97), 1.614 (1.16), 1.632 (1.37), 1.644 (1.33), 1.823 (0.69), 1.841 (1.42), 1.862 (2.30), 1.879 (2.26), 1.895 (2.63), 1.913 (2.08), 1.927 (1.97), 1.958 (1.18), 1.996 (1.14), 2.008 (2.41), 2.755 (4.00), 2.784 (1.22), 2.815 (2.93), 2.828 (8.42), 2.840 (8.48), 2.883 (1.16), 2.917 (0.85), 2.935 (0.73), 3.216 (4.95), 3.229 (5.18), 3.244 (11.39), 3.259 (5.51), 3.269 (5.37), 3.313 (8.68), 3.429 (5.72), 3.435 (5.24), 3.457 (3.78), 3.463 (3.80), 3.502 (2.52), 3.508 (2.62), 3.530 (3.32), 3.536 (3.31), 3.563 (1.85), 3.611 (3.84), 3.638 (3.03), 3.706 (6.96), 3.735 (5.83), 3.832 (2.67), 3.844 (2.75), 3.859 (3.11), 3.874 (2.30), 3.879 (2.36), 3.902 (2.32), 3.919 (2.67), 3.934 (1.80), 3.950 (0.56), 3.984 (1.47), 4.002 (1.24), 4.020 (5.38), 4.038 (8.08), 4.052 (5.00), 4.075 (2.79), 4.087 (1.71), 4.145 (0.56), 4.468 (0.43), 4.496 (0.97), 4.507 (0.81), 4.617 (0.52), 7.090 (1.01), 7.273 (15.54), 7.406 (0.94), 7.926 (1.52), 7.941 (3.38), 7.954 (2.25), 8.151 (0.91), 8.539 (1.56), 8.890 (0.98), 10.144 (1.03). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 B 11 mg, 3 %产率, 90%纯度 反式和顺式异构体的混合物

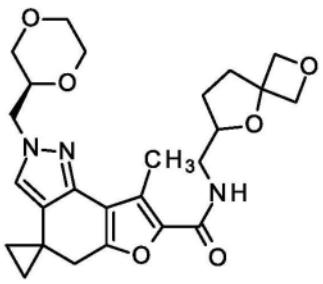
[2432]

199	 2-[[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基]-8-甲基-N-[(4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基]螺[5H-呋喃并[2,3-g]吲唑-4,1'-环丙烷]-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.764 (0.61), 0.784 (2.54), 0.798 (2.74), 0.804 (4.33), 0.825 (0.95), 0.849 (1.16), 0.858 (1.32), 0.868 (6.25), 0.939 (0.40), 0.958 (3.06), 0.974 (3.78), 0.981 (15.53), 0.998 (16.00), 1.010 (0.95), 1.019 (0.84), 1.117 (1.04), 1.139 (1.85), 1.147 (1.17), 1.161 (1.14), 1.169 (2.00), 1.192 (1.21), 1.314 (0.79), 1.333 (0.44), 2.012 (0.84), 2.066 (0.85), 2.084 (1.33), 2.101 (1.31), 2.116 (1.37), 2.132 (1.11), 2.207 (0.80), 2.226 (1.23), 2.245 (1.17), 2.264 (0.82), 2.318 (1.15), 2.518 (14.14), 2.523 (8.91), 2.660 (1.13), 2.755 (1.19), 2.784 (1.03), 2.816 (1.84), 2.827 (7.22), 2.839 (7.07), 2.883 (1.03), 3.139 (0.48), 3.159 (0.60), 3.178 (0.56), 3.201 (0.73), 3.217 (3.52), 3.222 (3.18), 3.232 (0.99), 3.242 (7.67), 3.263 (3.86), 3.270 (4.48), 3.282 (6.49), 3.297 (3.80), 3.372 (0.51), 3.403 (0.84), 3.410 (0.98), 3.430 (2.04), 3.437 (2.27), 3.458 (1.88), 3.464 (1.89), 3.504 (1.55), 3.509 (1.68), 3.532 (2.15), 3.539 (2.10), 3.559 (0.95), 3.565 (1.22), 3.612 (2.36), 3.639 (1.81), 3.703 (4.04), 3.708 (4.44), 3.731 (3.46), 3.737 (3.72), 3.750 (2.63), 3.769 (3.41), 3.789 (2.30), 3.796 (0.68), 3.803 (0.73), 3.810 (0.94), 3.815 (1.20), 3.821 (1.36), 3.827 (1.15), 3.833 (1.54), 3.839 (1.22), 3.851 (0.80), 3.857 (0.78), 3.863 (0.64), 3.880 (0.57), 3.900 (0.42), 3.936 (0.54), 3.951 (1.53), 3.957 (0.75), 3.967 (1.65), 3.972 (1.60), 3.986 (1.84), 4.003 (1.16), 4.021 (3.52), 4.041 (4.77), 4.053 (3.41), 4.077 (1.26), 4.089 (0.89), 7.276 (15.10), 7.942 (1.42), 7.957 (3.02), 7.972 (1.35), 8.149 (0.72), 8.542 (0.52), 8.893 (0.69), 10.146 (0.76). LC-MS (方法 1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpoa): m/z = 442 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 B 27 mg, 6 %产率, 90%纯度 反式和顺式异构体的混合物

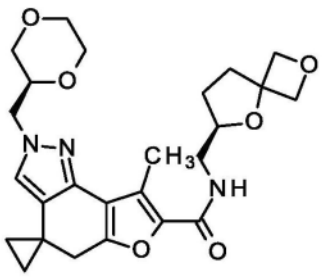
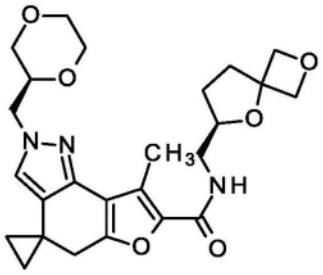
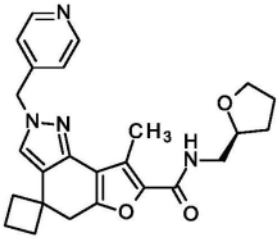
[2433]

200	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-N-{[(6±)-5-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.495 (1.39), 0.512 (2.89), 0.528 (3.12), 0.540 (1.29), 0.569 (2.25), 0.580 (4.92), 0.585 (3.95), 0.599 (6.80), 0.602 (5.60), 0.613 (3.96), 0.626 (4.36), 0.641 (2.67), 0.656 (1.30), 0.784 (3.01), 0.804 (5.37), 0.825 (1.41), 0.850 (1.53), 0.858 (1.83), 0.868 (7.52), 1.314 (1.34), 1.647 (2.14), 1.662 (2.22), 1.677 (2.82), 1.693 (2.94), 1.857 (2.71), 1.874 (3.07), 1.888 (2.47), 1.905 (2.23), 2.007 (1.18), 2.659 (1.17), 2.757 (2.19), 2.785 (1.27), 2.819 (1.95), 2.828 (8.21), 2.840 (8.44), 2.884 (1.27), 3.217 (2.65), 3.242 (3.32), 3.246 (3.53), 3.271 (3.41), 3.286 (0.96), 3.402 (2.27), 3.409 (2.27), 3.430 (3.07), 3.436 (3.30), 3.458 (2.52), 3.464 (2.64), 3.504 (2.01), 3.509 (2.21), 3.529 (5.30), 3.538 (3.45), 3.549 (7.98), 3.559 (1.88), 3.565 (1.96), 3.598 (7.99), 3.618 (6.48), 3.639 (2.85), 3.704 (4.93), 3.709 (5.50), 3.737 (4.52), 3.815 (1.49), 3.821 (1.57), 3.827 (1.57), 3.834 (1.98), 3.839 (1.65), 3.851 (1.16), 3.985 (1.24), 4.021 (3.89), 4.040 (5.42), 4.053 (3.97), 4.077 (1.53), 4.089 (1.22), 4.120 (0.88), 4.136 (2.56), 4.152 (3.65), 4.168 (2.51), 7.277 (16.00), 7.989 (1.73), 8.004 (3.72), 8.019 (1.83), 8.543 (0.89). LC-MS (方法 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$	中间体 40-1 GP H 条件 29 mg, 13 %产率, 90%纯度 两种异构体的混合物

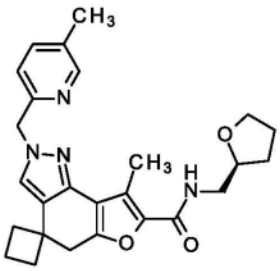
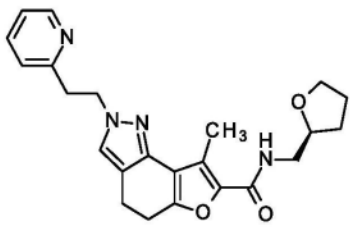
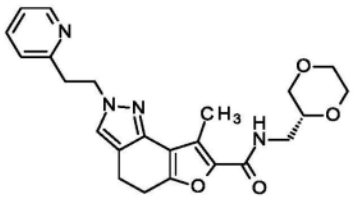
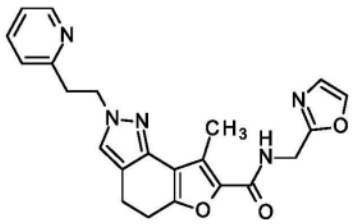
[2434]

201	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6±)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.767 (0.61), 0.786 (2.67), 0.807 (4.17), 0.829 (1.07), 0.852 (1.89), 0.873 (6.75), 0.932 (1.47), 0.948 (1.45), 1.316 (0.44), 1.350 (0.47), 1.567 (0.57), 1.586 (1.32), 1.598 (0.95), 1.603 (1.45), 1.618 (1.83), 1.634 (1.79), 1.654 (1.02), 1.862 (0.63), 1.879 (1.07), 1.893 (1.59), 1.912 (1.70), 1.927 (1.05), 1.944 (0.69), 2.049 (1.05), 2.069 (1.96), 2.081 (1.85), 2.088 (0.97), 2.100 (3.31), 2.120 (1.35), 2.160 (1.50), 2.175 (1.64), 2.181 (1.72), 2.194 (1.68), 2.206 (1.07), 2.212 (0.98), 2.226 (0.75), 2.318 (1.17), 2.518 (14.16), 2.523 (9.25), 2.758 (0.54), 2.792 (1.00), 2.836 (7.39), 2.848 (7.35), 2.891 (1.06), 3.169 (0.41), 3.187 (1.73), 3.202 (3.33), 3.211 (3.35), 3.218 (4.28), 3.226 (1.88), 3.242 (3.02), 3.246 (3.04), 3.271 (2.84), 3.289 (1.11), 3.295 (1.16), 3.303 (1.24), 3.368 (1.36), 3.375 (1.16), 3.384 (0.95), 3.404 (1.05), 3.410 (1.22), 3.431 (2.29), 3.437 (2.59), 3.458 (2.17), 3.464 (2.02), 3.504 (1.60), 3.509 (1.81), 3.532 (2.20), 3.539 (2.21), 3.559 (1.02), 3.565 (1.41), 3.613 (2.53), 3.641 (2.00), 3.704 (4.19), 3.709 (4.77), 3.732 (3.49), 3.737 (3.91), 3.798 (0.67), 3.805 (0.72), 3.816 (1.33), 3.821 (1.36), 3.828 (1.24), 3.834 (1.61), 3.840 (1.19), 3.852 (0.86), 3.858 (0.73), 3.986 (1.05), 4.003 (0.73), 4.022 (3.41), 4.041 (5.16), 4.055 (5.25), 4.070 (3.26), 4.078 (1.56), 4.086 (2.18), 4.102 (0.61), 4.442 (3.99), 4.458 (5.02), 4.469 (5.06), 4.555 (5.22), 4.572 (4.20), 4.584 (4.96), 4.600 (3.83), 7.278 (16.00), 8.032 (1.46), 8.047 (3.18), 8.062 (1.50). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M-H]^-$	中间体 40-1 GP H 条件 46.4 mg, 20 % 产率, 90%纯度 两种异构体的 混合物

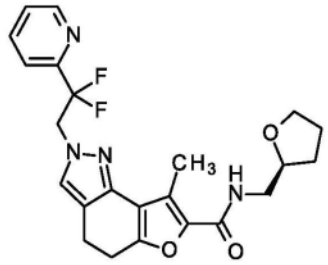
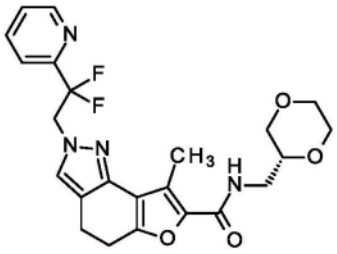
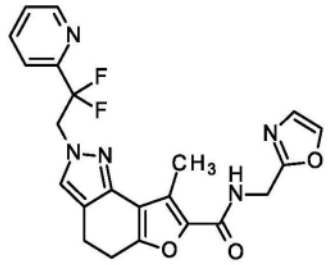
[2435]

201-1	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6R 或 6S)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺 实施例 201 的非对映异构体 1	R_t = 1.58 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.77 - 0.81 (m, 2H), 0.86 - 0.89 (m, 2H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.49 (s, 3H, under DMSO peak), 2.83 - 2.89 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 3 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.74 (m, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.98 - 4.10 (m, 3 H) 4.44 - 4.47 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 8.03 – 8.06 (m, 1H)	分析方法: 仪器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; 柱: Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm; 洗脱剂 A: CO2; 洗脱剂 B: 乙醇 + 0.2 体积% 氨水(32%); 等度: 30%B; 流速: 4 ml/min; 温度: 37.5°C; BPR: 100 巴; UV: 254 nm):
201-2	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(6S 或 6R)-2,5-二氧杂螺[3.4]辛烷-6-基]甲基}-8'-甲基-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺 实施例 201 的非对映异构体 2	R_t = 2.73 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.79 - 0.81 (m, 2H), 0.86 - 0.88 (m, 2H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 1 H) 2.49 (s, 3H, under DMSO peak), 2.79 - 2.89 (m, 2 H) 3.17 - 3.27 (m, 3 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.60 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.74 (m, 2 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.98 - 4.09 (m, 3 H) 4.43 - 4.47 (m, 2 H) 4.55 - 4.61 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 8.05 (t, 1H)	
202	 8'-甲基-2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.53-1.62 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 3H), 1.93-2.17 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$	中间体 59 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 15 mg, 89 %产率, 95%纯度 % d. Th.)

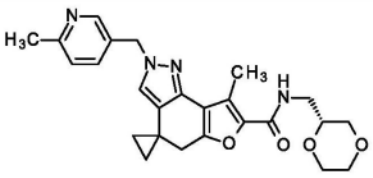
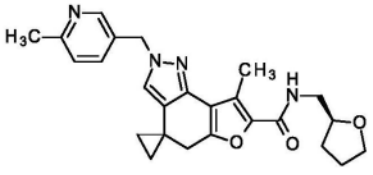
[2436]

203	 8'-甲基-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.51-1.63 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.94-2.15 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$	中间体 60 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 7.6 mg, 17 %产率, 94%纯度 % d. Th.)
204	 8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.54-1.61 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.94 (quin, 1H), 4.44 (t, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M-H]^-$	中间体 61 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 22.5 mg (44%产率, 99%纯度)
205	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.47 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 5H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69 (td, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$	中间体 61 和 CAS-RN:[15235 41-84-5] GP G 条件 A 30.2 mg (56%产率, 97%纯度)
206	 8-甲基-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-2-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.48 (s, 3H), 2.79-2.91 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 402 $[M-H]^-$	中间体 61 和 CAS-RN:[88533 1-17-9] GP G 条件 A 24.6 mg (48%产率, 98%纯度)

[2437]

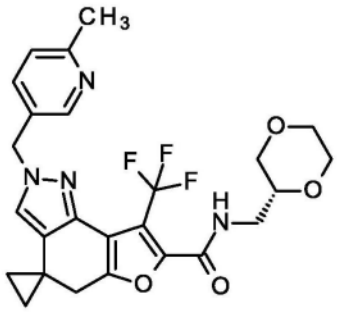
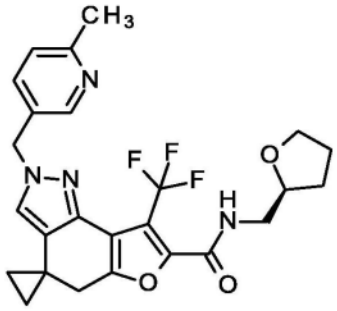
207	 2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.01 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.74 (d, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIneg): m/z = 441 [M-H]$^-$	中间体 62 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 32.9 mg (69%产率, 98%纯度)
208	 2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.37 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.14-3.28 (m, 3H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.06 (t, 1H), 8.74 (d, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIneg): m/z = 457 [M-H]$^-$	中间体 62 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G 条件 A 29.8 mg (60%产率, 97%纯度)
209	 2-[2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙基]-8-甲基-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.37 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 4.48 (d, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.67-8.80 (m, 2H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIneg): m/z = 438 [M-H]$^-$	中间体 62 和 CAS-RN:[885331-17-9] GP G 条件 A 19.2 mg (39%产率, 95%纯度)

[2438]

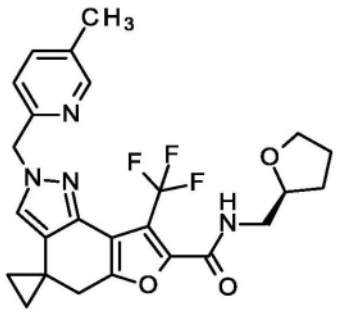
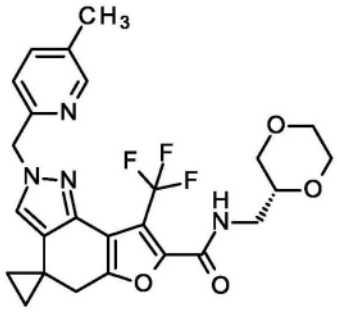
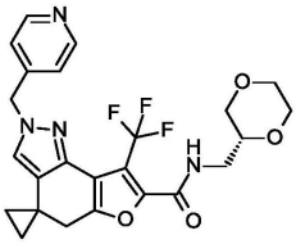
210	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.011 (0.49), -0.003 (16.00), 0.005 (0.44), 0.783 (0.78), 0.795 (2.02), 0.800 (2.45), 0.809 (1.31), 0.861 (1.22), 0.870 (2.57), 0.887 (0.81), 0.931 (1.75), 0.934 (0.62), 0.948 (1.80), 2.430 (11.34), 2.477 (13.34), 2.518 (3.43), 2.522 (2.17), 2.832 (6.22), 3.161 (0.46), 3.176 (1.35), 3.195 (1.33), 3.200 (1.44), 3.205 (1.48), 3.209 (1.26), 3.224 (1.27), 3.229 (1.46), 3.240 (0.76), 3.258 (0.47), 3.305 (0.42), 3.379 (0.69), 3.409 (0.44), 3.416 (0.52), 3.436 (0.93), 3.442 (1.00), 3.464 (0.83), 3.470 (0.78), 3.505 (0.72), 3.511 (0.76), 3.533 (0.95), 3.540 (0.98), 3.566 (0.62), 3.601 (1.43), 3.607 (1.32), 3.616 (0.55), 3.625 (1.07), 3.631 (1.19), 3.679 (1.02), 3.685 (0.88), 3.707 (1.76), 3.735 (0.77), 5.229 (4.75), 7.212 (1.65), 7.231 (1.88), 7.421 (6.10), 7.516 (1.24), 7.522 (1.25), 7.536 (1.07), 7.542 (1.10), 8.030 (0.60), 8.045 (1.30), 8.060 (0.60), 8.370 (1.73), 8.375 (1.75). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$	中间体 63 GP H 条件 A 15 mg, 7 %产率, 95%纯度
211	 8'-甲基-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.011 (0.58), -0.002 (16.00), 0.005 (0.50), 0.782 (0.54), 0.795 (1.42), 0.800 (1.76), 0.809 (0.93), 0.860 (1.02), 0.869 (2.04), 0.886 (0.70), 1.560 (0.44), 1.776 (0.41), 1.792 (0.74), 1.810 (0.83), 1.828 (0.74), 1.839 (0.44), 1.857 (0.49), 2.430 (8.12), 2.476 (10.11), 2.518 (3.81), 2.522 (2.41), 2.831 (4.42), 3.212 (0.92), 3.227 (1.80), 3.243 (1.00), 3.594 (0.57), 3.597 (0.57), 3.614 (0.76), 3.631 (0.40), 3.744 (0.67), 3.759 (0.57), 3.762 (0.56), 3.921 (0.63), 3.937 (0.89), 3.953 (0.55), 5.229 (3.35), 7.212 (1.16), 7.231 (1.32), 7.420 (4.50), 7.516 (0.87), 7.522 (0.87), 7.536 (0.76), 7.542 (0.75), 7.950 (0.42), 7.964 (0.90), 7.980 (0.41), 8.371 (1.23), 8.376 (1.21). LC-MS (方法 1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$	中间体 63 GP H 条件 A 18 mg, 9 %产率, 95%纯度

[2439] 表5:以下实施例(212至316)以与实施例169类似的方式制备,从给定的中间体和市售可得的胺(或其盐)开始,应用指示的通用程序。

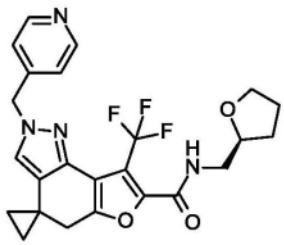
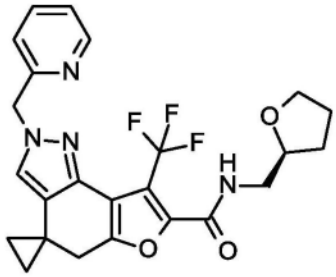
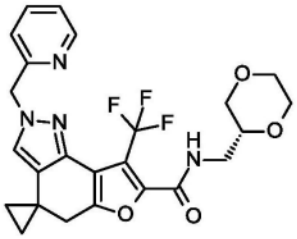
[2440]

实施例	结构 IUPAC- 名称	分析数据	制备或分离方法
212	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.80-0.86 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	中间体 65 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (条件 A 与 HATU) 6.7 mg (12%产率, 98%纯度)。
213	 2'-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.86-0.91 (m, 4H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	中间体 65 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G (条件 A 与 HATU) 9.8 mg (16%产率, 90%纯度)。

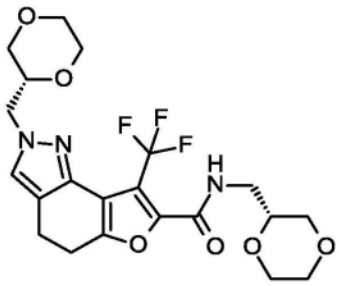
[2441]

214	 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.82-0.87 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	中间体 66 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G (条件 A 与 HATU) 6.2 mg (16%产率, 83%纯度)。
215	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.84-0.86 (m, 2H), 0.90-0.92 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 8.76 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	中间体 66 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (条件 A 与 HATU) 5.8 mg (17%产率, 97%纯度)。
216	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-4-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.82-0.89 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.47-8.57 (m, 2H), 8.72-8.80 (m, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$	中间体 67 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (条件 A 与 HATU) 12.5 mg (54%产率, 98%纯度)

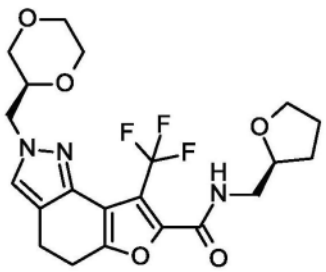
[2442]

217	 2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.82-0.89 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.76 (td, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 8.73 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$	中间体 67 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G (条件 A 与 HATU) 12.7 mg (58% 产率, 99%纯度)
218	 N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2'-[(吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.81-0.88 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (td, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.73 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$	中间体 68 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G (条件 A 与 HATU) 10.9 mg (59% 产率, 99%纯度)
219	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.83-0.89 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 3.17-3.29 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.35(s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (td, 1.77 Hz, 1H), 8.50-8.57 (m, 1H), 8.76 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$	中间体 68 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (条件 A 与 HATU) 13.4 mg (70% 产率, 99%纯度)

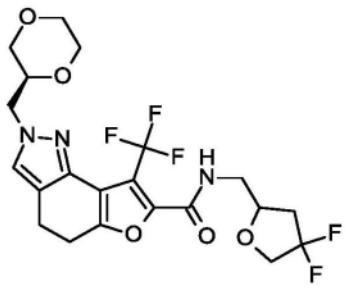
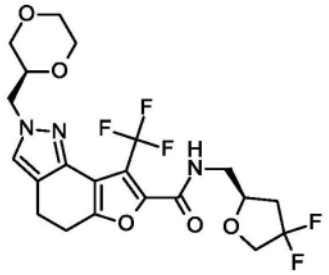
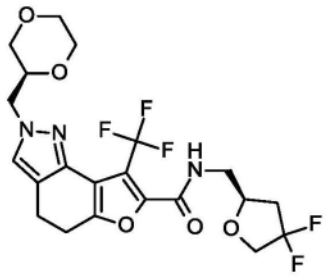
[2443]

220	 N,2-双{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (5.18), 2.331 (1.89), 2.336 (0.86), 2.518 (10.80), 2.523 (6.99), 2.673 (1.98), 2.678 (0.99), 2.842 (2.30), 2.846 (2.34), 2.865 (9.33), 2.883 (7.55), 2.930 (8.03), 2.932 (8.08), 2.948 (11.22), 2.955 (4.14), 2.967 (2.76), 2.972 (2.71), 3.188 (1.18), 3.197 (4.61), 3.203 (2.46), 3.221 (7.76), 3.226 (6.47), 3.237 (10.12), 3.250 (9.45), 3.264 (8.63), 3.280 (3.97), 3.290 (5.80), 3.298 (2.93), 3.383 (0.41), 3.406 (1.54), 3.412 (1.90), 3.424 (1.92), 3.433 (4.21), 3.439 (4.29), 3.450 (4.25), 3.457 (5.03), 3.461 (4.44), 3.467 (3.49), 3.478 (3.70), 3.485 (3.41), 3.502 (2.89), 3.508 (3.39), 3.525 (3.56), 3.531 (7.12), 3.537 (4.16), 3.553 (4.66), 3.559 (5.46), 3.564 (3.00), 3.580 (1.90), 3.586 (3.16), 3.613 (8.80), 3.628 (3.64), 3.643 (7.77), 3.660 (1.10), 3.666 (1.28), 3.696 (4.66), 3.702 (4.14), 3.725 (8.64), 3.730 (9.95), 3.737 (6.50), 3.749 (4.52), 3.759 (5.12), 3.765 (4.05), 3.789 (1.24), 3.796 (1.09), 3.802 (1.90), 3.808 (2.13), 3.813 (2.21), 3.819 (2.07), 3.826 (2.62), 3.832 (1.82), 3.842 (1.32), 3.849 (1.08), 4.052 (1.24), 4.068 (0.74), 4.088 (6.96), 4.097 (7.58), 4.104 (7.52), 4.110 (6.96), 4.133 (1.27), 4.146 (0.71), 7.467 (0.40), 7.525 (16.00), 8.734 (2.58), 8.749 (5.30), 8.764 (2.43). LC-MS (方法 1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	中间体 70 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (条件 A 与 HATU) 29.2 mg (30% 产率, 98%纯度)

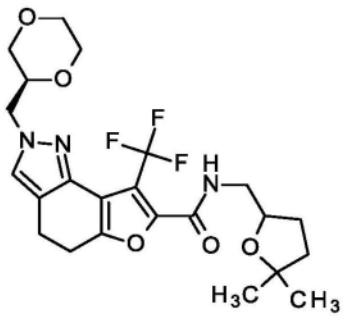
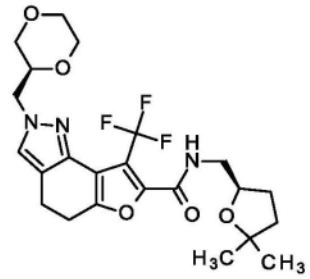
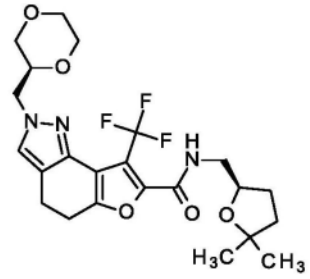
[2444]

221	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.48), 1.524 (0.53), 1.541 (1.79), 1.543 (1.70), 1.553 (1.50), 1.560 (2.55), 1.569 (2.37), 1.577 (1.98), 1.584 (1.66), 1.590 (2.26), 1.606 (1.44), 1.759 (0.51), 1.773 (1.16), 1.779 (0.92), 1.788 (2.12), 1.794 (2.79), 1.810 (5.00), 1.828 (5.03), 1.845 (3.37), 1.861 (2.76), 1.866 (1.66), 1.871 (1.94), 1.878 (2.19), 1.883 (1.91), 1.890 (2.48), 1.900 (1.68), 1.904 (1.99), 1.907 (2.00), 1.911 (1.76), 1.921 (1.47), 1.928 (1.34), 1.942 (0.85), 2.074 (1.03), 2.518 (7.06), 2.523 (5.04), 2.841 (2.23), 2.846 (2.35), 2.865 (9.77), 2.883 (8.40), 2.926 (8.76), 2.928 (8.73), 2.944 (11.58), 2.952 (4.35), 2.963 (2.98), 2.968 (2.81), 3.237 (4.39), 3.255 (7.94), 3.261 (6.89), 3.269 (15.57), 3.285 (8.59), 3.290 (6.41), 3.406 (1.43), 3.412 (1.76), 3.433 (3.82), 3.440 (4.22), 3.461 (3.59), 3.467 (3.36), 3.503 (2.84), 3.509 (3.25), 3.532 (3.97), 3.537 (4.00), 3.558 (1.92), 3.564 (2.46), 3.597 (1.92), 3.613 (7.57), 3.634 (6.63), 3.652 (3.21), 3.714 (4.15), 3.731 (4.26), 3.738 (6.56), 3.741 (6.15), 3.758 (7.46), 3.765 (4.92), 3.774 (4.55), 3.776 (4.13), 3.789 (1.64), 3.794 (3.50), 3.802 (2.16), 3.808 (2.28), 3.812 (2.41), 3.818 (2.18), 3.825 (2.74), 3.842 (1.38), 3.849 (1.17), 3.920 (1.23), 3.936 (3.55), 3.951 (5.82), 3.967 (3.70), 3.982 (0.93), 4.051 (1.24), 4.068 (0.72), 4.087 (7.26), 4.097 (7.88), 4.104 (8.01), 4.110 (7.40), 4.132 (1.33), 4.145 (0.79), 7.524 (16.00), 8.697 (2.59), 8.712 (5.41), 8.727 (2.59). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$	中间体 69 GP G 条件 A 416 mg, 84 % 产率, 99%纯度

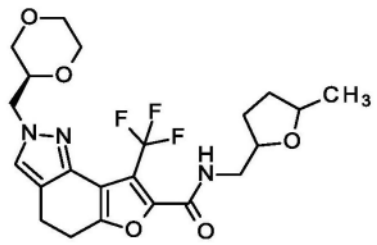
[2445]

222	 N-{[(2±)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.92 (m, 4 H) 4.01 - 4.13 (m, 3 H) 4.24 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]+	中间体 69 GP H 条件 A 10 mg, 4 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物
222-1	 N-{[(2R 或 2S)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 222 的非对映异构体 1	R_t = 8.18 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H) 3.71 - 3.91 (m, 4 H) 4.02 - 4.13 (m, 3 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H)	分析方法: 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 乙醇; 等度: 90%A+10%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm
222-2	 N-{[(2S 或 2R)-4,4-二氟代氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 222 的非对映异构体 2	R_t = 9.19 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H) 3.71 - 3.91 (m, 4 H) 4.02 - 4.15 (m, 3 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H)	

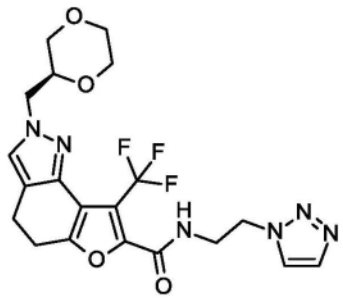
[2446]

223	 N-{[(2±)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	LC-MS (方法 1): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.66 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.66 (t, 1H)	中间体 69 GP H 条件 A 54 mg, 21 %产率, 99%纯度 两种异构体的混合物
223-1	 N-{[(2R 或 2S)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 223 的非对映异构体 1	R_t = 3.58 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.65 (t, 1H)	分析方法: 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: Chiralpak IG 3µ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 + 0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 乙醇; 等度: 50%A+50%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 220 nm
223-2	 N-{[(2S 或 2R)-5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 223 的非对映异构体 2	R_t = 4.94 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.15 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.66 (t, 1H)	

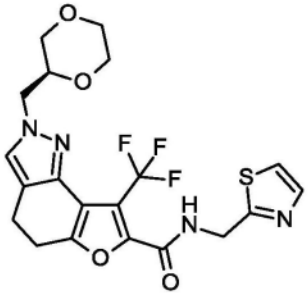
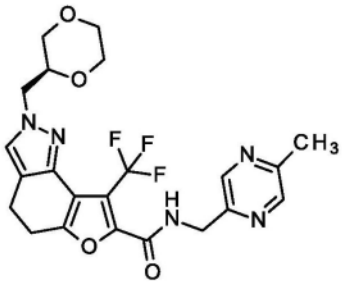
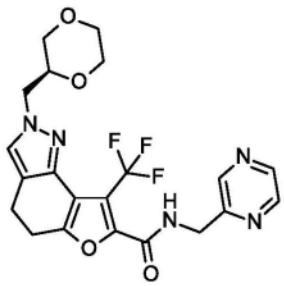
[2447]

224	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2±,5±)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.113 (3.94), 1.124 (4.19), 1.158 (15.40), 1.170 (16.00), 1.232 (0.49), 1.367 (0.74), 1.372 (1.10), 1.387 (1.37), 1.394 (1.00), 1.401 (0.86), 1.409 (0.92), 1.425 (0.60), 1.607 (0.73), 1.616 (0.64), 1.631 (1.07), 1.641 (0.88), 1.653 (0.86), 1.662 (0.58), 1.856 (0.48), 1.871 (0.98), 1.887 (1.59), 1.897 (0.93), 1.901 (1.11), 1.907 (1.41), 1.912 (2.04), 1.916 (1.24), 1.921 (1.31), 1.924 (1.18), 1.938 (0.91), 1.948 (0.78), 1.964 (0.59), 1.994 (0.76), 2.514 (5.34), 2.518 (4.86), 2.522 (3.96), 2.847 (1.51), 2.864 (5.78), 2.879 (4.47), 2.929 (4.77), 2.943 (5.88), 2.958 (1.57), 2.961 (1.67), 3.233 (0.69), 3.242 (2.93), 3.251 (1.01), 3.261 (4.70), 3.265 (3.65), 3.273 (3.82), 3.284 (5.71), 3.294 (2.02), 3.313 (1.15), 3.364 (0.90), 3.412 (0.99), 3.417 (1.19), 3.434 (2.26), 3.439 (2.45), 3.456 (1.90), 3.461 (1.72), 3.507 (1.56), 3.512 (1.79), 3.531 (2.19), 3.536 (2.18), 3.552 (1.12), 3.557 (1.30), 3.613 (2.32), 3.637 (1.77), 3.717 (2.19), 3.732 (2.32), 3.737 (3.90), 3.755 (1.99), 3.760 (2.24), 3.794 (0.65), 3.809 (1.20), 3.813 (1.35), 3.817 (1.21), 3.823 (1.54), 3.828 (1.12), 3.837 (0.72), 3.842 (0.64), 3.865 (1.14), 3.877 (1.84), 3.882 (1.03), 3.889 (1.42), 3.893 (1.36), 3.905 (1.04), 3.912 (1.51), 3.925 (2.09), 3.938 (1.53), 3.951 (0.45), 4.034 (0.48), 4.050 (0.46), 4.058 (1.07), 4.072 (0.90), 4.087 (4.21), 4.097 (5.12), 4.101 (4.89), 4.107 (4.12), 4.126 (0.85), 4.136 (0.58), 7.522 (9.22), 8.681 (1.20), 8.693 (2.64), 8.705 (1.37). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	中间体 69 GP H 条件 A 20 mg, 13 %产率, 99%纯度 顺式/反式异构体的混合物

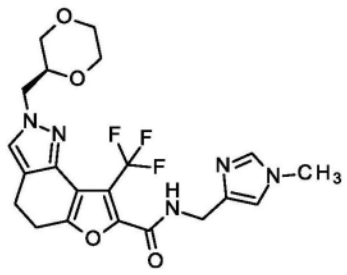
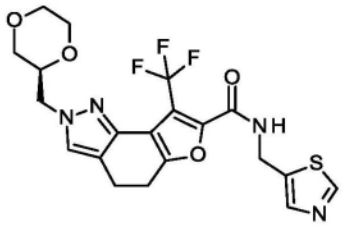
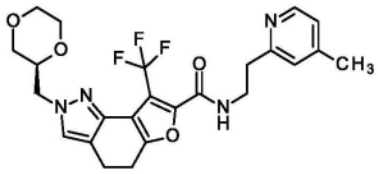
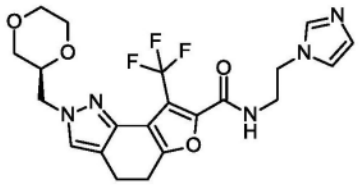
[2448]

224-1	2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2R 或 2S,5R 或 5S)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 224 的非对映异构体 1	R_t = 3.66 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.17 (d, 3H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.85 – 1.97 (m, 2 H) 2.84 - 2.88 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 3.79 - 3.85 (m, 1 H) 3.86 – 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.69 (t, 1H)	分析方法: 仪器: Thermo Fisher UltiMate 3000; 柱: Chiralpak IF 3μ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 +0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 2-丙醇; 等度: 70%A+30%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm
224-2	2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S 或 2R,5S 或 5R)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺 实施例 224 的非对映异构体 2	R_t = 5.84 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.17 (d, 3H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.84 - 2.88 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 3.79 - 3.85 (m, 1 H) 3.86 – 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.69 (t, 1H).	
225	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.86 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.84 min; MS (ESIneg): m/z = 465 [M-H]$^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[4320-94-9] GP G 条件 A 66.9 mg (76% 产率, 99%纯度)

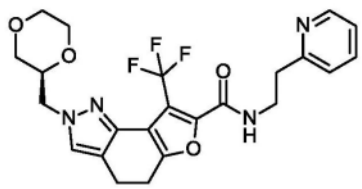
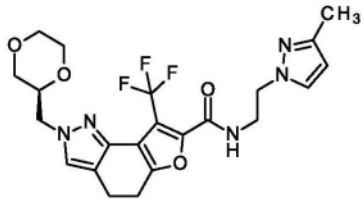
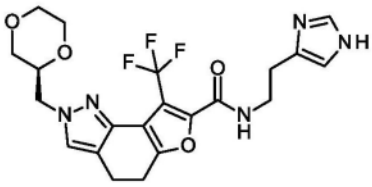
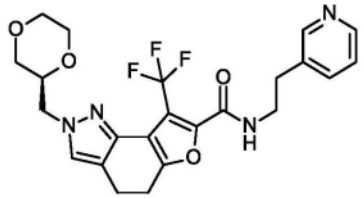
[2449]

226	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.85-2.91 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 9.59 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[53332-78-8] GP G 条件 A 52.3 mg (58% 产率, 97%纯度)
227	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.48 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 9.32 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[132664-85-8 GP G 条件 A 67.2 mg (70% 产率, 93%纯度)
228	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(吡嗪-2-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.84-2.90 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.36 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.89 min; MS (ESIneg): m/z = 462 $[M-H]^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[20010-99-5] GP G 条件 A 65.3 mg (68% 产率, 91%纯度)

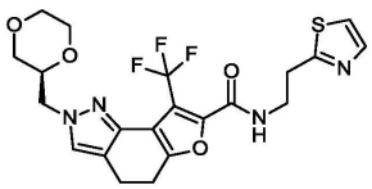
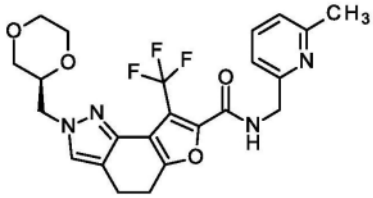
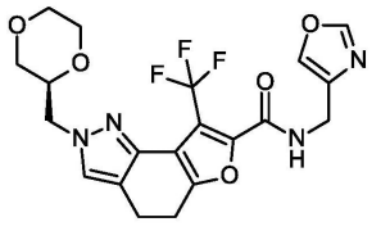
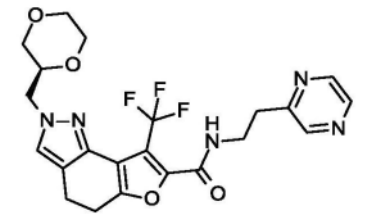
[2450]

229	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.89 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.93 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[486414-83-9] GP G 条件 A 40.4 mg (46% 产率, 99%纯度)
230	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噻唑-5-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.89 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.40 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.82 min; MS (ESIneg): m/z = 467 $[M-H]^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[131052-46-5] GP G 条件 A 54.8 mg (61% 产率, 98%纯度)
231	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.28 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 3H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.82 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[851670-49-0] GP G 条件 A 53.6 mg (50% 产率, 98%纯度)
232	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.84 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M-H]^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[93668-43-0] GP G 条件 A 63.5 mg (61% 产率, 96%纯度)

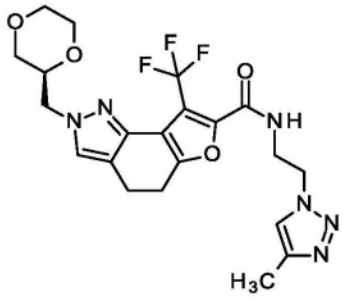
[2451]

233	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] .2.82-2.91 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H), 8.82 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[2706-56-1] GP G 条件 A 62.4 mg (60% 产率, 99%纯度)
234	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.15 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.81 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[62821-90-3] GP G 条件 A 53.2 mg (61% 产率, 97%纯度)
235	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.89 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.83 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.74 min; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M-H]^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[56-92-8] GP G 条件 A 68.3 mg (66% 产率, 96%纯度)
236	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(吡啶-3-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.89 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.83 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$	中间体 69 和 CAS-RN:[20173-24-4] GP G 条件 A 64.2 mg (61% 产率, 97%纯度)

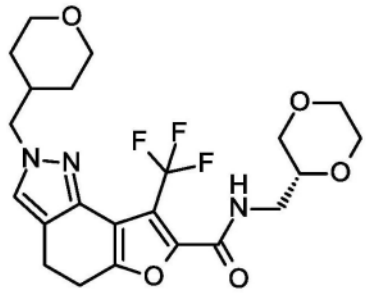
[2452]

237	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.84-2.89 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.89 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[18453-07-1] GP G 条件 A 61.3 mg (59% 产率, 99%纯度)
238	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.46 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.01-4.17 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 9.28 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[6627-60-7] GP G 条件 A 70.1 mg (64% 产率, 94%纯度)
239	 2-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-(1,3-噁唑-4-基甲基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.53 (td, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[847490-98-6] GP G 条件 A 73.6 mg (73% 产率, 96%纯度)
240	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[2-(吡嗪-2-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.21 (d, 3H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.85 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[5321-59-5] GP G 条件 A 72.6 mg (69% 产率, 98%纯度)

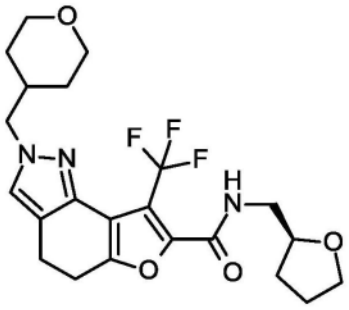
[2453]

241	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:2.82-2.89 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.84 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$	中间体 69 和 CAS-RN:[1086601-35-5] GP G 条件 A 67.8 mg (64% 产率, 98%纯度)

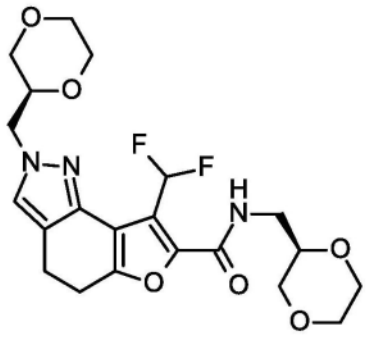
[2454]

242	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.002 (1.19), 0.931 (2.75), 0.934 (0.93), 0.948 (2.84), 0.952 (0.48), 1.173 (1.01), 1.184 (1.20), 1.203 (2.84), 1.214 (3.17), 1.235 (3.83), 1.246 (3.45), 1.265 (1.74), 1.276 (1.56), 1.343 (0.56), 1.401 (4.92), 1.428 (3.48), 1.953 (0.63), 1.963 (1.18), 1.973 (1.28), 1.981 (1.48), 1.991 (1.86), 2.000 (1.42), 2.009 (1.22), 2.019 (1.04), 2.332 (1.96), 2.336 (0.84), 2.518 (9.07), 2.523 (5.87), 2.539 (0.42), 2.678 (0.87), 2.836 (2.18), 2.841 (2.20), 2.859 (9.32), 2.877 (7.60), 2.921 (7.96), 2.924 (8.08), 2.940 (11.11), 2.946 (3.93), 2.958 (2.82), 2.964 (2.59), 3.186 (1.07), 3.195 (4.79), 3.200 (2.83), 3.207 (3.54), 3.212 (4.66), 3.220 (8.66), 3.224 (6.37), 3.235 (11.50), 3.241 (8.21), 3.249 (10.54), 3.263 (7.12), 3.278 (3.91), 3.297 (2.27), 3.313 (2.18), 3.423 (1.48), 3.429 (1.80), 3.449 (3.90), 3.456 (4.23), 3.476 (3.43), 3.483 (3.29), 3.524 (2.95), 3.530 (3.36), 3.552 (4.01), 3.558 (4.19), 3.578 (1.61), 3.585 (2.86), 3.604 (1.42), 3.611 (4.35), 3.619 (5.39), 3.626 (3.26), 3.635 (2.56), 3.643 (5.39), 3.649 (4.00), 3.658 (1.01), 3.665 (1.18), 3.694 (4.55), 3.701 (3.75), 3.723 (7.82), 3.729 (6.62), 3.752 (3.28), 3.798 (4.37), 3.805 (4.33), 3.828 (4.00), 3.834 (3.83), 3.945 (11.67), 3.963 (11.50), 7.541 (16.00), 8.717 (2.54), 8.732 (5.33), 8.746 (2.53). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	中间体 71 GP H 条件 B 55 mg, 33 %产率, 95%纯度

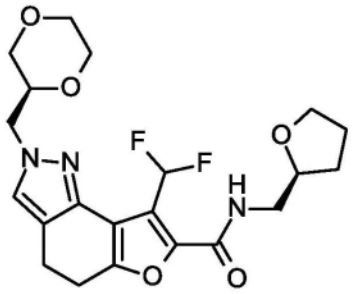
[2455]

243	 2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.002 (0.42), 1.173 (1.08), 1.184 (1.20), 1.203 (2.63), 1.213 (2.94), 1.235 (3.72), 1.246 (3.18), 1.265 (1.63), 1.276 (1.43), 1.401 (4.45), 1.428 (3.17), 1.522 (0.52), 1.539 (1.66), 1.551 (1.36), 1.555 (1.49), 1.558 (2.24), 1.567 (2.08), 1.575 (1.74), 1.583 (1.40), 1.588 (1.96), 1.605 (1.23), 1.758 (0.45), 1.772 (1.01), 1.779 (0.76), 1.787 (1.85), 1.793 (2.32), 1.808 (4.31), 1.827 (4.18), 1.844 (2.73), 1.860 (2.27), 1.865 (1.30), 1.869 (1.60), 1.876 (1.78), 1.881 (1.63), 1.888 (2.08), 1.898 (1.35), 1.902 (1.59), 1.905 (1.60), 1.910 (1.44), 1.919 (1.15), 1.926 (1.09), 1.941 (0.88), 1.953 (0.60), 1.962 (1.07), 1.972 (1.20), 1.981 (1.37), 1.990 (1.71), 2.000 (1.28), 2.009 (1.09), 2.018 (0.93), 2.318 (0.93), 2.518 (9.83), 2.523 (6.49), 2.537 (0.49), 2.542 (0.50), 2.835 (1.84), 2.839 (1.93), 2.853 (3.21), 2.858 (8.35), 2.876 (6.81), 2.917 (7.33), 2.919 (7.17), 2.935 (10.19), 2.943 (3.39), 2.954 (2.40), 2.960 (2.29), 3.207 (2.87), 3.212 (3.49), 3.237 (6.28), 3.241 (6.49), 3.252 (6.92), 3.267 (16.00), 3.282 (7.26), 3.299 (1.17), 3.375 (0.89), 3.380 (0.49), 3.596 (1.49), 3.615 (3.47), 3.633 (4.18), 3.651 (2.37), 3.740 (1.99), 3.757 (3.78), 3.772 (3.63), 3.775 (3.23), 3.793 (4.98), 3.798 (4.10), 3.805 (3.96), 3.827 (3.64), 3.834 (3.49), 3.918 (1.08), 3.934 (3.60), 3.944 (11.37), 3.950 (7.36), 3.962 (11.45), 3.981 (0.91), 7.539 (14.20), 8.680 (2.22), 8.694 (4.62), 8.709 (2.19). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$	中间体 71 GP H 条件 B 42 mg, 26 %产率, 95%纯度

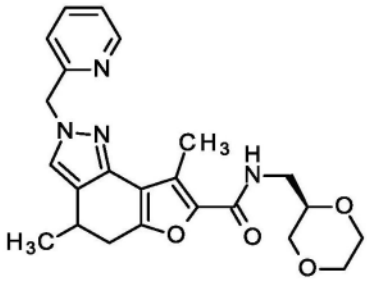
[2456]

244	 8-(二氟甲基)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.57), 1.987 (0.98), 2.074 (1.66), 2.518 (16.00), 2.522 (10.77), 2.860 (1.47), 2.879 (6.00), 2.896 (5.14), 2.939 (5.23), 2.956 (6.54), 2.975 (1.67), 2.980 (1.54), 3.179 (1.03), 3.193 (4.35), 3.217 (4.16), 3.221 (4.03), 3.227 (3.59), 3.243 (5.20), 3.268 (4.40), 3.271 (4.27), 3.285 (3.41), 3.296 (4.32), 3.301 (2.91), 3.413 (1.49), 3.421 (1.26), 3.428 (1.65), 3.434 (2.62), 3.440 (2.97), 3.449 (2.89), 3.455 (3.19), 3.462 (2.63), 3.468 (2.40), 3.476 (2.57), 3.482 (2.38), 3.504 (1.98), 3.510 (2.45), 3.516 (2.34), 3.521 (2.50), 3.533 (2.91), 3.539 (3.17), 3.544 (3.24), 3.550 (3.05), 3.559 (1.56), 3.566 (2.04), 3.570 (1.68), 3.577 (1.91), 3.612 (5.35), 3.641 (5.02), 3.658 (1.72), 3.665 (1.86), 3.673 (1.58), 3.688 (1.00), 3.702 (3.37), 3.716 (5.63), 3.730 (3.33), 3.741 (5.92), 3.746 (7.54), 3.769 (2.20), 3.775 (2.88), 3.786 (1.02), 3.805 (1.46), 3.809 (1.52), 3.823 (1.73), 3.839 (0.90), 4.049 (0.93), 4.065 (0.58), 4.084 (4.22), 4.098 (5.59), 4.110 (4.16), 4.133 (0.94), 4.146 (0.61), 7.422 (0.55), 7.473 (2.00), 7.501 (10.82), 7.610 (4.18), 7.746 (1.68), 8.696 (1.70), 8.712 (3.52), 8.726 (1.70). LC-MS (方法 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIneg): m/z = 452 $[M-H]^-$	中间体 72 GP H 条件 C 108 mg, 35 % 产率, 95%纯度

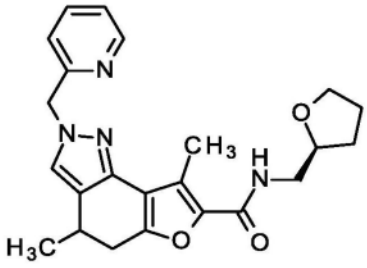
[2457]

245	 8-(二氟甲基)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (1.01), 1.531 (0.48), 1.549 (1.49), 1.564 (1.42), 1.568 (2.21), 1.577 (2.03), 1.585 (1.81), 1.593 (1.38), 1.598 (1.89), 1.614 (1.25), 1.754 (0.47), 1.768 (1.05), 1.774 (0.80), 1.783 (1.85), 1.789 (2.48), 1.804 (4.31), 1.822 (4.37), 1.841 (2.92), 1.854 (1.83), 1.864 (1.65), 1.871 (2.10), 1.877 (1.77), 1.883 (2.08), 1.893 (1.39), 1.897 (1.61), 1.904 (1.43), 1.914 (1.16), 1.921 (1.08), 1.936 (0.69), 2.075 (0.57), 2.327 (4.41), 2.332 (3.20), 2.336 (1.41), 2.518 (16.00), 2.523 (11.50), 2.669 (4.49), 2.673 (3.16), 2.678 (1.34), 2.855 (1.81), 2.860 (1.87), 2.879 (8.15), 2.897 (6.87), 2.938 (7.01), 2.955 (9.01), 2.962 (3.06), 2.974 (2.12), 2.980 (2.01), 3.212 (0.70), 3.227 (1.54), 3.244 (5.48), 3.261 (6.67), 3.268 (5.71), 3.272 (6.25), 3.278 (6.19), 3.296 (6.96), 3.312 (2.81), 3.408 (1.25), 3.414 (1.71), 3.435 (3.29), 3.441 (3.67), 3.462 (3.05), 3.468 (2.88), 3.504 (2.46), 3.510 (2.85), 3.533 (3.48), 3.539 (3.47), 3.560 (1.60), 3.566 (2.23), 3.591 (1.67), 3.611 (6.29), 3.627 (4.59), 3.645 (4.36), 3.716 (3.44), 3.736 (2.88), 3.741 (5.52), 3.746 (7.33), 3.750 (6.20), 3.768 (5.97), 3.774 (5.20), 3.788 (2.76), 3.799 (1.71), 3.805 (1.82), 3.810 (1.93), 3.816 (1.77), 3.822 (2.29), 3.829 (1.58), 3.840 (1.14), 3.846 (0.93), 3.941 (0.98), 3.957 (3.20), 3.974 (4.41), 3.989 (2.93), 4.005 (0.76), 4.048 (1.35), 4.065 (0.89), 4.084 (6.00), 4.097 (7.45), 4.100 (7.29), 4.109 (5.65), 4.133 (1.28), 4.145 (0.89), 7.421 (0.59), 7.480 (2.84), 7.500 (15.43), 7.617 (6.03), 7.754 (2.35), 8.553 (0.44), 8.655 (2.25), 8.670 (4.77), 8.685 (2.21). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 436 $[M-H]^-$	中间体 72 GP H 条件 C 83 mg, 28 %产率, 98%纯度

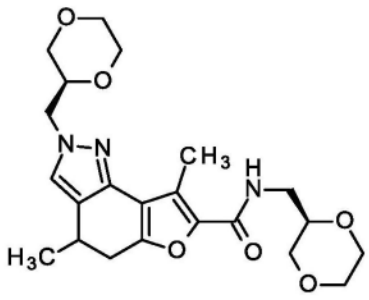
[2458]

246	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.280 (6.58), 1.297 (6.63), 2.440 (16.00), 2.522 (3.53), 2.551 (1.16), 2.567 (1.19), 2.583 (0.57), 2.592 (1.24), 2.713 (0.68), 2.960 (1.07), 2.978 (1.36), 3.001 (0.98), 3.020 (1.10), 3.159 (0.94), 3.179 (2.49), 3.194 (2.01), 3.203 (2.35), 3.208 (2.71), 3.226 (1.76), 3.232 (1.90), 3.242 (1.14), 3.261 (0.66), 3.276 (0.42), 3.413 (0.46), 3.419 (0.54), 3.440 (1.20), 3.446 (1.27), 3.467 (1.04), 3.473 (1.01), 3.509 (0.89), 3.515 (0.93), 3.537 (1.23), 3.544 (1.28), 3.564 (0.55), 3.570 (0.80), 3.606 (1.98), 3.622 (0.84), 3.630 (1.71), 3.636 (1.54), 3.652 (0.40), 3.682 (1.43), 3.689 (1.21), 3.712 (2.49), 3.740 (1.08), 5.385 (7.26), 7.067 (1.98), 7.086 (2.10), 7.294 (0.98), 7.307 (1.14), 7.310 (1.20), 7.323 (1.12), 7.682 (4.44), 7.684 (4.55), 7.755 (1.08), 7.759 (1.11), 7.774 (1.88), 7.778 (1.90), 7.794 (1.02), 7.798 (1.00), 8.043 (0.83), 8.058 (1.74), 8.073 (0.84), 8.536 (1.57), 8.546 (1.54), 8.548 (1.54). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$	中间体 73 GP H 条件 B 16 mg, 18 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

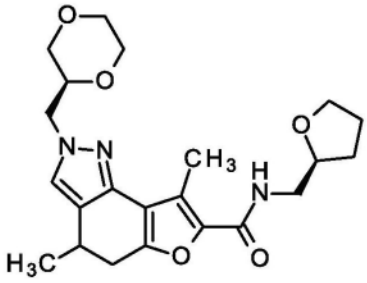
[2459]

247	 (4±)-4,8-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.280 (6.39), 1.296 (6.42), 1.548 (0.54), 1.565 (0.75), 1.572 (0.57), 1.580 (0.66), 1.593 (0.51), 1.774 (0.60), 1.779 (0.79), 1.794 (1.38), 1.812 (1.57), 1.830 (1.42), 1.843 (0.83), 1.856 (0.76), 1.860 (0.88), 1.874 (0.63), 1.881 (0.47), 1.891 (0.40), 2.439 (16.00), 2.517 (4.63), 2.522 (3.70), 2.548 (1.21), 2.565 (1.24), 2.582 (0.53), 2.590 (1.28), 2.673 (0.69), 2.712 (0.64), 2.959 (1.16), 2.977 (1.46), 3.000 (1.07), 3.019 (1.20), 3.157 (0.47), 3.174 (0.72), 3.181 (0.56), 3.193 (0.67), 3.199 (0.72), 3.211 (1.54), 3.214 (1.60), 3.227 (2.65), 3.245 (1.43), 3.581 (0.49), 3.600 (1.07), 3.618 (1.40), 3.636 (0.77), 3.731 (0.64), 3.748 (1.22), 3.766 (1.07), 3.784 (0.64), 3.926 (1.03), 3.943 (1.55), 3.958 (0.95), 5.385 (7.04), 7.067 (1.87), 7.086 (1.98), 7.291 (0.95), 7.294 (0.96), 7.304 (1.00), 7.307 (1.07), 7.310 (1.16), 7.313 (1.06), 7.322 (1.08), 7.325 (1.04), 7.681 (4.39), 7.683 (4.37), 7.755 (1.09), 7.759 (1.14), 7.774 (1.89), 7.778 (1.88), 7.794 (1.00), 7.798 (0.97), 7.965 (0.78), 7.980 (1.63), 7.995 (0.77), 8.532 (1.24), 8.534 (1.41), 8.536 (1.50), 8.538 (1.32), 8.544 (1.33), 8.546 (1.43), 8.548 (1.43), 8.550 (1.23). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M-H]^-$	中间体 73 GP H 条件 B 16 mg, 19 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

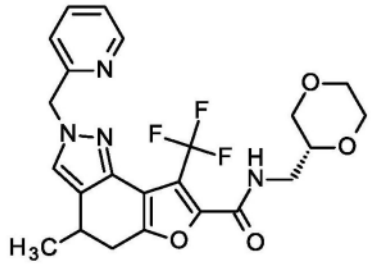
[2460]

248	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.258 (4.08), 1.265 (4.12), 1.275 (4.28), 1.281 (4.00), 2.470 (16.00), 2.522 (9.09), 2.549 (2.05), 2.574 (1.45), 2.755 (0.43), 2.938 (0.74), 2.943 (0.78), 2.957 (0.99), 2.962 (0.92), 2.980 (0.67), 2.986 (0.70), 2.998 (0.76), 3.004 (0.78), 3.124 (0.60), 3.141 (0.87), 3.148 (0.97), 3.163 (1.24), 3.183 (2.58), 3.197 (1.83), 3.207 (2.18), 3.212 (2.78), 3.231 (2.07), 3.236 (2.44), 3.247 (1.46), 3.266 (2.29), 3.281 (0.77), 3.294 (1.48), 3.416 (0.93), 3.421 (0.94), 3.443 (2.11), 3.449 (2.16), 3.470 (1.80), 3.476 (1.82), 3.512 (1.53), 3.518 (1.31), 3.540 (2.12), 3.546 (1.91), 3.568 (1.03), 3.573 (1.13), 3.616 (2.58), 3.633 (2.23), 3.639 (2.09), 3.687 (1.62), 3.692 (1.43), 3.716 (4.44), 3.745 (2.55), 3.847 (0.78), 4.071 (1.28), 4.084 (2.48), 4.096 (2.29), 7.508 (3.32), 8.043 (0.91), 8.057 (1.89), 8.073 (0.89). LC-MS (方法 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$	中间体 74 GP H 条件 B 15 mg, 10 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

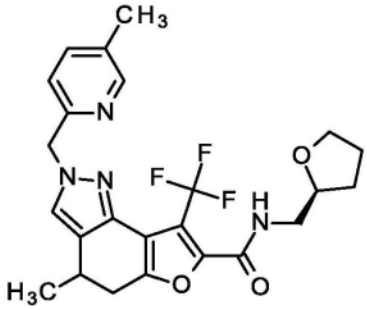
[2461]

249	 (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,8-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.257 (4.00), 1.264 (4.13), 1.274 (4.28), 1.281 (3.97), 1.551 (0.60), 1.568 (0.84), 1.576 (0.68), 1.584 (0.73), 1.596 (0.57), 1.613 (0.44), 1.781 (0.88), 1.797 (1.56), 1.815 (1.74), 1.833 (1.55), 1.846 (0.96), 1.863 (1.01), 1.877 (0.74), 1.895 (0.46), 2.469 (16.00), 2.522 (5.60), 2.545 (1.76), 2.570 (1.12), 2.937 (0.72), 2.943 (0.75), 2.955 (0.92), 2.962 (0.91), 2.979 (0.67), 2.985 (0.65), 2.997 (0.75), 3.003 (0.73), 3.122 (0.56), 3.140 (0.82), 3.157 (0.65), 3.165 (0.75), 3.182 (0.50), 3.214 (1.42), 3.218 (1.40), 3.230 (2.77), 3.233 (2.79), 3.244 (1.97), 3.249 (1.71), 3.267 (1.87), 3.292 (1.24), 3.416 (0.42), 3.427 (0.40), 3.436 (0.72), 3.443 (0.85), 3.448 (0.79), 3.454 (0.80), 3.464 (0.69), 3.475 (0.69), 3.481 (0.57), 3.507 (0.48), 3.513 (0.56), 3.521 (0.51), 3.526 (0.52), 3.535 (0.69), 3.541 (0.76), 3.549 (0.71), 3.556 (0.73), 3.568 (0.47), 3.583 (0.94), 3.602 (1.35), 3.620 (2.82), 3.638 (1.17), 3.647 (1.08), 3.723 (2.55), 3.751 (3.37), 3.768 (1.34), 3.786 (0.69), 3.847 (0.75), 3.930 (1.19), 3.946 (1.76), 3.961 (1.09), 4.070 (1.26), 4.077 (1.57), 4.084 (2.46), 4.095 (2.18), 7.507 (3.37), 7.964 (0.88), 7.980 (1.85), 7.994 (0.91). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$	中间体 74 GP H 条件 B 25 mg, 17 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

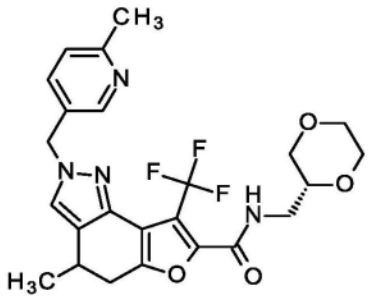
[2462]

250	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.286 (14.45), 1.303 (15.06), 2.323 (1.51), 2.327 (2.17), 2.331 (1.66), 2.447 (0.41), 2.518 (16.00), 2.523 (11.29), 2.595 (2.75), 2.621 (2.77), 2.636 (2.93), 2.663 (3.70), 2.669 (2.37), 2.673 (1.68), 3.025 (2.61), 3.044 (3.54), 3.067 (2.40), 3.085 (2.86), 3.178 (1.21), 3.195 (4.06), 3.219 (5.91), 3.236 (3.82), 3.247 (5.44), 3.257 (2.77), 3.262 (2.58), 3.278 (2.04), 3.421 (1.32), 3.428 (1.56), 3.449 (2.73), 3.455 (2.99), 3.476 (2.43), 3.482 (2.31), 3.522 (1.95), 3.528 (2.19), 3.551 (2.73), 3.557 (2.82), 3.577 (1.08), 3.583 (1.89), 3.619 (3.47), 3.626 (2.25), 3.642 (3.70), 3.664 (0.89), 3.695 (3.03), 3.700 (2.54), 3.723 (5.17), 3.751 (2.25), 5.395 (15.85), 7.079 (4.44), 7.099 (4.68), 7.295 (2.18), 7.298 (2.30), 7.307 (2.33), 7.310 (2.48), 7.314 (2.63), 7.317 (2.51), 7.326 (2.59), 7.329 (2.49), 7.727 (9.74), 7.729 (9.75), 7.758 (2.71), 7.762 (2.82), 7.777 (4.62), 7.781 (4.67), 7.796 (2.35), 7.800 (2.29), 8.533 (2.88), 8.535 (3.27), 8.537 (3.50), 8.539 (3.02), 8.545 (3.04), 8.547 (3.46), 8.549 (3.37), 8.552 (3.16), 8.736 (1.43), 8.751 (3.01), 8.766 (1.49). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	中间体 75 GP H 条件 A 36 mg, 54 %产率, 98%纯度 两种异构体的混合物

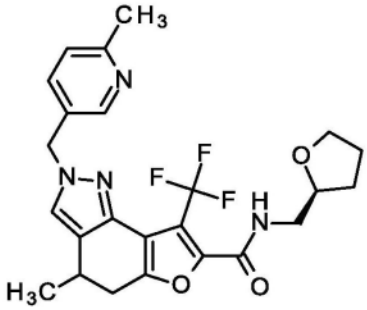
[2463]

251	 (4±)-4-甲基-2-[(5-甲基-2-吡啶基)甲基]-N-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.879 (0.46), 1.277 (8.70), 1.294 (8.74), 1.537 (0.78), 1.556 (1.06), 1.564 (1.00), 1.572 (0.90), 1.586 (0.96), 1.602 (0.58), 1.770 (0.53), 1.791 (1.24), 1.807 (2.18), 1.825 (2.16), 1.843 (1.38), 1.859 (1.10), 1.869 (0.92), 1.876 (0.96), 1.881 (0.90), 1.888 (1.06), 1.902 (0.89), 1.908 (0.77), 1.919 (0.60), 2.269 (16.00), 2.424 (0.52), 2.523 (4.02), 2.541 (2.92), 2.581 (1.49), 2.607 (1.59), 2.622 (1.71), 2.665 (1.13), 2.669 (1.46), 2.673 (1.17), 2.739 (0.74), 2.753 (2.75), 3.015 (1.62), 3.032 (2.13), 3.056 (1.48), 3.074 (1.79), 3.164 (0.70), 3.181 (1.02), 3.190 (0.83), 3.198 (0.78), 3.207 (0.96), 3.225 (0.61), 3.250 (2.77), 3.265 (5.50), 3.280 (3.17), 3.377 (1.37), 3.594 (0.80), 3.613 (1.81), 3.631 (2.05), 3.649 (1.06), 3.738 (0.91), 3.754 (1.81), 3.771 (1.57), 3.791 (0.80), 3.916 (0.41), 3.932 (1.40), 3.948 (2.03), 3.963 (1.31), 5.337 (9.13), 7.016 (2.99), 7.036 (3.17), 7.577 (1.77), 7.581 (1.79), 7.597 (1.69), 7.601 (1.69), 7.689 (5.89), 8.370 (3.12), 8.694 (1.06), 8.709 (2.10), 8.724 (1.04). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$	中间体 76 GP H 条件 B 8 mg, 5 %产率, 98%纯度 两种异构体的混合物

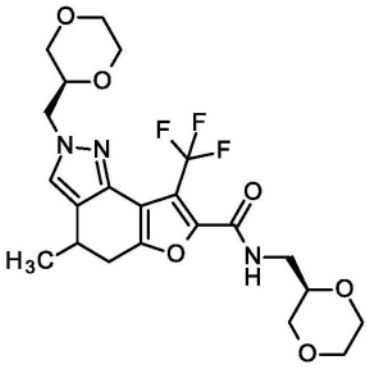
[2464]

252	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.262 (7.51), 1.279 (7.71), 2.401 (2.07), 2.430 (16.00), 2.539 (1.95), 2.569 (1.49), 2.596 (1.56), 2.611 (1.50), 2.637 (1.51), 3.001 (1.33), 3.019 (1.66), 3.043 (1.11), 3.060 (1.40), 3.157 (0.91), 3.183 (1.14), 3.193 (1.71), 3.217 (2.75), 3.231 (1.84), 3.245 (3.10), 3.255 (1.74), 3.276 (1.14), 3.426 (0.83), 3.447 (1.56), 3.454 (1.64), 3.474 (1.28), 3.480 (1.27), 3.526 (1.11), 3.554 (1.58), 3.582 (0.98), 3.616 (2.30), 3.640 (2.37), 3.693 (1.78), 3.721 (3.23), 3.749 (1.40), 5.284 (7.36), 5.335 (0.42), 7.155 (0.29), 7.176 (0.39), 7.218 (2.42), 7.238 (2.75), 7.270 (0.25), 7.276 (0.25), 7.290 (0.17), 7.296 (0.18), 7.516 (0.86), 7.557 (1.76), 7.562 (1.79), 7.576 (1.61), 7.582 (1.61), 7.697 (4.88), 8.108 (0.35), 8.112 (0.34), 8.400 (2.75), 8.405 (2.75), 8.730 (0.92), 8.745 (1.85), 8.759 (0.93), 8.890 (0.19). LC-MS (方法 1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	中间体 77 GP H 条件 A 26 mg, 34 %产率, 90%纯度 两种异构体的混合物

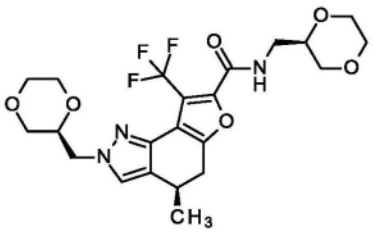
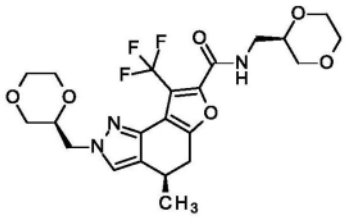
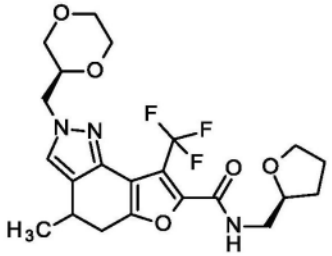
[2465]

253	 (4±)-4-甲基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.263 (7.06), 1.279 (7.15), 1.536 (0.55), 1.539 (0.53), 1.548 (0.47), 1.551 (0.52), 1.555 (0.79), 1.563 (0.74), 1.572 (0.64), 1.580 (0.51), 1.585 (0.72), 1.601 (0.45), 1.785 (0.66), 1.791 (0.86), 1.806 (1.54), 1.824 (1.53), 1.842 (0.99), 1.858 (0.82), 1.863 (0.48), 1.867 (0.58), 1.875 (0.64), 1.879 (0.57), 1.887 (0.75), 1.897 (0.48), 1.901 (0.57), 1.903 (0.57), 1.908 (0.53), 1.918 (0.42), 2.431 (16.00), 2.518 (2.83), 2.523 (1.88), 2.540 (0.77), 2.565 (1.15), 2.591 (1.26), 2.606 (1.32), 2.633 (1.44), 2.674 (0.47), 2.999 (1.34), 3.016 (1.75), 3.039 (1.20), 3.058 (1.49), 3.141 (0.50), 3.157 (0.72), 3.166 (0.55), 3.175 (0.51), 3.183 (0.67), 3.249 (2.12), 3.264 (4.32), 3.280 (2.35), 3.594 (0.53), 3.610 (1.11), 3.613 (1.25), 3.630 (1.48), 3.648 (0.85), 3.737 (0.67), 3.753 (1.34), 3.770 (1.16), 3.772 (1.10), 3.790 (0.67), 3.931 (1.05), 3.947 (1.56), 3.963 (1.01), 5.284 (6.79), 7.218 (2.33), 7.238 (2.60), 7.556 (1.73), 7.561 (1.73), 7.576 (1.49), 7.582 (1.54), 7.694 (4.67), 7.696 (4.66), 8.400 (2.42), 8.405 (2.42), 8.692 (0.79), 8.708 (1.63), 8.722 (0.77). LC-MS (方法 1): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+	中间体 77 GP H 条件 A 12 mg, 18 %产率, 98%纯度 两种异构体的混合物

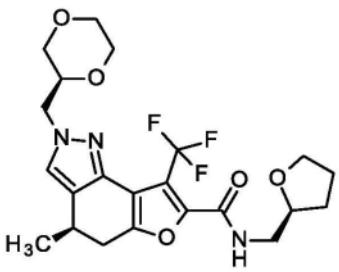
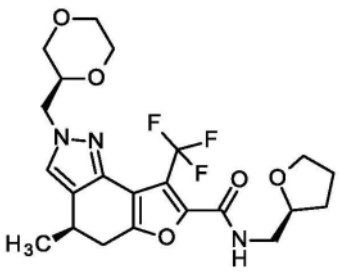
[2466]

254	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.269 (7.91), 1.276 (8.23), 1.286 (8.65), 1.293 (7.98), 2.518 (16.00), 2.523 (11.32), 2.576 (1.69), 2.580 (1.60), 2.602 (1.57), 2.607 (1.54), 2.618 (1.67), 2.622 (1.55), 2.644 (1.69), 2.649 (1.60), 3.006 (1.49), 3.013 (1.48), 3.024 (1.96), 3.031 (1.94), 3.047 (1.35), 3.054 (1.42), 3.065 (1.63), 3.072 (1.65), 3.149 (1.07), 3.166 (1.57), 3.175 (1.23), 3.198 (2.91), 3.222 (4.30), 3.225 (4.27), 3.239 (3.10), 3.250 (5.34), 3.260 (2.57), 3.267 (4.05), 3.271 (3.91), 3.275 (3.49), 3.281 (1.65), 3.295 (2.81), 3.299 (3.01), 3.405 (0.82), 3.425 (2.37), 3.431 (2.01), 3.451 (4.16), 3.457 (3.39), 3.478 (3.40), 3.485 (2.30), 3.497 (1.17), 3.502 (1.26), 3.516 (1.03), 3.525 (3.36), 3.531 (3.33), 3.545 (1.54), 3.553 (3.63), 3.559 (3.26), 3.580 (1.47), 3.586 (1.84), 3.614 (5.13), 3.628 (2.41), 3.645 (5.24), 3.667 (0.88), 3.698 (3.04), 3.704 (2.56), 3.726 (7.35), 3.747 (4.43), 3.754 (4.24), 3.774 (1.45), 3.793 (0.50), 3.833 (1.30), 4.050 (0.42), 4.085 (2.45), 4.094 (4.94), 4.101 (4.25), 4.110 (3.87), 4.130 (0.51), 7.567 (9.09), 8.733 (1.66), 8.748 (3.45), 8.763 (1.65). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$	中间体 78 GP H 条件 B 143 mg, 49 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

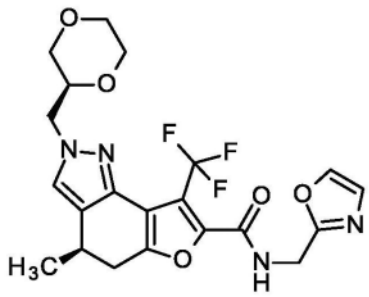
[2467]

254-1	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 254 的非对映异构体 1	R_t = 3.25 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:1.28 (d, 3H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 3.00 - 3.07 (m, 1 H) 3.15 - 3.30 (m, 5 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 3 H) 3.70 - 3.77 (m, 4 H) 3.83 - 3.88 (m, 1 H) 4.06 - 4.13 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 8.75 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -41.4°(c=1, DMSO)	分析方法: 仪器: Thermo Fisher UltiMate 3000; 柱: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 +0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 乙醇; 等度: 70%A+30%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm
254-2	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 254 的非对映异构体 2	R_t = 3.86 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 3 H) 2.58 - 2.64 (m, 1 H) 3.01 - 3.07 (m, 1 H) 3.13 - 3.31 (m, 5 H) 3.41 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 3 H) 3.70 - 3.77 (m, 4 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 8.75 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +16.6° (c=1, DMSO)	
255	 (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.25 - 1.30 (m, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 1 H) 1.75 - 1.96 (m, 3 H) 2.57 - 2.65 (m, 1 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.24 – 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.08 – 4.11 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.70 - 8.73 (m, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	中间体 78 GP H 条件 B 67 mg, 24 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

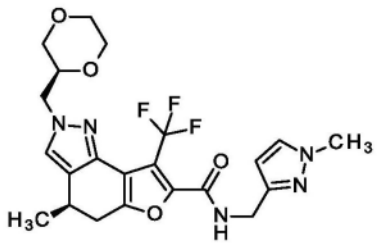
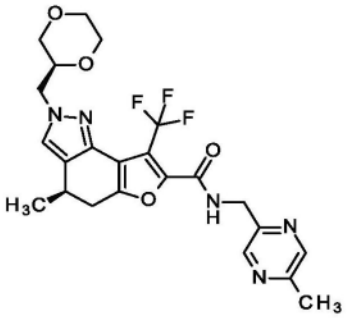
[2468]

255-1	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 255 的非对映异构体 1	R_t = 3.83 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 3H) 1.52 - 1.58 (m, 1 H) 1.75 - 1.96 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.24 – 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.08 – 4.11 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.71 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -4.6° (c=1, DMSO)	分析方法: 仪器: Thermo Fisher UltiMate 3000; 柱: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 +0.1 体积% 三氟乙酸; 洗脱剂 B: 2-丙醇; 等度: 80%A+20%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm
255-2	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 255 的非对映异构体 2	R_t = 4.31 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.27 (d, 3H) 1.52 - 1.57 (m, 1 H) 1.75 - 1.94 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.25 – 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.09 – 4.12 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.71 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +8.3° (c=1, DMSO)	

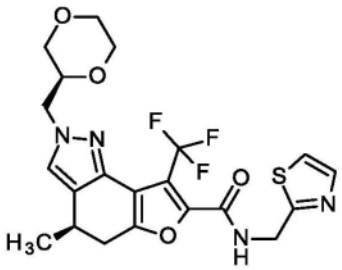
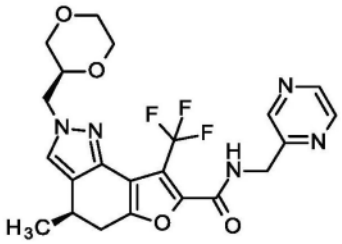
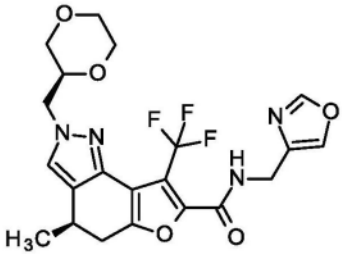
[2469]

256	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.280 (14.96), 1.296 (15.48), 2.318 (0.73), 2.322 (1.66), 2.326 (2.39), 2.331 (1.64), 2.518 (16.00), 2.522 (11.14), 2.596 (2.54), 2.605 (0.84), 2.623 (2.82), 2.638 (2.85), 2.664 (4.84), 2.668 (2.96), 2.673 (1.93), 3.013 (2.82), 3.031 (3.91), 3.055 (2.73), 3.073 (3.15), 3.160 (1.11), 3.177 (1.59), 3.185 (1.26), 3.193 (1.20), 3.202 (1.51), 3.219 (0.87), 3.244 (2.90), 3.269 (3.55), 3.273 (3.48), 3.297 (3.40), 3.400 (1.07), 3.406 (1.33), 3.427 (2.49), 3.433 (2.70), 3.454 (2.28), 3.461 (2.08), 3.516 (1.67), 3.523 (2.03), 3.545 (2.58), 3.552 (2.69), 3.572 (1.18), 3.578 (1.77), 3.611 (2.64), 3.639 (2.14), 3.721 (2.83), 3.728 (2.93), 3.735 (3.11), 3.747 (2.41), 3.757 (2.60), 3.764 (2.64), 3.822 (0.72), 3.828 (0.78), 3.835 (1.43), 3.842 (1.57), 3.851 (1.41), 3.860 (1.78), 3.866 (1.32), 3.875 (0.93), 3.882 (0.80), 4.062 (0.64), 4.098 (5.29), 4.104 (5.47), 4.114 (5.80), 4.117 (5.60), 4.139 (0.66), 4.536 (6.60), 4.552 (7.05), 7.170 (13.26), 7.172 (12.05), 7.574 (9.95), 7.576 (9.80), 8.069 (14.15), 8.071 (13.13), 9.345 (1.72), 9.359 (3.82), 9.373 (1.72). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 467 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 D 36 mg, 28 %产率, 95%纯度

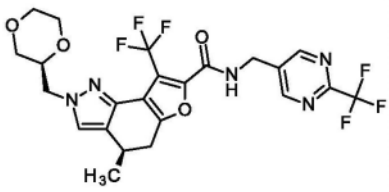
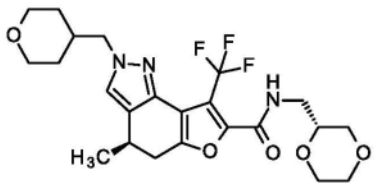
[2470]

257	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.271 (4.49), 1.288 (4.66), 2.518 (5.76), 2.522 (4.02), 2.565 (0.94), 2.592 (1.01), 2.607 (0.93), 2.634 (0.94), 2.987 (0.83), 3.006 (1.17), 3.029 (0.81), 3.047 (0.92), 3.160 (0.49), 3.186 (0.44), 3.241 (0.87), 3.266 (1.08), 3.270 (1.03), 3.294 (1.06), 3.404 (0.42), 3.425 (0.76), 3.431 (0.84), 3.452 (0.70), 3.459 (0.62), 3.514 (0.51), 3.521 (0.61), 3.544 (0.78), 3.550 (0.81), 3.577 (0.52), 3.609 (0.81), 3.638 (0.64), 3.723 (1.04), 3.732 (0.96), 3.753 (0.92), 3.760 (0.83), 3.782 (16.00), 3.796 (0.66), 3.832 (0.44), 3.838 (0.50), 3.847 (0.44), 3.855 (0.55), 3.862 (0.42), 4.092 (1.65), 4.098 (1.66), 4.108 (1.84), 4.344 (2.26), 4.360 (2.40), 6.118 (2.80), 6.124 (2.75), 7.562 (2.99), 7.564 (3.00), 7.585 (2.37), 7.590 (2.33), 9.062 (0.57), 9.078 (1.25), 9.092 (0.58). LC-MS (方法 1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 A 30 mg, 23 %产率, 95%纯度
258	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.21 - 1.32 (m, 3 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.23 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.66 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.94 (m, 1 H) 4.03 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 - 4.65 (m, 2 H) 7.41 - 7.68 (m, 1 H) 8.41 - 8.54 (m, 2 H) 9.22 - 9.38 (m, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.01 min; MS (ESIneg): m/z = 490 $[M-H]^-$	中间体 79 GP H 条件 A 68.3 mg, 53 %产率, 98%纯度

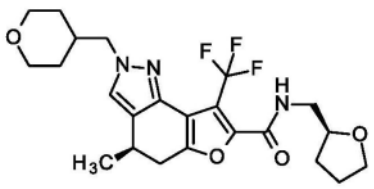
[2471]

259	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.23 - 1.37 (m, 3 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.49 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 4.05 - 4.22 (m, 2 H), 4.65 - 4.88 (m, 2 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 9.45 - 9.66 (m, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 A 73.6 mg, 58 % 产率, 98%纯度
260	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(吡嗪-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.29 (d, 3H), 2.63 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.35 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 476 $[M-H]^-$	中间体 79 GP G 条件 A 37.5 mg, 59 % 产率, 98%纯度
261	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噁唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$	中间体 79 GP G 条件 A 34.2 mg, 55 % 产率, 97%纯度

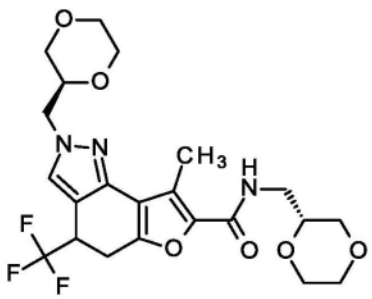
[2472]

262	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.23 - 1.33 (m, 3 H) 2.53 - 2.64 (m, 1 H) 2.98 - 3.09 (m, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 4.47 - 4.70 (m, 2 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H) 8.91 - 9.13 (m, 2 H) 9.29 - 9.47 (m, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 544 $[M-H]^-$	中间体 79 GP G 条件 A 36.2 mg, 41 % 产率, 95%纯度
263	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.184 (0.69), 1.194 (0.60), 1.214 (2.12), 1.244 (2.52), 1.255 (1.81), 1.270 (15.98), 1.286 (16.00), 1.408 (3.17), 1.438 (2.37), 1.969 (0.83), 1.979 (0.91), 1.988 (1.10), 1.998 (1.34), 2.007 (1.00), 2.016 (0.88), 2.026 (0.72), 2.038 (0.47), 2.327 (3.36), 2.332 (2.42), 2.336 (1.11), 2.518 (15.13), 2.523 (10.05), 2.566 (2.56), 2.592 (2.76), 2.608 (2.85), 2.634 (3.15), 2.669 (3.42), 2.673 (2.43), 2.678 (1.07), 3.002 (2.86), 3.019 (3.77), 3.043 (2.57), 3.061 (3.22), 3.143 (1.13), 3.159 (1.68), 3.169 (1.32), 3.178 (1.27), 3.186 (1.98), 3.195 (3.80), 3.202 (2.63), 3.219 (6.35), 3.223 (5.95), 3.237 (6.86), 3.243 (7.33), 3.247 (7.98), 3.257 (4.64), 3.273 (4.83), 3.292 (1.64), 3.308 (2.13), 3.423 (1.07), 3.429 (1.29), 3.449 (2.77), 3.456 (3.03), 3.476 (2.43), 3.483 (2.32), 3.524 (2.09), 3.530 (2.38), 3.552 (2.91), 3.559 (2.98), 3.578 (1.30), 3.585 (2.01), 3.596 (0.47), 3.620 (3.78), 3.627 (2.37), 3.644 (3.89), 3.660 (0.76), 3.666 (0.86), 3.696 (3.51), 3.702 (2.76), 3.725 (5.56), 3.752 (2.45), 3.802 (3.05), 3.808 (3.06), 3.831 (2.81), 3.837 (2.68), 3.948 (7.59), 3.966 (7.45), 4.079 (0.44), 5.758 (0.73), 7.581 (9.73), 7.629 (0.67), 8.718 (1.80), 8.733 (3.75), 8.747 (1.76). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 484 $[M+H]^+$	中间体 80 GP H 条件 C 49.5 mg, 17 % 产率, 95%纯度

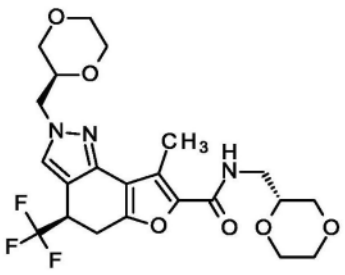
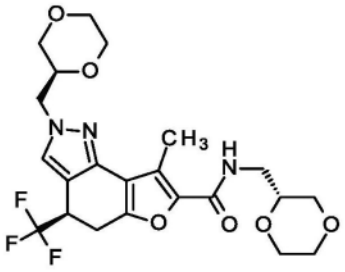
[2473]

264	 (4 或 4S)-4-甲基-2-[(氧杂环己烷-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.214 (1.09), 1.244 (1.30), 1.269 (8.23), 1.286 (8.24), 1.406 (1.65), 1.437 (1.24), 1.518 (0.48), 1.538 (0.67), 1.558 (0.91), 1.566 (0.85), 1.574 (0.71), 1.587 (0.82), 1.604 (0.52), 1.772 (0.43), 1.793 (0.97), 1.809 (1.83), 1.827 (1.78), 1.844 (1.12), 1.860 (0.97), 1.870 (0.66), 1.877 (0.72), 1.889 (0.84), 1.899 (0.57), 1.903 (0.65), 1.910 (0.60), 1.921 (0.47), 1.969 (0.43), 1.987 (0.68), 1.997 (0.68), 2.332 (2.64), 2.336 (1.17), 2.518 (16.00), 2.523 (10.69), 2.562 (1.44), 2.588 (1.44), 2.603 (1.51), 2.629 (1.58), 2.673 (2.66), 2.678 (1.18), 2.999 (1.45), 3.017 (1.97), 3.040 (1.34), 3.058 (1.60), 3.142 (0.58), 3.159 (0.84), 3.168 (0.64), 3.177 (0.62), 3.185 (0.80), 3.216 (1.39), 3.245 (2.65), 3.251 (2.69), 3.267 (5.76), 3.282 (3.14), 3.373 (0.65), 3.596 (0.72), 3.615 (1.45), 3.633 (1.69), 3.651 (0.96), 3.740 (0.87), 3.757 (1.56), 3.773 (1.45), 3.776 (1.37), 3.794 (1.40), 3.802 (1.59), 3.808 (1.57), 3.830 (1.44), 3.837 (1.39), 3.918 (0.43), 3.934 (1.36), 3.948 (5.24), 3.965 (5.15), 7.579 (5.00), 8.682 (0.90), 8.697 (1.87), 8.711 (0.88). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M+H]^+$	中间体 80 GP H 条件 C 57 mg, 21 %产率, 95%纯度

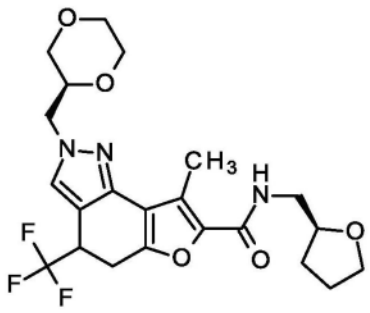
[2474]

265	 (4±)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.233 (0.43), 2.481 (16.00), 2.520 (5.15), 2.525 (3.51), 2.545 (0.83), 2.756 (0.78), 3.019 (0.66), 3.032 (0.68), 3.063 (0.91), 3.076 (0.89), 3.189 (1.19), 3.218 (1.27), 3.239 (1.77), 3.254 (0.89), 3.273 (1.63), 3.289 (0.92), 3.451 (1.15), 3.479 (1.01), 3.503 (0.43), 3.515 (0.65), 3.520 (0.69), 3.532 (0.74), 3.549 (0.98), 3.560 (0.60), 3.576 (0.56), 3.615 (1.53), 3.638 (1.33), 3.692 (1.03), 3.699 (0.90), 3.721 (2.83), 3.750 (1.92), 3.779 (0.44), 3.832 (0.12), 3.839 (0.12), 3.847 (0.29), 3.854 (0.33), 3.862 (0.23), 3.871 (0.41), 3.878 (0.36), 3.886 (0.34), 3.892 (0.35), 3.902 (0.22), 3.909 (0.29), 3.916 (0.21), 3.926 (0.14), 3.931 (0.12), 4.151 (1.64), 4.165 (1.96), 4.212 (0.14), 4.238 (0.28), 4.250 (0.28), 4.251 (0.29), 4.262 (0.40), 4.274 (0.37), 4.284 (0.29), 4.298 (0.22), 7.714 (1.59), 7.728 (1.53), 8.104 (0.61), 8.118 (1.28), 8.133 (0.58). LC-MS (方法 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$	中间体 81 GP H 条件 B 47 mg, 25 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

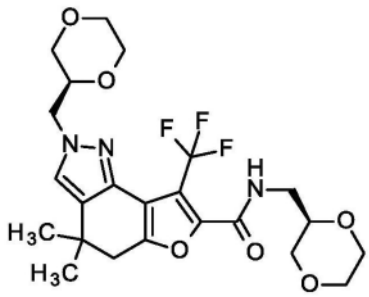
[2475]

265-1	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 265 的非对映异构体 1	R_t = 3.74 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.48 - 2.88 (s, 3 H) 3.04 (dd, 1H) 3.15 - 3.30 (m, 5 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 3 H) 3.64 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.12 - 4.20 (m, 2 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.12 (t, 1H).	分析方法: 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 洗脱剂 A: 己烷 +0.1 体积% 二乙胺; 洗脱剂 B: 乙醇; 等度: 80%A+20%B; 流速: 1.4 ml/min; 温度: 25°C; UV: 254 nm
265-2	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺 实施例 265 的非对映异构体 2	R_t = 4.35 min ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.48 - 2.88 (s, 3 H) 3.04 (dd, 1H) 3.15 - 3.30 (m, 5 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 4.15 - 4.16 (m, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.12 (t, 1H).	

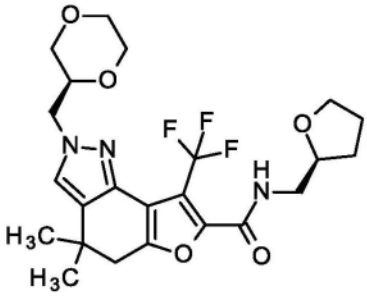
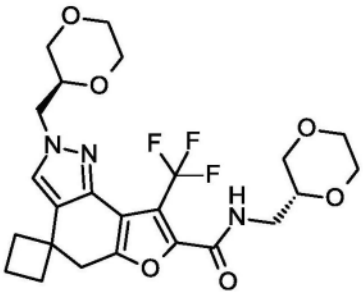
[2476]

266	 (4±)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.225 (0.46), 1.234 (0.48), 1.550 (0.44), 1.568 (0.55), 1.577 (0.43), 1.584 (0.48), 1.597 (0.46), 1.786 (0.75), 1.801 (1.23), 1.820 (1.32), 1.838 (0.99), 1.853 (0.72), 1.861 (0.57), 1.871 (0.70), 1.882 (0.50), 1.910 (0.50), 2.044 (0.43), 2.320 (0.77), 2.342 (2.28), 2.481 (16.00), 2.520 (7.44), 2.525 (4.84), 2.662 (0.76), 3.020 (0.81), 3.032 (0.80), 3.064 (1.04), 3.077 (0.93), 3.224 (1.26), 3.239 (2.56), 3.255 (1.45), 3.274 (1.50), 3.279 (1.18), 3.288 (1.06), 3.298 (1.35), 3.302 (1.73), 3.311 (2.10), 3.434 (0.58), 3.440 (0.57), 3.451 (0.68), 3.457 (0.71), 3.468 (0.46), 3.478 (0.67), 3.483 (0.61), 3.499 (0.58), 3.532 (0.81), 3.559 (0.65), 3.587 (0.61), 3.607 (1.07), 3.625 (2.11), 3.642 (1.00), 3.652 (0.88), 3.726 (1.68), 3.736 (0.98), 3.752 (2.68), 3.772 (1.40), 3.790 (0.58), 3.848 (0.41), 3.854 (0.44), 3.871 (0.56), 3.878 (0.49), 3.894 (0.49), 3.909 (0.46), 3.916 (0.53), 3.933 (1.01), 3.949 (1.32), 3.964 (0.82), 4.149 (2.14), 4.164 (2.41), 4.171 (1.09), 4.260 (0.56), 4.272 (0.64), 7.713 (2.12), 7.727 (1.33), 8.031 (0.63), 8.047 (1.31), 8.061 (0.63). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	中间体 81 GP H 条件 B 4.5 mg, 2 %产率, 95%纯度 两种异构体的混合物

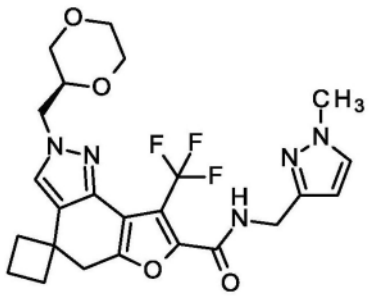
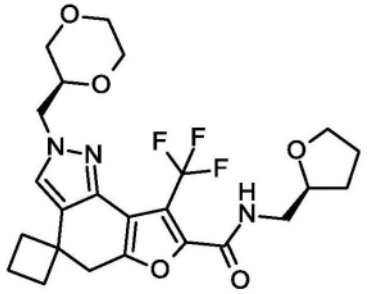
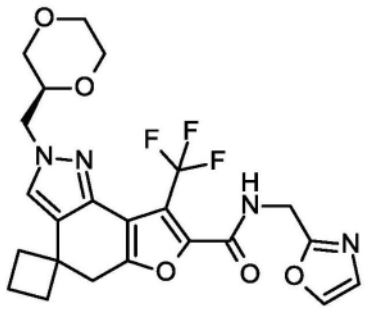
[2477]

267	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.55), 1.172 (1.14), 1.181 (0.66), 1.190 (0.62), 1.249 (16.00), 1.261 (15.70), 1.988 (1.97), 2.518 (13.13), 2.523 (9.04), 2.812 (10.66), 3.189 (0.48), 3.200 (2.16), 3.224 (3.77), 3.228 (2.77), 3.238 (3.28), 3.252 (4.11), 3.264 (3.86), 3.269 (2.73), 3.278 (1.93), 3.294 (2.73), 3.412 (0.79), 3.419 (1.04), 3.426 (0.91), 3.433 (1.13), 3.440 (1.79), 3.446 (2.06), 3.453 (2.02), 3.460 (2.11), 3.468 (1.70), 3.474 (1.58), 3.480 (1.78), 3.487 (1.65), 3.514 (1.30), 3.519 (1.52), 3.526 (1.56), 3.532 (1.71), 3.542 (1.82), 3.549 (1.99), 3.554 (2.29), 3.561 (2.26), 3.569 (1.01), 3.575 (1.20), 3.580 (0.99), 3.587 (1.48), 3.618 (4.23), 3.633 (1.72), 3.647 (3.68), 3.671 (0.65), 3.704 (2.14), 3.710 (1.97), 3.728 (5.11), 3.756 (3.75), 3.818 (0.52), 3.833 (1.02), 3.839 (1.14), 3.849 (0.94), 3.856 (1.24), 3.863 (0.91), 3.872 (0.61), 4.018 (0.45), 4.035 (0.41), 4.083 (4.19), 4.097 (4.84), 7.491 (0.59), 7.593 (10.60), 8.741 (1.18), 8.756 (2.43), 8.771 (1.18). LC-MS (方法 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIneg): m/z = 498 $[M-H]^-$	中间体 82 GP H 条件 C 61 mg, 32 %产率, 95%纯度

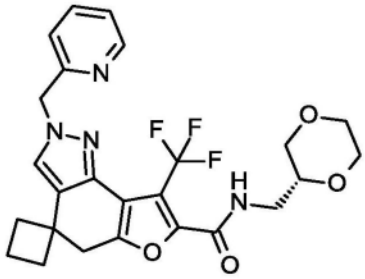
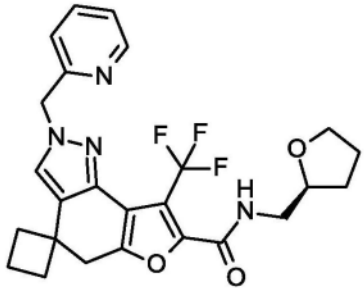
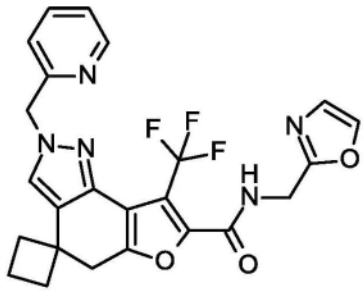
[2478]

268	 2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4,4-二甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.249 (5.15), 1.259 (5.05), 1.542 (0.26), 1.561 (0.35), 1.570 (0.33), 1.578 (0.26), 1.591 (0.31), 1.607 (0.19), 1.796 (0.39), 1.812 (0.68), 1.829 (0.71), 1.848 (0.42), 1.865 (0.29), 1.884 (0.32), 1.896 (0.34), 1.912 (0.26), 1.927 (0.19), 2.074 (16.00), 2.327 (0.99), 2.332 (0.72), 2.518 (4.68), 2.523 (3.12), 2.669 (1.03), 2.673 (0.74), 2.808 (3.68), 3.240 (0.61), 3.253 (1.06), 3.268 (2.62), 3.283 (1.15), 3.294 (0.85), 3.419 (0.25), 3.440 (0.53), 3.446 (0.57), 3.468 (0.48), 3.474 (0.44), 3.514 (0.38), 3.520 (0.44), 3.542 (0.55), 3.549 (0.54), 3.575 (0.34), 3.597 (0.27), 3.618 (1.12), 3.634 (0.71), 3.652 (0.62), 3.727 (0.99), 3.733 (0.68), 3.757 (1.32), 3.775 (0.57), 3.795 (0.35), 3.833 (0.32), 3.839 (0.35), 3.856 (0.39), 3.922 (0.16), 3.938 (0.49), 3.955 (0.79), 3.970 (0.52), 4.082 (1.41), 4.096 (1.58), 7.591 (3.44), 8.706 (0.37), 8.721 (0.76), 8.736 (0.37). LC-MS (方法 1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	中间体 82 GP H 条件 C 33 mg, 18 %产率, 95%纯度
269	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.89-2.18 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.17-3.31 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 3H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.75 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$	中间体 83 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G 条件 A 14.9 mg (44% 产率, 95%纯度)

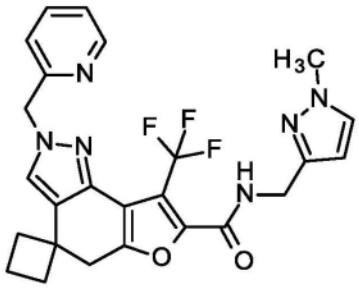
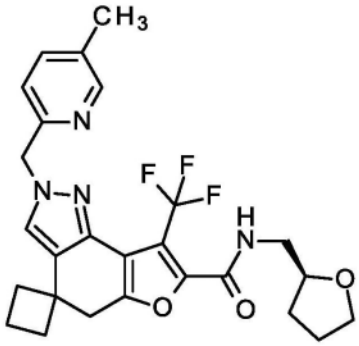
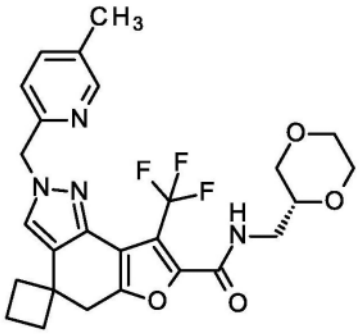
[2479]

270	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.88-2.18 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 6.13 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.08 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$	中间体 83 和 CAS-RN:[612511-81-6] GP G 条件 A 12.1 mg (36% 产率, 95%纯度)
271	 2'-[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.01-2.15 (m, 5H), 3.09 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 3H), 3.82-4.01 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$	中间体 83 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 6.9 mg (34%产率, 90%纯度)
272	 2'-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-[(1,3-噁唑-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.92-2.16 (m, 6H), 3.10 (s, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.55 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.37 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$	中间体 83 和 CAS-RN:[885331-17-9] GP G 条件 A 4.20 mg (21% 产率, 90%纯度)

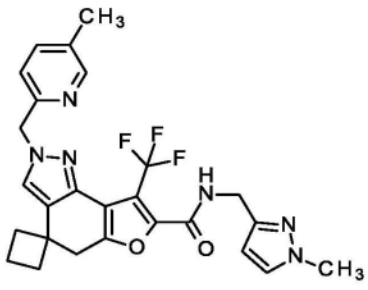
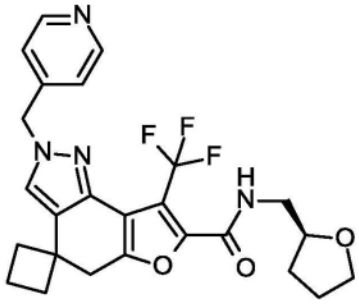
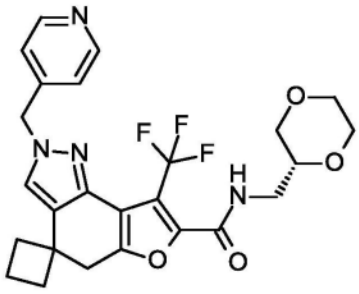
[2480]

273	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.90-2.07 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 3.11 (s, 2H),3.19-3.28 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.76 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	中间体 84 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G 条件 A 14.2 mg (43% 产率, 95%纯度)
274	 2'-(吡啶-2-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53-1.64 (m, 1H), 1.74-2.01 (m, 4H), 2.02-2.17 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	中间体 84 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 20.3 mg (65% 产率, 96%纯度)
275	 N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲哚]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.90-2.19 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H), 9.37 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	中间体 84 和 CAS-RN:[885331-17-9] GP G 条件 A 4.1 mg (5%产率, 90%纯度)

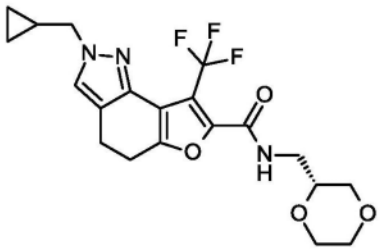
[2481]

276	 N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2'-(吡啶-2-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.89-2.18 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.35(d, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.13 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H), 9.08 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$	中间体 84 和 CAS-RN:[612511-81-6] GP G 条件 A 8.6 mg (10%产率, 90%纯度)
277	 2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.52-1.62 (m, 1H), 1.72-1.96 (m, 3H), 1.97-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.71 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$	中间体 85 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 6.2 mg (16%产率, 95%纯度)
278	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.95-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.18-3.29 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.75 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$	中间体 85 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G 条件 A 8.6 mg (21%产率, 91%纯度)

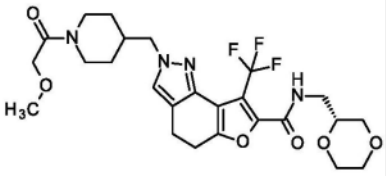
[2482]

279	 N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2'-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.91-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 9.07 (t, 1H). LC-MS (方法1): R_t = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 509 $[M-H]^-$	中间体 85 和 CAS-RN:[612511-81-6] GP G 条件 A 3.0 mg (8%产率, 95%纯度)
280	 2'-(吡啶-4-基甲基)-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.78-2.07 (m, 4H), 2.08-2.16 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.73 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.01 min; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^+$	中间体 86 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 10.8 mg (48%产率, 82%纯度)
281	 N-[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基]-2'-(吡啶-4-基甲基)-8'-(三氟甲基)-2',5'-二氢螺[环丁烷-1,4'-呋喃并[2,3-g]吲唑]-7'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.92-2.19 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.46 (td, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.68-3.78 (m,2H), 5.43 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.76 (t, 1H) LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	中间体 86 和 CAS-RN:[1523541-84-5] GP G 条件 A 6.9 mg (29%产率, 81%纯度)

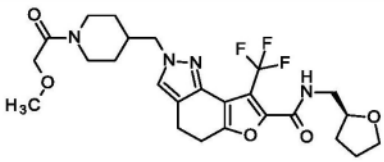
[2483]

282	 2-(环丙基甲基)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.332 (0.48), 0.343 (2.00), 0.347 (1.74), 0.355 (1.92), 0.370 (0.72), 0.486 (0.69), 0.497 (1.62), 0.501 (1.69), 0.506 (0.90), 0.516 (1.72), 0.521 (1.57), 0.532 (0.54), 1.205 (0.72), 1.224 (0.60), 2.518 (16.00), 2.522 (11.04), 2.852 (0.64), 2.870 (2.20), 2.888 (1.88), 2.931 (2.08), 2.948 (2.51), 2.967 (0.68), 2.973 (0.62), 3.196 (0.93), 3.201 (0.69), 3.221 (1.90), 3.236 (1.37), 3.249 (2.50), 3.262 (1.39), 3.279 (1.62), 3.297 (1.08), 3.315 (2.81), 3.322 (4.01), 3.386 (3.58), 3.424 (1.11), 3.450 (1.14), 3.456 (1.30), 3.464 (0.45), 3.477 (0.98), 3.483 (0.93), 3.524 (0.70), 3.530 (0.85), 3.552 (1.12), 3.585 (0.70), 3.619 (1.22), 3.643 (1.21), 3.695 (1.01), 3.724 (1.72), 3.751 (0.81), 3.909 (3.44), 3.927 (3.42), 7.600 (3.49), 8.536 (1.12), 8.727 (0.57), 8.742 (1.14), 8.757 (0.53). LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$	中间体 87 GP H 条件 B 16 mg, 19 %产率, 95%纯度

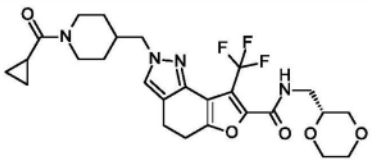
[2484]

283	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.007 (0.19), 1.016 (0.20), 1.038 (0.21), 1.046 (0.21), 1.120 (0.20), 1.125 (0.21), 1.128 (0.20), 1.138 (0.12), 1.151 (0.22), 1.155 (0.21), 1.513 (0.63), 1.543 (0.49), 1.993 (0.19), 2.001 (0.23), 2.009 (0.26), 2.019 (0.21), 2.331 (1.04), 2.518 (6.47), 2.523 (4.60), 2.673 (1.05), 2.844 (0.37), 2.862 (1.42), 2.880 (1.31), 2.925 (1.30), 2.943 (1.88), 2.962 (0.44), 2.967 (0.41), 3.196 (0.77), 3.220 (1.33), 3.225 (1.16), 3.235 (0.96), 3.249 (1.83), 3.257 (16.00), 3.262 (1.18), 3.278 (0.63), 3.297 (0.55), 3.429 (0.33), 3.450 (0.63), 3.456 (0.67), 3.477 (0.55), 3.484 (0.52), 3.525 (0.49), 3.530 (0.55), 3.553 (0.66), 3.559 (0.64), 3.585 (0.47), 3.620 (0.84), 3.643 (0.84), 3.695 (0.78), 3.701 (0.72), 3.723 (1.39), 3.752 (0.71), 3.956 (1.52), 3.973 (1.64), 4.011 (1.17), 4.059 (1.14), 4.093 (0.29), 4.276 (0.28), 4.309 (0.26), 7.536 (2.44), 8.722 (0.43), 8.736 (0.90), 8.751 (0.41). LC-MS (方法 1): R_t = 0.89 min; MS (ESIneg): m/z = 539 $[M-H]^-$	中间体 88 GP H 条件 C 24 mg, 11 %产率, 95%纯度

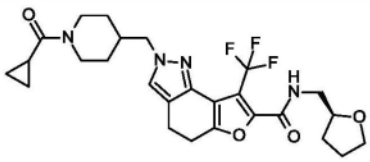
[2485]

284	 2-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.015 (0.20), 1.037 (0.21), 1.126 (0.20), 1.150 (0.20), 1.510 (0.58), 1.542 (0.75), 1.559 (0.53), 1.567 (0.41), 1.575 (0.32), 1.589 (0.36), 1.605 (0.22), 1.773 (0.22), 1.794 (0.43), 1.810 (0.78), 1.827 (0.75), 1.845 (0.49), 1.861 (0.41), 1.877 (0.33), 1.889 (0.39), 1.903 (0.29), 1.921 (0.21), 1.941 (0.13), 2.010 (0.26), 2.518 (2.76), 2.523 (2.06), 2.843 (0.32), 2.862 (1.39), 2.879 (1.32), 2.921 (1.37), 2.939 (1.88), 2.958 (0.43), 2.964 (0.40), 2.997 (0.17), 3.225 (0.17), 3.257 (16.00), 3.268 (2.28), 3.283 (1.24), 3.597 (0.27), 3.616 (0.61), 3.634 (0.75), 3.651 (0.44), 3.718 (0.30), 3.741 (0.56), 3.758 (0.80), 3.773 (0.67), 3.776 (0.58), 3.794 (0.40), 3.919 (0.19), 3.934 (0.56), 3.954 (1.70), 3.972 (1.71), 4.012 (1.14), 4.059 (1.11), 4.093 (0.28), 4.276 (0.26), 4.307 (0.25), 7.534 (2.42), 7.953 (0.13), 8.682 (0.41), 8.697 (0.88), 8.712 (0.41). LC-MS (方法 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 523 $[M-H]^-$	中间体 88 GP H 条件 C 22 mg, 10 %产率, 95%纯度

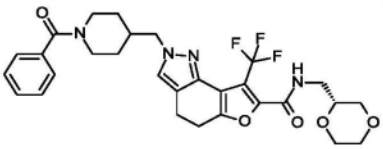
[2486]

285	 2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.653 (4.01), 0.674 (6.50), 0.994 (0.63), 1.024 (0.69), 1.140 (0.66), 1.169 (0.67), 1.504 (1.15), 1.567 (0.97), 1.595 (0.77), 1.914 (0.63), 1.933 (1.23), 1.938 (0.95), 1.947 (2.14), 1.964 (1.10), 1.977 (0.61), 2.007 (0.63), 2.017 (0.75), 2.026 (0.85), 2.035 (1.02), 2.045 (0.82), 2.064 (0.59), 2.075 (0.50), 2.318 (1.12), 2.323 (2.59), 2.327 (3.73), 2.332 (2.62), 2.336 (1.11), 2.518 (16.00), 2.523 (11.74), 2.660 (1.16), 2.665 (2.70), 2.669 (3.80), 2.673 (2.68), 2.679 (1.26), 2.841 (1.28), 2.846 (1.28), 2.865 (5.49), 2.883 (4.41), 2.929 (4.76), 2.945 (6.65), 2.952 (2.39), 2.964 (1.64), 2.969 (1.63), 2.999 (0.52), 3.029 (0.92), 3.062 (0.51), 3.187 (0.63), 3.197 (2.96), 3.202 (1.47), 3.221 (5.03), 3.225 (3.69), 3.236 (3.53), 3.250 (6.01), 3.264 (3.31), 3.280 (2.18), 3.298 (1.41), 3.314 (2.02), 3.423 (0.97), 3.430 (1.20), 3.450 (2.48), 3.457 (2.67), 3.478 (2.24), 3.484 (2.07), 3.525 (1.85), 3.531 (2.04), 3.553 (2.55), 3.559 (2.60), 3.580 (1.08), 3.586 (1.82), 3.606 (0.95), 3.613 (2.71), 3.621 (3.21), 3.627 (1.99), 3.644 (3.28), 3.660 (0.71), 3.667 (0.81), 3.696 (2.82), 3.701 (2.29), 3.724 (4.69), 3.730 (3.95), 3.753 (1.99), 3.967 (5.95), 3.985 (5.90), 4.205 (0.81), 4.237 (0.84), 4.308 (0.91), 4.339 (0.83), 7.540 (9.78), 8.720 (1.62), 8.735 (3.54), 8.750 (1.66). LC-MS (方法 1): R_t = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 535 $[M-H]^-$	中间体 89 GP H 条件 C 41 mg, 18 %产率, 95%纯度

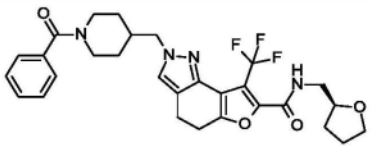
[2487]

286	 2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.654 (6.93), 0.673 (11.20), 0.994 (1.11), 1.023 (1.22), 1.139 (1.17), 1.166 (1.20), 1.497 (1.94), 1.522 (1.96), 1.540 (2.64), 1.543 (2.59), 1.560 (4.07), 1.568 (3.92), 1.576 (3.27), 1.584 (2.69), 1.590 (3.40), 1.605 (2.35), 1.758 (0.54), 1.773 (1.27), 1.779 (0.92), 1.788 (2.17), 1.794 (2.75), 1.810 (4.87), 1.828 (4.72), 1.845 (3.09), 1.861 (2.67), 1.866 (1.48), 1.871 (1.79), 1.878 (2.13), 1.882 (1.84), 1.890 (2.41), 1.900 (1.62), 1.904 (1.93), 1.907 (1.91), 1.911 (1.98), 1.921 (1.81), 1.928 (2.97), 1.947 (3.72), 1.963 (1.94), 1.978 (1.11), 2.007 (1.13), 2.017 (1.30), 2.025 (1.52), 2.034 (1.78), 2.043 (1.42), 2.053 (1.19), 2.062 (0.99), 2.327 (4.06), 2.331 (2.87), 2.336 (1.28), 2.518 (15.60), 2.523 (10.84), 2.556 (1.16), 2.669 (4.17), 2.673 (2.88), 2.678 (1.38), 2.841 (2.14), 2.845 (2.22), 2.864 (9.11), 2.882 (7.77), 2.923 (8.53), 2.934 (4.87), 2.941 (11.65), 2.948 (3.94), 2.960 (2.82), 2.966 (2.76), 2.996 (3.71), 3.029 (1.65), 3.060 (0.92), 3.254 (7.30), 3.268 (14.11), 3.283 (7.80), 3.597 (1.79), 3.614 (3.59), 3.616 (3.90), 3.634 (4.74), 3.652 (2.78), 3.740 (2.31), 3.756 (4.17), 3.757 (4.27), 3.761 (2.86), 3.773 (4.22), 3.776 (3.61), 3.794 (2.43), 3.920 (1.16), 3.936 (3.53), 3.951 (6.28), 3.966 (13.96), 3.984 (10.67), 4.205 (1.42), 4.239 (1.49), 4.308 (1.59), 4.341 (1.44), 7.539 (16.00), 8.684 (2.67), 8.700 (5.70), 8.714 (2.69). LC-MS (方法 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$	中间体 89 GP H 条件 C 54 mg, 26 %产率, 98%纯度

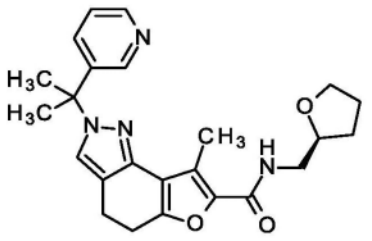
[2488]

287	 2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.134 (0.47), 1.144 (0.58), 1.165 (1.40), 1.175 (1.46), 1.195 (1.58), 1.206 (1.49), 1.225 (0.77), 1.237 (0.67), 1.513 (0.50), 1.598 (0.50), 2.051 (0.63), 2.059 (0.77), 2.336 (1.09), 2.518 (16.00), 2.523 (11.35), 2.679 (1.17), 2.754 (0.48), 2.836 (1.00), 2.841 (1.02), 2.860 (3.92), 2.877 (3.37), 2.922 (3.76), 2.938 (4.78), 2.957 (1.43), 2.962 (1.40), 3.185 (0.49), 3.195 (2.22), 3.199 (1.14), 3.219 (3.95), 3.223 (2.84), 3.233 (2.76), 3.247 (4.65), 3.261 (2.51), 3.276 (1.65), 3.295 (1.15), 3.311 (1.46), 3.422 (0.70), 3.428 (0.92), 3.449 (1.90), 3.455 (2.07), 3.476 (1.75), 3.482 (1.63), 3.523 (1.76), 3.528 (2.03), 3.551 (2.33), 3.558 (2.36), 3.578 (1.06), 3.584 (1.56), 3.603 (0.78), 3.618 (2.61), 3.625 (1.62), 3.634 (1.24), 3.642 (2.50), 3.648 (1.97), 3.657 (0.55), 3.663 (0.59), 3.693 (2.18), 3.700 (1.80), 3.722 (3.64), 3.727 (3.08), 3.751 (1.54), 3.981 (3.22), 3.998 (3.22), 4.448 (0.43), 7.331 (3.04), 7.334 (2.02), 7.336 (1.89), 7.340 (4.21), 7.349 (5.12), 7.355 (5.14), 7.364 (0.81), 7.418 (2.00), 7.421 (1.67), 7.426 (6.20), 7.429 (5.86), 7.431 (3.82), 7.437 (8.23), 7.443 (8.52), 7.452 (0.81), 7.544 (7.58), 8.718 (1.30), 8.732 (2.78), 8.747 (1.27). LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIneg): m/z = 571 $[M-H]^-$	中间体 90 GP H 条件 C 31 mg, 15 %产率, 95%纯度

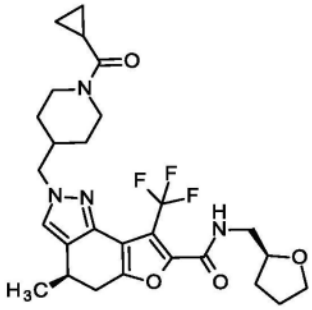
[2489]

288	 2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.133 (0.74), 1.144 (0.99), 1.165 (2.26), 1.173 (2.35), 1.195 (2.55), 1.206 (2.36), 1.225 (1.26), 1.235 (1.08), 1.352 (0.49), 1.496 (1.52), 1.520 (0.83), 1.537 (1.67), 1.557 (2.28), 1.565 (2.19), 1.574 (2.01), 1.582 (1.80), 1.587 (2.35), 1.603 (1.79), 1.757 (0.45), 1.771 (0.94), 1.778 (0.76), 1.787 (1.70), 1.792 (2.07), 1.808 (3.75), 1.826 (3.57), 1.844 (2.43), 1.859 (1.97), 1.864 (1.12), 1.868 (1.38), 1.876 (1.56), 1.880 (1.41), 1.887 (1.82), 1.898 (1.18), 1.902 (1.44), 1.904 (1.39), 1.908 (1.27), 1.919 (1.06), 1.940 (0.60), 2.059 (1.23), 2.337 (1.53), 2.518 (16.00), 2.523 (10.91), 2.679 (1.75), 2.736 (0.80), 2.834 (1.57), 2.840 (1.63), 2.859 (6.27), 2.876 (5.56), 2.918 (6.18), 2.935 (7.72), 2.953 (2.27), 2.959 (2.18), 2.995 (1.22), 3.251 (5.52), 3.266 (10.61), 3.281 (5.95), 3.552 (0.66), 3.596 (1.52), 3.611 (2.85), 3.615 (3.06), 3.632 (3.59), 3.650 (2.09), 3.739 (1.85), 3.756 (3.28), 3.771 (3.04), 3.774 (2.71), 3.792 (1.86), 3.917 (0.92), 3.932 (2.63), 3.949 (4.47), 3.964 (3.17), 3.980 (5.92), 3.997 (5.22), 4.430 (0.68), 7.331 (4.93), 7.334 (3.26), 7.336 (3.07), 7.340 (6.82), 7.349 (8.23), 7.355 (8.10), 7.364 (1.27), 7.402 (0.61), 7.418 (3.28), 7.421 (2.80), 7.426 (9.96), 7.429 (9.36), 7.431 (6.15), 7.437 (13.06), 7.443 (13.62), 7.452 (1.11), 7.542 (12.00), 8.680 (2.07), 8.695 (4.42), 8.709 (1.97). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$	中间体 90 GP H 条件 C 35 mg, 18 %产率, 98%纯度

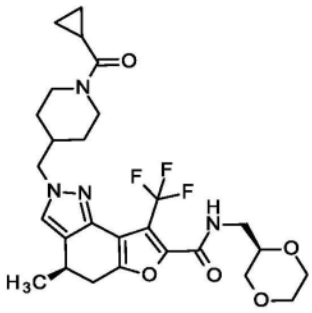
[2490]

289	 8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[2-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$.	中间体 91 和 CAS-RN:[7175-81-7] GP G 条件 A 10.3 mg (43%产率, 93%纯度)

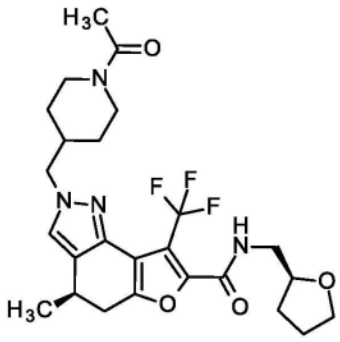
[2491]

290	 (4R 或 4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.654 (4.29), 0.674 (6.94), 0.995 (0.63), 1.002 (0.66), 1.013 (0.71), 1.019 (0.74), 1.025 (0.72), 1.028 (0.71), 1.031 (0.68), 1.038 (0.62), 1.130 (0.60), 1.146 (0.74), 1.152 (0.70), 1.158 (0.71), 1.166 (0.71), 1.173 (0.76), 1.272 (14.64), 1.289 (15.14), 1.508 (1.99), 1.539 (2.02), 1.559 (2.58), 1.567 (2.60), 1.575 (2.36), 1.589 (2.29), 1.605 (1.78), 1.794 (1.82), 1.810 (3.32), 1.828 (3.28), 1.846 (2.15), 1.862 (1.84), 1.890 (1.60), 1.950 (2.05), 2.024 (0.81), 2.031 (0.95), 2.041 (1.20), 2.050 (0.92), 2.058 (0.78), 2.518 (16.00), 2.523 (11.88), 2.569 (2.73), 2.595 (2.80), 2.610 (2.80), 2.636 (3.01), 3.004 (3.24), 3.022 (4.37), 3.045 (3.10), 3.064 (3.57), 3.164 (1.54), 3.190 (1.42), 3.252 (4.14), 3.268 (9.11), 3.283 (5.62), 3.597 (1.16), 3.616 (2.66), 3.634 (3.18), 3.652 (1.81), 3.741 (1.53), 3.758 (2.89), 3.774 (2.68), 3.795 (1.74), 3.935 (2.34), 3.951 (3.99), 3.968 (7.76), 3.986 (6.24), 4.211 (0.92), 4.240 (0.92), 4.245 (0.95), 4.311 (0.99), 4.318 (0.95), 4.322 (0.86), 4.342 (0.87), 4.345 (0.87), 7.579 (9.73), 8.684 (1.87), 8.699 (3.99), 8.715 (1.79). LC-MS (方法 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$	中间体 93 GP H 条件 C 41 mg, 32 %产率, 98%纯度

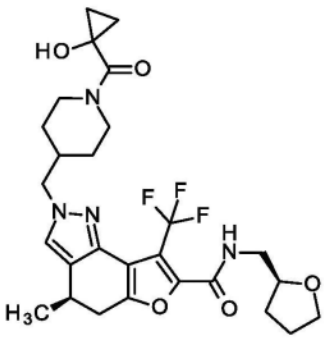
[2492]

291	 (4R 或 4S)-2-{[1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.654 (4.82), 0.674 (7.85), 1.011 (0.79), 1.019 (0.80), 1.022 (0.78), 1.026 (0.80), 1.129 (0.67), 1.131 (0.66), 1.142 (0.79), 1.148 (0.81), 1.156 (0.79), 1.158 (0.77), 1.164 (0.79), 1.169 (0.79), 1.173 (0.80), 1.175 (0.79), 1.273 (16.00), 1.289 (15.94), 1.497 (1.12), 1.527 (1.31), 1.544 (0.88), 1.553 (0.88), 1.572 (1.20), 1.575 (1.19), 1.586 (0.95), 1.588 (0.92), 1.593 (0.91), 1.596 (0.93), 1.601 (0.98), 1.935 (1.42), 1.950 (2.21), 1.966 (1.28), 2.013 (0.77), 2.023 (0.88), 2.032 (1.04), 2.041 (1.24), 2.051 (1.00), 2.061 (0.83), 2.069 (0.69), 2.518 (14.02), 2.523 (9.86), 2.572 (3.01), 2.598 (3.37), 2.613 (3.08), 2.640 (3.25), 3.007 (3.42), 3.024 (4.80), 3.048 (3.21), 3.066 (3.75), 3.148 (1.14), 3.166 (1.63), 3.196 (3.92), 3.204 (1.87), 3.220 (5.09), 3.224 (5.78), 3.238 (4.57), 3.249 (5.37), 3.259 (4.27), 3.275 (2.72), 3.294 (2.05), 3.423 (1.23), 3.430 (1.55), 3.450 (2.96), 3.457 (3.20), 3.477 (2.58), 3.484 (2.51), 3.525 (2.26), 3.530 (2.60), 3.553 (3.12), 3.559 (3.14), 3.580 (1.30), 3.586 (2.16), 3.621 (3.80), 3.629 (2.47), 3.644 (4.03), 3.697 (3.44), 3.703 (2.83), 3.725 (5.78), 3.753 (2.42), 3.969 (6.73), 3.987 (6.65), 4.209 (1.02), 4.212 (1.02), 4.221 (0.86), 4.233 (0.88), 4.239 (1.05), 4.244 (1.08), 4.247 (1.04), 4.314 (1.12), 4.332 (0.86), 4.338 (0.96), 4.343 (1.02), 7.582 (10.73), 8.722 (2.05), 8.736 (4.43), 8.751 (2.00). LC-MS (方法 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$	中间体 93 GP H 条件 C 48 mg, 36 %产率, 98%纯度

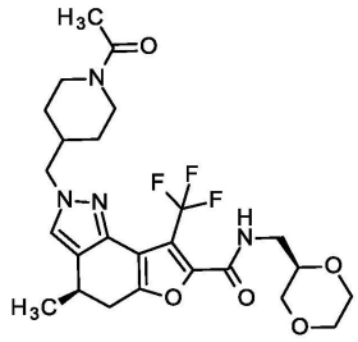
[2493]

292	 (4R 或 4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.987 (0.56), 1.004 (0.47), 1.017 (0.59), 1.127 (0.62), 1.158 (0.65), 1.272 (5.97), 1.288 (6.07), 1.489 (0.82), 1.523 (1.47), 1.539 (1.32), 1.559 (1.56), 1.567 (1.44), 1.575 (1.01), 1.583 (0.69), 1.588 (0.87), 1.605 (0.53), 1.773 (0.42), 1.789 (0.80), 1.794 (1.03), 1.810 (1.87), 1.828 (1.82), 1.845 (1.17), 1.861 (1.00), 1.866 (0.58), 1.871 (0.70), 1.878 (0.80), 1.883 (0.69), 1.890 (0.91), 1.900 (0.60), 1.904 (0.72), 1.911 (0.65), 1.921 (0.54), 1.928 (0.52), 1.942 (0.45), 1.963 (16.00), 1.995 (0.58), 2.004 (0.65), 2.337 (0.50), 2.444 (0.64), 2.518 (5.93), 2.523 (3.87), 2.567 (1.31), 2.593 (1.39), 2.608 (1.50), 2.634 (1.55), 2.933 (0.58), 2.961 (1.03), 3.002 (1.27), 3.020 (1.36), 3.044 (0.88), 3.062 (1.12), 3.146 (0.53), 3.162 (0.79), 3.171 (0.65), 3.180 (0.61), 3.188 (0.73), 3.206 (0.43), 3.252 (2.29), 3.268 (4.97), 3.283 (2.85), 3.597 (0.67), 3.616 (1.49), 3.633 (1.82), 3.651 (1.01), 3.741 (0.90), 3.758 (2.12), 3.761 (1.74), 3.773 (2.13), 3.776 (1.88), 3.794 (1.47), 3.919 (0.45), 3.935 (1.36), 3.951 (2.99), 3.956 (4.19), 3.966 (2.30), 3.974 (3.91), 4.314 (0.76), 4.343 (0.73), 7.573 (5.38), 8.686 (1.03), 8.701 (2.15), 8.716 (1.00). LC-MS (方法 1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$	中间体 94 GP H 条件 C 23 mg, 38 %产率, 98%纯度

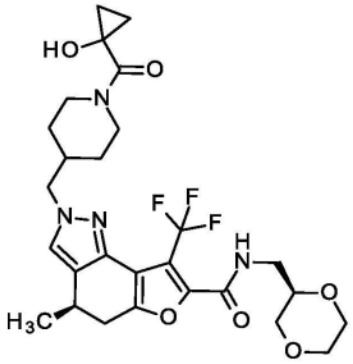
[2494]

293	 (4R 或 4S)-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.731 (8.18), 0.860 (8.04), 1.111 (1.84), 1.114 (1.78), 1.129 (2.01), 1.274 (15.79), 1.291 (15.80), 1.492 (3.89), 1.559 (5.99), 1.794 (2.73), 1.810 (4.69), 1.827 (4.65), 1.845 (3.12), 1.862 (2.48), 1.866 (1.99), 1.870 (2.19), 1.878 (2.26), 1.883 (2.20), 1.889 (2.25), 1.907 (2.05), 1.963 (2.06), 2.024 (1.70), 2.035 (1.74), 2.634 (4.01), 3.003 (3.29), 3.022 (4.10), 3.045 (2.91), 3.063 (3.36), 3.164 (3.23), 3.173 (2.99), 3.183 (3.20), 3.190 (3.46), 3.268 (16.00), 3.283 (14.67), 3.616 (3.49), 3.634 (4.05), 3.757 (3.98), 3.777 (3.48), 3.955 (10.09), 3.973 (8.61), 4.297 (0.89), 4.305 (0.99), 4.311 (1.01), 4.313 (1.03), 4.317 (1.03), 4.322 (1.06), 4.326 (1.08), 4.331 (1.15), 4.335 (1.06), 4.339 (1.14), 4.343 (1.24), 4.346 (1.12), 4.350 (1.14), 4.357 (1.21), 4.362 (1.04), 4.376 (1.01), 4.379 (1.11), 4.391 (1.05), 4.402 (0.89), 7.586 (10.27), 8.699 (4.64). LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$	中间体 95 GP H 条件 C 7 mg, 12 %产率, 95%纯度

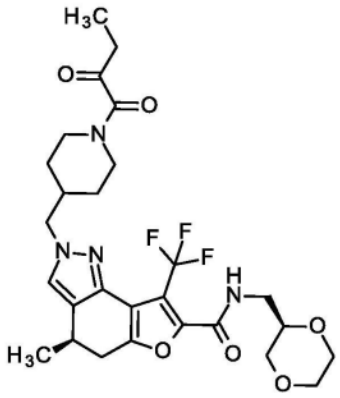
[2495]

294	 (4R 或 4S)-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.987 (0.54), 1.003 (0.48), 1.016 (0.58), 1.128 (0.61), 1.159 (0.63), 1.272 (5.91), 1.289 (6.00), 1.491 (0.80), 1.526 (1.30), 1.561 (0.64), 1.963 (16.00), 2.004 (0.63), 2.336 (0.75), 2.448 (0.72), 2.518 (8.24), 2.523 (5.29), 2.571 (1.22), 2.597 (1.31), 2.612 (1.45), 2.638 (1.54), 2.678 (0.75), 2.933 (0.56), 2.961 (0.99), 3.005 (1.12), 3.024 (1.32), 3.048 (0.87), 3.065 (1.12), 3.146 (0.54), 3.163 (0.76), 3.189 (1.12), 3.195 (1.98), 3.203 (1.04), 3.220 (2.57), 3.224 (2.96), 3.237 (2.31), 3.244 (1.58), 3.249 (2.81), 3.259 (2.22), 3.275 (1.41), 3.293 (0.97), 3.423 (0.55), 3.429 (0.68), 3.450 (1.47), 3.456 (1.61), 3.477 (1.31), 3.484 (1.22), 3.524 (1.09), 3.530 (1.29), 3.552 (1.54), 3.559 (1.55), 3.579 (0.62), 3.585 (1.07), 3.621 (1.98), 3.628 (1.19), 3.644 (2.04), 3.667 (0.42), 3.696 (1.72), 3.703 (1.47), 3.725 (2.92), 3.753 (1.45), 3.801 (0.73), 3.957 (3.81), 3.975 (3.71), 4.314 (0.75), 4.345 (0.70), 7.576 (5.34), 8.721 (1.06), 8.736 (2.20), 8.751 (0.98). LC-MS (方法 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$	中间体 94 GP H 条件 C 22 mg, 35 %产率, 98%纯度

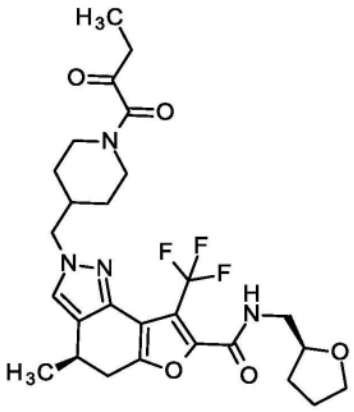
[2496]

295	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.724 (6.06), 0.731 (6.96), 0.741 (2.91), 0.850 (3.16), 0.860 (6.51), 0.879 (2.29), 1.003 (1.48), 1.130 (1.14), 1.275 (15.48), 1.292 (15.39), 1.500 (5.27), 1.532 (2.84), 1.561 (2.44), 2.015 (0.88), 2.024 (1.01), 2.028 (0.94), 2.033 (1.20), 2.043 (0.99), 2.052 (0.88), 2.518 (16.00), 2.523 (10.23), 2.539 (2.04), 2.571 (2.52), 2.597 (2.84), 2.612 (3.04), 2.639 (3.26), 3.007 (2.87), 3.024 (3.99), 3.048 (2.71), 3.066 (3.18), 3.148 (1.28), 3.166 (1.88), 3.196 (4.17), 3.220 (5.38), 3.225 (5.92), 3.238 (4.25), 3.249 (6.12), 3.259 (4.28), 3.275 (3.40), 3.430 (1.74), 3.450 (3.25), 3.457 (3.48), 3.478 (2.73), 3.484 (2.63), 3.525 (2.24), 3.530 (2.39), 3.553 (3.10), 3.559 (3.10), 3.586 (2.21), 3.621 (3.84), 3.629 (2.46), 3.645 (4.12), 3.697 (3.44), 3.703 (2.89), 3.726 (5.79), 3.753 (2.43), 3.957 (6.41), 3.974 (6.40), 4.352 (0.60), 4.361 (0.60), 7.587 (9.82), 8.723 (1.72), 8.737 (3.65), 8.752 (1.68). LC-MS (方法 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$	中间体 95 GP H 条件 C 16 mg, 25 %产率, 95%纯度

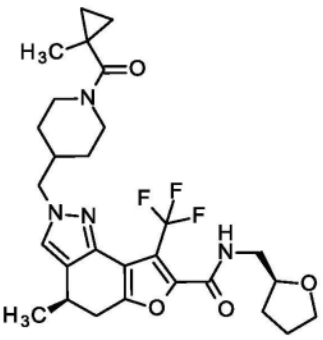
[2497]

296	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.985 (7.07), 1.003 (16.00), 1.021 (7.28), 1.071 (0.45), 1.087 (0.52), 1.100 (0.68), 1.115 (0.67), 1.145 (0.64), 1.156 (0.70), 1.187 (0.66), 1.272 (6.56), 1.287 (6.62), 1.496 (1.65), 1.535 (0.91), 1.573 (0.81), 1.592 (0.92), 1.623 (0.76), 2.068 (0.61), 2.076 (0.72), 2.085 (0.58), 2.318 (0.57), 2.323 (1.27), 2.327 (1.82), 2.332 (1.31), 2.336 (0.56), 2.518 (5.85), 2.523 (3.95), 2.539 (0.53), 2.569 (1.34), 2.595 (1.46), 2.611 (1.57), 2.637 (1.65), 2.660 (0.70), 2.665 (1.55), 2.669 (2.41), 2.674 (2.31), 2.694 (3.37), 2.697 (3.32), 2.713 (3.99), 2.734 (1.33), 3.004 (1.69), 3.025 (1.92), 3.045 (1.19), 3.048 (1.14), 3.064 (1.87), 3.145 (0.59), 3.163 (0.87), 3.188 (1.19), 3.195 (2.26), 3.203 (1.14), 3.219 (3.06), 3.223 (3.30), 3.237 (2.41), 3.248 (3.37), 3.258 (2.32), 3.274 (1.60), 3.293 (1.43), 3.423 (0.80), 3.429 (0.95), 3.450 (2.21), 3.456 (2.71), 3.477 (1.75), 3.483 (1.92), 3.524 (1.33), 3.530 (1.49), 3.552 (1.78), 3.559 (1.80), 3.578 (0.73), 3.585 (1.23), 3.620 (2.28), 3.627 (1.42), 3.644 (2.35), 3.660 (0.44), 3.667 (0.53), 3.696 (1.97), 3.702 (1.64), 3.725 (3.33), 3.752 (1.39), 3.979 (2.82), 3.996 (2.84), 4.204 (0.87), 4.238 (0.83), 7.582 (5.97), 8.722 (1.01), 8.737 (2.22), 8.751 (1.02). LC-MS (方法 1): R_t = 1.10 min; MS (ESIneg): m/z = 565 $[M-H]^-$	中间体 95 GP H 条件 C 13 mg, 21 %产率, 98%纯度

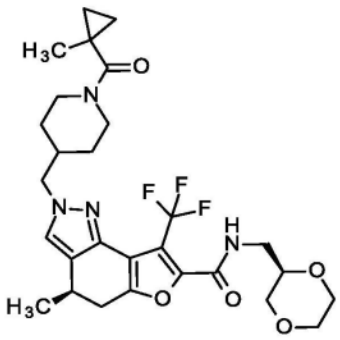
[2498]

297	 (4R 或 4S)-4-甲基-2-{[1-(2-氧代丁酰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.985 (7.18), 1.003 (16.00), 1.021 (7.50), 1.071 (0.43), 1.086 (0.56), 1.101 (0.67), 1.114 (0.69), 1.157 (0.74), 1.187 (0.71), 1.272 (6.78), 1.286 (6.82), 1.508 (0.46), 1.538 (1.64), 1.558 (1.63), 1.566 (1.81), 1.574 (1.61), 1.587 (1.87), 1.604 (1.03), 1.624 (0.81), 1.773 (0.52), 1.788 (0.93), 1.793 (1.14), 1.810 (2.11), 1.827 (2.10), 1.845 (1.33), 1.861 (1.13), 1.866 (0.67), 1.870 (0.81), 1.877 (0.89), 1.889 (1.07), 1.900 (0.67), 1.904 (0.80), 1.910 (0.73), 1.921 (0.57), 2.076 (0.72), 2.085 (0.62), 2.318 (0.89), 2.322 (2.00), 2.327 (2.92), 2.332 (2.07), 2.336 (0.90), 2.518 (10.33), 2.523 (6.76), 2.565 (1.32), 2.591 (1.43), 2.607 (1.55), 2.633 (1.69), 2.660 (0.98), 2.665 (2.26), 2.669 (3.44), 2.673 (2.97), 2.694 (3.44), 2.697 (3.40), 2.713 (4.09), 2.731 (1.33), 3.004 (1.75), 3.022 (1.76), 3.032 (1.23), 3.043 (1.35), 3.063 (1.90), 3.144 (0.59), 3.162 (0.84), 3.188 (0.82), 3.204 (0.49), 3.252 (2.62), 3.267 (5.80), 3.282 (3.35), 3.459 (0.99), 3.494 (0.87), 3.596 (0.74), 3.616 (1.69), 3.633 (2.07), 3.651 (1.18), 3.741 (0.99), 3.757 (1.84), 3.773 (1.76), 3.776 (1.57), 3.794 (1.02), 3.918 (0.51), 3.934 (1.47), 3.950 (2.45), 3.965 (1.82), 3.979 (3.07), 3.996 (2.91), 4.204 (0.90), 4.235 (0.86), 7.578 (6.14), 7.580 (6.06), 8.684 (1.20), 8.699 (2.55), 8.714 (1.17). LC-MS (方法 1): R_t = 1.18 min; MS (ESIneg): m/z = 549 $[M-H]^-$	中间体 95 GP H 条件 C 11 mg, 18 %产率, 98%纯度

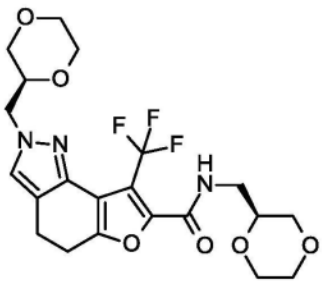
[2499]

298	 (4R 或 4S)-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吲唑并[2,3-g]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.496 (1.23), 0.508 (4.00), 0.512 (3.85), 0.523 (1.51), 0.730 (1.42), 0.739 (3.88), 0.743 (3.67), 0.755 (1.16), 1.085 (0.71), 1.090 (0.71), 1.106 (0.60), 1.111 (0.62), 1.192 (16.00), 1.272 (7.27), 1.289 (7.42), 1.495 (1.44), 1.539 (1.76), 1.559 (1.80), 1.567 (1.86), 1.605 (0.50), 1.794 (0.92), 1.810 (1.68), 1.828 (1.64), 1.846 (1.05), 1.862 (0.90), 1.878 (0.72), 1.890 (0.84), 1.905 (0.64), 1.922 (0.46), 2.005 (0.45), 2.014 (0.52), 2.023 (0.60), 2.031 (0.50), 2.518 (5.88), 2.523 (3.79), 2.567 (1.23), 2.593 (1.34), 2.608 (1.47), 2.634 (1.56), 2.740 (0.33), 2.746 (0.33), 2.751 (0.34), 2.755 (0.35), 2.760 (0.34), 2.763 (0.34), 2.766 (0.33), 2.772 (0.33), 3.003 (1.37), 3.022 (1.83), 3.044 (1.27), 3.063 (1.52), 3.147 (0.59), 3.164 (0.84), 3.190 (0.79), 3.207 (0.51), 3.252 (2.10), 3.268 (4.38), 3.283 (2.74), 3.597 (0.60), 3.616 (1.35), 3.634 (1.63), 3.652 (0.91), 3.741 (0.78), 3.758 (1.47), 3.774 (1.42), 3.794 (0.79), 3.919 (0.40), 3.935 (1.19), 3.951 (2.14), 3.963 (3.63), 3.980 (3.38), 4.208 (1.51), 4.241 (1.44), 7.576 (4.85), 8.688 (0.90), 8.703 (1.90), 8.717 (0.89). LC-MS (方法 1): R_t = 1.18 min; MS (ESIneg): m/z = 547 $[M-H]^-$	中间体 96 GP H 条件 C 20 mg, 33 %产率, 98%纯度

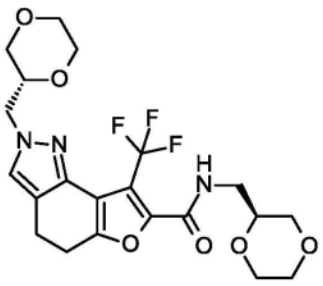
[2500]

299	 (4R 或 4S)-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-2-{[1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.497 (1.18), 0.508 (3.91), 0.512 (3.75), 0.523 (1.47), 0.729 (1.37), 0.739 (3.75), 0.743 (3.54), 0.755 (1.11), 1.060 (0.46), 1.092 (0.65), 1.102 (0.57), 1.113 (0.56), 1.123 (0.48), 1.192 (16.00), 1.272 (7.28), 1.289 (7.26), 1.502 (1.74), 1.535 (1.20), 1.564 (1.04), 2.005 (0.39), 2.014 (0.48), 2.022 (0.56), 2.031 (0.47), 2.040 (0.38), 2.518 (6.28), 2.523 (4.13), 2.570 (1.21), 2.596 (1.33), 2.612 (1.44), 2.638 (1.55), 2.734 (0.35), 2.772 (0.35), 3.006 (1.34), 3.024 (1.85), 3.047 (1.28), 3.065 (1.55), 3.148 (0.59), 3.164 (0.84), 3.196 (1.91), 3.220 (2.49), 3.224 (2.74), 3.238 (1.81), 3.249 (2.94), 3.259 (1.77), 3.274 (1.44), 3.423 (0.80), 3.429 (0.89), 3.450 (1.49), 3.457 (1.63), 3.478 (1.30), 3.484 (1.21), 3.525 (1.07), 3.530 (1.17), 3.553 (1.46), 3.559 (1.45), 3.580 (0.60), 3.586 (1.01), 3.622 (1.80), 3.628 (1.13), 3.645 (1.86), 3.697 (1.55), 3.703 (1.29), 3.726 (2.61), 3.753 (1.10), 3.963 (3.16), 3.980 (3.07), 4.208 (1.43), 4.240 (1.36), 7.578 (4.79), 8.741 (1.45). LC-MS (方法 1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$	中间体 96 GP H 条件 C 28 mg, 45 %产率, 98%纯度

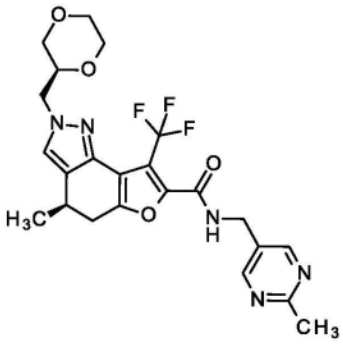
[2501]

300	 N,2-双{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (5.72), 2.331 (1.93), 2.523 (9.38), 2.673 (2.07), 2.842 (2.54), 2.846 (2.66), 2.865 (9.97), 2.883 (8.19), 2.931 (8.77), 2.948 (11.53), 2.954 (4.81), 2.967 (3.06), 2.972 (2.90), 3.188 (1.43), 3.197 (4.71), 3.202 (2.70), 3.221 (8.27), 3.225 (7.10), 3.237 (10.46), 3.250 (10.13), 3.264 (10.02), 3.280 (4.72), 3.290 (6.44), 3.298 (4.19), 3.307 (4.18), 3.383 (1.01), 3.406 (1.97), 3.412 (2.16), 3.424 (2.30), 3.433 (4.84), 3.439 (4.80), 3.450 (4.76), 3.457 (5.63), 3.460 (5.06), 3.466 (3.98), 3.478 (3.88), 3.484 (3.74), 3.502 (3.16), 3.508 (3.51), 3.525 (3.85), 3.530 (7.48), 3.537 (4.77), 3.553 (4.89), 3.559 (6.02), 3.580 (2.01), 3.586 (3.15), 3.613 (9.84), 3.627 (4.28), 3.643 (8.87), 3.659 (1.45), 3.666 (1.52), 3.696 (5.12), 3.702 (4.63), 3.725 (9.87), 3.730 (11.08), 3.737 (7.40), 3.748 (5.21), 3.758 (5.86), 3.765 (4.63), 3.789 (1.47), 3.796 (1.36), 3.808 (2.43), 3.812 (2.55), 3.818 (2.39), 3.825 (2.90), 3.842 (1.48), 3.849 (1.17), 4.051 (1.20), 4.068 (0.75), 4.087 (7.26), 4.097 (8.01), 4.104 (8.17), 4.110 (7.45), 4.132 (1.17), 4.145 (0.72), 7.525 (16.00), 8.734 (2.82), 8.749 (5.72), 8.764 (2.70). LC-MS (方法 1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	中间体 69 GP H 条件 D 60 mg, 45 %产率, 95%纯度

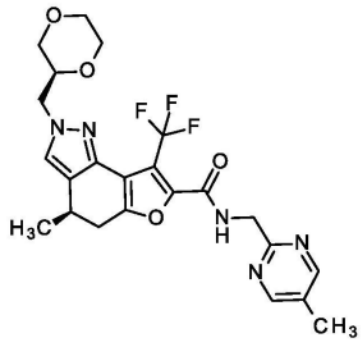
[2502]

301	 2-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-N-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (2.80), 2.331 (3.15), 2.522 (14.16), 2.673 (3.08), 2.846 (2.69), 2.865 (10.02), 2.883 (8.38), 2.931 (8.96), 2.948 (11.37), 2.967 (2.99), 2.972 (2.82), 3.188 (1.42), 3.197 (4.73), 3.202 (2.84), 3.221 (8.61), 3.236 (10.51), 3.249 (10.56), 3.264 (10.67), 3.280 (5.36), 3.290 (7.18), 3.298 (5.28), 3.405 (2.51), 3.412 (2.71), 3.423 (2.53), 3.433 (5.03), 3.439 (4.92), 3.450 (4.91), 3.457 (5.84), 3.466 (4.02), 3.477 (3.93), 3.484 (3.81), 3.502 (3.20), 3.507 (3.51), 3.525 (3.94), 3.530 (7.38), 3.536 (4.73), 3.553 (5.07), 3.558 (6.04), 3.580 (2.08), 3.585 (3.18), 3.613 (10.07), 3.627 (4.40), 3.642 (8.95), 3.666 (1.48), 3.695 (5.12), 3.702 (4.67), 3.725 (10.23), 3.730 (11.24), 3.737 (7.55), 3.748 (5.47), 3.758 (5.86), 3.764 (4.62), 3.789 (1.41), 3.812 (2.52), 3.818 (2.36), 3.825 (2.91), 3.842 (1.49), 4.052 (1.13), 4.068 (0.76), 4.087 (7.32), 4.096 (8.07), 4.104 (8.21), 4.109 (7.47), 4.132 (1.24), 4.145 (0.75), 7.524 (16.00), 8.734 (2.84), 8.749 (5.76), 8.764 (2.82). LC-MS (方法 1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	中间体 70 GP H 条件 D 36 mg, 36 %产率, 95%纯度

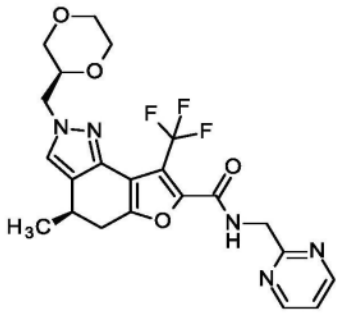
[2503]

302	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.270 (5.96), 1.287 (6.00), 2.518 (2.96), 2.523 (1.91), 2.579 (1.07), 2.594 (16.00), 2.605 (1.46), 2.620 (1.19), 2.646 (1.23), 2.999 (1.11), 3.018 (1.49), 3.041 (1.07), 3.059 (1.24), 3.147 (0.44), 3.164 (0.65), 3.173 (0.51), 3.181 (0.48), 3.191 (0.60), 3.240 (1.10), 3.264 (1.40), 3.268 (1.39), 3.293 (1.39), 3.396 (0.46), 3.402 (0.51), 3.423 (1.03), 3.429 (1.10), 3.450 (0.89), 3.457 (0.84), 3.513 (0.67), 3.519 (0.80), 3.542 (1.01), 3.548 (1.09), 3.568 (0.47), 3.575 (0.71), 3.609 (1.14), 3.637 (0.90), 3.721 (1.54), 3.729 (1.25), 3.744 (0.97), 3.751 (1.28), 3.757 (1.06), 3.830 (0.60), 3.837 (0.67), 3.846 (0.56), 3.854 (0.73), 3.861 (0.55), 4.093 (2.28), 4.098 (2.26), 4.109 (2.55), 4.405 (2.79), 4.419 (2.86), 7.567 (4.00), 8.643 (10.45), 8.651 (0.90), 9.295 (0.67), 9.309 (1.50), 9.324 (0.67). LC-MS (方法 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 D 50 mg, 66 %产率, 95%纯度

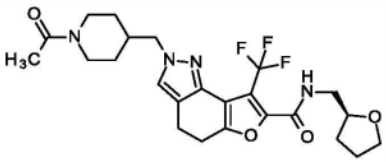
[2504]

303	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(5-甲基嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.289 (8.86), 1.306 (8.88), 2.259 (16.00), 2.331 (0.85), 2.518 (4.54), 2.523 (2.88), 2.612 (1.45), 2.639 (1.54), 2.665 (0.93), 2.669 (1.27), 2.674 (1.06), 2.680 (2.01), 3.031 (1.63), 3.049 (2.23), 3.072 (1.48), 3.090 (1.84), 3.170 (0.67), 3.186 (0.97), 3.196 (0.75), 3.203 (0.71), 3.212 (0.91), 3.230 (0.56), 3.248 (1.78), 3.272 (2.06), 3.276 (2.08), 3.301 (2.21), 3.402 (0.60), 3.409 (0.73), 3.429 (1.50), 3.436 (1.60), 3.457 (1.27), 3.464 (1.19), 3.520 (1.00), 3.526 (1.15), 3.549 (1.50), 3.555 (1.55), 3.575 (0.68), 3.582 (1.01), 3.613 (1.62), 3.642 (1.28), 3.724 (1.71), 3.731 (1.78), 3.737 (1.84), 3.751 (1.42), 3.760 (1.57), 3.766 (1.54), 3.825 (0.45), 3.832 (0.46), 3.839 (0.85), 3.846 (0.94), 3.855 (0.82), 3.863 (1.03), 3.870 (0.77), 3.879 (0.53), 3.885 (0.44), 4.100 (3.20), 4.106 (3.25), 4.116 (3.54), 4.575 (4.14), 4.590 (4.24), 7.578 (5.92), 8.623 (12.02), 9.124 (1.16), 9.138 (2.58), 9.153 (1.15). LC-MS (方法 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 D 36 mg, 45 %产率, 95%纯度

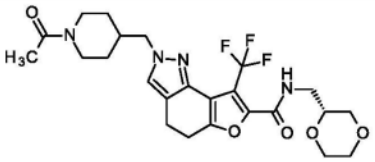
[2505]

304	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(嘧啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.291 (11.62), 1.307 (11.61), 2.323 (1.38), 2.327 (1.92), 2.331 (1.39), 2.336 (0.64), 2.518 (7.04), 2.523 (4.45), 2.617 (1.86), 2.643 (2.06), 2.658 (2.52), 2.665 (1.64), 2.669 (2.07), 2.673 (1.49), 2.678 (0.92), 2.685 (2.39), 3.034 (2.15), 3.053 (2.92), 3.076 (1.93), 3.094 (2.42), 3.172 (0.87), 3.189 (1.26), 3.198 (0.98), 3.205 (0.92), 3.215 (1.15), 3.232 (0.72), 3.249 (2.34), 3.273 (2.75), 3.278 (2.72), 3.301 (2.99), 3.403 (0.80), 3.409 (1.00), 3.430 (1.96), 3.436 (2.11), 3.457 (1.66), 3.464 (1.55), 3.521 (1.27), 3.526 (1.53), 3.549 (1.97), 3.556 (2.05), 3.576 (0.87), 3.582 (1.34), 3.614 (2.08), 3.642 (1.63), 3.725 (2.16), 3.732 (2.26), 3.738 (2.39), 3.751 (1.82), 3.761 (1.99), 3.767 (1.98), 3.827 (0.58), 3.833 (0.58), 3.840 (1.09), 3.847 (1.23), 3.856 (1.06), 3.864 (1.34), 3.871 (1.01), 3.880 (0.69), 3.886 (0.58), 4.065 (0.45), 4.101 (4.18), 4.107 (4.26), 4.117 (4.61), 4.143 (0.45), 4.620 (5.98), 4.635 (6.24), 7.405 (2.91), 7.417 (5.93), 7.429 (2.98), 7.578 (7.70), 7.580 (7.66), 8.782 (15.68), 8.794 (16.00), 9.154 (1.54), 9.169 (3.35), 9.183 (1.51). LC-MS (方法 1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	中间体 79 GP H 条件 D 46 mg, 62 %产率, 95%纯度

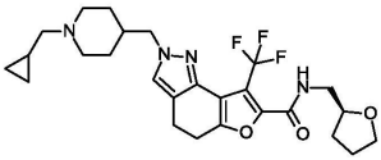
[2506]

305	 2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.977 (0.41), 0.986 (0.42), 1.007 (0.46), 1.017 (0.44), 1.118 (0.41), 1.126 (0.42), 1.148 (0.46), 1.157 (0.42), 1.480 (0.53), 1.518 (0.88), 1.539 (0.73), 1.559 (1.12), 1.567 (0.84), 1.576 (0.57), 1.583 (0.43), 1.589 (0.59), 1.788 (0.58), 1.793 (0.71), 1.809 (1.28), 1.828 (1.25), 1.845 (0.82), 1.861 (0.69), 1.870 (0.47), 1.877 (0.54), 1.882 (0.48), 1.889 (0.64), 1.899 (0.41), 1.903 (0.50), 1.910 (0.45), 1.924 (0.41), 1.961 (16.00), 1.987 (0.42), 1.997 (0.48), 2.331 (1.16), 2.337 (0.52), 2.445 (0.57), 2.518 (5.61), 2.523 (3.69), 2.673 (1.12), 2.678 (0.51), 2.839 (0.56), 2.844 (0.57), 2.862 (2.43), 2.880 (2.03), 2.924 (2.41), 2.940 (3.05), 2.947 (1.08), 2.959 (1.38), 2.964 (1.25), 2.990 (0.42), 3.253 (1.98), 3.268 (3.82), 3.283 (2.16), 3.597 (0.45), 3.613 (0.96), 3.616 (1.00), 3.633 (1.23), 3.651 (0.72), 3.740 (0.65), 3.757 (1.58), 3.761 (1.30), 3.773 (1.39), 3.776 (1.16), 3.794 (1.12), 3.934 (0.96), 3.954 (3.12), 3.966 (1.71), 3.972 (2.80), 4.308 (0.55), 4.340 (0.54), 7.533 (4.18), 8.684 (0.72), 8.699 (1.47), 8.713 (0.67). LC-MS (方法 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$	中间体 97 GP H 条件 C 28 mg, 53 %产率, 98%纯度

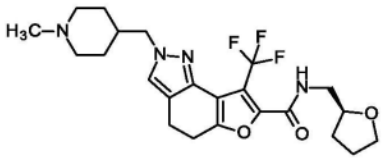
[2507]

306	 2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.976 (0.62), 1.009 (0.68), 1.128 (0.61), 1.150 (0.69), 1.352 (0.44), 1.480 (0.82), 1.518 (1.27), 1.555 (1.04), 1.961 (16.00), 2.073 (1.13), 2.845 (0.82), 2.863 (3.01), 2.880 (2.63), 2.926 (3.19), 2.943 (3.48), 2.962 (1.85), 2.990 (0.62), 3.196 (1.46), 3.220 (2.81), 3.235 (2.24), 3.249 (3.50), 3.263 (2.66), 3.279 (2.67), 3.423 (1.58), 3.449 (1.76), 3.456 (1.76), 3.477 (1.40), 3.483 (1.35), 3.524 (1.09), 3.530 (1.11), 3.558 (1.47), 3.585 (0.99), 3.620 (2.07), 3.644 (2.00), 3.694 (1.55), 3.723 (2.79), 3.753 (1.64), 3.795 (0.84), 3.955 (3.45), 3.972 (3.37), 4.307 (0.84), 4.340 (0.80), 7.534 (4.75), 8.542 (0.64), 8.721 (0.90), 8.735 (1.88), 8.750 (0.90). LC-MS (方法 1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$	中间体 97 GP H 条件 C 30 mg, 55 %产率, 95%纯度

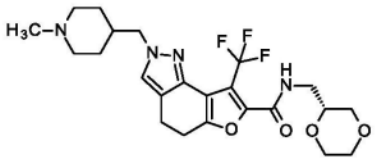
[2508]

307	 2-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.55), 0.018 (8.58), 0.022 (8.22), 0.030 (9.00), 0.044 (2.87), 0.399 (3.12), 0.409 (7.61), 0.414 (7.81), 0.419 (4.13), 0.424 (3.93), 0.429 (8.16), 0.433 (7.76), 0.444 (2.81), 0.766 (1.66), 0.770 (1.71), 0.773 (1.68), 0.778 (1.45), 0.786 (2.67), 0.794 (1.41), 0.798 (1.52), 0.802 (1.57), 0.806 (1.37), 1.154 (1.12), 1.183 (3.20), 1.206 (3.64), 1.235 (1.71), 1.458 (4.29), 1.488 (3.44), 1.539 (2.00), 1.559 (2.61), 1.567 (2.43), 1.576 (2.03), 1.589 (2.28), 1.605 (1.45), 1.715 (1.87), 1.772 (1.57), 1.793 (5.43), 1.809 (5.93), 1.827 (10.05), 1.845 (4.63), 1.869 (2.18), 1.877 (2.28), 1.888 (2.59), 1.903 (2.00), 1.920 (1.48), 1.941 (0.96), 2.107 (13.45), 2.123 (13.18), 2.518 (13.07), 2.523 (8.65), 2.540 (1.06), 2.673 (2.63), 2.839 (2.45), 2.858 (9.34), 2.876 (7.76), 2.897 (5.04), 2.921 (11.25), 2.936 (13.18), 2.955 (2.84), 2.961 (2.63), 3.252 (7.48), 3.268 (14.65), 3.283 (7.91), 3.597 (1.74), 3.616 (4.01), 3.633 (4.86), 3.651 (2.80), 3.740 (2.34), 3.757 (4.36), 3.773 (4.32), 3.775 (3.71), 3.793 (2.43), 3.927 (10.53), 3.934 (5.97), 3.944 (11.00), 3.950 (7.99), 3.966 (3.92), 3.981 (1.01), 4.331 (0.70), 4.349 (0.68), 7.436 (1.15), 7.458 (0.75), 7.524 (16.00), 7.883 (0.70), 7.906 (0.65), 8.636 (1.06), 8.681 (2.67), 8.696 (5.62), 8.711 (2.61). LC-MS (方法 1): R_t = 1.27 min; MS (ESIneg): m/z = 505 $[M-H]^-$	中间体 98 GP H 条件 C 14 mg, 73 %产率, 95%纯度

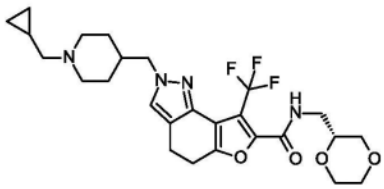
[2509]

308	 2-[(1 甲基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.151 (0.67), 1.171 (1.26), 1.180 (1.29), 1.203 (1.43), 1.210 (1.33), 1.232 (1.07), 1.435 (1.55), 1.462 (1.22), 1.539 (0.68), 1.542 (0.65), 1.555 (0.69), 1.559 (0.98), 1.567 (0.91), 1.575 (0.73), 1.583 (0.62), 1.588 (0.81), 1.605 (0.52), 1.659 (0.45), 1.668 (0.49), 1.677 (0.56), 1.687 (0.68), 1.696 (0.52), 1.705 (0.47), 1.726 (1.16), 1.731 (1.23), 1.760 (2.08), 1.772 (0.72), 1.788 (1.67), 1.809 (1.78), 1.827 (1.71), 1.845 (1.14), 1.860 (0.93), 1.865 (0.55), 1.869 (0.65), 1.876 (0.74), 1.881 (0.68), 1.888 (0.86), 1.899 (0.56), 1.902 (0.67), 1.905 (0.66), 1.909 (0.60), 1.920 (0.49), 1.926 (0.46), 2.107 (16.00), 2.337 (0.60), 2.518 (6.75), 2.523 (4.48), 2.673 (1.46), 2.678 (0.89), 2.693 (1.79), 2.722 (1.66), 2.832 (0.83), 2.837 (0.84), 2.856 (3.35), 2.874 (2.65), 2.917 (2.82), 2.919 (2.79), 2.934 (4.06), 2.941 (1.40), 2.953 (0.96), 2.959 (0.92), 3.252 (2.67), 3.267 (5.16), 3.282 (2.92), 3.596 (0.64), 3.613 (1.28), 3.616 (1.38), 3.633 (1.65), 3.650 (0.96), 3.740 (0.84), 3.755 (1.50), 3.757 (1.54), 3.760 (1.05), 3.773 (1.48), 3.775 (1.30), 3.778 (1.09), 3.793 (0.89), 3.922 (3.99), 3.939 (4.10), 3.950 (2.26), 3.965 (1.31), 7.528 (5.50), 8.681 (0.90), 8.696 (1.86), 8.710 (0.87). LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$	中间体 100 GP H 条件 C 11 mg, 8 %产率, 95%纯度

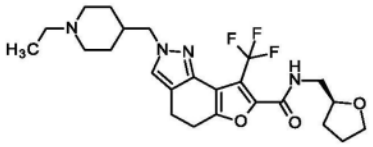
[2510]

309	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.150 (0.42), 1.172 (1.11), 1.180 (1.20), 1.203 (1.38), 1.211 (1.28), 1.232 (0.72), 1.241 (0.59), 1.436 (1.63), 1.462 (1.27), 1.659 (0.44), 1.669 (0.48), 1.677 (0.58), 1.687 (0.69), 1.696 (0.53), 1.706 (0.48), 1.726 (1.20), 1.731 (1.26), 1.755 (2.03), 1.760 (2.01), 1.784 (1.08), 2.107 (16.00), 2.518 (4.46), 2.523 (2.86), 2.693 (1.89), 2.722 (1.75), 2.833 (0.83), 2.838 (0.84), 2.857 (3.36), 2.874 (2.70), 2.922 (2.88), 2.938 (4.05), 2.945 (1.50), 2.957 (1.00), 2.963 (0.95), 3.195 (1.70), 3.200 (0.90), 3.219 (2.96), 3.224 (2.21), 3.235 (2.11), 3.249 (3.49), 3.262 (1.97), 3.278 (1.35), 3.297 (1.04), 3.423 (0.65), 3.429 (0.77), 3.449 (1.49), 3.455 (1.58), 3.476 (1.27), 3.483 (1.24), 3.524 (1.11), 3.530 (1.24), 3.552 (1.52), 3.559 (1.56), 3.579 (0.65), 3.585 (1.06), 3.620 (2.01), 3.626 (1.25), 3.643 (2.01), 3.658 (0.41), 3.665 (0.47), 3.694 (1.66), 3.700 (1.40), 3.723 (2.86), 3.728 (2.43), 3.752 (1.20), 3.922 (3.95), 3.940 (3.90), 7.530 (5.61), 8.719 (0.92), 8.734 (1.94), 8.748 (0.92). LC-MS (方法 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIneg): m/z = 481 $[M-H]^-$	中间体 100 GP H 条件 C 34 mg, 26 %产率, 98%纯度

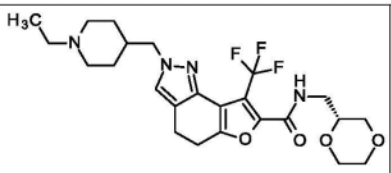
[2511]

310	 2-{[1-(环丙基甲基)吖啶-4-基]甲基}-N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.45), 0.018 (8.53), 0.022 (8.17), 0.030 (8.93), 0.034 (8.25), 0.044 (2.80), 0.399 (2.88), 0.409 (7.44), 0.414 (7.53), 0.419 (4.02), 0.424 (3.86), 0.429 (8.04), 0.433 (7.65), 0.444 (2.73), 0.754 (0.91), 0.766 (1.65), 0.769 (1.69), 0.773 (1.71), 0.786 (2.66), 0.798 (1.62), 0.802 (1.66), 1.154 (1.18), 1.176 (3.03), 1.183 (3.27), 1.206 (3.78), 1.214 (3.44), 1.236 (2.08), 1.459 (4.33), 1.487 (3.49), 1.498 (3.93), 1.688 (1.15), 1.706 (1.50), 1.715 (1.76), 1.724 (1.43), 1.743 (1.05), 1.797 (3.01), 1.822 (5.28), 1.850 (2.85), 2.107 (13.10), 2.123 (12.96), 2.337 (1.20), 2.518 (15.59), 2.523 (10.22), 2.678 (1.32), 2.836 (2.35), 2.840 (2.42), 2.859 (9.17), 2.877 (7.59), 2.897 (5.05), 2.924 (12.16), 2.940 (11.91), 2.947 (4.28), 2.959 (2.82), 2.964 (2.64), 3.186 (1.11), 3.195 (4.67), 3.200 (2.41), 3.220 (8.23), 3.224 (6.27), 3.235 (5.64), 3.249 (9.88), 3.262 (5.36), 3.278 (3.91), 3.297 (3.72), 3.423 (2.04), 3.429 (2.33), 3.450 (4.20), 3.456 (4.52), 3.477 (3.71), 3.483 (3.53), 3.524 (3.09), 3.530 (3.42), 3.552 (4.24), 3.559 (4.32), 3.579 (1.83), 3.585 (3.03), 3.605 (1.68), 3.620 (5.53), 3.627 (3.43), 3.643 (5.60), 3.659 (1.15), 3.665 (1.25), 3.694 (4.62), 3.700 (3.88), 3.723 (7.84), 3.729 (6.64), 3.752 (3.36), 3.928 (10.11), 3.945 (9.91), 7.526 (16.00), 8.546 (0.78), 8.720 (2.45), 8.734 (5.25), 8.749 (2.45). LC-MS (方法 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIneg): m/z = 521 $[M-H]^-$	中间体 98 GP H 条件 C 10 mg, 52 %产率, 95%纯度

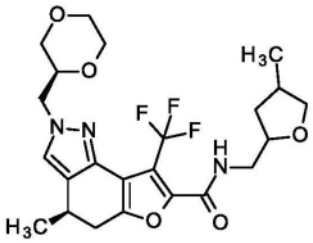
[2512]

311	 2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.914 (0.63), 0.937 (6.72), 0.955 (16.00), 0.973 (6.90), 1.123 (0.49), 1.133 (0.58), 1.154 (1.48), 1.163 (1.59), 1.185 (1.83), 1.192 (1.66), 1.215 (0.81), 1.224 (0.72), 1.457 (2.10), 1.484 (1.70), 1.508 (0.80), 1.538 (0.89), 1.541 (0.85), 1.550 (0.74), 1.554 (0.83), 1.558 (1.28), 1.566 (1.19), 1.574 (0.99), 1.583 (0.80), 1.588 (1.11), 1.604 (0.71), 1.689 (0.69), 1.708 (0.83), 1.717 (1.09), 1.729 (1.95), 1.734 (2.09), 1.757 (3.15), 1.762 (3.03), 1.772 (1.22), 1.787 (2.54), 1.792 (2.56), 1.808 (2.49), 1.826 (2.43), 1.844 (1.60), 1.859 (1.32), 1.864 (0.77), 1.869 (0.94), 1.876 (1.05), 1.881 (0.94), 1.888 (1.25), 1.898 (0.80), 1.902 (0.92), 1.905 (0.93), 1.909 (0.87), 1.919 (0.69), 1.926 (0.65), 1.940 (0.41), 2.231 (1.89), 2.249 (6.31), 2.266 (6.22), 2.284 (1.75), 2.337 (0.67), 2.518 (7.15), 2.523 (4.76), 2.678 (0.73), 2.796 (2.41), 2.825 (2.37), 2.832 (2.28), 2.857 (4.68), 2.874 (3.71), 2.917 (3.97), 2.919 (3.94), 2.935 (5.65), 2.942 (1.93), 2.954 (1.36), 2.960 (1.29), 3.252 (3.84), 3.267 (7.41), 3.282 (4.34), 3.596 (0.90), 3.612 (1.83), 3.615 (2.01), 3.633 (2.38), 3.650 (1.37), 3.739 (1.21), 3.754 (2.12), 3.756 (2.19), 3.759 (1.53), 3.772 (2.06), 3.775 (1.85), 3.776 (1.59), 3.792 (1.25), 3.921 (5.52), 3.939 (5.69), 3.949 (3.19), 3.965 (1.88), 3.980 (0.46), 7.436 (0.48), 7.523 (7.83), 8.682 (1.24), 8.696 (2.61), 8.711 (1.22). LC-MS (方法 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M-H]^-$	中间体 99 GP H 条件 C 1.4 mg, 14 %产率, 95%纯度

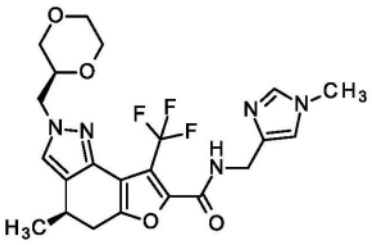
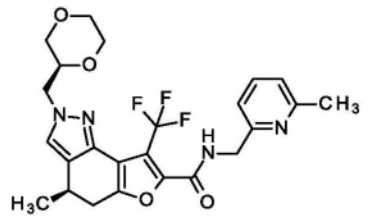
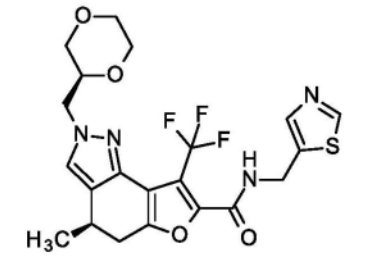
[2513]

312	 N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.914 (0.41), 0.938 (4.08), 0.956 (9.64), 0.973 (4.17), 1.163 (0.99), 1.185 (1.12), 1.224 (0.49), 1.457 (1.33), 1.495 (4.36), 1.735 (1.32), 1.758 (1.84), 1.788 (0.89), 2.232 (1.17), 2.249 (3.87), 2.267 (3.69), 2.285 (1.09), 2.327 (4.41), 2.331 (3.13), 2.336 (1.40), 2.518 (16.00), 2.523 (10.47), 2.540 (3.30), 2.673 (3.04), 2.678 (1.37), 2.797 (1.49), 2.826 (1.46), 2.834 (1.38), 2.858 (2.88), 2.876 (2.21), 2.924 (2.42), 2.940 (3.44), 2.959 (0.82), 2.964 (0.80), 3.195 (1.56), 3.219 (2.64), 3.224 (2.06), 3.234 (1.93), 3.249 (3.35), 3.262 (2.04), 3.278 (1.98), 3.423 (1.08), 3.429 (1.15), 3.450 (1.61), 3.456 (1.65), 3.477 (1.32), 3.483 (1.31), 3.524 (1.08), 3.530 (1.23), 3.552 (1.42), 3.559 (1.47), 3.579 (0.66), 3.585 (1.03), 3.620 (1.79), 3.643 (1.76), 3.693 (1.46), 3.700 (1.21), 3.723 (2.49), 3.752 (1.09), 3.923 (3.27), 3.941 (3.22), 7.526 (4.95), 8.719 (0.74), 8.734 (1.56), 8.749 (0.79). LC-MS (方法 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIneg): m/z = 495 $[M-H]^-$	中间体 99 GP H 条件 C 2.2 mg, 21 %产率, 95%纯度

[2514]

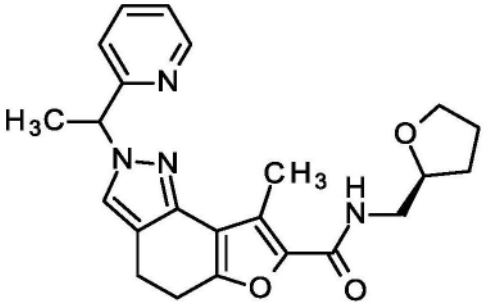
313	 2,5-无水-1,3,4-三脱氧-1-{[(4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-羰基]氨基}-4-甲基戊糖醇(顺式/反式异构体的混合物)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.99 (d, 3H), 1.16 (dt, 1H), 1.28 (d, 3H), 2.12 (dt, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.98 (dq, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.67-8.76 (m, 1H), 1H 在 DMSO 下. LC-MS (方法 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	中间体 79 GP G 条件 A 47 mg, 40 %产率, 96%纯度

[2515]

314	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 3H), 2.59 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.27 (dd, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.93 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	中间体 79 GP G 条件 A 17 mg, 27 %产率, 97%纯度
315	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.29 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 9.28 (t, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	中间体 79 GP G 条件 A 31 mg, 47 %产率, 95%纯度
316	 (4R 或 4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-N-[(1,3-噻唑-5-基)甲基]-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.18 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.40 (t, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	中间体 79 GP G 条件 A 40 mg, 61 %产率, 97%纯度

[2516] 实施例317：

[2517] 8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-2-[(1±)-1-(吡啶-2-基)乙基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2518] 

[2519] 根据GP C(条件A),在氮气气氛下,将8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-

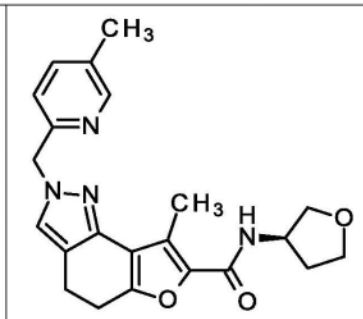
4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(30.0mg,99.6μmol,中间体43)以及(1±)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇(14.7mg,119μmol;CAS-RN:[18728-61-5])溶于甲苯(1mL)中。加入三正丁基膦(40μl,160μmol;CAS-RN:[998-40-3])和TMAD(27.4mg,159μmol;CAS-RN:[10465-78-8])并在室温下继续搅拌过夜。用水稀释反应,真空浓缩。残余物用2ml乙腈稀释,并通过制备型HPLC(方法A,梯度C)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到20.4mg(49%产率,98%纯度)题述化合物。

[2520] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.52-1.62(m,1H),1.84-1.92(m,3H),1.82(d,3H),2.45(s,3H),2.84-2.92(m,4H),3.18-3.27(m,2H),3.56-3.67(m,1H),3.76(td,1H),3.94(quin,1H),5.61(q,1H),7.09(d,1H),7.29(ddd,1H),7.68(s,1H),7.76(td,1H),7.98(t,1H),8.49-8.57(m,1H)。

[2521] LC-MS(方法1):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=407[M+H]$^+$

[2522] 类似于实施例317所述的步骤,由相应的中间体制备以下实施例。

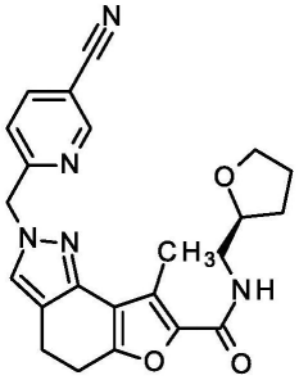
[2523]

318	 8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-N-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.87-1.97 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 4H), 3.53 (dd, 1H), 3.69 (td, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H). LC-MS (方法 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 391 [M-H]$^-$	中间体 92 和 CAS-RN:[22940-71-2] 19.6 mg (26%产率, 91%纯度)

[2524] 实施例319:

[2525] 2-[(5-氰基吡啶-2-基)甲基]-8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2526]



[2527] 在氮气下,将8-甲基-N-{[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}-4,5-二氢-1H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺(中间体43,1.00eq,100mg,332μmol)、6-溴甲基-烟腈(CAS号[158626-15-4],1.5eq,98.1mg,498μmol)、DMAP(CAS号[1122-58-3],0.025eq,1.01mg,8.30μmol)和碳酸钾(CAS号[584-08-7],15eq,688mg,4.98mmol)加入到乙酸乙酯(5ml)中,并于70℃下搅拌18h。冷却至rt后,将6-氯甲基-烟腈(CAS号[83640-36-2],1.5eq,76.0mg,498μ

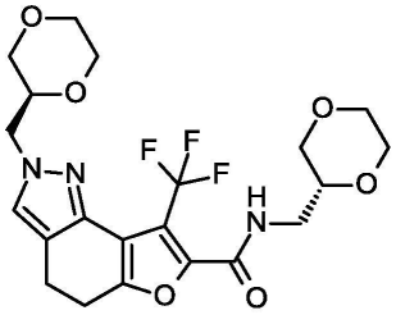
mol)加入到反应混合物中,并在70℃下搅拌3h。过滤反应混合物,加入额外的碳酸钾(CAS号[584-08-7],15.0eq,688mg,4.98mmol),并在70℃下搅拌18h。冷却至rt后,将碳酸铯(CAS号[534-17-8],5.00eq,541mg,1.66mmol)加入反应混合物中,并在70℃下搅拌18h。冷却至rt后,过滤反应混合物,通过制备型HPLC(方法A,条件C)及随后的柱色谱法(SiO_2,己烷/EtOAc)纯化,以得到题述化合物(21.0mg,13%产率)。

[2528] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:0.698(0.75),0.771(0.65),0.851(0.72),0.868(0.94),0.887(0.73),0.906(1.21),0.924(0.63),1.162(2.03),1.232(2.59),1.256(1.73),1.296(1.06),1.332(0.88),1.348(0.65),1.548(0.58),1.565(0.76),1.581(0.66),1.609(0.45),1.779(0.70),1.795(1.22),1.812(1.38),1.830(1.32),1.841(0.82),1.858(0.91),1.875(0.60),2.074(1.80),2.428(16.00),2.518(15.89),2.523(10.87),2.901(8.84),2.908(3.38),3.210(1.04),3.215(1.09),3.226(1.99),3.230(1.95),3.241(1.12),3.245(1.21),3.582(0.43),3.601(0.89),3.618(1.26),3.636(0.68),3.731(0.59),3.749(1.11),3.766(0.96),3.783(0.64),3.926(0.98),3.942(1.47),3.957(0.91),5.513(5.98),7.195(1.92),7.214(2.05),7.674(5.03),7.976(0.67),7.991(1.47),8.006(0.70),8.089(1.92),8.276(2.08),8.282(2.16),8.297(2.00),8.302(1.90),8.998(2.16),9.000(2.28),9.003(2.23),9.006(1.96)。

[2529] LC-MS(方法1):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$

[2530] 实施例320:

[2531] N-{[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2532] 

[2533] 在氩气下,将2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体69,1.00eq.,10.1g,27.1mmol)溶于四氢呋喃(110mL)中,加入HATU(1.15eq.,11.8g,31.2mmol)和DIPEA(3.0eq.,14.1mL,81mmol),并将所得混合物在室温下搅拌数分钟。向该混合物中加入(R)-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲胺盐酸盐(1.1eq.,4.58g,29.8mmol),混合物在室温下搅拌16h。用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并分离相应的层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,所得有机相用滤纸过滤,减压浓缩。发生沉淀,通过抽吸收集所得白色固体并用乙酸乙酯洗涤,以在旋转蒸发器中于50℃下真空干燥后得到所需产物(9.7g,76%产率)。

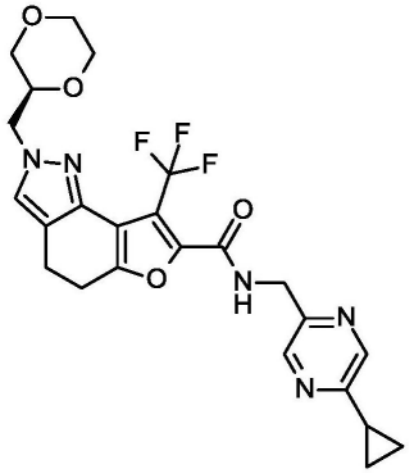
[2534] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:2.83-2.89(m,2H),2.92-2.98(m,2H),3.19-3.31(m,4H),3.40-3.49(m,2H),3.50-3.59(m,2H),3.60-3.68(m,3H),3.69-3.77(m,4H),3.79-3.83(m,1H),4.05-4.15(m,2H),7.52(s,1H),8.75(t,1H)

[2535] LC-MS(方法1):R_t=0.92min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$

[2536] $[\alpha]_D^{20}$=-11.07°(c=1,DMSO)

[2537] 实施例321:

[2538] N-[(5-环丙基吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2539] 

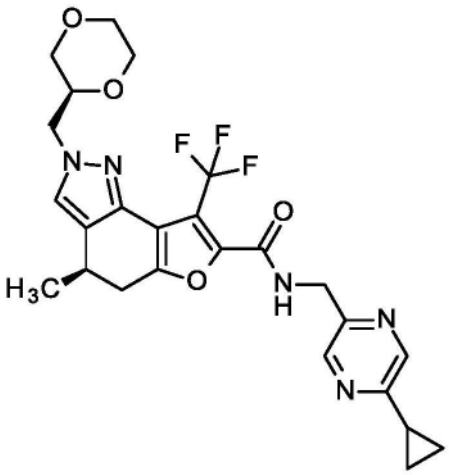
[2540] 在氩气下,将2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体69,1.00eq,60mg,0.16mmol)溶于四氢呋喃(2.1mL)中,加入HATU(1.5eq.,92mg,0.24mmol)和DIPEA(3.0eq.,84μL,0.48mmol),并将所得混合物在室温下搅拌几分钟。向该混合物中加入(5-环丙基吡嗪-2-基)甲胺(2.0eq.,48mg,0.32mmol),并在室温下再搅拌18h。用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并分离相应的层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,所得有机相用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。残余物用3ml DMSO稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到24.7mg(29%产率,95%纯度)题述化合物。

[2541] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.90-0.94(m,2H)1.00-1.05(m,2H)2.16-2.22(m,1H)2.85-2.89(m,2H)2.94-2.98(m,2H)3.24-3.29(m,1H)3.41-3.47(m,1H)3.51-3.56(m,1H)3.61-3.64(m,1H)3.71-3.77(m,2H)3.79-3.86(m,1H)4.05-4.15(m,2H)4.51-4.52(m,2H)7.52(s,1H)8.41-8.42(m,1H)8.56-8.57(m,1H)9.28-9.31(m,1H)

[2542] LC-MS(方法1):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=504$[M+H]^+$

[2543] 实施例322:

[2544] (4R或4S)-N-[(5-环丙基吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基))-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2545] 

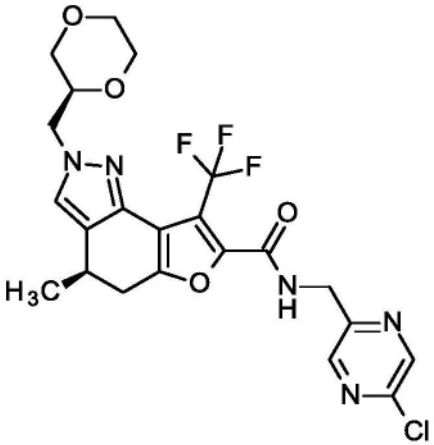
[2546] 在氩气下,将(4R或4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体79,1.00eq,60mg,0.15mmol)溶于四氢呋喃(2.0mL)中,加入HATU(1.5eq.,88mg,0.23mmol)和DIPEA(3.0eq.,81μL,0.47mmol),所得混合物在室温下搅拌几分钟。向该混合物中加入(5-环丙基吡嗪-2-基)甲胺(2.0eq.,46mg,0.31mmol),并在室温下再搅拌18h。用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并分离相应的层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,所得有机相用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。残余物用3ml DMSO稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到15mg(18%产率,95%纯度)题述化合物。

[2547] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.90-0.94(m,2H)1.00-1.05(m,2H)1.28-1.29(m,3H)2.16-2.22(m,1H)2.59-2.66(m,1H)3.01-3.07(m,1H)3.14-3.22(m,1H)3.24-3.30(m,1H)3.40-3.46(m,1H)3.51-3.56(m,1H)3.61-3.64(m,1H)3.72-3.76(m,2H)3.81-3.88(m,1H)4.05-4.15(m,2H)4.51-4.52(m,2H)7.57(s,1H)8.42-8.43(m,1H)8.56-8.57(m,1H)9.28-9.31(m,1H)

[2548] LC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIneg):m/z=516[M-H]$^-$

[2549] 实施例323:

[2550] (4R或4S)-N-[(5-氯吡嗪-2-基)甲基]-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酰胺

[2551] 

[2552] 在氩气下,将(4R或4S)-2-{[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲基}-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-呋喃并[2,3-g]吲唑-7-甲酸(中间体79,1.00eq,60mg,0.15mmol)溶

于四氢呋喃(2.0mL)中,加入HATU(1.5eq.,88mg,0.23mmol)和DIPEA(3.0eq.,81μL,0.47mmol),所得混合物在室温下搅拌几分钟。向该混合物中加入(5-氯吡嗪-2-基)甲胺(2.0eq.,45mg,0.31mmol),并在室温下再搅拌18h。用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并分离相应的层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,所得有机相用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。残余物用4ml DMSO稀释,通过制备型HPLC(方法A,梯度D)纯化。合并产物级分并真空浓缩,以得到38.8mg(49%产率,95%纯度)题述化合物。

[2553] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.28-1.30(m,3H)2.59-2.66(m,1H)3.01-3.07(m,1H)3.14-3.22(m,1H)3.24-3.30(m,1H)3.41-3.46(m,1H)3.52-3.57(m,1H)3.61-3.64(m,1H)3.72-3.76(m,2H)3.81-3.88(m,1H)4.06-4.15(m,2H)4.58-4.60(m,2H)7.56-7.57(m,1H)8.50-8.51(m,1H)8.76-8.77(m,1H)9.35-9.38(m,1H)

[2554] LC-MS(方法1):R_t=1.13min;MS(ESIneg):m/z=510[M-H]$^-$

[2555] 实验部分-生物测定

[2556] 可以在以下测定中证明本发明化合物的体外活性:

[2557] 用于鉴定细胞GPR84拮抗剂的cAMP **HTRF®**测定

[2558] 通过使用基于均相时间分辨荧光**(HTRF®)**的测定(#62AM5PEJ,Cisbio,Condolet,France),可以检测到对Gi偶联的GPR84受体的抑制。使用稳定表达人GPR84受体的CHO-K1细胞(购自DiscoveRx,现为Eurofins),并用弗司可林(Forskolin)(F6886,Sigma,Germany)处理,以刺激膜腺苷酸环化酶,从而刺激非特异性cAMP的形成。通过天然或小分子激动剂(如6-n-辛基氨基尿嘧啶,内部)激活Gi偶联的GPR84导致抑制细胞cAMP的形成,细胞cAMP可通过该受体的拮抗剂被再次释放。在此HTRF试验中,细胞cAMP水平的检测和定量是通过荧光cAMP示踪剂(cAMP-d2)与Eu-穴状化合物标记的抗cAMP抗体之间的相互作用实现的。在337nm处激发后,这种配对允许在配偶体之间产生荧光共振能量转移(FRET),并在665nm和620nm产生FRET诱导的发射,后者代表Eu-穴状化合物标记的抗cAMP抗体的背景信号。在不存在任何细胞cAMP(示踪剂与抗体的结合不存在竞争)的情况下获得最大信号。考虑到GPR84的Gi偶联特性和检测系统的竞争性,由于cAMP水平降低,激动剂处理应导致HTRF信号增加。在存在弗司可林、激动剂和化合物的情况下,任何信号减弱都表明拮抗剂介导的对GPR84信号转导的消除。

[2559] 对于该测定,将表达hGPR84的CHO-K1细胞的冷冻的等分试样(由acCELLerate,Hamburg,Germany制备)解冻,并在含有cAMP-d2(稀释度1:20,随试剂盒#62AM5PEJ,Cisbio,Condolet,France提供)的测定培养基(Ham的F12 Nutrient Mix,Thermo Fisher Scientific,Waltham,USA;5%胎牛血清,Biomol,Hamburg,Germany)中制备细胞悬浮液(1.67E+06cells/mL)。在37℃下恢复细胞20分钟后,将3μL/孔的包含cAMP-d2细胞悬浮液添加到预先分配的测定板(Greiner Bio-One,Kremsmuenster,Austria)中,该测定板含有50nl/孔的溶于100%DMSO中的测试化合物或作为对照的100%DMSO。这之后是在室温下的30分钟的孵育步骤。通过添加2μL/孔测定培养基开始刺激时间,该培养基含有2.5xEC_{80}激动剂6-OAU和2.5xEC_{90}弗司可林(阴性对照:溶于测定培养基中的2.5xEC_{90}弗司可林),并在室温下持续30分钟。通过加入含有cAMP Eu-穴状化合物抗体(稀释度1:20)的3μL/孔裂解缓冲液终止反应(均随试剂盒#62AM5PEJ,Cisbio,Condolet,France提供)。为了能够进行完全裂

解,将板在室温下孵育60分钟,然后在HTRF读取器(例如,PHERAstar(BMG Labtech,Ortenberg,Germany))中进行测量。

[2560] 根据665nm(FRET)和620nm(Eu-穴状化合物的背景信号)的荧光发射,计算了比值(665nm的发射除以620nm的发射x 10000),并对数据进行了归一化(未使用测试化合物的反应,只有100%DMSO=0%抑制;除激动剂以外的所有其他测定组分=100%抑制)。对于在同一微量滴定板上进行的剂量反应测试,以11个不同浓度测试化合物,范围为20μM至0.07nM(20μM、5.7μM、1.6μM、0.47μM、0.13μM、38nM、11nM、3.1nM、0.89nM、0.25和0.07nM;在测定前在100倍浓度储备溶液的水平处,通过系列1:3.5稀释度在100%DMSO中制备的稀释系列,每个浓度两个重复值。IC_{50}值是采用市售软件包(Genedata Screener,Basel,Switzerland)通过4参数拟合计算。

[2561] 在选定的生物测定中对实施例进行了一次或多次测试。当测试一次以上时,数据以平均值或中位值的形式报告,其中

[2562] • 平均值,也称为算术平均值,表示获得的值的总和除以测试次数的数值,和

[2563] • 当按升序或降序排列时,中位值表示值组的中间数。如果数据集中的值的数量是奇数,则中位值是中间值。如果数据集中的数值是偶数,则中位值是两个中间值的算术平均值。

[2564] 将实施例合成一次或多次。当合成一次以上时,来自生物测定的数据表示使用从一个或多个合成批次的测试获得的数据集计算的平均值或中位值。

[2565] 表6:GPR84 cAMP HTRF®测定中的效价,效价以IC_{50}[μM]给出。

[2566]

实施例	GPR84 IC_{50} [μM]	实施例	GPR84 IC_{50} [μM]
1	1.00	31	>20
2	0.078	32	0.15
3	0.24	33-1	1.89
3-1	1.16	33-2	2.89
3-2	0.11	34	0.28
4	1.62	35	0.47
5	1.41	35-1	0.18
6	0.80	35-2	0.77
7	0.15	36	1.72
8	0.21	37	9.50
9	0.19	38	0.70
10	>20	38-1	1.42
11	>20	38-2	3.52

[2567]

12	2.76	39	0.96
13	1.65	39-1	0.67
14	4.79	39-2	7.05
15	2.00	40	0.67
16	11.2	41	5.42
17	10.1	42	1.53
18	0.097	43	11.1
19-1	0.064	44	0.018
19-2	0.83	45	0.029
20	5.07	46	0.013
21	0.30	47	0.019
22	0.34	48	0.097
23	0.16	49	0.11
24	6.56	50	0.035
25	0.16	50-1	0.11
26	1.19	50-2	0.017
27	17.5	51	0.056
28	4.57	52	0.042
29	0.29	52-1	0.095
30	3.57	52-2	0.016

[2568] 表6(续表)

[2569]

实施例	GPR84 IC_{50} [μM]	实施例	GPR84 IC_{50} [μM]
53	0.032	80	0.057
53-1	0.022	81	0.38
53-2	0.072	82	0.44
54	0.55	83	0.18
55	0.049	84	0.18
55-1	0.34	85	0.26
55-2	0.043	86	0.18
56	0.092	87	0.20
57	0.19	88	0.11
58	0.24	89	0.040
59	0.070	90	0.047
60	0.027	91	0.064
61	0.020	92	0.13
62	0.11	93	0.017

[2570]

63	0.060	94	0.021
64	0.028	95	0.031
65	0.026	96	0.047
66	0.16	97	0.62
66-1	0.063	98	0.47
66-2	0.66	99	0.21
67	1.81	100	0.31
68	0.17	101	1.54
69	0.75	102	0.76
70	0.077	103	0.17
71	0.36	104	0.18
72	0.24	105	0.072
73	0.14	106	0.077
74	0.16	107	0.035
75	0.060	108	0.058
76	0.065	109	0.011
77	0.17	110	0.010
78	0.19	111	0.14
79	0.058	112	0.32

[2571] 表6(续表)

[2572]

实施例	GPR84 IC_{50} [μM]	实施例	GPR84 IC_{50} [μM]
113	0.091	146	0.047
114	0.20	147	0.13
115	0.027	148	0.035
116	0.028	149	0.010
117	0.055	150	0.011
118	0.024	151	0.009
119	0.028	152	0.012
120	0.051	153	0.24
121	0.067	154	0.27
122	0.061	155	0.013
123	0.12	156	0.009
124	0.18	157	0.18
125	0.051	158	1.55
126	0.039	159	1.96
127	0.17	160	2.54

[2573]

128	0.11	161	6.52
129	0.055	162	6.74
130	1.29	163	>20
131	0.035	164	0.98
132	0.020	165	0.11
133	0.94	166	0.11
134	0.043	167	0.060
135	0.026	168	0.010
136	0.025	169	0.013
137	0.045	170	0.030
138	0.043	171	3.69
139	0.080	172	12
140	0.083	173	7.07
141	0.70	174	0.097
142	0.67	175	0.061
143	0.077	176	0.118
144	7.39	177	2.60
145	0.11	178	0.092

[2574] 表6(续表)

[2575]

实施例	GPR84 IC_{50} [μM]	实施例	GPR84 IC_{50} [μM]
179	6.41	216	0.006
180	0.210	217	0.006
181	0.102	218	0.009
182	0.168	219	0.007
183	0.213	220	0.018
184	0.447	221	0.008
185	0.551	222	0.020
186	0.063	222-1	0.012
187	0.040	222-2	0.054
188	0.223	223	0.023
189	0.109	223-1	0.012
190	0.238	223-2	0.051
191	0.008	224	0.018
192	0.006	224-1	0.016
193	0.032	224-2	0.154
194	0.030	226	0.016

[2576]

195	0.029	227	0.024
196	0.182	228	0.038
197	0.098	229	0.089
198	0.094	230	0.881
199	0.079	231	1.39
200	0.111	233	1.12
201	0.080	234	3.47
201-1	0.683	235	1.60
201-2	0.112	236	8.76
202	0.077	237	0.496
203	0.022	238	0.500
210	0.016	239	0.136
211	0.017	240	2.81
212	0.004	242	0.029
213	0.007	243	0.026
214	0.005	244	0.053
215	0.003	245	0.061

[2577] 表6(续表)

[2578]

实施例	GPR84 IC_{50} [μM]	实施例	GPR84 IC_{50} [μM]
246	0.075	273	0.009
247	0.066	274	0.010
248	0.145	275	0.141
249	0.122	276	0.156
250	0.017	277	0.008
251	0.009	278	0.010
252	0.009	279	0.053
253	0.005	280	0.016
254	0.006	281	0.021
254-1	0.010	282	0.010
254-2	0.046	283	0.139
255	0.005	284	0.086
255-1	0.003	285	0.021
255-2	0.016	286	0.011
256	0.014	287	0.010
257	0.025	288	0.101
258	0.005	289	0.801

[2579]

259	0.005	290	0.004
260	0.024	291	0.005
261	0.063	292	0.006
262	0.195	293	0.007
263	0.013	294	0.008
264	0.013	295	0.008
265	0.238	296	0.009
265-1	0.185	297	0.013
265-2	1.21	298	0.009
266	0.607	299	0.024
267	0.057	300	0.322
268	0.038	301	0.723
269	0.027	302	1.51
270	0.192	303	0.006
271	0.026	304	0.013
272	0.042	305	0.016

[2580] 表6(续表)

[2581]

实施例	GPR84 IC_{50}[μM]
306	0.027
307	0.062
308	0.151
309	0.154
310	0.197
311	0.202
312	0.760
313	0.021
314	0.040
315	0.266
316	0.374
317	0.578
318	8.31
319	1.12
320	0.012
321	0.003
322	0.002
323	0.003

[2582] 本发明的化合物对治疗PCOS和相关症状以及疼痛病症的适用性可以在以下动物

模型中证明:

[2583] 体内测定1:PCOS模型中GPR84配体和拮抗剂表征

[2584] 在DHT驱动的大鼠PCOS模型中测量了实施例3-2在体内对POCS治疗的功效。3周龄时,将Han-Wistar大鼠随机分为3个实验组[对照组(n=10)、DHT(n=10)和DHT+实施例3-2(n=10)],并在皮下植入60-d连续-DHT-释放丸剂(80μg/d,Bayer AG,Germany)。选择DHT的剂量以模拟患有PCOS的女性的雄激素过多状态。对照组接受缺乏生物活性DHT分子的相同丸剂。动物接受了标准食物,只是最后一周用高脂肪饮食替代标准食物。从21日龄开始,每两周对大鼠称重一次。本研究在药物给药26天后结束。与未处理的对照相比,实施例3-2处理的动物增重较少。使用GraphPad PRISM软件,采用单因素方差分析,然后采用Bonferroni多重比较检验(与载体对照组相比)来进行统计分析,*p<0.05。

[2585] 表7:GPR84拮抗剂在大鼠DHT-PCOS模型中的功效

[2586]

实施例	mg/kg p.o.: 早晨剂量 s.c.: 晚上剂量	与载体对照相比的相对重量
载体	载体	100 %
DHT-载体	载体	111 %
DHT – 实施例 3-2	p.o.: 60 mg/kg 溶于 PEG400/H_2O 中 s.c.: 60 mg/kg 溶于苯甲酸苄酯/蓖麻油(1:9)中	103 %*(与 DHT-载体组相比为显著的)

[2587] 体内测定2:实施例3-2在CFA疼痛模型中的作用

[2588] 在动态负重(DWB)模型中,在给予完全弗氏佐剂(CFA)(24h)后,在发炎的爪子中测量了实施例3-2在体内对炎性疼痛的功效。使用预防性设置研究了在小鼠CFA炎症模型中重复口服给药(3x)后,实施例3-2的重复预防性治疗对疼痛的作用。在注射CFA前2h和第0天6-8小时后给予GPR84拮抗剂实施例3-2(20或60mg/kg,3x剂量)。在CFA施用后24h时,在DWB测试前2小时给予实施例3-2的第三剂量。使用GraphPad PRISM软件,采用单因素方差分析,然后采用Bonferroni多重比较检验(与载体对照组相比)来进行统计分析,*p<0.05。

[2589] 表8:GPR84拮抗剂在CFA疼痛模型中的作用

[2590]

实施例	mg/kg p.o.	重量分布 (注射爪的重量%) 平均值 +/- SD
载体		43 +/- 20
实施例 3-2	3x 20 mg	60 +/- 21 (与载体组相比为非显著的)
实施例 3-2	3x 60 mg	83 +/- 18 (与载体组相比为显著的)

[2591] 本发明化合物的体内活性可以在以下测定中证明:

[2592] 体内测定3:在肾纤维化(UUO)模型中的作用

[2593] 在肾纤维化模型中评估了实施例的抗纤维化作用。本研究在可从Charles River获得的雄性Sprague Dawley大鼠(年龄:7-8周)上进行。使用持续吸入异氟烷麻醉大鼠,并通过腹部正中切口暴露左侧输尿管。通过使用丝线的两点结扎阻塞输尿管中段。除左侧输

尿管阻塞外,假操作的大鼠(n=6)进行相同步骤。

[2594] 将大鼠随机分为3组(n=12只/组),从UUO后直接开始每日两次给予载体和实施例化合物。术后9天,在终末麻醉下采集血液样本和肾脏。血液样品离心后,分离血清。根据制造商方案,通过Ella自动免疫分析系统评估血清骨桥蛋白水平。肾脏分为两部分。一部分在液氮中速冻,用于RNA分析。另一部分储存在Davidson固定液中,用于制备组织切片。从部分的收获的肾脏中分离总RNA。将肾脏组织匀浆,获得RNA并转录为cDNA。使用TaqMan实时荧光定量PCR分析肾脏组织中炎症和纤维化标志物的肾脏mRNA表达。为了在蛋白质水平上评估纤维化,使用标准程序将石蜡组织切片用α-平滑肌肌动蛋白(αSMA)和天狼星红/快绿胶原染色法染色。

[2595] 通过使用Axio Scan Z1(Zeiss)显微镜和Zen软件的计算机图像分析获得肾脏内的α-平滑肌肌动蛋白(αSMA)阳性和天狼星红(胶原)阳性区域的定量测量值。

[2596] 所有数据均以平均值±S.D.表示。组间差异是通过采用单因素方差分析和Dunnett校正进行多重比较分析。统计学显著性定义为$p<0.05$。

[2597] 体内测定4:对二氧化硅诱导的肺纤维化的作用

[2598] 在治疗性治疗环境中的肺纤维化二氧化硅小鼠模型中评估了实施例的抗纤维化和抗炎作用。

[2599] 成年C57BL/6JR雄性小鼠(18-20g;9周龄)购自(Janvier Labs,Germany)。将小鼠在装有异氟烷(3%v/v)的室中麻醉,并将2.5mg溶于70μl无菌磷酸盐缓冲盐水中的细结晶二氧化硅DQ12在气管内施用。对照动物接受相同体积的磷酸盐缓冲盐水。从二氧化硅滴注后第10天开始,动物在接下来的20天内接受GPR84拮抗剂实施例(p.o.bid)或尼达尼布(nintedanib)的乙磺酸盐(60mg/kg p.o.bid)。二氧化硅滴注后30天,通过腹腔内注射氯胺酮/美托咪定(50mg/kg和0.33mg/kg i.p.)联合皮下注射丁丙诺啡(temgesic)(0.06mg/kg s.c.)麻醉小鼠,并采集EDTA血浆样本用于实施例血浆水平的药代动力学测定和生物标记物的测定。放血后,将导管插入气管并灌洗动物的肺(支气管肺泡灌洗液,BALF)三次,每次用0.5ml冰冷的PBS。然后切除动物的肺,称重并在干冰上速冻,用于生物标记物分析。细胞因子是采用Bio-Plex细胞因子阵列系统(BIORAD)测定,前胶原Iα1是采用ELISA法(R&D系统)测定,羟脯氨酸是采用HPLC(Waters)测定。13,14-二氢-15酮-PGF2α是采用ELISA(Cayman)测量。

[2600] 数据是以每组12只动物的平均值±SEM表示。统计分析是采用未配对的学生t检验进行。认为p值<0.05为显著的。

[2601] 体内测定5:在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中的作用

[2602] 在另一种肺纤维化临床前模型中评估了实施例化合物。该研究是在从德国Charles River获得的雄性C57BL/6N小鼠(到达时为8周龄)上进行的。至少在实验开始前一天,将所有动物随机分为11组(n=7-12/组)。从第7天开始直至第20天(第1-6组)或从第20天开始直至第34天(第7-11组),每天两次(p.o.)向大鼠给予载体、尼达尼布和实施例化合物。

[2603] 在D0,将博来霉素以1mg/kg的剂量经鼻内给予第2-11组的所有动物。在i.n.给药前,使用氯胺酮和赛拉嗪的组合对小鼠进行i.p.麻醉。

[2604] 每天对动物进行两次临床检查。动物在D0、D1称重,从D4开始每天称重,直到D34。

在第21天和第34天,麻醉后,分别从第2-6组和第7-11组对血液取样(除了第1组)。在第21天和第34天,分别从第1-6组和第7-11组对肺取样。通过小心打开胸腔,切下胸骨和肋骨的任一侧并修剪背部,来切除肺。使用精确的分析天平对肺单独称重,并记录重量。将肺放入含有10%缓冲福尔马林的经标记的瓶中,用于进一步的组织病理学评估(Ashcroft/Matsuse评分,胶原I定量)。

[2605] 使用MS Excel处理用于评估体重和肺重量的数据。使用Graphpad Prism软件(版本8.1.1)进行统计分析和图形显示。采用单因素ANOVA或Mann-Whitney检验。采用用于体重变化的混合作用分析。当$p<0.05$时,认为组间差异为统计学上显著的。

[2606] 对于组织病理学评估,将整个肺包埋在石蜡中,并根据Crossman's Trichrome(Gray P.The Microtomist's Formulary and Guide.Published by Robert E.Krieger Publishing Co.)进行染色。肺的组织学变化是采用Ashcroft评分的Matsuse改良(Ashcroft H et al.J Clin Pathol(1988)41:467-70;Matsuse T et al.Eur Respir J(1999)13:71-77)评估。

[2607] 使用抗胶原1A1(COL1A1)抗体进行胶原的免疫组织化学。使用Bloxall pH 9(PT Link modul,DAKO)进行抗原修复。将载玻片与原代兔多克隆抗COL1A1抗体孵育1小时(1:2000),然后使用ImmPRESS检测试剂盒(载体)(Autostainer Link48,DAKO)。使用数字图像分析软件(Calopix软件,TRIBVN,France)评估新生胶原1A1(COL1A1)沉积水平。

[2608] 使用GraphPad Prism软件(版本8.1.1)进行统计分析和图形显示。采用Mann-Whitney检验。当$p<0.05$时,认为组间差异为统计学上显著的。

[2609] 体内测定6:在肾损伤(ZSF1)模型中的作用

[2610] 在肾病模型ZSF1大鼠中评估了实施例化合物的肾脏保护作用。

[2611] 在研究中使用了总共45只雄性肥胖ZSF1大鼠和30只瘦的同窝出生仔畜(Charles River)。14周龄时,将动物分配到5个实验组之一:持续12周未接受药物治疗的瘦对照动物(Ln-ZSF1组);持续12周接受载体治疗的肥胖对照动物(Ln-载体组);持续12周接受载体治疗的肥胖动物(Ob-载体组);持续12周接受溶于饮用水(每天)中的依那普利的肥胖动物(Ob-依那普利组);或持续12周接受实施例化合物的肥胖动物(Ob-GPR84)。

[2612] 在治疗的第0、4、8、12周进行代谢笼研究。采集测量期间的尿液并储存在-80℃下,用于测量肌酐、尿总蛋白、白蛋白和葡萄糖。分析血浆样本中的甘油三酯和胆固醇以及非酯化脂肪酸。

[2613] 肾脏分为两部分。一部分在液氮中速冻,用于RNA分析。另一部分储存在Davidson固定液中,用于制备组织切片。从部分的收获的肾脏中分离总RNA。将肾脏组织匀浆,获得RNA并转录为cDNA。使用TaqMan实时荧光定量PCR分析肾脏组织中炎症和纤维化标志物的肾脏mRNA表达。为了在蛋白质水平上评估纤维化,使用标准程序将石蜡组织切片用α-平滑肌肌动蛋白(αSMA)和天狼星红/快绿胶原染色法染色。

[2614] 通过使用Axio Scan Z1(Zeiss)显微镜和Zen软件的计算机图像分析获得肾脏内的α-平滑肌肌动蛋白(αSMA)阳性和天狼星红(胶原)阳性区域的定量测量值。

[2615] 体内测定7:HFD-PCOS模型中的GPR84配体和拮抗剂表征

[2616] 在采用高脂肪饮食的DHT驱动的大鼠PCOS模型中测量了实施例化合物在体内对POCS治疗的功效。15周龄时,将Han-Wistar大鼠随机分为实验组[DHT(n=10),并植入DHT+

实施例化合物(n＝10)和60-d连续-DHT-释放丸剂(80μg/d,Bayer AG,Germany)。选择DHT的剂量以模拟患有PCOS的女性的雄激素过多状态。对照组接受缺乏生物活性DHT分子的相同丸剂。动物接受高脂肪饮食(RD12492)。每两周对大鼠称重一次。该研究在药物给药28天后结束。与未处理的对照组相比,分析了代谢、纤维化和炎症特征,包括胰岛素水平和脂联素/瘦素比。血浆胰岛素、脂联素和瘦素采用MSD(中尺度)测量。使用GraphPad PRISM软件,采用未配对t检验和Grubbs检验进行统计分析,以识别异常值,*p<0.05。

[2617] 体内测定8:在48小时CFA疼痛模型中的作用

[2618] 在给予完全弗氏佐剂(CFA,50μl)后,在发炎的爪子中测量实施例化合物在体内对炎性疼痛的功效,48小时后进行von Frey测量。使用预防性设置研究了在大鼠(Han Wistar雌性,8周)CFA炎症模型中重复给药后,用实施例化合物进行的重复预防性治疗对疼痛的作用。在第0天注射CFA前2h首次施用时给予GPR84拮抗剂实施例化合物。在CFA施用后48h时,在von Frey测试前2h给予实施例化合物(5次重复测量)。使用GraphPad PRISM软件,采用未配对t检验和Grubbs检验进行统计分析,以识别异常值,*p<0.05。

[2619] 体内测定9:在奥沙利铂诱导的疼痛模型中的作用

[2620] 在大鼠奥沙利铂诱导的6周神经性疼痛模型中测量实施例化合物在体内对化疗(奥沙利铂;OPNP)诱导的疼痛的疗效。

[2621] 采用约9周龄的Sprague Dawley雄性大鼠进行实验。将大鼠随机分为实验组(如n＝10)。通过奥沙利铂施用(2mg/kg)诱导疼痛,每日一次,持续5天。GPR84拮抗剂实施例化合物是在d1的第一次施用使给予。大鼠在开始行为测试前适应环境30min。治疗前,对所有动物进行von Frey测试,用于基线测量。为了评估机械异常性疼痛,通过在右后爪的中心施用von Frey纤维丝(递增的重量;0.4、0.6、1.4、2、4、6、8、15g)来测量缩爪阈值。Von Frey测试在测试物质给药前(基线)并且每周一次、给药后1小时、2小时和4小时进行,直至实验结束。使用GraphPad PRISM软件,采用单因素方差分析,然后采用Dunnett多重比较检验(与载体对照组相比)来进行统计分析,*p<0.05。

[2622] 体内测定10:在链脲菌素(STZ)诱导的神经性疼痛模型中的作用

[2623] 该研究在链脲菌素(STZ)诱导的神经性疼痛模型中评估了实施例化合物逆转糖尿病神经病变的镇痛作用。在研究第0天,通过给予链脲菌素(STZ,60mg/kg),在Sprague Dawley雄性大鼠中诱导糖尿病。通过在研究第3天测量血糖水平确认糖尿病的发展。在研究第10天,测试所有动物对von Frey纤维丝的敏感性,研究中包括显示出缩回力阈值(两个后爪的平均疼痛阈值≤15g)下降的糖尿病动物(>300mg/dL)。从研究第5天(或第10天)直至第25天,使用实施例化合物或载体处理动物。机械疼痛敏感性是使用von Frey检验测试,该检验测量动物的缩回力阈值。使用GraphPad PRISM软件,采用单因素方差分析,然后采用Dunnett多重比较检验(与载体对照组相比)来进行统计分析,*p<0.05。

[2624] 体内测定11:在CDAA-HFD NASH大鼠模型中的作用

[2625] 该研究评估了在雄性CDAA-HFD大鼠中用实施例化合物的8周治疗对NAFLD活性评分(包括纤维化阶段)的影响。约14周龄的雄性Sprague Dawley大鼠接受CDAA-HFD饮食(Gubra,A16092003)4周以进行肝纤维化诱导并持续研究期间。将大鼠随机分为实验组(如n＝12)(载体和实施例化合物)。从研究第28天直至第14周结束,使用实施例化合物或单独的载体处理动物。

[2626] 尸体剖检后,使用Kleiner et al.2005年概述的临床标准,使用苏木精和伊红(H&E)染色的肝样本分别就NAS和纤维化阶段进行评分。总NAS代表脂肪变性、炎症和气球样变的评分总和,范围为0-8。