201713636

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201713636 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105122493 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D317/70 (2006.01)* *C07D405/12 (2006.01)*
C07D407/12 (2006.01) *C07D493/04 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K31/357 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61K31/433 (2006.01)*
A61K31/443 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/16 美國 62/193,391
2016/02/25 美國 62/299,633

(71)申請人：艾伯維公司 (盧森堡) ABBVIE S. A. R. L. (LU)
盧森堡
葛萊伯格有限公司 (比利時) GALAPAGOS NV (BE)
比利時

(72)發明人：歐登巴克 羅伯 J ALTENBACH, ROBERT J. (US)；伯丹 安卓 BOGDAN, ANDREW (US)；可瓦特 馬龍 D COWART, MARLON D. (US)；伊思繆 威廉拉米許 ESMIEU, WILLIAM RAMESH (FR)；費瑟 格高利 A GFESSER, GREGORY A. (US)；葛斯樂 史蒂芬 N GRESZLER, STEPHEN N. (US)；柯尼格 約翰 R KOENIG, JOHN R. (US)；金 飛利浦 R KYM, PHILIP R. (US)；劉波 LIU, BO (CN)；瑪拉古 卡琳 法比安 MALAGU, KARINE FABIENNE (FR)；派托 莎秦 V PATEL, SACHIN V. (US)；史卡尼歐 馬克 J SCANIO, MARC J. (US)；希爾 辛那 B SEARLE, XENIA B. (US)；沃特 艾瑞克 VOIGHT, ERIC (US)；王學慶 WANG, XUEQING (CN)；楊 銘 YEUNG, MING C. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：0 共 603 頁

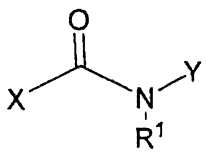
(54)名稱

經取代之三環化合物及其使用方法

SUBSTITUTED TRICYCLICS AND METHOD OF USE

(57)摘要

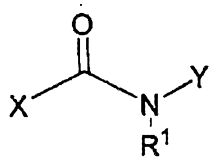
本發明提供式(I)化合物



(I)

其中 X、Y 及 R^1 具有本說明書中所定義之任一者之值，及其醫藥學上可接受之鹽，其等可用作為經 CFTR 介導及調節之疾病及病狀的治療中之藥劑，該等疾病及病狀包括囊腫性纖維化、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、胰臟功能不全、慢性阻塞性肺病及慢性阻塞性呼吸道疾病。本發明亦提供包括一或多種式(I)化合物之醫藥組合物。

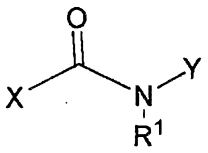
The present invention provides for compounds of formula (I)



(I)

wherein X, Y, and R^1 have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions mediated and modulated by CFTR, including cystic fibrosis, Sjögren's syndrome, pancreatic insufficiency, chronic obstructive lung disease, and chronic obstructive airway disease. Also provided are pharmaceutical compositions comprised of one or more compounds of formula (I).

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

經取代之三環化合物及其使用方法

SUBSTITUTED TRICYCLICS AND METHOD OF USE

相關申請案的交叉引用

本申請案主張2015年7月16日申請之美國臨時申請案第62/193,391號及2016年2月25日申請之美國臨時申請案第62/299,633號之優先權，其兩者出於所有目的均以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於作為囊腫性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)蛋白之調節劑的經取代之三環化合物，其適用於治療由CFTR介導及調節之疾病及病狀。另外，本發明係關於含有本發明化合物之組合物及其製備方法。

【先前技術】

ABC轉運體為調節多種藥理學試劑(例如藥物、異種生物素、陰離子等)之轉運的同源膜轉運體蛋白家族，其結合及使用細胞三磷酸腺苷(ATP)進行其特異性活動。發現此等轉運體中之一些保護惡性癌細胞抵禦化學治療劑，用作多重耐藥性蛋白(如MDR1-P醣蛋白或多重耐藥性蛋白MRP 1)。迄今為止，已鑑別出48種ABC轉運體，該等轉運體基於其序列一致性及功能分成7個家族。

ABC轉運體藉由調節體內之多種重要生理學作用針對有害環境化合物提供保護，且因此代表用於治療與轉運體缺陷相關之疾病、細胞藥物向外轉運及調節ABC轉運體活性可能有益之其他疾病的重要潛在藥物目標。

cAMP/ATP介導之陰離子通道CFTR為ABC轉運體家族中通常與疾病相關的一個成員，其在多種細胞類型中表現，包括吸收性及分泌性上皮細胞，其中其調節通過膜之陰離子通量，以及其他離子通道及蛋白質之活性。CFTR於上皮細胞中之活性對維持全身(包括呼吸道及消化組織)電解質輸送至關重要(Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717)。

編碼CFTR之基因已經鑑別及定序(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080)。CFTR包含編碼由串聯重複跨膜結構域組成之蛋白質的約1480個胺基酸，該等結構域各含有六個跨膜螺旋及核苷酸結合域。跨膜結構域對由具有調節通道活性及細胞運輸的多個磷酸化位點之大型極性調節(R)-結構域連接。

囊腫性纖維化(CF)由此基因中誘導CFTR中之突變的缺陷引起。囊腫性纖維化為最常見的人類致命遺傳性疾病，且影響約0.04%白人個體(Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041)，例如在美國，大約每2,500個嬰兒中有一個受影響，且高達1000萬人攜帶單個缺陷基因複本而無明顯疾病影響；此外，攜帶單個基因複本之個體對霍亂及腹瀉引起之脫水展示提高之抵抗力。此作用可解釋群體內相對高頻之CF基因。

相比而言，具有兩個CF關聯基因之複本的個體罹患虛弱及致命CF作用，包括慢性肺感染。

在囊腫性纖維化患者中，內源性呼吸道上皮CFTR突變不能賦予氯化物及碳酸氫鹽在肺及其他組織中之上皮細胞中的滲透率，因此導

致頂端陰離子分泌降低且破壞離子及流體輸送。此陰離子輸送減少引起肺中之黏液及病原體聚集增加，引起微生物感染，最終導致CF患者死亡。

除呼吸道疾病外，CF患者亦遭遇胃腸問題及胰臟功能不全，其若未經治療則會導致死亡。此外，患有囊腫性纖維化之雌性個體遭遇生育能力降低，而患有囊腫性纖維化之男性則不育。

經由對CF染色體之CFTR基因進行序列分析已鑑別出導致疾病之多種突變(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080)。ΔF508-CFTR為最常見CF突變(存在於約90% CF患者中的至少一個對偶基因中)且在大約70%囊腫性纖維化病例中出現，其含有苯丙胺酸508之單個胺基酸缺失。此缺失防止新生蛋白質正確摺疊，該蛋白質又無法離開內質網(ER)及運輸至質膜，且接著迅速降解。因此，膜中存在之通道數遠低於表現野生型CFTR之細胞。除削弱運輸外，突變亦導致有缺陷之通道閘控。實際上，即使藉由低溫(27℃)救援允許ΔF508-CFTR到達其用作cAMP活化氯離子通道之細胞質膜，但其活性相較於WT-CFTR顯著降低(Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (δF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl− Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347-12350)。

亦已鑑別出改變通道調節或通道電導率的具有較低發生率之其他突變。在通道調節突變之情形中，突變蛋白恰當地運輸且定位至質膜，但不能活化或不能用作氯離子通道(例如位於核苷酸結合域內之誤義突變)，此等突變之實例為G551D、G178R及G1349D。影響氯離子傳導率之突變使CFTR蛋白質正確運輸至細胞膜但產生降低之氯離

子流(例如位於跨膜結構域內之誤義突變)，此等突變之實例為R117H及R334W。

除囊腫性纖維化外，CFTR活性調節可能對並非直接由CFTR中之突變引起的其他疾病有益，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)。

COPD特徵在於進行性及不可逆氣流限制，此係由於黏液分泌過多、細支氣管炎及肺氣腫。COPD中常見之黏液分泌過多及黏液纖毛清除異常的潛在治療可由使用突變或野生型CFTR之活化劑組成。特定言之，通過CFTR提高陰離子分泌可促進流體輸送至呼吸道表面液體中，使黏液與水化合且使纖周流體黏度最佳。所得提高之黏液纖毛清除率將幫助減輕與COPD相關之症狀。

乾眼病特徵在於眼淚產生減少，及淚膜脂質、蛋白質及黏蛋白分佈異常。許多因素可引起乾眼病，其中一些包括老化、關節炎、Lasik眼部手術、化學/熱灼傷、藥劑、過敏及諸如囊腫性纖維化及休格連氏症候群的疾病。經CFTR提高陰離子分泌可促進流體自角膜內皮細胞及眼睛周圍的分泌腺輸送，且最終改善角膜水合作用，因此幫助減輕乾眼病相關症狀。休格連氏症候群為一種自體免疫疾病，其中免疫系統損害全身產生水分的腺體，包括眼睛、口、皮膚、呼吸道組織、肝臟、陰道及腸道。確定症狀包括乾眼、口及陰道，以及肺病。休格連氏症候群亦與類風濕性關節炎、全身性狼瘡、全身性硬化症及多肌炎/皮肌炎有關。咸信疾病起因在於有缺陷之蛋白質運輸，其治療選擇有限。因此，調節CFTR活性可幫助不同器官水合且幫助提高相關症狀。

除CF外，已顯示ΔF508-CFTR誘導之有缺陷之蛋白質運輸為多種其他疾病之潛在基礎，詳言之內質網(ER)之有缺陷功能可阻止CFTR蛋白離開細胞及/或降解摺疊異常蛋白質的疾病(Morello, J.-P.,

Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3 ; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1 ; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1)。

多種遺傳性疾病與等效於CF中CFTR觀察到之缺陷的有缺陷ER加工相關，諸如1型糖基化病CDG；遺傳性肺氣腫(α-1-抗胰蛋白酶(PiZ變體))；先天性甲狀腺高能症；成骨不全(I型、II型或IV型原膠原)；遺傳性纖維蛋白原血症(血纖維蛋白原)；ACT缺乏(α-1-抗凝乳蛋白酶)；尿崩症(DI)；神經生理性DI (升壓素激素N2-受體)；腎原性DI (水通道蛋白II)；進行性神經元性肌萎縮症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome) (周邊髓鞘蛋白22)；佩梅氏病(Perlizaeus-Merzbacher disease)；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (APP及早老素)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化、進行性核上麻痺、皮克氏病(Pick's disease)；若干聚麩醯胺酸神經病症，諸如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、I型脊髓小腦失調、脊髓延髓肌肉萎縮、齒狀紅核蒼白球肌萎縮症及肌強直性營養不良；以及海綿狀腦病，諸如遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease) (朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病(Fabry disease) (溶酶體α-半乳糖A)、施特勞斯症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群。

除上調CFTR活性外，CFTR調節劑降低陰離子分泌可能對治療分泌性腹瀉有益，其中上皮細胞水輸送由於促泌素活化之氯離子輸送而

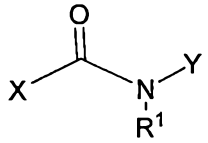
顯著增加。機制涉及cAMP提高及CFTR刺激。

不管何種原因，所有腹瀉均可見過度氯離子輸送，且導致脫水、酸中毒、生長減弱及死亡。急性及慢性腹瀉在全世界仍為嚴重醫學問題，且為導致五歲以下兒童死亡之營養不良的重要因素(每年5,000,000例死亡)。此外，在慢性發炎性腸病(IBD)及/或後天免疫缺乏症候群(AIDS)患者中，腹瀉為危險病狀。

因此，需要能夠調節CFTR之新穎化合物。特定言之，本發明揭示可用作治療囊腫性纖維化之CFTR調節劑之化合物。本發明亦提供製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊腫性纖維化之方法。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物

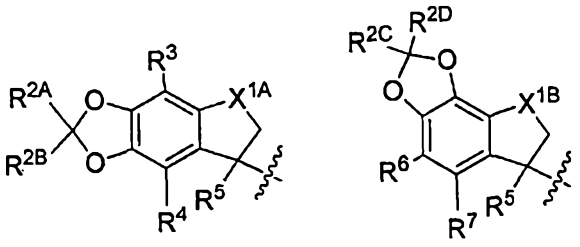


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1為H或C_1-C_3烷基；

X為式(a)或式(b)



(a) 或 (b)

其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}各獨立地為氫或鹵素；

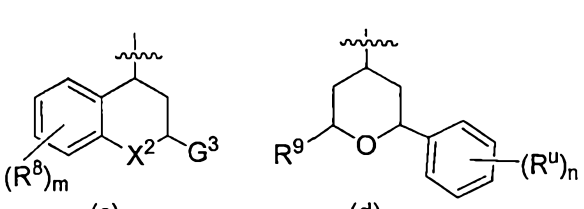
R^3、R^4、R^6及R^7各獨立地為氫、C_1-C_3烷基或鹵素；

R^5在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基或C_1-C_3鹵烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

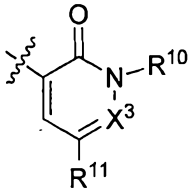
X^{1B}為O或CH_2；

Y為-G^1，或Y為式(c)、(d)、(e)、(f)或(g)；

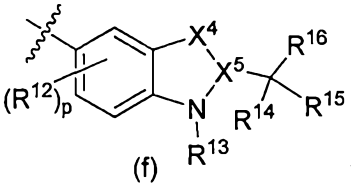


(c)

(d)

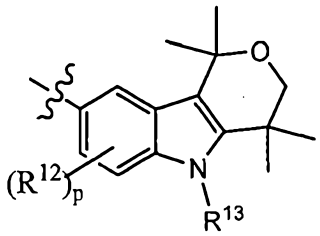


(e)



(f)

或



(g)

其中

G^1為苯基或單環雜芳基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代；其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、G^2、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、-C(O)-G^A、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B；其中

R^A在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^B在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1或2個-OH取代的C_1-C_6烷基；

G^A為C_3-C_6環烷基或4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^2為苯基、雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

X^3為N或CH；

X^4-X^5為N=C、C(R^{4x})=C或C(R^{4x})$_2$-C(R^{5x})，其中R^{4x}及R^{5x}在每次出現時各獨立地為氫、鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

R^8基團為苯并環上視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

m為0、1、2、3或4；

G^3為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^g、-(C_1-C_3伸烷基)-G^B、苯基、環烷基、4至6員單環雜環或單環雜芳基；其中該苯基、該環烷基、該4至6員單環雜環及該單環雜芳基各視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；

G^B為苯基、環烷基、4至6員單環雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；

R^9為C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基或苯基；其中該C_3-C_6環烷基及該苯基各視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

n為0、1、2或3；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：鹵素、OH、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基；或R^{10}為苯基、C_3-C_6環烷基或單環雜芳基，其中該苯基、C_3-C_6環烷基及單環雜芳基各視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代；

R^{11}為鹵素、C_1-C_3烷基或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基、4至6員單環雜環、單環雜芳基或苯基；各G^4視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代；

R^{12}為苯并環之視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

p為0、1、2或3；

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、$-OR^{13a}$、-O-苯甲基、$-N(R^{13a})_2$、$-N(R^{13a})S(O)_2R^{13b}$及$-N(R^{13a})C(O)R^{13b}$，其中R^{13a}在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基，且R^{13b}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基，或

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基或含有一個選自由氧及氮組成之群的雜原子的4至6員單環雜環；其中該C_3-C_6環烷基及該4至6員單環雜環各視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{16}為-OH或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、$-OR^j$、-O-苯甲基、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$及$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^q為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、$-OR^x$、$-OC(O)R^y$、$-OC(O)N(R^x)_2$、$-SR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、$-C(O)R^x$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、$-C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)_2$、$-N(R^x)C(O)R^y$、$-N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)C(O)O(R^y)$、$-N(R^x)C(O)N(R^x)_2$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、$-OR^x$、$-OC(O)R^y$、$-OC(O)N(R^x)_2$、$-SR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、-

$C(O)R^x$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、$-C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)_2$、$-N(R^x)C(O)R^y$、$-N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)C(O)O(R^y)$、$-N(R^x)C(O)N(R^x)_2$及G^{2A}；

R^x在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

R^y在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

G^{2A}在每次出現時獨立地為苯基或C_3-C_6環烷基；其中之每一者視情況經1、2或3個R^z基團取代；

R^s在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、$-OR^j$、$-OR^h$、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、-C(O)O(苯甲基)、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^m)(R^n)$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$、G^{3A}、$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、$-OR^j$、-O-苯甲基、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$、$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$及G^{3A}；

G^{3A}在每次出現時獨立地為苯基或4至6員單環雜環；各G^{3A}視情況經1、2、3或4個R^c基團取代；

R^g為氫或苯甲基，或R^g為經1或2個$-OR^j$取代之C_2-C_6烷基；

R^h為苯甲基或R^h為經1或2個$-OR^j$取代之C_2-C_6烷基；

R^m為G^{3B}或經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：$-OR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-C(O)N(R^j)_2$及G^{3B}；

R^n為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯甲基或-(C_2-C_6伸烷基)-OR^j；或

R^m及R^n連同其所連接之氮原子形成4-7員單環雜環，其中該4-7員單環雜環視情況經1、2、3或4個獨立選擇的R^c基團取代；

G^{3B}在每次出現時獨立地為苯基、4-7員單環雜環或3-10員環烷基，其中之每一者視情況經1、2、3或4個獨立選擇的R^c基團取代；

R^c、R^u、R^v、R^w及R^z在每次出現時各獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、$-OR^j$、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$、$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、$-OR^j$、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$及$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^j在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；及

R^k在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

本發明之另一態樣係關於包含本發明化合物及醫藥載劑之醫藥組合物。此類組合物可根據本發明之方法投與，通常作為治療或預防與囊腫性纖維化跨膜傳導調節蛋白活性相關之病狀及病症的治療方案之一部分。在一特定態樣中，醫藥組合物可另外包含適於與本發明化合物組合使用之其他治療活性成分。在一更特定態樣中，其他治療活性成分為治療囊腫性纖維化之藥劑。

此外，適用於本文揭示之醫藥組合物及治療方法的本發明化合物在製備及使用時為醫藥學上可接受的。

本發明之另一態樣係關於一種治療或預防哺乳動物之與囊腫性纖維化跨膜傳導調節蛋白活性相關之病狀及病症的方法。更特定言之，該方法適用於治療或預防與囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能不全、慢性阻塞性肺病或慢性阻塞性呼吸道疾病相關之病狀及病症。因此，本發明之化合物及組合物適用作治療或預防囊腫性纖維化跨膜傳導調節蛋白調節之疾病的藥劑。

化合物、包含化合物之組合物、製備化合物之方法及藉由投與化合物治療或預防病狀及病症之方法在本文中進一步描述。

在一特定態樣中，提供本發明化合物用於治療囊腫性纖維化。在一特定態樣中，提供本發明化合物用於治療由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起之囊腫性纖維化。

本發明亦提供包含本發明化合物及用於藥物之適合醫藥載劑的醫藥組合物。在一特定態樣中，醫藥組合物用於治療囊腫性纖維化。

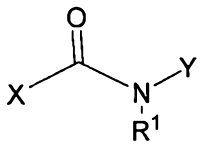
本發明之此等及其他目標描述於以下段落中。此等目標不應視為限制本發明之範疇。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文描述式(I)化合物



(I)

其中R^1、X及Y在上文在發明內容中及在下文在實施方式中定義。此外，亦描述包含此等化合物之組合物及使用此等化合物及組合物治療病狀及病症之方法。

本文中包括之化合物可含有在任何取代基中或在本文中之式中

出現多於一次的一或多個變數。每次出現時變數之定義與其另一次出現時之定義無關。此外，取代基組合僅在此類組合產生穩定化合物時為容許的。穩定化合物為可自反應混合物分離之化合物。

定義

應注意，如本說明書及所欲申請專利範圍中所用，除非上下文明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如提及「一種化合物」包括單一化合物以及一或多種相同或不同化合物，提及「醫藥學上可接受之載劑」意謂單一醫藥學上可接受之載劑以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及其類似物。

如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有所指示之含義：

如本文所用，術語「烯基」意謂含有2至10個碳且含有至少一個碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。術語「C_2-C_6烯基」意謂含有2-6個碳原子之烯基。術語「C_2-C_4烯基」意謂含有2-4個碳原子之烯基。烯基之非限制性實例包括丁-1,3-二烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基及5-己烯基。

如本文所用，術語「C_1-C_3烷氧基」意謂如本文所定義之經由氧原子附接至母分子部分的C_1-C_3烷基。C_1-C_3烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基及2-丙氧基。

如本文所用，術語「烷基」意謂飽和、直鏈或分支鏈烴鏈基。在一些情況下，烷基部分中碳原子數目由字首「C_x-C_y」指示，其中x為取代基中碳原子之最小數目且y為最大數目。因此，例如，「C_1-C_6烷基」意謂含有1至6個碳原子之烷基取代基，且「C_1-C_3烷基」意謂含有1至3個碳原子之烷基取代基。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、

3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基及1,2,2-三甲基丙基。除非另外指示，否則術語「烷基」、「C_1-C_6烷基」、「C_2-C_6烷基」及「C_1-C_3烷基」為未經取代的。

術語「伸烷基(alkylene)」或「伸烷基(alkylenyl)」意謂衍生自例如具有1至10個碳原子或1至6個碳原子(C_1-C_6伸烷基)或1至4個碳原子(C_1-C_4伸烷基)或1至3個碳原子(C_1-C_3伸烷基)或2至6個碳原子(C_2-C_6伸烷基)之直鏈或分支鏈飽和烴鏈的二價基團。C_1-C_6伸烷基之實例包括(但不限於) -CH_2-、-CH_2CH_2-、-$C((CH_3)_2)$-$CH_2CH_2CH_2$-、-$C((CH_3)_2)$-CH_2CH_2、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。

如本文所用，術語「C_2-C_6炔基」意謂含有2至6個碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。C_2-C_6炔基之代表性實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

如本文所用，術語「環烷基」意謂如本文所定義之C_3-C_6環烷基，其中C_3-C_6環烷基可進一步含有1、2、3或4個碳原子之一個或二個伸烷基橋，且各連接環之兩個不相鄰碳原子。此類橋接環系統之實例包括(但不限於)雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.1.1]己基及雙環[3.1.1]庚基。除非另外指示，否則環烷基環系統(包括例示性環)視情況經取代。

如本文所用，術語「C_3-C_6環烷基」意謂環丙基、環丁基、環戊基及環己基，除非另外指明，否則其中之每一者視情況經取代。

如本文所用，術語「3至10員環烷基」意謂含有3-10個碳原子及零個雜原子之烴環基。3-10員環烷基可為單環環烷基、螺環烷基或雙環環烷基。單環環烷基通常為含有三個至八個碳環原子、零個雜原子及零個雙鍵之碳環系統。更通常單環環烷基為如上文所定義之C_3-C_6

環烷基。雙環環烷基為稠合至單環環烷基環之單環環烷基或稠合至苯環之單環環烷基。單環及雙環環烷基可進一步含有一個或二個伸烷基橋，各長度由一、二、三或四個碳原子組成且各橋連接環系統之兩個不相鄰碳原子。雙環系統之非限制性實例包括2,3-二氫-1*H*-茚基、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷、雙環[4.2.1]壬烷、三環[3.3.1.$0^{3,7}$]壬烷(八氫-2,5-甲橋并環戊二烯或降金剛烷)及三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷(金剛烷)。螺環烷基為單環環烷基，其中單環環烷基環之同一碳原子上之兩個取代基連同該碳原子形成C_3-C_6環烷基環。單環、雙環及螺環烷基經由環系統內所含有之任何可取代原子附接至母分子部分。除非另外指示，否則3至10員環烷基(包括例示性環)視情況經取代。

如本文所用，術語「C_4-C_6環烯基」意謂環丁烯基、環戊烯基及環己烯基，除非另外指示，否則其中之每一者視情況經取代。

如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂Cl、Br、I及F。

如本文所用，術語「C_1-C_3鹵烷氧基」意謂如本文所定義之經由氧原子附接至母分子部分的C_1-C_3鹵基烷基。C_1-C_3鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、二氟甲氧基及2-氟乙氧基。

如本文所用，術語「鹵基烷基」意謂如本文所定義之烷基，其中一個、二個、三個、四個、五個或六個氫原子經鹵素置換。術語「C_1-C_6鹵基烷基」意謂如本文所定義之C_1-C_6烷基，其中一個、二個、三個、四個、五個或六個氫原子經鹵素置換。術語「C_1-C_3鹵基烷基」意謂如本文所定義之C_1-C_3烷基，其中一個、二個、三個、四個或五個氫原子經鹵素置換。鹵基烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氯-3-氟戊基、三氟丁基及三氟丙基。

如本文所用，術語「雜環」或「雜環的」意謂單環雜環、雙環

雜環或螺雜環之基團。單環雜環為其中至少一個碳原子經獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子置換之三、四、五、六、七或八員單環碳環。三或四員環不含或含有一個雙鍵及一個選自由O、N及S組成之群的雜原子。五員環不含或含有一個雙鍵及一個、二個或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。五員雜環之實例包括環中含有以下之雜環：1 O；1 S；1 N；2 N；3 N；1 S及1 N；1 S及2 N；1 O及1 N；或1 O及2 N。5員雜環基之非限制性實例包括1,3-二氧戊環基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、咪唑啶基、噁唑啶基、咪唑啉基、異噁唑啶基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡咯啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、噻唑啉基及噻唑啶基。六員環含有零個、一個或二個雙鍵及一個、二個或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。六員雜環之實例包括環中含有以下之雜環：1 O；2 O；1 S；2 S；1 N；2 N；3 N；1 S、1 O及1 N；1 S及1 N；1 S及2 N；1 S及1 O；1 S及2 O；1 O及1 N；及1 O及2 N。6員雜環基之實例包括四氫哌喃基、二氫哌喃基、二氧雜環己烷基、1,4-二噻烷基、六氫嘧啶、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、硫嗎啉基、硫氧雜環己烷基及三噻烷基。七員及八員環含有零個、一個、二個或三個雙鍵及一個、二個或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。單環雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氮丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、氧雜環丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、硫代哌喃基及三噻烷基。

雙環雜環為稠合至苯基之單環雜環，或稠合至C_3-C_6環烷基之單環雜環或稠合至C_4-C_6環烯基之單環雜環或稠合至單環雜環之單環雜環。雙環雜環之代表性實例包括(但不限於)苯并哌喃基、苯并硫哌喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫苯并噻吩基、2,3-二氫-1*H*-吲哚基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基、2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氫哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1(5*H*)-基、六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基及六氫環戊[c]吡咯-3a(1*H*)-基。單環雜環及雙環雜環可進一步含有一個或二個伸烷基橋，各由1、2、3或4個碳原子組成且各連接環系統之兩個不相鄰原子。此類橋接雜環之實例包括(但不限於)氮雜雙環[2.2.1]庚基(包括2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、八氫-2,5-環氧基并環戊二烯、六氫-2*H*-2,5-甲橋環戊并[b]呋喃、六氫-1*H*-1,4-甲橋環戊并[*c*]呋喃、氮雜-金剛烷(1-氮雜三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷)及氧雜-金剛烷(2-氧雜三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷)。如本文所用，術語「螺雜環」意謂如本文所定義之單環雜環，其中單環雜環之同一碳原子上之兩個取代基連同該碳原子形成第二單環雜環或C_3-C_6環烷基環。螺雜環之非限制性實例包括6-氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基及2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷。除非另外指示，否則單環、雙環及螺雜環(包括例示性環)視情況經取代。單環、雙環及螺雜環經由環系統內所含之任何碳原子或任何氮原子連接至母分子部分。雜環中之氮及硫雜原子可視情況經氧化(例如1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)且氮原子可視情況經四級銨化。

如本文所用，術語「4至6員單環雜環」或「4至6員單環雜環的」意謂如上文所定義之4員、5員或6員單環雜環。4至6員單環雜環之實例包括氮雜環丁烷基、二氫哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、四氫哌喃基、六氫硫代哌喃基、哌嗪基、哌啶基、

硫代嗎啉基及嗎啉基。除非另外指示，否則4至6員單環雜環(包括例示性環)視情況經取代。

如本文所用，術語「4至7員單環雜環」或「4至7員單環雜環的」意謂如上文所定義之4員、5員、6員或7員單環雜環。4至7員單環雜環之實例包括氮雜環丁烷基、二氫哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌嗪基、哌啶基、硫代嗎啉基、嗎啉基、六氫硫代哌喃基及1,4-氧氮雜環庚烷基。除非另外指示，否則4至7員單環雜環(包括例示性環)視情況經取代。

如本文所用，術語「單環雜芳基」意謂5或6員單環芳環。五員環含有兩個雙鍵。五員環可含有一個選自由O及S組成之群的雜原子；或一、二、三或四個氮原子及視情況一個氧或一個硫原子。六員環含有三個雙鍵及一、二、三或四個氮原子。單環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基及三嗪基。除非另外指示，否則單環雜芳基(包括例示性環)視情況經取代。單環雜芳基經由環系統內所含之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接於母分子部分。雜芳基環中之氮原子可視情況經氧化及可視情況經四級銨化。

如本文所用，術語「雜原子」意謂氮、氧及硫。

如本文所用，術語「側氧基」意謂=O基團。

術語「放射性標記」意謂其中原子中之至少一者為放射性原子或放射性同位素之本發明化合物，其中放射性原子或同位素自發地發射γ射線或高能粒子，例如υ粒子或β粒子，或正電子。此類放射性原子之實例包括(但不限於) ^{3}H (氚)、^{14}C、^{11}C、^{15}O、^{18}F、^{35}S、^{123}I及^{125}I。

當非氫基團代替部分之任何可取代原子之氫基團時，該部分描述為「經取代」。因此，例如經取代之雜環部分為其中至少一個非氫基團代替雜環上之氫基團的雜環部分。應認識到，若部分上存在多於一個取代，則各非氫基團可相同或不同(除非另有說明)。

若部分描述為「視情況經取代」，則部分可(1)未經取代或(2)經取代。若部分描述為視情況經至多特定數目之非氫基團取代，則該部分可(1)未經取代；或(2)經至多該特定數目之非氫基團或至多該部分上可取代位置之最大數目的非氫取代基(取較小值)取代。因此，例如，若部分描述為視情況經至多3個非氫基團取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基將視情況經僅僅至多與該雜芳基具有可取代位置一樣多之非氫基團取代。舉例而言，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫基團取代。舉例而言，此外，若胺基氮描述為視情況經至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮將視情況經至多2個非氫基團取代，而二級胺基氮將視情況經僅僅至多1個非氫基團取代。

術語「治療(treat/treating/treatment)」係指緩解或緩和疾病及/或其附帶症狀之方法。在某些實施例中，「治療」係指改善至少一個不可由個體辨別之身體參數。在又一實施例中，「治療」係指身體上(例如可辨別症狀之穩定化)、生理上(例如身體參數之穩定化)或兩者調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指減緩疾病或病症之進程。

術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指預防疾病及/或其附帶症狀發作或防止個體患上疾病。如本文所用，「預防」亦包括延遲疾病及/或其附帶症狀之發作及降低個體患上或罹患疾病或病症之風險。

片語「治療有效量」意謂當單獨或與另一治療劑一起投與用於

在特定個體或個體群體中治療時，化合物或其醫藥學上可接受之鹽足以在一定程度上防止罹患或緩解所治療病狀或病症之症狀中之一或多者的量。「治療有效量」可視化合物、疾病及其嚴重程度及待治療之個體之年齡、體重、健康等而變化。舉例而言，在人類或其他哺乳動物中，治療有效量可在實驗室或臨床環境中以實驗方式確定，或對於所治療之特定疾病及個體可為美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)或等效外國機構之準則所要求之量。

術語「個體」在本文中定義以指諸如哺乳動物之動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、母牛、綿羊、山羊、豬、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似動物。在一個實施例中，該個體為人類。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

術語「一或多個」係指一個至四個。在另一實施例中，其係指一至三個。在另一實施例中，其係指一至二個。在其他實施例中，其係指二個。在其他實施例中，其係指一個。

如本文所用，「I類突變」係指干擾蛋白質合成之突變。其導致在mRNA中引入終止轉譯之過早信號(終止密碼子)。截斷CFTR蛋白不穩定且快速降解，因此，淨效應為頂端膜處無蛋白質。特定言之，I類突變係指p.Gly542X (G542X)、W1282X、c.489+1G>T (621+1G>T)或c.579+1G>T (711+1G>T)突變。更特定言之，I類突變係指G542X；或W1282X突變。

如本文所用，「II類突變」係指影響蛋白質成熟之突變。此等導致產生無法正確摺疊及/或輸送至其在頂端膜上之功能位點的CFTR蛋白。特定言之，II類突變係指p.Phe508del (F508del)、p.Ile507del或p.Asn1303Lys (N1303K)突變。更特定言之，II類突變係指F508del或N1303K突變。

如本文所用，「III類突變」係指改變CFTR通道之調節的突變。突變CFTR蛋白恰當輸送且定位至質膜，但不能活化，或其不能用作氯離子通道。特定言之，III類突變係指p.Gly551Asp (G551D)、G551S、R553G、G1349D、S1251N、G178R、S549N突變。更特定言之，III類突變係指G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R或S549N突變。

如本文所用，「IV類突變」係指影響氯離子傳導之突變。CFTR蛋白正確輸送至細胞膜，但產生降低之氯離子流或「閘控缺陷」(多數為位於跨膜結構域內之誤義突變)。特定言之，IV類突變係指p.Arg117His (R117H)、R347P或p.Arg334Trp (R334W)突變。

如本文所用，「V類突變」係指減少頂端膜處正常功能CFTR含量或導致「傳導缺陷」之突變(例如部分異常剪接突變或低效運輸誤義突變)。特定言之，V類突變係指c.1210-12T[5] (5T對偶基因)、c.S3140-26A>G (3272-26A>G)、c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T)突變。

如本文所用，「VI類突變」係指降低存在的或影響其他通道之調節的CFTR之穩定性，導致CFTR蛋白固有不穩定性之突變。實際上，儘管具有功能，但CFTR蛋白在細胞表面處不穩定且由細胞機構快速移除及降解。特定言之，VI類突變係指急救F508del、120del23、N287Y、4326dellTC或4279insA突變。更特定言之，VI類突變係指急救F508del突變。

化合物

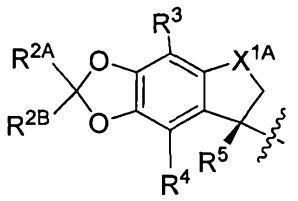
本發明化合物具有如上文所描述之通式(I)。

式(I)化合物中可變基團之特定值如下。適當時此類值可與上文或下文中定義之其他值、定義、申請專利範圍或實施例中之任一者一起使用。

在式(I)之某些實施例中，X為式(a)。

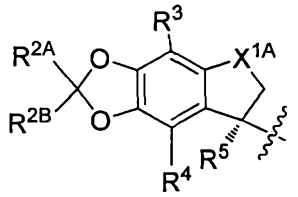
在式(I)之某些實施例中，X為式(b)。

式(a)及(b)中之帶有碳原子之R^5為經不對稱取代之原子，且因此可以個別立體異構體存在。舉例而言，某些實施例係關於X為式(a-i)之化合物



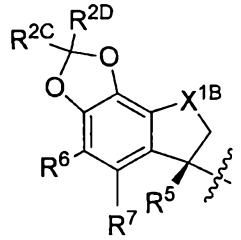
(a-i)。

某些實施例係關於X為式(a-ii)之化合物



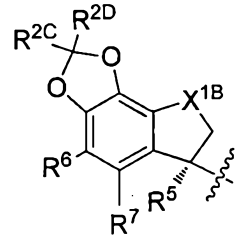
(a-ii)。

某些實施例係關於X為式(b-i)之化合物



(b-i)。

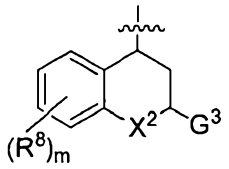
某些實施例係關於X為式(b-ii)之化合物



(b-ii)

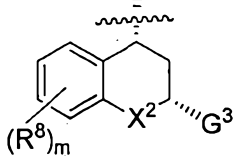
某些實施例係關於Y為-G^1之化合物。

某些實施例係關於Y為式(c)之化合物



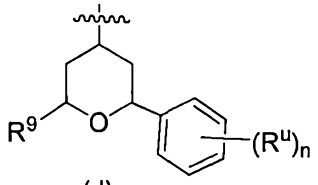
(c)。

某些實施例係關於Y為式(c-i)之化合物



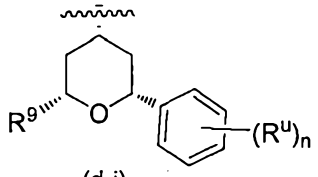
(c-i)。

某些實施例係關於Y為式(d)之化合物



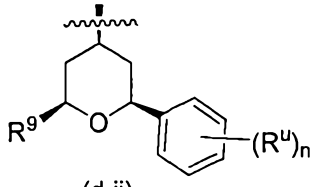
(d)。

某些實施例係關於Y為式(d-i)之化合物



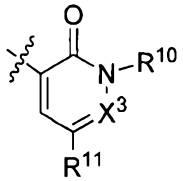
(d-i)。

某些實施例係關於Y為式(d-ii)之化合物



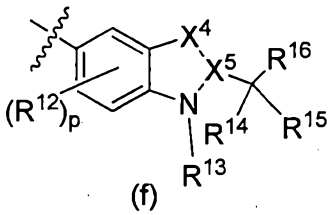
(d-ii)。

某些實施例係關於Y為式(e)之化合物



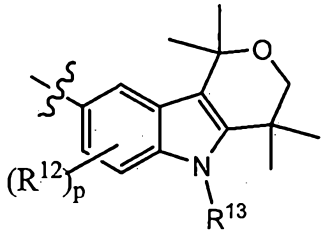
(e)。

某些實施例係關於Y為式(f)之化合物



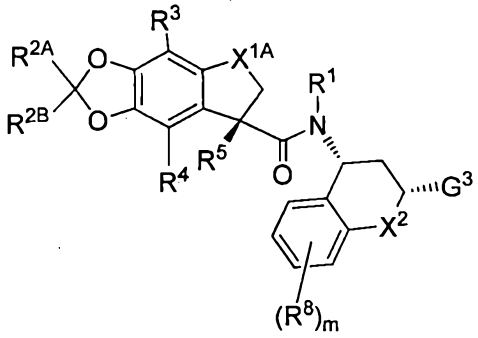
(f)。

某些實施例係關於Y為式(g)之化合物



(g)。

某些實施例係關於式(I-a-i)化合物



(I-a-i)。

在某些實施例中，R^1為H。

在某些實施例中，R^1為C_1-C_3烷基。在一些此類實施例中，R^1為CH_3。

在某些實施例中，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為鹵素。在一些此類實施例中，鹵素為F。

在某些實施例中，R^{2A}及R^{2B}為F；及R^{2C}及R^{2D}為氫，或R^{2C}及R^{2D}為F。

在某些實施例中，R^{2A}及R^{2B}為氫。

在某些實施例中，R^{2A}及R^{2B}為鹵素。

在某些實施例中，R^{2A}及R^{2B}為F。

在某些實施例中，R^{2C}及R^{2D}為氫。

在某些實施例中，R^{2C}及R^{2D}為鹵素。

在某些實施例中，R^{2C}及R^{2D}為F。

在某些實施例中，R^3、R^4、R^6及R^7為氫。

在某些實施例中，R^5為C_1-C_3烷基。

在某些實施例中，R^5為CH_3。

在某些實施例中，X^{1A}為O。

在某些實施例中，X^{1A}為CH_2。

在某些實施例中，X^{1B}為O。

在某些實施例中，X^{1B}為CH_2。

在某些實施例中，Y為-G^1。

在某些實施例中，G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代。在一些此類實施例中，G^1經取代。

在某些實施例中，G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代。在一些此類實施例中，G^1經取代。

在某些實施例中，G^1為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代之苯基。在一些此類實施例中，G^1經取代。

在某些實施例中，G^1為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代之單環雜芳基。在一些此類實施例中，G^1經取代。

在某些實施例中，G^1為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代之吡啶基。在一些此類實施例中，G^1經取代。

在某些實施例中，當存在時，各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B。

在某些實施例中，G^1經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷

基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、G^2、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基。

在某些實施例中，G^1經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基。

在某些實施例中，當存在時，G^2獨立地為苯基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基、六氫環戊[*c*]吡咯-3a(1*H*)-基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、咪唑基或噻吩基，其中之每一者視情況經取代。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為視情況經取代之苯基。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為視情況經取代之4至6員單環雜環。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或嗎啉基；其中之每一者視情況經取代。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為視情況經取代之吡咯啶基。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為視情況經取代之單環雜芳基。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，G^2為視情況經取代之噻吩基。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，各G^2 (包括例示性環)視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代。在一些此類實施例中，G^2經取代。

在某些實施例中，當存在時，各R^q獨立地為-CN、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、$-OR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、-

$C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由$-OR^x$及G^{2A}組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，各G^2 (包括特定實例)未經取代。

在某些實施例中，各G^2 (包括特定實例)經1、2或3個R^q基團取代，其中一個R^q基團為$-C(O)OR^x$或$-OR^x$，且1或2個視情況存在之R^q基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。在一些此類實施例中，R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，各G^2 (包括特定實例)經1、2或3個R^q基團取代，其中一個R^q基團為$-C(O)OR^x$，且1或2個視情況存在之R^q基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。在一些此類實施例中，R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，各G^2 (包括特定實例)經一個R^q基團取代，其中R^q為$-C(O)OR^x$或$-OR^x$；且R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，各G^2 (包括特定實例)經一個R^q基團取代，其中R^q為$-C(O)OR^x$；且R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^2為經一個$-C(O)OR^x$取代之苯基，其中R^x為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^x為氫。在一些此類實施例中，R^x為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^2為經一個R^q基團取代之吡咯啶基，且R^q為$-C(O)OR^x$，其中R^x為氫或C_1-C_6烷基，或R^q為$-OR^x$，其中R^x為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^q為$-C(O)OR^x$，其中R^x為氫。在一些此類實施例中，R^q為$-C(O)OR^x$，其中R^x為C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^q為$-OR^x$，其中R^x為氫。

在某些實施例中，Y為式(c)。

在某些實施例中，m為0、1或2。

在某些實施例中，m為0或1。

在某些實施例中，m為0。

在某些實施例中，m為1。

在某些實施例中，R^8為F、CH_3、CF_3、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3或-OCH_2CH_2F。

在某些實施例中，R^8為F、CH_3、CF_3、-OCH_3、-$OCHF_2$或-OCH_2CH_2F。

在某些實施例中，R^8為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基。

在某些實施例中，R^8為-OCH_3、-OCF_3或-$OCHF_2$。

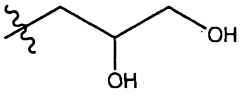
在某些實施例中，R^8為-OCH_3或-$OCHF_2$。

在某些實施例中，X^2為O。

在某些實施例中，X^2為N(R^{2x})。

在某些實施例中，X^2為N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫。

在某些實施例中，G^3為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^g。

在某些實施例中，G^3為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^g，其中R^g為氫、苯甲基或 

。

在某些實施例中，G^3為-(C_1-C_3伸烷基)-G^B。在某些實施例中，G^B經1、2或3個R^s基團取代；且R^s如發明內容及本文以下實施例中所定義。

在某些實施例中，G^3為苯基、環丙基、環己基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、1,6-二氫噠嗪基、哌啶基、四唑基、吡嗪基、噠嗪基或吡啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為苯基、環丙基、環己基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基或吡啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為苯基、環己基或吡啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之苯基。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之環烷基。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之C_3-C_6環烷基。在一些此類實施例中，G^3為環丙基、環丁基或環己基，其中之每一者視情況經取代。在一些此類實施例中，G^3為環丙基或環己基，其中之每一者視情況經取代。在一些此類實施例中，G^3為視情況經取代之環己基。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之環己基。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之4至6員單環雜環。

在某些實施例中，G^3為氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、1,6-二氫噠嗪基或哌啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之單環雜芳基。

在某些實施例中，G^3為四唑基、吡嗪基、噠嗪基或吡啶基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，G^3為視情況經取代之吡啶基。

在某些實施例中，各G^3 (包括特定實例)視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代。

在某些實施例中，G^3 (包括特定實例)未經取代。

在某些實施例中，G^3 (包括特定實例)經1、2或3個R^s基團取代。

在某些實施例中，G^3 (包括特定實例)經一個R^s基團取代。

在某些實施例中，當存在時，R^s為C_2-C_6烯基、側氧基、-$C(O)R^j$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-OR^h、-$C(O)OR^j$、-C(O)O(苯甲基)、-$C(O)N(R^m)(R^n)$、-SO_2R^j、G^{3A}或視情況

經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-OR^j、-O-苯甲基、-$C(O)OR^j$、-$N(R^j)_2$及G^{3A}。

在某些實施例中，當存在時，R^s為C_2-C_6烯基、側氧基、-$C(O)R^j$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$、-SO_2R^j或視情況經1或2個獨立地選自由-OR^j及-$C(O)OR^j$組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

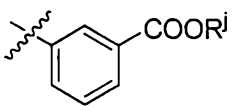
在某些實施例中，當存在時，R^s為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$或-SO_2R^j。

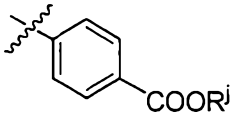
在某些實施例中，當存在時，R^s為-OR^j或-$C(O)OR^j$；且R^j為氫或C_1-C_6烷基。

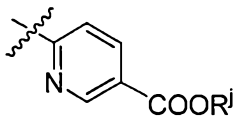
在某些實施例中，G^3 (包括特定實例)經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代，其中一個R^s基團為-$C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在某些實施例中，G^3 (包括特定實例)經一個R^s基團取代，且R^s為-$C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^3為

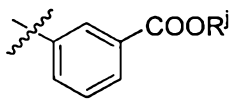


、


或


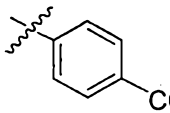
；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^3為



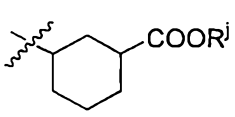
；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^3為

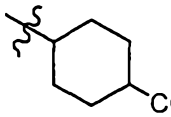


；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^3為

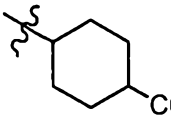


或



；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，G^3為



；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^s為-C(O)N(R^m)(R^n)。

在某些實施例中，R^s為-C(O)N(R^m)(R^n)，其中R^m為G^{3B}或經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-OR^j、-$S(O)_2R^j$、-C(O)N(R^j)$_2$及G^{3B}；且R^n為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯甲基或-(C_2-C_6伸烷基)-OR^j。

在某些實施例中，R^s為-C(O)N(R^m)(R^n)，其中R^m為經1或2個獨立地選自由-OR^j及視情況經取代之苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；且R^n為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或-(C_2-C_6伸烷基)-OR^j。

在某些實施例中，R^s為-C(O)N(R^m)(R^n)，其中R^m及R^n連同其所連接之氮原子形成4-7員單環雜環，其中4-7員單環雜環視情況經1、2、3或4個獨立選擇的R^c基團取代。在一些此類實施例中，4-7員單環雜環為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或1,4-氧氮雜環庚烷基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^c基團取代。在一些此類實施例中，各R^c獨立地為鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j或視情況經一個-OR^j取代之C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，各R^c

獨立地為F、CH_3、-OH或CH_2OH。

在某些實施例中，R^s為G^{3A}，其中G^{3A}為4-7員單環雜環；各G^{3A}視情況經1、2、3或4個R^c基團取代。在一些此類實施例中，G^{3A}為經1、2、3或4個R^c基團取代之吡咯啶基。在一些此類實施例中，G^{3A}為經兩個-OH取代之吡咯啶基。

在某些實施例中，R^s為$-OR^h$。

在某些實施例中，Y為式(d)。

在某些實施例中，R^9為視情況經取代之C_3-C_6環烷基。

在某些實施例中，R^9為未經取代之環丙基。

在某些實施例中，R^9為C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基。

在某些實施例中，R^9為C_1-C_3烷基。

在某些實施例中，R^9為甲基。

在某些實施例中，R^9為視情況經取代之苯基。

在某些實施例中，R^9為未經取代之苯基。

在某些實施例中，n為0、1、2或3，且各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、$-C(O)OR^j$或$-OR^j$。

在某些實施例中，n為0。

在某些實施例中，n為1、2或3。

在某些實施例中，各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、$-C(O)OR^j$或$-OR^j$。

在某些實施例中，n為1、2或3，一個R^u為$-C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基，且1或2個視情況存在之R^u基團各獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在某些實施例中，n為1，且R^u為$-C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，Y為式(e)。

在某些實施例中，X^3為N。

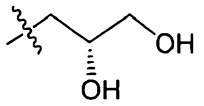
在某些實施例中，X^3為CH。

在某些實施例中，R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經取代之苯基。

在某些實施例中，R^{10}為經1或2個OH基團取代之C_2-C_6烷基或R^{10}為(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基。

在某些實施例中，R^{10}為經2個OH基團取代之正丙基。

在某些實施例中，R^{10}為



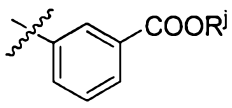
。

在某些實施例中，R^{10}為苯基、C_3-C_6環烷基或單環雜芳基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代。

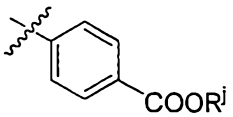
在某些實施例中，R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基。

在某些實施例中，R^{10}為經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基；其中一個R^v基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且1或2個視情況存在之R^v基團各獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在某些實施例中，R^{10}為

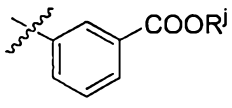


或



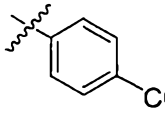
；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{10}為



；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{10}為



；其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之C_3-C_6環烷基。在一些此類實施例中，R^{10}為環戊基或環己基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代。

在某些實施例中，R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之單環雜芳基。在一些此類實施例中，R^{10}為經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之吡啶基。

在某些實施例中，各R^v獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j。

在某些實施例中，R^{10}為C_3-C_6環烷基或單環雜芳基；其中之每一者經一個R^v基團取代，其中R^v為-C(O)OR^j，且R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{11}為G^4；且G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為視情況經取代之C_3-C_6環烷基。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為環丙基或環戊基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為視情況經取代之環丙基。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為視情況經取代之4至6員單環

雜環。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為氮雜環丁烷基、嗎啉基、吡咯啶基或二氫哌嗪基，其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為視情況經取代之單環雜芳基。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為吡啶基、嘧啶基或吡唑基；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{11}為G^4，且G^4為視情況經取代之苯基。

各G^4 (包括特定實例)視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

在某些實施例中，G^4 (包括特定實例)未經取代。

在某些實施例中，G^4 (包括特定實例)經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

在某些實施例中，當存在時，R^w獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基或-OR^j。

在某些實施例中，Y為式(f)。

在某些實施例中，p為0或1且R^{12}為鹵素。在一些此類實施例中，R^{12}為F。

在某些實施例中，X^4-X^5為N=C、$C(R^{4x})$=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$，其中R^{4x}及R^{5x}為氫。

在某些實施例中，X^4-X^5為N=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$，其中R^{4x}及R^{5x}為氫。

在某些實施例中，X^4-X^5為N=C。

在某些實施例中，X^4-X^5為$C(R^{4x})$=C。在一些此類實施例中，R^{4x}為氫。

在某些實施例中，R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由以下各者

組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}及-O-苯甲基。在一些此類實施例中，R^{13a}為氫。

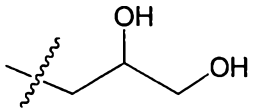
在某些實施例中，R^{13}為氫。

在某些實施例中，R^{13}為經1、2或3個獨立地選自由2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基及-OR^{13a}組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{13a}為氫。

在某些實施例中，R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{13a}為氫。

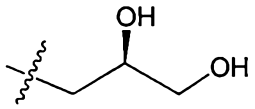
在某些實施例中，R^{13}為經2個-OH取代之正丙基。

在某些實施例中，R^{13}為



。

在某些實施例中，R^{13}為



。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基。在一些此類實施例中，R^{14}及R^{15}為甲基。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基或含有一個選自由氧及氮組成之群的雜原子的4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基或含有一個氧原子之4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經取代。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基或環丁基；其中之每一者視情況經取代。在一些此類實施例中，環丙基及環丁基未經取代。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成視情況經取代之氧雜環丁烷基或視情況經取代之四氫哌喃基。在一些此類實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成未經取代的氧雜環丁烷基。

在某些實施例中，R^{16}為視情況經-OH基團取代之C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

在某些實施例中，R^{16}為C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{16}為甲基。

在某些實施例中，R^{16}為經-OH基團取代之C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{16}為-CH_2OH。

在某些實施例中，R^{16}為經-O-苯甲基取代之C_1-C_6烷基。

取代基X、X^{1A}、X^{1B}、X^2、X^4、X^4、X^5、Y、G^1、G^3、G^4、R^1、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^p、R^q、R^s、R^u、R^v、R^w、R^z、m、n及p之各種實施例已經在上文論述。此等取代基實施例可組合以形成本發明的各種實施例。藉由組合上文所論述之取代基實施例形成之本發明化合物的所有實施例在申請人之發明之範疇內，且以下提供本發明化合物之一些說明性實施例。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為H或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為鹵素；R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；且R^5為C_1-C_3烷基。在一些此類實施例中，鹵素為F。在一些此類實施例中，R^5為甲基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中X為式(a)，其中R^{2A}及R^{2B}為F；且R^1、R^3、R^4為氫。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中X為式(b)，其中R^{2C}及R^{2d}為H，或R^{2C}及R^{2d}為F；且R^1、R^6及R^7為氫。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為-G^1；G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

Y為-G^1；G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B；

G^2為苯基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基、六氫環戊[c]吡咯-3a(1*H*)-基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、咪唑基或噻吩基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；及

R^q為-CN、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OR^x、-$S(O)_2R^x$、-$S(O)_2N(R^x)_2$、-C(O)OR^x、-C(O)$N(R^x)_2$、-C(O)$N(R^x)S(O)_2R^y$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由-OR^x及G^{2A}組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0、1或2；且G^3為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基；且R^s為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-C(O)OR^j或-SO_2R^j。在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷

基為環丙基或環己基。在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為環丙基。在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為環己基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；且R^s為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-C(O)OR^j或-SO_2R^j。在一些此類實施例中，G^3之單環雜芳基為吡啶基。

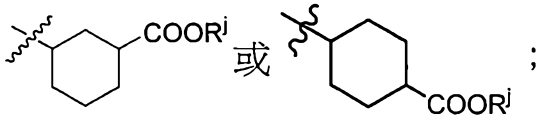
在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為環丙基或環己基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代，其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為經一個R^s基團取代之環己基，且R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，且R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

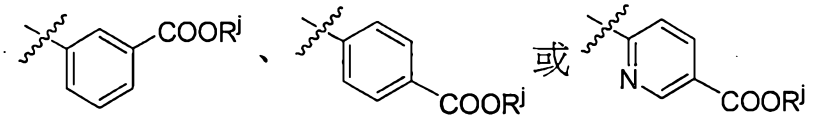
在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為



；

其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(c)，X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；m為0或1；且G^3為



其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(d)，R^9為C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基，且各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j。在一些此類實施例中，R^9為甲基或未經取代之苯基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(e)，R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代；且R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基。

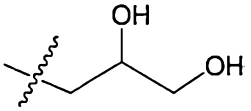
在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；且R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}及-O-苯甲基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；R^{12}為鹵素；且R^{13}為經1、2或3個獨立地選自由-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_2-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{12}為F。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；R^{12}為鹵素；且R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^{12}為F。在一些此類實施例中，R^{13a}為氫。

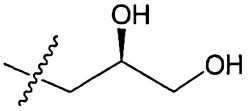
在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；R^{12}為F；且R^{13}為經2個-OH取代之正丙基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；R^{12}為F；且R^{13}為



。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Y為式(f)，p為0或1；R^{12}為F；R^{4x}為氫；且R^{13}為



。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為-G^1；及

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-$C(O)NR^AR^B$或-NR^AR^B。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為-G^1；

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為-G^1；

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

G^2為苯基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基、六氫環戊[c]吡咯-3a(1*H*)-基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、咪唑基或噻吩基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；及

R^q為-CN、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OR^x、-$S(O)_2R^x$、-$S(O)_2N(R^x)_2$、-$C(O)OR^x$、-$C(O)N(R^x)_2$、-$C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由-OR^x及G^{2A}組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為-G^1；

G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；及

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；其中一個R^q基團為-C(O)OR^x或-OR^x，且1或2個視情況存在之R^q基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一些此類實施例中，X^{1A}為O。在一些此類實施例中，X^{1A}為CH_2。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為-G^1；

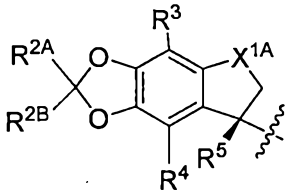
G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；其中一個R^q基團為-C(O)OR^x，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基；及

R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a-i)；



(a-i)

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為-G^1；

G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

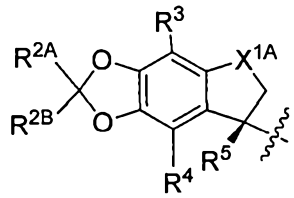
G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經一個-C(O)OR^x取代，及

R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^5為甲基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a-i)；



(a-i)

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為-G^1；

G^1為經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代之吡啶基，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經一個-C(O)OR^x取代，及

R^x為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^x為氫。在一些此類實施例中，R^x為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；及

G^3為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；及

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立

選擇的R^s基團取代。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基；及

各R^s獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$或-SO_2R^j。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；及

各R^s獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$或-SO_2R^j。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代，其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

X^{1A}為CH_2；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

X^{1A}為CH_2；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

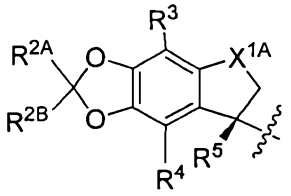
G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a-i)



(a-i)；

X^{1A}為O或CH_2；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^5為甲基。

在一些此類實施例中，X^{1A}為O。

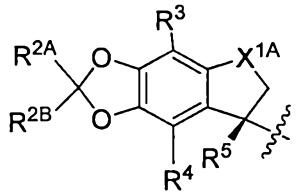
在一些此類實施例中，X^{1A}為CH_2。

在一些此類實施例中，X^2為O。在一些此類實施例中，X^2為N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫。

在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為環丙基或環己基，其中之每一者如所描述經取代。在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為如所描述經取代之環己基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a-i)



(a-i)；

X^{1A}為O；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

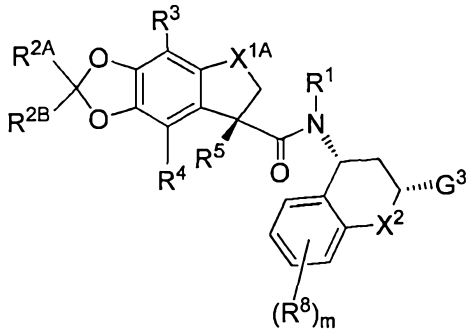
在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^5為甲基。

在一些此類實施例中，G^3之單環雜芳基為經一個R^s基團取代之吡啶基。

在一些此類實施例中，X^2為O。在一些此類實施例中，X^2為N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物



(I-a-i)

其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

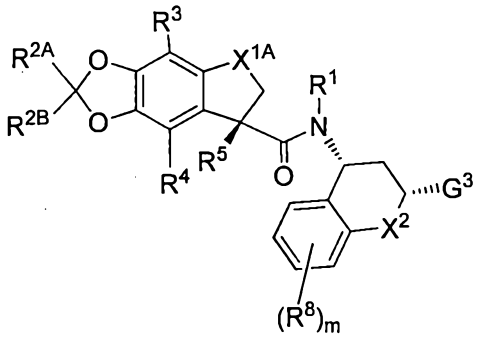
R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，X^{1A}為O。在一些此類實施例中，X^{1A}為CH_2。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為環丙基或環己基，其中之每一者經一個R^s基團取代。在一些此類實施例中，G^3之C_3-C_6環烷基為經一個R^s基團取代之環己基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物



(I-a-i)

其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，G^3之單環雜芳基為經一個R^s基團取代之吡啶基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

X^{1A}為O；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為環丙基或環己基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，X^2為O。在一些此類實施例中，X^2為N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

X^{1A}為O；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，X^2為O。在一些此類實施例中，X^2為N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

X^{1A}為O；

X^2為O；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為經一個R^s基團取代之環己基；及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

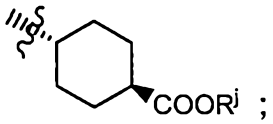
X^{1A}為O；

X^2為O；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^3為



；

其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-

C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I-a-i)化合物，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為甲基；

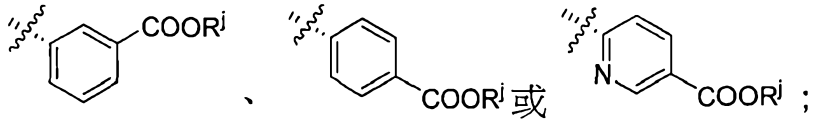
X^{1A}為O；

X^2為O；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^3為



或 ；

其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

在一些此類實施例中，R^j為氫。在一些此類實施例中，R^j為C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(d)；

n為1、2或3；

各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j；及

R^9為C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基。

在一些此類實施例中，R^5為甲基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

X^{1A}為O；

R^5為甲基；

Y為式(d)；

n為1、2或3；

各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j；及

R^9為C_1-C_3烷基或未經取代之苯基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

X^{1A}為O；

R^5為甲基；

Y為式(d)；

n為1、2或3；

一個R^u為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且1或2個視情況存在之R^u基團各獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基；及

R^9為未經取代之苯基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(e)；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基；及

R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

X^{1A}為O；

R^5為甲基；

Y為式(e)；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基；及

R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

X^{1A}為O；

R^5為甲基；

Y為式(e)；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-

4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或

R^{10}為經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基，其中一個R^v基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且1或2個視情況存在之R^v基團各獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基；及

R^{11}為G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；及

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

R^{13}為經1、2或3個獨立地選自由-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_2-C_6烷基，及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基，或含有一個氧原子之4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經取代；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

X^4-X^5為C(R^{4x})=C；其中R^{4x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；

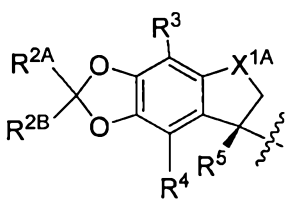
R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成未經取代之環丙基、未經取代之環丁基或未經取代之氧雜環丁烷基；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

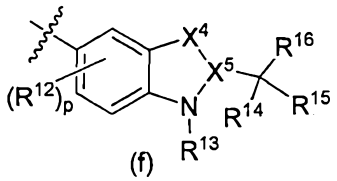
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(f)；



(f)

其中

X^4-X^5為N=C、$C(R^{4x})$=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$；其中R^{4x}及R^{5x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基、環丁基或氧雜環丁烷基；其中之每一者視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；

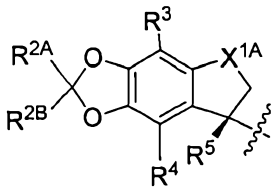
R^{13a}為氫；及

R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

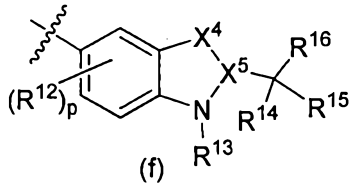
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(f)；



(f)

其中

X^4-X^5為N=C、$C(R^{4x})$=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$；其中R^{4x}及R^{5x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基、環丁基或氧雜環丁烷基；其中之每一者視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

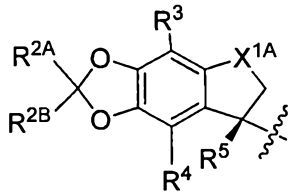
R^{13}為經2個-OH基團取代之正丙基；及

R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

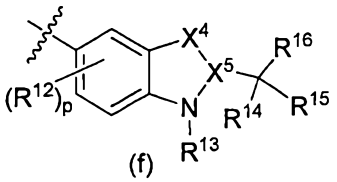
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(f)；



(f)

其中

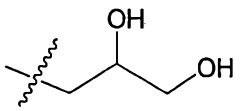
X^4-X^5為N=C、$C(R^{4x})$=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$；其中R^{4x}及R^{5x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基、環丁基或氧雜環丁烷基；其中之每一者視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{13}為



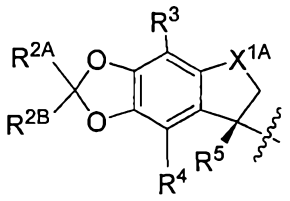
；及

R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

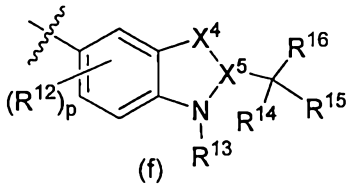
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(f)；



(f)

其中

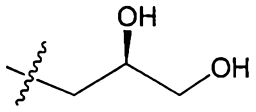
X^4-X^5為N=C、$C(R^{4x})$=C或$C(R^{4x})_2$-$C(R^{5x})$；其中R^{4x}及R^{5x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基、環丁基或氧雜環丁烷基；其中之每一者視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

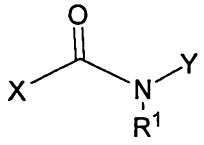
R^{13}為



；及

R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物

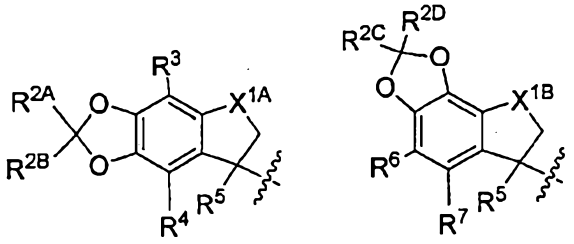


(I)

其中

R^1為H或C_1-C_3烷基；

X為式(a)或式(b)



(a) 或 (b)

其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}各獨立地為氫或鹵素；

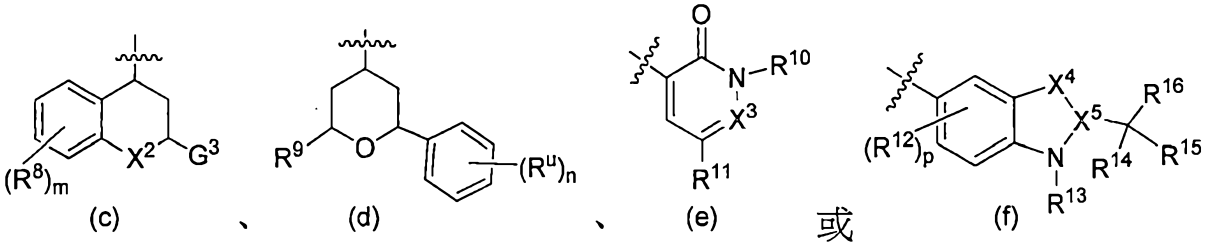
R^3、R^4、R^6及R^7各獨立地為氫、C_1-C_3烷基或鹵素；

R^5在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基或C_1-C_3鹵烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

X^{1B}為O或CH_2；

Y為-G^1，或Y為式(c)、(d)、(e)或(f)



(c) 、 (d) 、 (e) 或 (f)

其中

G^1為苯基或單環雜芳基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代；其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、G^2、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、-C(O)-G^A、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B；其中

R^A在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^B在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1或2個-

OH取代的C_1-C_6烷基；

G^A為C_3-C_6環烷基或4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^2為苯基、雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

X^3為N或CH；

X^4-X^5為N=C、C(R^{4x})=C或C(R^{4x})$_2$-C(R^{5x})，其中R^{4x}及R^{5x}在每次出現時各獨立地為氫、鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

R^8基團為苯并環上視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

m為0、1、2、3或4；

G^3為苯基、環烷基、4至6員單環雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；

R^9為C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基或苯基；其中該C_3-C_6環烷基及該苯基各視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

n為0、1、2或3；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：鹵素、OH、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基；或R^{10}為苯基、C_3-C_6環烷基或單環雜芳基，其中該苯基、C_3-C_6環烷基及單環雜芳基各視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代；

R^{11}為鹵素、C_1-C_3烷基或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基、4至6員單

環雜環、單環雜芳基或苯基；各G^4視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代；

R^{12}為苯并環之視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

p為0、1、2或3；

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、$-OR^{13a}$、-O-苯甲基、$-N(R^{13a})_2$、$-N(R^{13a})S(O)_2R^{13b}$及$-N(R^{13a})C(O)R^{13b}$，其中R^{13a}在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基，且R^{13b}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基，或

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基或含有一個選自由氧及氮組成之群的雜原子的4至6員單環雜環；其中該C_3-C_6環烷基及該4至6員單環雜環各視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{16}為-OH或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、$-OR^j$、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$及$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^q為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、$-OR^x$、$-OC(O)R^y$、$-OC(O)N(R^x)_2$、$-SR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、$-C(O)R^x$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、$-C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)_2$、$-N(R^x)C(O)R^y$、$-N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)C(O)O(R^y)$、$-N(R^x)C(O)N(R^x)_2$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成

之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、-OR^x、-$OC(O)R^y$、-$OC(O)N(R^x)_2$、-SR^x、-$S(O)_2R^x$、-$S(O)_2N(R^x)_2$、-$C(O)R^x$、-$C(O)OR^x$、-$C(O)N(R^x)_2$、-$C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、-$N(R^x)_2$、-$N(R^x)C(O)R^y$、-$N(R^x)S(O)_2R^y$、-$N(R^x)C(O)O(R^y)$、-$N(R^x)C(O)N(R^x)_2$及G^{2A}；

R^x在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

R^y在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

G^{2A}為苯基或C_3-C_6環烷基；其中之每一者視情況經1、2或3個R^z基團取代；

R^s、R^u、R^v、R^w及R^z在每次出現時各獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、-OR^j、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、-OR^j、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$及-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^j在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；及

R^k在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

例示性化合物包括(但不限於)：

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯；

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二

氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸；

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯；

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸甲酯；

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸；

(3*R*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯

并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

N-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸甲酯；

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸；

4-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸；

4-[3-環丙基-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸；

4-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯及4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸及4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

2'-甲基-5'-[(6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-3-甲酸；

2'-甲基-5'-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

2'-甲基-5'-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-e][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-

基}苯甲酸；

3-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸甲酯；

(7*S*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸及4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲

酸；

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-{6-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯；

4-{5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3,4-噻二唑-2-基}苯甲酸；

N-([1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-(6-苯基吡啶-2-基)-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌

喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

5'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

1-{4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]苯基}氮雜環丁烷-3-甲酸；

1-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-4-(三氟甲基)苯基}-5-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸；

N-[4-(4-氰基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸甲酯；

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯；

2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸；

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸；

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸甲酯；

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

N-[6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-{6-[3-(二甲基胺甲醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{5-甲基-6-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[6-(3-氰基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[2-(羥甲基)嗎啉-4-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*S*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

(3*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*R*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*S*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并

間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

3-(3-氯-6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸；

4-[5-溴-3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{5-溴-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基-5-苯基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-5-苯基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[6-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)脯胺酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(7*R*)-*N*-(2-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-{3-側氧基-6-苯基-2-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-三羥

基丁基]-2,3-二氫噠嗪-4-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{6-[5-(2-甲基丙基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(氯甲基)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(3*R*,4*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-苯基吡咯啶-3-甲酸甲酯；

(7*R*)-*N*-[6-(3-苯甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4,4-二甲基吡咯啶-3-甲酸；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基吡咯啶-3-甲酸；

2-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)六氫環戊并[c]吡咯-3a(1*H*)-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基苯甲酸；

(7*R*)-*N*-[5-(3R,4R)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺及(7*R*)-*N*-[5-(3S,4S)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(環丙基胺磺醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(1,2-二羥乙基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-第三丁基-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-第三丁基-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-第三丁基-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丙基]-1*H*-吲

啉-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-[(2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-{4-[(甲磺醯基)胺甲醯基]苯基}-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯

并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯；

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯；

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環丙烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]環己烷-1-甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[4-(羥甲基)氧雜環己烷-4-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-二羥乙基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*S*)-3-氰基-2-羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙醯基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯；

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯；

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-

2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*S*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸丙-2-酯；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-氯噠嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-

基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯；

{反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*S*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(1*H*-四唑-5-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{5-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(5-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基苯基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-丙基吡啶-3-甲醯胺；

N-苯甲基-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-苯基乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4-羥基哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃

并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1,1-二側氧基-1λ~6~-噻烷-4-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-[2-羥基-1-(2-甲氧基苯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯；

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(1-{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

N-(4-胺基-4-側氧基丁基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

N-(4-胺基-4-側氧基丁-2-基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-[2-(甲磺醯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-側氧基哌啶-4-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(4-胺磺醯基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-乙基-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*,*N*-雙(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[2-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-

6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2,3-二羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(反-3-羥基環丁基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-

基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{6-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-二羥基丙氧基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[乙基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2,3-二羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基苯基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)(丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[苯甲基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4-羥基哌啶-1-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃

并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-1-苯基乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(嗎啉-4-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-

二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(羥甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-1-(羥甲基)環己烷-1-甲酸；

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-6-溴-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-4-碘-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-

1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；及

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸。

本發明化合物藉由使用Advanced Chemical Development之Name 2015命名演算法或作為CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076之一部分的Struct=Name命名演算法命名。

本發明化合物可以其中存在不對稱或對掌性中心之立體異構體形式存在。視對掌性碳原子周圍之取代基的組態而定，此等立體異構體為「*R*」或「*S*」。本文中使用之術語「*R*」及「*S*」為如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30中所定義之組態。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且此等特定包括在本發明之範疇內。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體，及對映異構體或非對映異構體之混合物。可由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質或藉由製備外消旋混合物，接著如一般技術者所熟知之解析方法，以合成方式製備本發明化合物之個別立體異構體。此等解析方法例如：(1)對映異構體之混合物附接至對掌性助劑、藉由再結晶或層析法分離非對映異構體之所得混合物及視情況自助劑釋放光學純之產物，如Furniss, Hannaford, Smith, 及Tatchell, 「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」, 第5版(1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England中所描述，或(2)對掌性層析管柱上光學對映異構體之混合物之直接分離；或(3)部分再結晶法。

本發明化合物可以順式或反式異構體形式存在，其中環上之取代基可以其相對於彼此在環相同側上(順式)或相對於彼此在環相對側上(反式)的方式附接。舉例而言，環丁烷可以順式或反式組態存在，且可以單一異構體或順式與反式異構體之混合物形式存在。本發明化合物之個別順式或反式異構體可由市售起始物質，使用選擇性有機轉變，合成方式製備，或藉由純化順式與反式異構體之混合物以單一異構體形式製備。此類方法為一般技術者熟知，且可包括藉由再結晶或層析法分離異構體。

應瞭解，本發明化合物可具有互變異構形式，以及幾何異構體，且此等亦構成本發明之一態樣。

本發明包括所有醫藥學上可接受的經同位素標記之式(I)及(I-a-i)化合物，其中一或多個原子經具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界中占絕大多數之原子質量或質量數的原子替換。適合於包括在本發明化合物中的同位素之實例包括以下之同位素：氫(諸如^{2}H及^{3}H)，碳(諸如^{11}C、^{13}C及^{14}C)、氯(諸如^{36}Cl)、氟(諸如^{18}F)、碘(諸如^{123}I及^{125}I)、氮(諸如^{13}N及^{15}N)、氧(諸如^{15}O、^{17}O及^{18}O)、磷(諸如^{32}P)及硫(諸如^{35}S)。某些經同位素標記之式(I)及(I-a-i)化合物(例如，併有放射性同位素之彼等物)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。經諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此可能在某些情況下為較佳。經正電子發射同位素(諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之式(I)及(I-a-i)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例中所描述之方法類似之方法，使用適當經同位素標記之試劑替代先

前採用之未經標記之試劑來製備。

因此，本說明書內之式之圖可僅僅表示可能互變異構、幾何異構或立體異構形式之一。應瞭解本發明涵蓋任何互變異構、幾何異構或立體異構形式及其混合物，且不應僅僅限於該式之圖內利用之任一種互變異構、幾何異構或立體異構形式。

式(I)及(I-a-i)化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式使用。片語「醫藥學上可接受之鹽」意謂在合理醫學判斷範疇內，適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。

醫藥學上可接受之鹽已描述於S. M. Berge等人 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19中。

式(I)及(I-a-i)化合物可含有鹼性或酸性官能基或二者，且需要時，可藉由使用適合酸或鹼轉化成醫藥學上可接受之鹽。該等鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備。

酸加成鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。此外，鹼性含氮基團可經諸如(但不限於)以下之試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基氯化物、溴化物及碘化物、乙基氯化物、溴化物及碘化物、丙基氯化物、溴化物及碘化物及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，如硫酸二甲酯、硫酸二

乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如(但不限於)癸基氯化物、溴化物及碘化物、月桂基氯化物、溴化物及碘化物、肉豆蔻基氯化物、溴化物及碘化物及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苯甲基溴化物及苯乙基溴化物；及其他。藉此獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。可用以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸之實例包括諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸及諸如乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、4-甲基苯磺酸、丁二酸及檸檬酸之有機酸。

鹼加成鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間藉由使含羧酸部分與適合鹼(諸如(但不限於)醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級、二級或三級胺反應來當場製備。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)基於鹼金屬或鹼土金屬之陽離子，諸如(但不限於)鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似物；及無毒四級氨及胺陽離子，包括銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之有機胺之其他實例包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之前藥」或「前藥」係指具有可裂解基團之本發明化合物之衍生物。此類衍生物藉由溶劑分解或在生理條件下變為活體內具醫藥活性之本發明化合物。本發明化合物之前藥在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似者，與合理益處/風險比相稱且對於其預期用途有效。

本發明涵蓋藉由合成方式形成或藉由前藥之活體內生體轉化形成的式(I)及(I-a-i)化合物。

本文所描述之化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水

合形式，諸如半水合物)存在。一般而言，出於本發明之目的，尤其與諸如水及乙醇之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式等同於未溶劑化形式。

通用合成

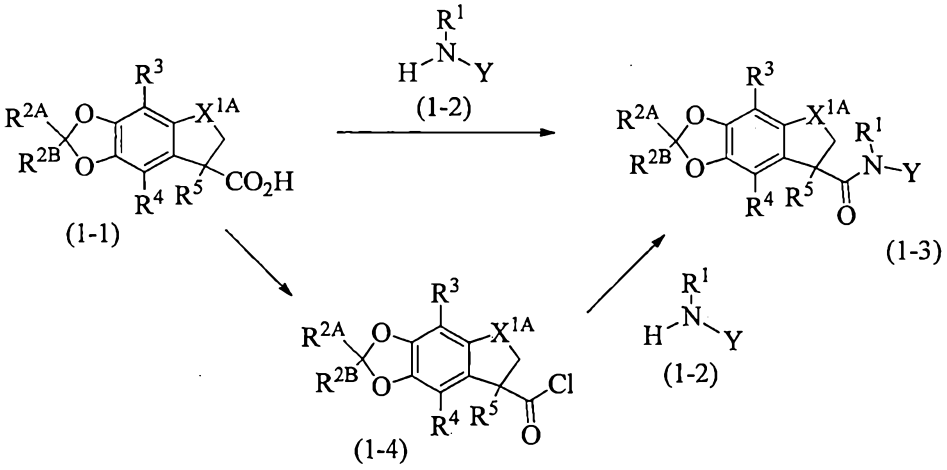
本發明化合物可結合以下合成流程及方法較好地理解，該等流程及方法說明化合物可藉由其製備之方式。

本發明化合物可藉由多種合成程序製備。代表性程序顯示在(但不限於)流程1至15中。在流程1至15中，變數R^1、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^p、R^q、R^u、R^v、R^w、G^3、G^4、X^{1A}、X^{1B}、Y、m、n及p如發明內容中所描述。

在流程及特定實例之描述中使用之縮寫具有以下含義：APCI表示大氣壓化學電離；BF_3•OEt_2表示三氟化硼合二乙醚；*n*-BuLi表示正丁基鋰；DIBAL表示氫化二異丁鋁；DIEA表示二異丙基乙胺，DMA表示N,N-二甲基乙醯胺，DMF表示*N,N*-二甲基甲醯胺，DMSO表示二甲亞碸，dppb表示1,4-雙(二苯基膦基)丁烷，EDAC或EDCI或EDC表示1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽，Et表示乙基；EtOAc表示乙酸乙酯，HATU表示*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓六氟磷酸鹽或1-雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽，HPLC表示高效液相層析，HOAc表示乙酸；LC/MS表示液相層析/質譜，MS表示質譜，NMR表示核磁共振，Me表示甲基；MeOH表示甲醇，NaOAc表示乙酸鈉，NBS表示*N*-溴代丁二醯亞胺，NIS表示*N*-碘代丁二醯亞胺，psi表示磅/平方吋，$PdCl_2$(dppf)表示[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，$Pd(OAc)_2$表示乙酸鈀(II)，Ra-Ni表示Raney®鎳，TLC，TFA表示

三氟乙酸，THF表示四氫呋喃，且TLC表示薄層層析法。

流程1



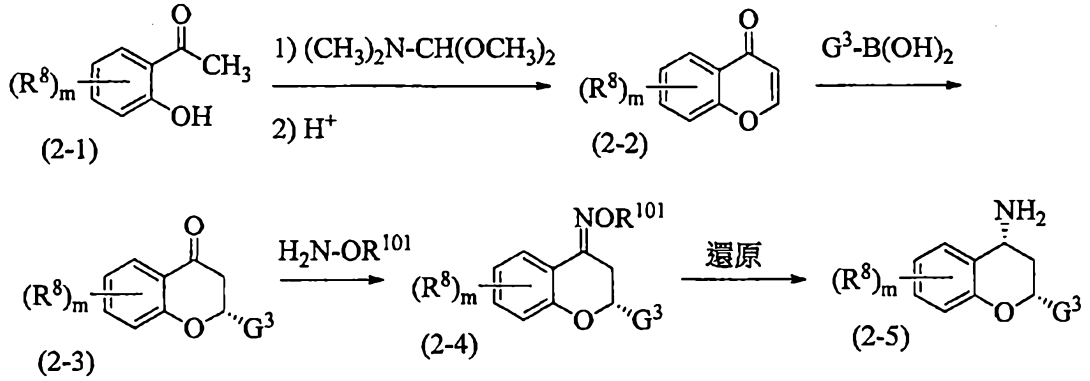
如流程1中所示，式(1-3)化合物可由式(1-1)化合物製備。式(1-1)之羧酸可與式(1-2)之胺在醯胺鍵形成條件下偶合，得到式(1-3)化合物。已知由羧酸與胺之混合物產生醯胺的條件之實例包括(但不限於)添加偶合試劑，諸如(但不限於) *N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC、EDAC或EDCI)或對應鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BOPCl)、*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓六氟磷酸鹽或1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (HBTU)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P®)。偶合試劑可以固體、溶液或結合至固體載體樹脂之試劑形式添加。除偶合試劑以外，輔助偶合試劑亦可促進偶合反應。通常在偶合反應中使用之輔助偶合試劑包括(但不限於) (二甲胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及1-羥基苯并三唑(HOBT)。反應可視情況在鹼，諸如

三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或吡啶存在下進行。偶合反應可在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲亞碸、二氯甲烷及乙酸乙酯)中進行。反應可在環境溫度下進行或經加熱。加熱可習知地或在微波照射下實現。

替代地，式(1-1)之羧酸可藉由與亞硫醯氯、PCl_3、PCl_5、三聚氯化氰或乙二醯氯反應轉化成對應式(1-4)之酸氯化物。與亞硫醯氯及乙二醯氯之反應可用*N,N*-二甲基甲醯胺在環境溫度下在諸如二氯甲烷之溶劑中催化。所得式(1-4)之酸氯化物可隨後與式(1-2)之胺視情況在鹼(諸如三級胺鹼，諸如(但不限於)三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺，或芳族鹼，諸如吡啶)存在下，在室溫下或於諸如二氯甲烷之溶劑中加熱來反應得到式(1-3)之醯胺。

式(1-3)化合物為式(I)化合物之代表。

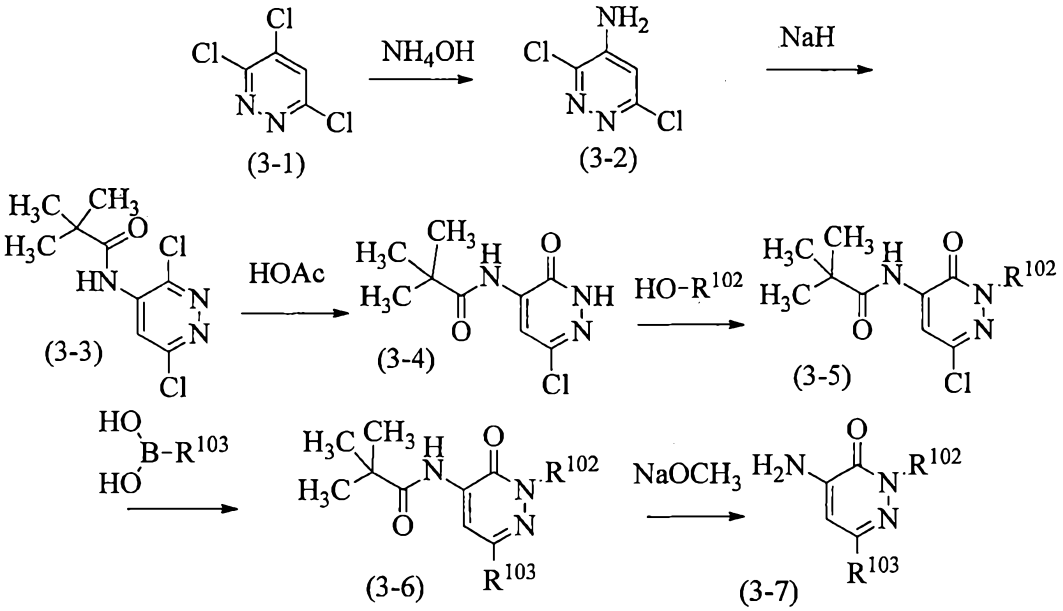
流程2



如流程2中所示，式(2-5)化合物可由式(2-1)化合物製備。通式(2-1)之甲基酮可用*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛在高溫(約100℃至約120℃)下或在微波照射下處理，得到中間物烯胺。中間物烯胺可用諸如鹽酸之酸在回流二氯甲烷中處理，得到式(2-2)之吲烯酮。用式G^3-$B(OH)_2$之硼酸(或其酯)在加熱溶劑(諸如二氯乙烷)中在(*S*)-4-(第三丁基)-2-(吡啶-2-基)-4,5-二氫噁唑、六氟磷酸銨(V)及催化劑(諸如雙(2,2,2-三氟乙醯氧基)鈀)存在下處理式(2-2)之吲烯酮，得到式(2-3)之

對掌性吭烷酮。式(2-3)之吭烷酮可與羥胺或烷氧胺；$H_2N\text{-}OR^{101}$，其中R^{10-1}為氫、C_1-C_6烷基或苯甲基；在加熱吡啶中反應得到式(2-4)之肟。式(2-4)之肟之立體選擇性氫解可在催化劑(諸如鉑/碳或氧化鉑(IV)/乙酸)存在下實現。還原選擇性得到式(2-5)之單一對映異構體。式(2-5)之胺為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

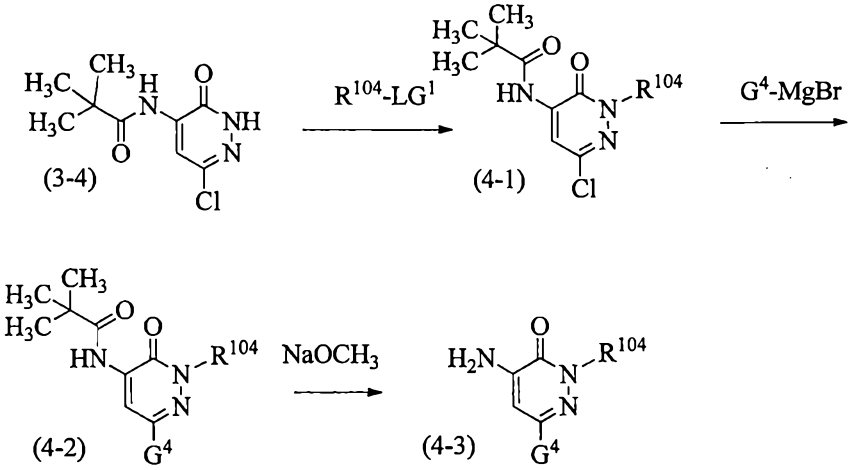
流程3



如流程3中所示，式(3-7)化合物可由3,4,6-三氯噠嗪製備。相應地，3,4,6-三氯噠嗪(3-1)可與氫氧化銨在經加熱壓力反應器中反應得到3,6-二氯噠嗪-4-胺(3-2)。3,6-二氯噠嗪-4-胺(3-2)可與諸如氫化鈉之鹼在特戊醯氯存在下反應得到化合物(3-3)。用經加熱乙酸處理化合物(3-3)得到化合物(3-4)。化合物(3-4)可與醇$HO\text{-}R^{102}$在光延反應(Mitsunobu reaction)條件下反應得到式(3-5)化合物。R^{102}為經1或2個獨立地選自由鹵素、(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{102}為視情況經1、2或3個不干擾光延反應之R^v基團取代的C_3-C_6環烷基。式(3-5)化合物可與硼酸(或對應硼酸酯) $R^{103}\text{-}B(OH)_2$在交叉偶合反應條件下反應得到式(3-6)化合物。R^{103}為C_1-C_3烷基或G^4。式(3-6)化合物可與

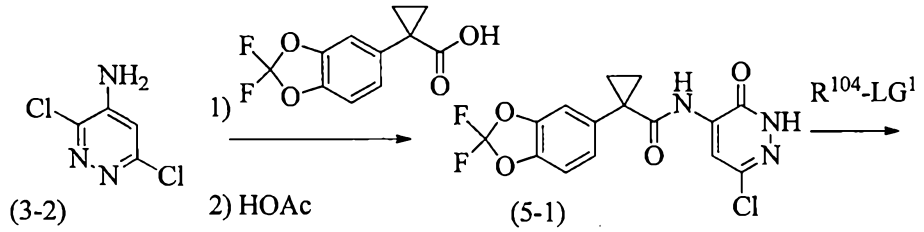
甲醇鈉在經加熱甲醇中反應得到式(3-7)化合物。式(3-7)化合物為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

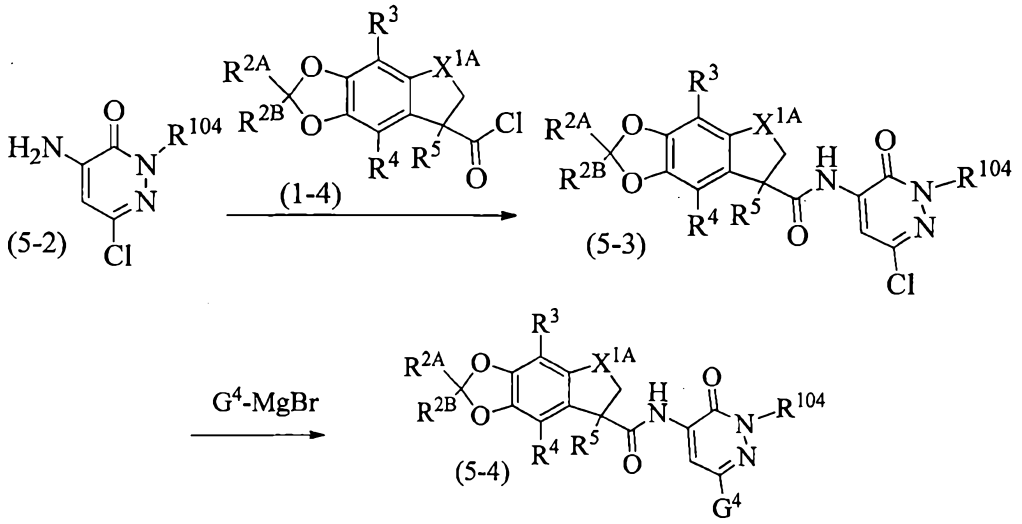
流程4



如流程4中所示，式(4-3)化合物可由化合物(3-4)製備。化合物(3-4)可與R^{104}-LG^1在交叉偶合條件下反應得到式(4-1)化合物。R^{104}為苯基或單環雜芳基，其中之每一者視情況經1、2或3個R^v基團取代，其中R^v基團經選擇以不干擾交叉偶合反應。LG^1為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸鹽。化合物(3-4)與R^{104}-LG^1之間的交叉偶合反應可在溶劑(諸如經加熱*N,N*-二甲基甲醯胺)中在催化劑(諸如雙(喹啉-8-基氧基)銅)及鹼(諸如碳酸鉀)存在下進行。式(4-1)化合物可隨後與格林納(Grignard) G^4-MgBr在參(((Z)-4-側氧基戊-2-烯-2-基)氧基)鐵及*N*-甲基-2-吡咯啶酮存在下，在諸如冷卻四氫呋喃的溶劑中反應得到式(4-2)化合物。G^4如發明內容中所描述，且R^w基團經選擇以免干擾交叉偶合反應。式(4-2)化合物可與甲醇鈉在經加熱甲醇中反應得到式(4-3)化合物。式(4-3)化合物為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

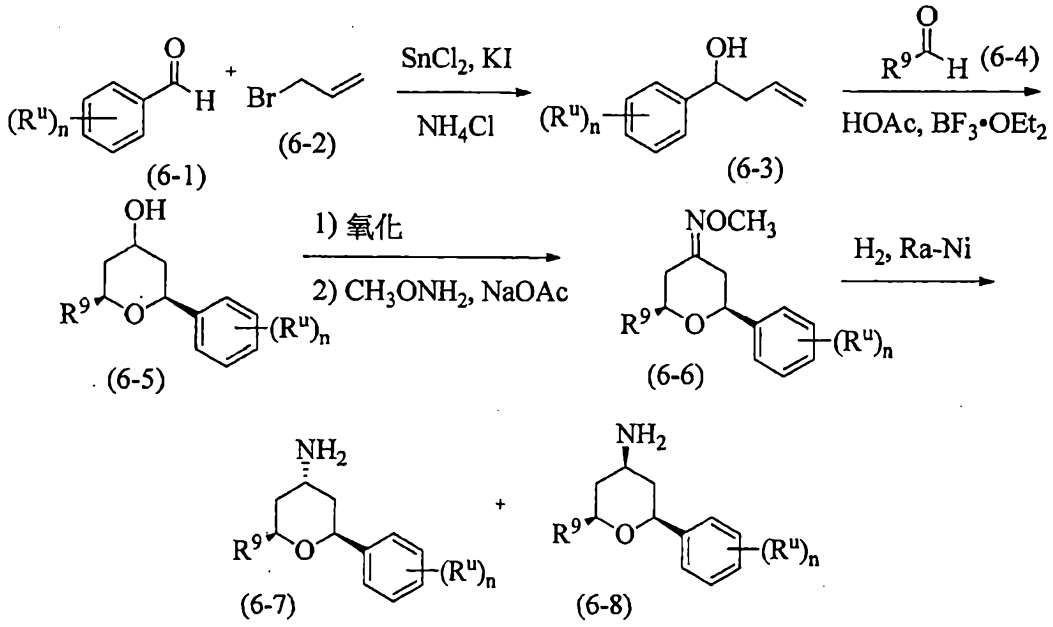
流程5





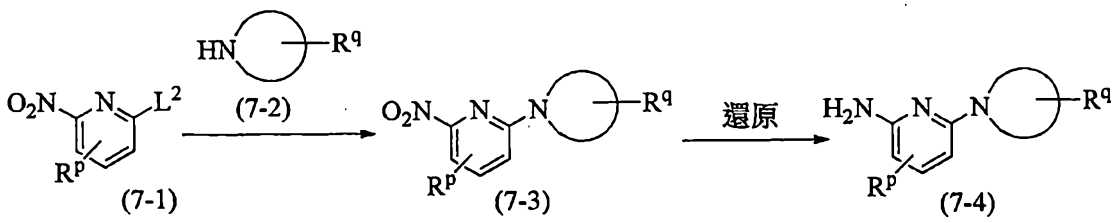
如流程5中所示，式(5-4)化合物可由化合物(3-2)製備。化合物(3-2)可與1-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸在流程1中描述之醯胺鍵形成反應條件下偶合。隨後，中間物可用經加熱乙酸處理得到式(5-1)化合物。使用流程4中描述之用於將化合物(3-4)轉化成式(4-1)化合物之條件，化合物(5-1)可轉化成式(5-2)化合物。式(5-2)化合物可與式(1-4)之羧酸氯化物在流程1中描述之反應條件下反應得到式(5-3)化合物。式(5-3)化合物可藉由與G^4-MgBr在流程4中描述之用於將式(4-1)化合物轉化成式(4-2)化合物的條件下反應來轉變為式(5-4)化合物。式(5-4)化合物為式(I)化合物之代表。

流程6



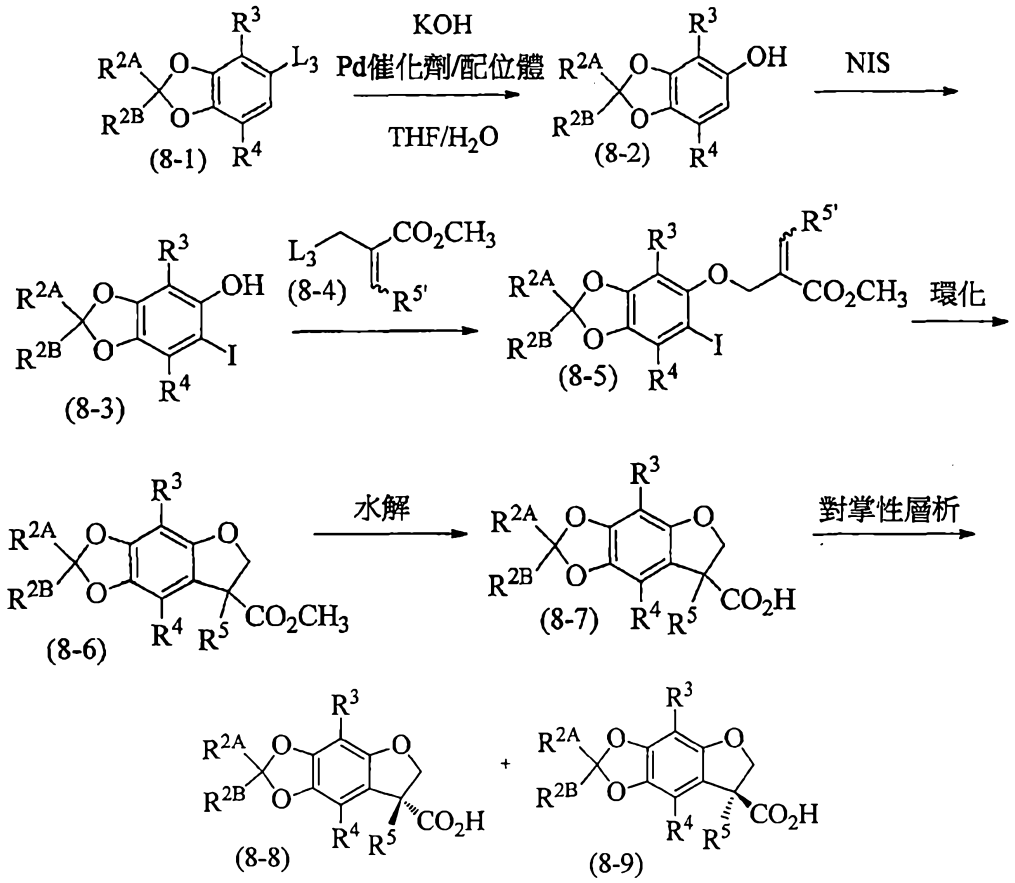
如流程6中所示，式(6-7)化合物及式(6-8)化合物可由式(6-1)之醛及式(6-2)之3-溴丙-1-烯製備。式(6-1)之醛及式(6-2)之3-溴丙-1-烯可在含氯化亞錫、碘化鉀及飽和氯化銨之水存在下在環境溫度下反應1至8小時得到式(6-3)化合物。式(6-3)化合物可與式(6-4)之醛在乙酸及三氟化硼合二乙醚存在下在諸如苯之溶劑中在0℃下或接近0℃反應1至8小時得到式(6-5)化合物。式(6-5)化合物可用氧化劑(諸如氯鉻酸吡啶)氧化。中間物酮可與*O*-甲基羥胺鹽酸鹽在乙酸鈉存在下在經加熱(40-64℃)甲醇中反應得到式(6-6)化合物。式(6-6)化合物可用氫(15-45 psi)在Raney®鎳存在下在諸如甲醇之溶劑中在環境溫度下還原4至24小時得到可層析分離的非對映異構式(6-7)化合物及式(6-8)化合物。式(6-7)化合物及式(6-8)化合物為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

流程7



如流程7中所說明，式(7-4)化合物可由式(7-1)化合物製備。其中L^2為選自氯或溴之離去基的式(7-1)化合物可與式(7-2)之雜環在溶劑(諸如四氫呋喃，視情況外加水)中在鹼(諸如三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺)存在下在環境溫度或高溫下反應24至96小時得到式(7-3)化合物。式(7-3)化合物可用氫在催化劑(諸如5%鈀/碳)存在下溶劑(諸如甲醇)中在環境溫度下或經加熱來還原0.5至6小時得到式(7-4)化合物。式(7-4)化合物為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

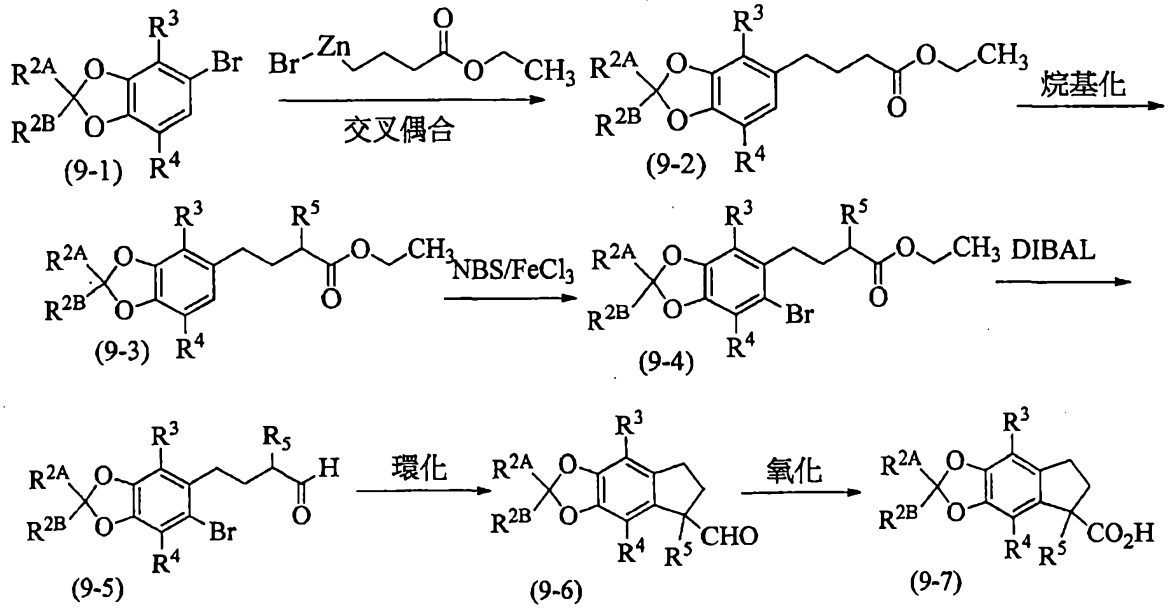
流程8



如流程8中所示，式(8-7)化合物、式(8-8)化合物及式(8-9)化合物可由式(8-1)化合物製備。其中L^3為諸如氯、溴或碘之離去基的式(8-1)化合物可在水與四氫呋喃之混合物中在於密封容器中加熱之氫氧化鉀、催化劑(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0))及配位體(諸如2-二第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)存在下反應8-24小時得到(8-2)之化合物。式(8-2)化合物可與*N*-碘代丁二醯亞胺在1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸鹽中反應得到式(8-3)化合物。式(8-3)化合物可與其中L^3如先前所描述且$R^{5'}$為氫、C_1-C_2烷基、C_2-C_3烯基或C_1-C_2鹵烷基之式(8-4)之丙烯酸酯在鹼(諸如碳酸銫)存在下在溶劑(諸如乙腈)中在環境溫度下或接近環境溫度反應0.25 -4小時得到式(8-5)化合物。式(8-5)化合物可在乙酸鈀(II)、甲酸及胺(諸如三丁胺)存在下在溶劑(諸如加熱乙腈)中在密封反應容器中歷經8-24小時環化成式(8-6)化合物。式(8-6)化合物可在鹼(諸如三甲基矽烷酸鉀)存在下在經加熱四氫呋喃中水解0.5至4小時得到式(8-7)化合物。式(8-7)化合物之對映

異構體可藉由對掌性層析分離得到式(8-8)化合物及式(8-9)化合物。式(8-7)化合物、式(8-8)化合物及式(8-9)化合物為流程1中之式(1-1)化合物的代表。

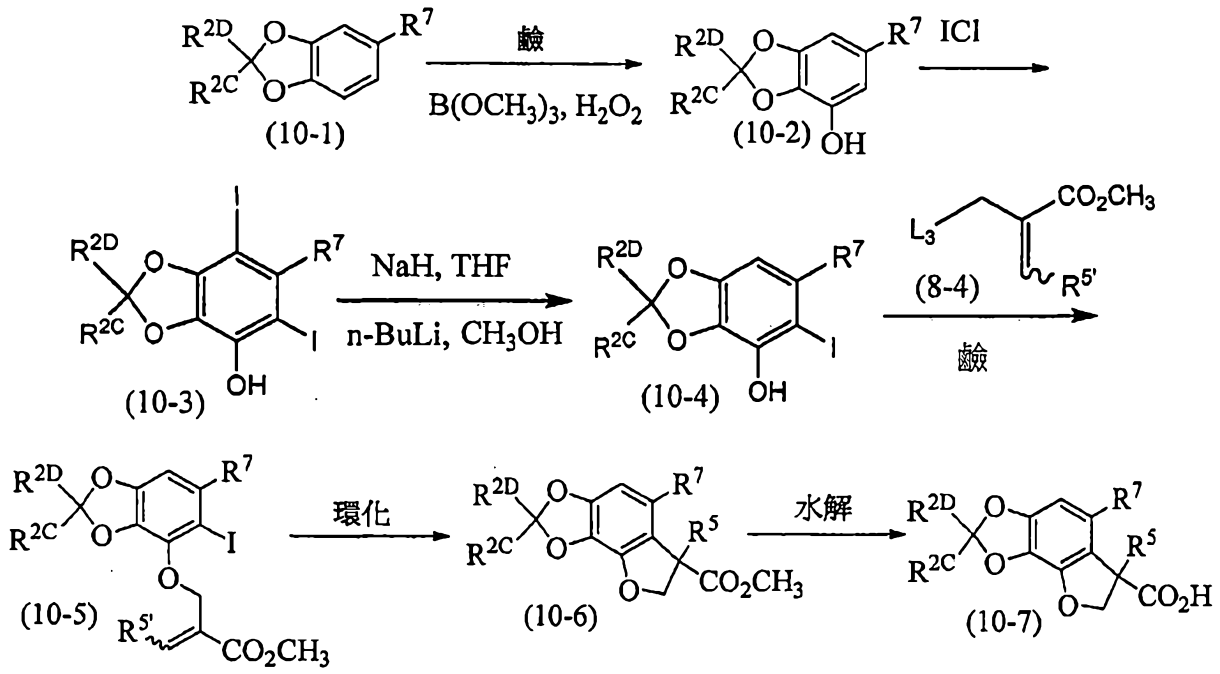
流程9



如流程9中所示，式(9-1)化合物可轉化成式(9-7)化合物。式(9-1)化合物可與溴化4-乙氧基-4-側氧基丁基鋅在溶劑(諸如四氫呋喃)中在配位體(諸如2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos))及催化劑(諸如乙酸鈀(II))存在下在環境溫度下或接近環境溫度反應0.5至6小時得到式(9-2)化合物。式(9-2)化合物可用烷基化劑(諸如烷基鹵化物)在強鹼(諸如二異丙胺基鋰)存在下在溶劑(諸如四氫呋喃)中烷基化6至24小時得到式(9-3)化合物。式(9-3)化合物可藉由用*N*-溴代丁二醯亞胺及氯化鐵(III)在溶劑(諸如乙腈)中處理8至24小時來溴化得到式(9-4)化合物。式(9-4)之酯可用還原劑(諸如氫化二異丁鋁)在溶劑(諸如己烷)中還原成式(9-5)之醛。式(9-5)化合物可在乙酸鈀(II)、配位體(諸如(*R*)-(+)-2-[2-(二苯基膦基)苯基]-4-異丙基-2-噁唑啉)及鹼(諸如碳酸銫)存在下在經加熱*N,N*-二甲基甲醯胺中在密封容器中歷經24至72小時環化，得到式(9-6)化合物。式(9-6)化合物可藉由用亞氯酸鈉、磷酸二

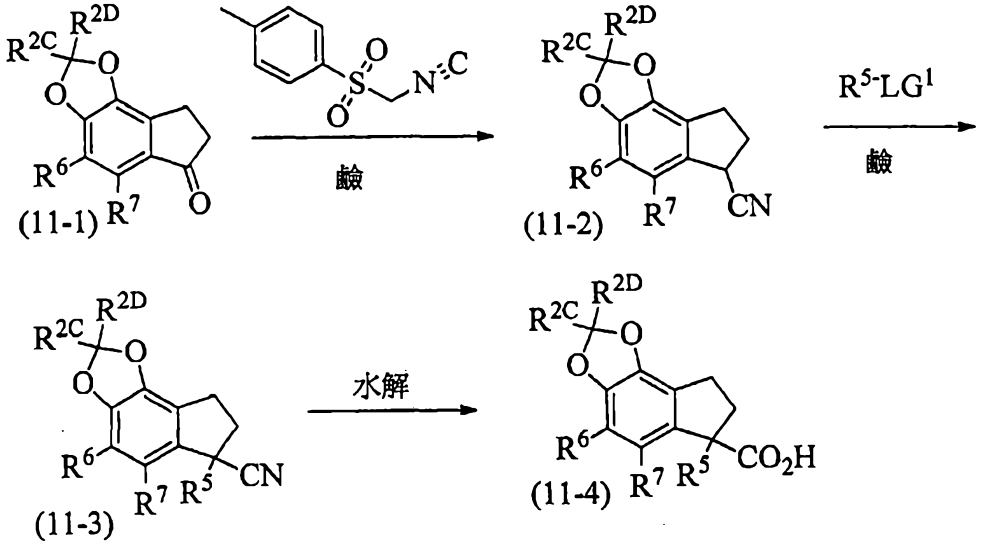
氫鈉及2-甲基-2-丁烯在四氫呋喃中處理1至4小時來轉化成對應羧酸(9-7)。式(9-7)化合物為流程1中之式(1-1)化合物的代表。

流程10



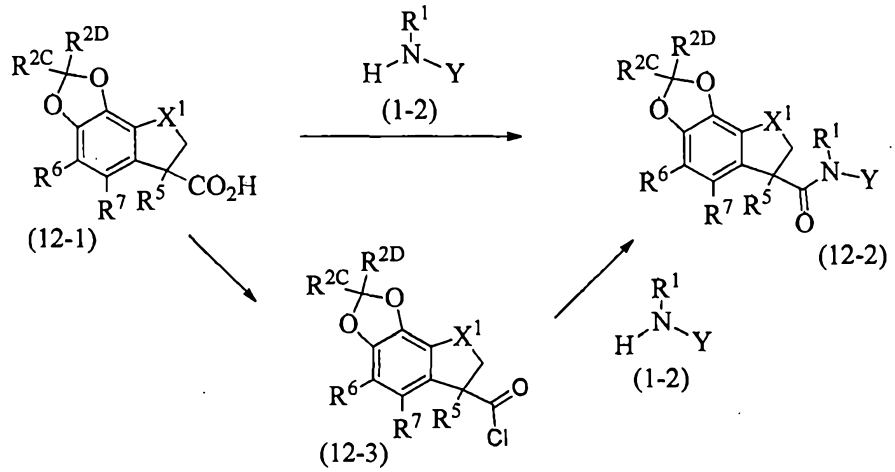
如流程10中所示，式(10-1)化合物可轉化成式(10-7)化合物。式(10-1)化合物可用鹼，諸如第二丁基鋰，接著硼酸三甲酯及過氧化氫處理得到式(10-2)化合物。式(10-2)化合物可隨後用一氯化碘在鹼(諸如*N,N*-二異丙基乙胺)存在下處理，主要得到二碘苯酚(10-3)。式(10-3)化合物可藉由用氫化鈉，接著正丁基鋰及甲醇處理轉化成式(10-4)化合物。式(10-4)化合物可與其中L^3如先前所描述且$R^{5'}$為氫、C_1-C_2烷基、C_2-C_3烯基或C_1-C_2鹵烷基之式(8-4)之丙烯酸酯在鹼(諸如碳酸銫)存在下在溶劑(諸如乙腈)中在環境溫度下或接近環境溫度反應得到式(10-5)化合物。式(10-5)化合物可在乙酸鈀(II)、甲酸及胺(諸如三丁胺)存在下在溶劑(諸如經加熱乙腈)中環化成式(10-6)化合物。式(10-6)化合物可在鹼(諸如三甲基矽烷酸鉀)存在下在經加熱四氫呋喃中水解0.5至4小時得到式(10-7)化合物。式(10-7)化合物為流程12中之式(12-1)化合物的代表。

流程11



如流程11中所說明，式(11-4)化合物可由式(11-1)化合物製備。式(11-1)化合物可與1-((異氰基甲基)磺醯基)-4-甲基苯在鹼(諸如(但不限於)第三丁醇鉀)存在下反應得到式(11-2)化合物。式(11-2)化合物可用R^5-LG^1在鹼(諸如(但不限於)正丁基鋰) (其中LG^1為選自氯、溴、碘或磺酸鹽之離去基)存在下烷基化得到式(11-3)化合物。式(11-3)之腈可在經加熱氫氧化物溶液中水解得到式(11-4)化合物。式(11-4)化合物為流程12中之式(12-1)化合物的代表。

流程12



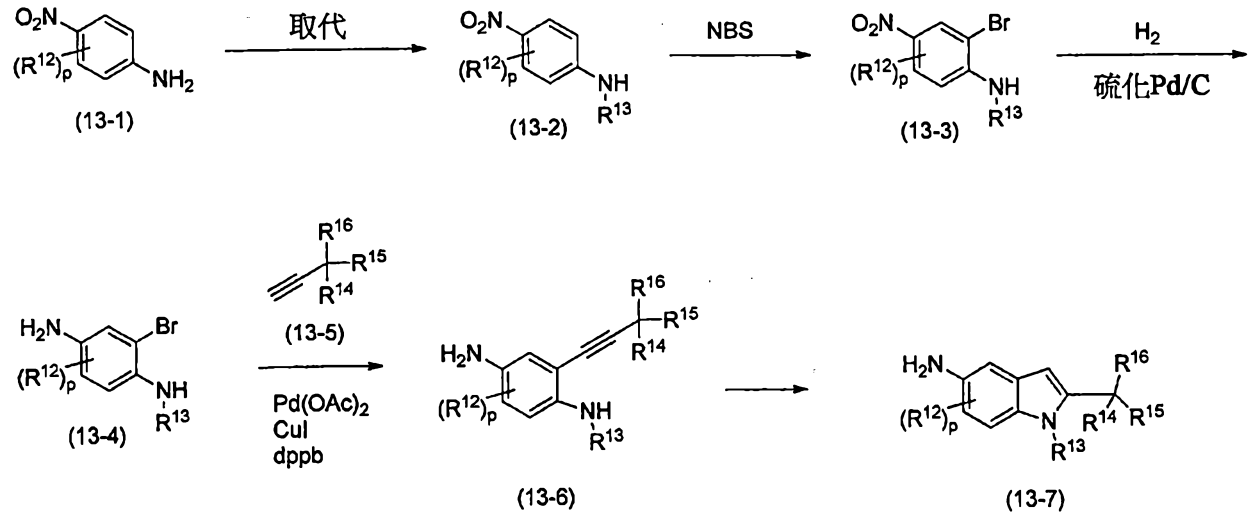
如流程12中所示，式(12-2)化合物可由式(12-1)化合物製備。式(12-1)之羧酸可與式(1-2)之胺在醯胺鍵形成條件下偶合，得到式(12-2)化合物。已知由羧酸與胺之混合物產生醯胺的條件之實例包括(但

不限於)添加偶合試劑，諸如(但不限於) *N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC、EDAC或EDCI)或對應鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BOPCl)、*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓六氟磷酸鹽或1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (HBTU)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P®)。偶合試劑可以固體、溶液或結合至固體載體樹脂之試劑形式添加。除偶合試劑以外，輔助偶合試劑亦可促進偶合反應。通常在偶合反應中使用之輔助偶合試劑包括(但不限於) (二甲胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及1-羥基苯并三唑(HOBT)。反應可視情況在鹼，諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或吡啶存在下進行。偶合反應可在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲亞碸、二氯甲烷及乙酸乙酯)中進行。反應可在環境溫度下進行或經加熱。加熱可習知地或在微波照射下實現。

替代地，式(12-1)之羧酸可藉由與亞硫醯氯、PCl_3、PCl_5、三聚氯化氰或乙二醯氯反應轉化成式(12-3)之對應酸氯化物。與亞硫醯氯及乙二醯氯之反應可用*N,N*-二甲基甲醯胺在環境溫度下在諸如二氯甲烷之溶劑中催化。所得式(12-3)之酸氯化物可隨後與式(1-2)之胺視情況在鹼(諸如三級胺鹼，諸如(但不限於)三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺，或芳族鹼，諸如吡啶)存在下，在室溫下或在諸如二氯甲烷之溶劑中加熱來反應得到式(12-2)之醯胺。

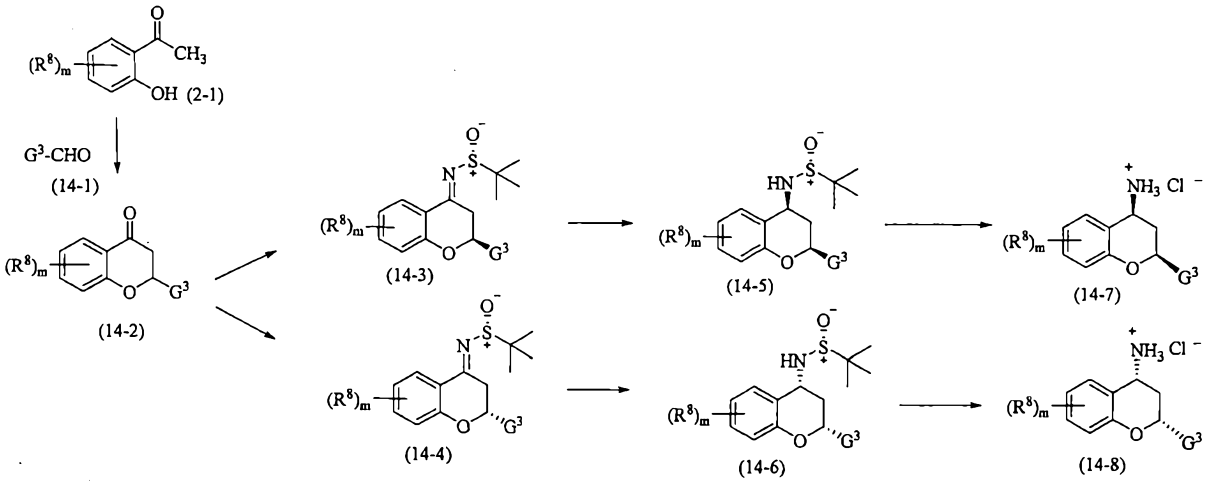
式(12-2)化合物為式(I)化合物之代表。

流程13



如流程13中所示，式(13-7)化合物可由4-硝基苯胺(13-1)製備。式(13-1)之4-硝基苯胺可與多種親電子劑反應得到式(13-2)化合物。式(13-2)化合物可與N-溴代丁二醯亞胺在溶劑(諸如乙酸乙酯)中反應得到式(13-3)化合物。式(13-3)化合物可在催化劑(諸如5%硫化Pt/C)存在下在溶劑(諸如乙酸異丙酯)中用氫還原得到式(13-4)化合物。式(13-4)化合物可與末端乙炔(13-5)在催化劑(諸如乙酸鈀(II)及碘化銅(I))、配位體(諸如1,4-雙(二苯基膦基)丁烷)存在下在溶劑(諸如乙腈)中在約80℃下反應4至24小時得到式(13-6)化合物。式(13-6)化合物可在催化劑(諸如雙(乙腈)二氯鈀(II)及碘化銅(I))存在下在溶劑(諸如乙腈)中在80℃下環化1至24小時得到式(13-7)化合物。式(13-7)化合物為流程1及流程12中之式(1-2)之胺的代表。

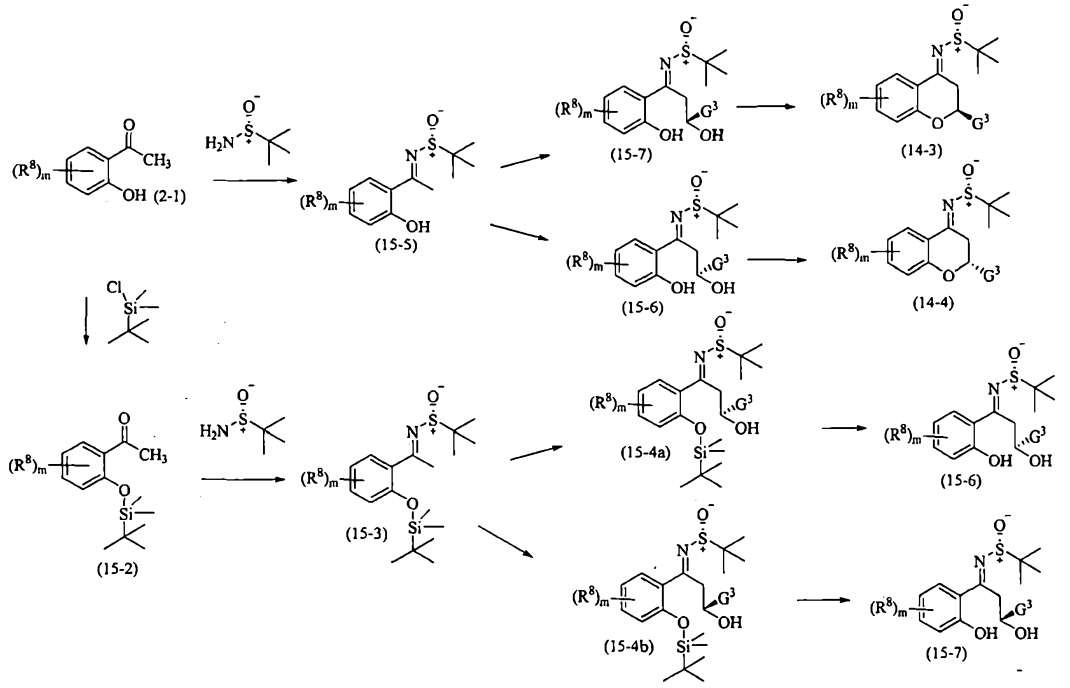
流程14



如流程14中所示，式(14-7)化合物及式(14-8)化合物可由式(2-1)化合物製備。式(2-1)化合物可與式(14-1)之醛在吡咯啶及視情況，乙酸存在下反應，得到式(14-2)化合物。反應通常在高溫下，例如在約70℃下及在溶劑(諸如(但不限於)甲苯)中進行。

對掌性胺(14-7)及(14-8)之鹽酸鹽可由式(14-2)之酮，根據Ellman及同事(Tanuwidjaja, J.；Ellman, J.A. 等人 *J. Org. Chem.* 2007, 72, 626)描述之通用程序如流程14中所說明製備。吭烷酮(14-2)可與對掌性亞磺醯胺(諸如(R)-(+)-第三丁烷亞磺醯胺)在路易斯酸(Lewis acid)(諸如乙醇鈦(IV))存在下縮合，得到N-亞磺醯基亞胺中間物(14-3)及(14-4)。(14-3)及(14-4)之非對映異構混合物可經由層析來分離。各別N-亞磺醯基亞胺中間物(14-3)及(14-4)可用諸如硼氫化鈉之試劑進行隨後還原，得到通式(14-5)及(14-6)之亞磺醯胺。用HCl或乙醯氯/甲醇處理亞磺醯胺(14-5)及(14-6)得到胺(14-7)及(14-8)之鹽酸鹽。式(14-7)及(14-8)之胺為流程1中之式(1-2)之胺的代表的鹽。

流程15



流程15說明製備式(14-3)及(14-4)之N-亞磺醯基亞胺中間物之代表的替代途徑。

式(2-1)化合物可用對掌性亞磺醯胺(諸如(R)-(+)-第三丁烷亞磺醯胺)在路易斯酸(諸如乙醇鈦(IV))存在下處理，得到N-亞磺醯基亞胺中間物(15-5)。式(15-5)化合物可用式G^3CHO之醛在二異丙胺基鋰(由正丁基鋰及*N,N*-二異丙胺當場製備)存在下處理，得到式(15-6)化合物及式(15-7)化合物。(15-6)及(15-7)之非對映異構混合物可經由層析來分離。用偶氮二甲酸二乙酯在三苯基膦存在下處理(15-6)及(15-7)分別得到式(14-4)及(14-3)之N-亞磺醯基亞胺中間物。

替代地，式(2-1)化合物之羥基官能基可在用對掌性亞磺醯胺處理之前經保護。舉例而言，式(2-1)化合物可用第三丁基二甲基氯矽烷在有機鹼(諸如(但不限於)三乙胺)存在下處理，得到式(15-2)化合物。用對掌性亞磺醯胺(諸如第三丁烷亞磺醯胺)在路易斯酸(諸如乙醇鈦(IV))存在下處理(15-2)得到中間物(15-3)。(15-3)與式G^3CHO之醛在二異丙胺基鋰(由正丁基鋰及*N,N*-二異丙胺當場製備)存在下反應得到式(15-4a)及(15-4b)化合物。(15-4a)及(15-4b)之非對映異構混合物可經

由層析來分離。隨後移除矽烷基保護基分別得到式(15-6)及(15-7)化合物。

各個別步驟之最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物及所用反應物中存在之取代基而變化。除非另外說明，否則一般技術者可易於選擇溶劑、溫度及其他反應條件。特定程序提供於合成實例部分中。反應可以習知方式進一步處理，例如藉由自殘餘物消除溶劑且根據此項技術中一般已知之方法，諸如(但不限於)結晶、蒸餾、萃取、濕磨及層析進一步純化。除非另外描述，否則起始物質及試劑市售或可由熟習此項技術者使用化學文獻中描述之方法自市售物質製備。

常規實驗，包括反應條件之適當操縱、試劑及合成途徑程序、無法與反應條件相容之任何化學官能基的保護及在該方法之反應程序中之適合點去除保護基均包括在本發明之範疇內。適合保護基及使用此類適合保護基保護不同取代基及去除保護基之方法為熟習此項技術者熟知；其實例可見於T. Greene及P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999)中，其以全文引用的方式併入本文中。本發明化合物之合成可藉由類似於上文描述之合成流程中及特定實例中所描述的方法實現。

起始物質若不可購得，則可藉由選自以下的程序製備：標準有機化學技術、類似於已知之結構上類似化合物之合成的技術或類似於上文所描述之流程或合成實例部分中描述之程序的技術。

當需要化合物之光學活性形式時，其可藉由進行本文所描述之程序之一使用光學活性起始物質(例如藉由適合反應步驟之不對稱誘發來製備)，或藉由使用標準程序(諸如層析分離、再結晶或酶促解析)解析化合物之立體異構體或中間物之混合物獲得。

類似地，當需要化合物之純幾何異構體時，其可藉由使用純幾

何異構體作為起始物質進行以上程序之一，或藉由使用諸如層析分離之標準程序解析化合物之幾何異構體或中間物之混合物來製備。

醫藥組合物

當用作醫藥時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。此類組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備且包含治療有效量之式(I)或(I-a-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。片語「醫藥組合物」係指在醫學或獸醫學用途中適用於投與之組合物。

包含單獨或與其他治療活性成分組合之式(I)或(I-a-i)化合物的醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰或作為經口或經鼻噴霧向個體投與。如本文所用，術語「非經腸」係指包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射及輸注之投藥模式。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒、惰性之任何類型之固體、半固體或液體填料、稀釋劑、囊封材料或調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例為糖，諸如(但不限於)乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如(但不限於)玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如(但不限於)羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如(但不限於)可可脂及栓劑蠟；油，諸如(但不限於)花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如(但不限於)油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如(但不限於)氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容潤滑劑，諸如(但不限於)月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，根據調配

者之判斷防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

用於非經腸注射之醫藥組合物包含醫藥學上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液以及用於在即將使用時復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。適合水性及非水性稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似醇)、植物油(諸如橄欖油)、可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及其適合混合物。可例如藉由使用包衣物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保對微生物作用之防止。亦可需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物作用，可能需要減緩自皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形態而定。替代地，藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與之藥物形式之延遲吸收。

藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製得可注射積存形式。視藥物與聚合物之比率及所用的特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射調配物滅菌，該等無菌固體組合物可在

使用之前即刻溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

用於口服投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在某些實施例中，固體劑型可含有1%至95% (w/w)式(I)或(I-a-i)化合物。在某些實施例中，式(I)或(I-a-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以5%至70% (w/w)之範圍存在於固體劑型中。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六烷基醇及丙三醇單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

醫藥組合物可為單位劑型。在此類形式中，將製劑再分成含有適當量活性組分之單位劑量。單位劑型可為包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑，諸如包裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿裝粉末。此外，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑或口含錠本身，或其可為適當數目之呈包裝形式之此等單位劑型中之任一者。單位劑量製劑中活性組分之量可根據特定應用及活性組分之效能在0.1 mg至1000 mg、1 mg至100 mg或1%至95% (w/w)單位劑量變化或調節。組合物必要時亦可含有其他相容的治療劑。

向個體投與之劑量可藉由所用特定化合物的功效及個體狀況以及待治療之個體的體重或表面積確定。劑量大小亦將藉由伴隨特定個體中特定化合物之投與的任何不良副作用之存在、性質及程度確定。

在確定待投與之化合物治療或預防所治療之病症的有效量時，醫師可評估諸如化合物之循環血漿含量、化合物毒性及/或疾病進展等的因素。

對於投與，化合物可以由可包括(但不限於)以下之因素確定的速率投與：化合物之LD_{50}、化合物之藥物動力學概況、禁忌藥物及各種濃度化合物在施加至身體時之副作用及個體整體健康狀況。投藥可經由單次或分次劑量來實現。

本發明之醫藥方法中利用的化合物可以每日0.001 mg/kg至約100 mg/kg之初始劑量投與。在某些實施例中，日劑量範圍為約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。然而，劑量可視個體之需求、所治療病狀之嚴重性及所採用之化合物而變化。確定適用於特定情況之劑量在從業者之技能之內。治療可以小於化合物最佳劑量之較小劑量開始。隨後，劑量以小幅增量增加直至在一定情形下達到最佳作用。為方便起見，視需要，總日劑量可分次且在一天期間以數份之形式投與。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之載劑的軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

可用包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有使得其僅或優先在腸道之某些部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

活性化合物亦可呈微囊封形式，適當時使用一或多種以上提及之載劑。

用於口服投藥之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術

中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

除活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、黃蓍及其混合物。

用於經直腸或陰道投與之組合物較佳為可藉由將化合物與適合非刺激載劑或諸如可可脂、聚乙二醇之載劑混合來製備之栓劑，或在室溫下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物之栓劑蠟。

化合物亦可以脂質體形式投與。脂質體一般可為來源於磷脂或其他脂質物質。脂質體係由分散於水性介質中之單層或多層水合液晶形成。可使用能夠形成脂質體之任何無毒、生理上可接受且可代謝之脂質。除本發明化合物之外，脂質體形式之本發明組合物可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。脂質之實例包括(但不限於)天然及合成磷脂及磷脂醯基膽鹼(卵磷脂)，分開或一同使用。

已經描述用以形成脂質體的方法，參見實例，Prescott, 編, Methods in Cell Biology, 第XIV卷, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 第33頁及以下。

局部投與本文所描述之化合物之劑型包括散劑、噴霧、軟膏及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。本發明之範疇內亦涵

蓋眼用調配物、眼膏、散劑及溶液。

本發明化合物亦可以持續釋放形式投與或自持續釋放藥物遞送系統投與。

使用方法

化合物及組合物可使用任何量及任何投與途徑投與個體，以治療或預防囊腫性纖維化、胰臟功能不全、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性呼吸道疾病(COAD)。

術語「投與」係指使化合物與個體接觸之方法。因此，化合物可藉由注射，亦即經靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、十二指腸內、非經腸或腹膜內投與。此外，本文所描述之化合物可藉由例如經鼻內之吸入投與。另外，化合物可經皮、局部及經由植入投與。在某些實施例中，化合物及其組合物可經口遞送。化合物亦可經直腸、經頰、陰道內、經眼或藉由吹入遞送。CFTR調節病症及病狀可視病症或病狀之性質而定使用化合物及其組合物預防性、急性及慢性地治療。通常，在此等方法中之每一者中主體或個體為人類，儘管其他哺乳動物亦可受益於如上文闡述之化合物及其組合物之投與。

本發明化合物適用作CFTR之調節劑。因此，化合物及組合物特別適用於治療其中涉及CFTR高活性或無活性之疾病、病症或病狀或減輕其嚴重程度或進展。因此，本發明提供一種治療個體中之囊腫性纖維化、胰臟功能不全、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性呼吸道疾病(COAD)之方法，其中該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(I-a-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如上文所闡述之其較佳實施例(有或無醫藥學上可接受之載劑)的步驟。詳言之，該方法係用於治療或預防囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起。

一個實施例係關於本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含本發明化合物之醫藥組合物，其用於藥物。一個實施例係關於本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥組合物，其用於治療囊腫性纖維化、胰臟功能不全、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性呼吸道疾病(COAD)。在一更特定實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含其之醫藥組合物，其用於治療囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起。

一個實施例係關於根據式(I)或(I-a-i)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製備藥物中之用途。藥物視情況可包含一或多種其他治療劑。在一些實施例中，藥物用於治療囊腫性纖維化、胰臟功能不全、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性呼吸道疾病(COAD)。在一特定實施例中，藥物用於治療囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起。

本發明亦關於根據式(I)或(I-a-i)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能不全、慢性阻塞性肺病及慢性阻塞性呼吸道疾病之藥物中之用途。藥物視情況可包含一或多種其他治療劑。在一特定實施例中，本發明係關於根據式(I)或(I-a-i)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療囊腫性纖維化之藥物中之用途。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。在一特定實施例中，另一治療劑為囊腫性纖維化治療劑。在一特定實施例中，其他治療劑係選自由CFTR調節劑及CFTR擴增劑組成之群。在另一實施例

中，醫藥組合物可進一步包含一種增效劑及一或多種其他矯正劑。在一更特定實施例中，醫藥組合物可進一步包含一種增效劑及一種其他矯正劑。在一更特定實施例中，醫藥組合物可進一步包含一種增效劑。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變引起。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可作為唯一活性劑投與或其可與其他治療劑共同投與，該等治療劑包括展現相同或類似治療活性且經測定對於此類組合投與安全及有效之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可向個體共同投與。術語「共同投與」意謂在單一醫藥組合物中或在單獨醫藥組合物中向個體投與兩種或多於兩種不同治療劑。因此，共同投與涉及包含兩種或多於兩種治療劑之單一醫藥組合物的同時投與或在相同或不同時間兩種或多於兩種不同組合物投與相同個體。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與治療有效量之一或多種其他治療劑共同投與以治療CFTR介導之疾病，其中治療劑之實例包括(但不限於)抗生素(例如胺基糖苷類、黏菌素、安曲南(aztreonam)、環丙沙星(ciprofloxacin)及阿奇黴素(azithromycin))、祛痰劑(例如高滲透壓生理食鹽水、乙醯半胱胺酸、鏈道酶α及德努佛索(denufosol))、胰臟酶補充劑(例如胰酶及胰脂肪酶)、上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)抑制劑、CFTR調節劑(例如CFTR增強劑、CFTR矯正劑)及CFTR擴增劑。在一個實施例中，CFTR介導之疾病為囊腫性纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病、胰臟功能不全或休格連氏症候群。在一個實施例中，CFTR介導之疾病為囊腫性纖維化。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種或兩種CFTR調節劑及一種CFTR擴增劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增效劑、一或多種矯正劑及

一種CFTR擴增劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與三種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增效劑及一或多種矯正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增效劑及一種矯正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增效劑及兩種矯正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增效劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種矯正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種矯正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種矯正劑共同投與。

CFTR增強劑之實例包括(但不限於) Ivacaftor (VX-770)、CTP-656、NVS-QBW251、FD1860293、GLPG2451、GLPG1837及*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺。增強劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2005120497、WO2008147952、WO2009076593、WO2010048573、WO2006002421、WO2008147952、WO2011072241、WO2011113894、WO2013038373、WO2013038378、WO2013038381、WO2013038386、WO2013038390、WO2014180562、WO2015018823及美國專利申請案第14/271,080號、第14/451,619號及第15/164,317號。

在一個實施例中，增效劑可選自由以下組成之群：

Ivacaftor (VX-770，*N*-(2,4-二第三丁基-5-羥苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺)；

CTP-656；

NVS-QBW251；

FD1860293；

GLPG1837；

GLPG2451；

2-(2-氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺；

2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺

2-(1-羥基環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-(1-(羥甲基)環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-

基)-5-環丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

5-第三丁基-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-3-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

2-(2-羥基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡唑-3-甲醯胺；

4-溴-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

2-(2-羥基-3,3-二甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-[(2-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]

哌喃-3-甲醯胺；

5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

2-[[(2S)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-[[(2R)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-[(2-羥基-2,3,3-三甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡唑-1-基]甲酯；

磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡唑-1-基]甲酯；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

5,5,7,7-四甲基-2-[[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

2-[[(2S)-2-羥基丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯

基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4-氟苯基)磺醯基]-*N*-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4-氟苯基)磺醯基]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(3-氟苯基)磺醯基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

3-胺基-*N*-[(2*R*)-2-羥基-3-甲氧基丙基]-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(3-胺基-5-{[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

外消旋-3-胺基-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-羥基四氫-2*H*-哌喃-3-基]-5-{[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)

吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-*N*-(2-羥基-4-甲基戊基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

3-胺基-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基]-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(2*S*)-2-羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(2*R*)-2-羥基-3-甲氧基丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-側氧基-2-(丙-2-基胺基)乙基]-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*S*)-四氫呋喃-3-

基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-羥基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(3-第三丁氧基-2-羥丙基)-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

[3-胺基-5-(苯基磺醯基)吡啶-2-基][3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

{3-胺基-5-[(3-氟苯基)磺醯基]吡啶-2-基}[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；及

3-胺基-*N*-[(2*S*)-2-羥丙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺。

矯正劑之非限制性實例包括Lumacaftor (VX-809)、1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)、VX-983、GLPG2222、GLPG2665、GLPG2737、VX-152、VX-440、FDL169、FDL304、FD2052160及FD2035659。矯正劑之實例亦揭示於US20160095858A1及美國申請案14/925,649及14/926,727中。

在一個實施例中，矯正劑可選自由以下組成之群

Lumacaftor (VX-809)；

1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)；

VX-983；

VX-152；

VX-440；

FDL169

FDL304；

FD2052160；

FD2035659；

GLPG2665，

GLPG2737，

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-甲基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]環己烷甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]環己烷甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-氟-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-({3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環

丙基]羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲醯基}胺基)-1-甲基環戊烷甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]-N-[(2R)-2,3-二羥丙基]苯甲醯胺；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-7-(苯甲氧基)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(2-氟乙氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]環己烷甲酸；

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2H-吡烯-2-基]苯甲酸；

外消旋-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

外消旋-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-

基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

外消旋-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；及

4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸。

在一個實施例中，其他治療劑為CFTR擴增劑。CFTR擴增劑增強已知CFTR調節劑(諸如增強劑及矯正劑)之效果。CFTR擴增劑之實例包括PTI130及PTI-428。擴增劑之實例亦揭示於公開案：WO2015138909及WO2015138934中。

在一個實施例中，其他治療劑為直接藉由阻斷通道或間接藉由調節導致ENaC活性增加之蛋白酶(例如絲胺酸蛋白酶、通道活化蛋白酶)來降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性的藥劑。此類藥劑之例示包括卡莫司他(camostat) (胰蛋白酶樣蛋白酶抑制劑)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、Aerolytic、胺氯吡脒及VX-371。降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性的其他藥劑可見於例如PCT公開案第WO2009074575號及第WO2013043720號及美國專利第US8999976號中。

在一個實施例中，ENaC抑制劑為VX-371。

在一個實施例中，ENaC抑制劑為SPX-101 (S18)。

本發明亦針對包含一或多種本發明之化合物及/或鹽及視情況一或多種其他治療劑的套組。

本發明亦針對在有或無一或多種其他治療劑下使用本發明之化合物、鹽、組合物及/或套組例如調節囊腫性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)蛋白及治療藉由調節囊腫性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)蛋白可治療之疾病(包括囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能不全、慢性阻塞性肺病及慢性阻塞性呼吸道疾病)的方法。

申請人之發明的其他益處將為熟習此項技術者在閱讀本專利申請案時顯而易見。

以下實例可用於達成說明性目的且不應視為限制本發明之範疇。

實例

除非另外說明，否則所有試劑均為商品級且未經進一步純化即按原樣使用。在惰性氛圍下進行之反應使用市售無水溶劑。除非另外說明，否則所有其他情形中均使用試劑級溶劑。^{1}H NMR光譜之化學位移(δ)以相對於四甲基矽烷(δ0.00)或合適殘餘溶劑峰，即$CHCl_3$ (δ7.27) (作為內部參考)之百萬分率(ppm)報導。多重性以單峰(s)、二重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)及寬峰(br)形式給出。使用Biotage®引發器進行微波加熱。

在具有UV偵測之Agilent HP1100系統上測定對映異構純度。使用之管柱：Chiralpak IA (4.6 × 250 mm，5μm)。使用之溶劑：異丙醇及第三丁基甲基醚。

製備型LC/MS方法TFA6

藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(50 mm × 21.2 mm)上純化樣品。在30 mL/min (0-0.5 min

15% A，0.5-8.0 min線性梯度15-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-15% A，9.1-10分鐘15% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法TFA7

藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(50 mm × 21.2 mm)上純化樣品。在30 mL/min (0-0.5 min 25% A，0.5-8.0 min線性梯度25-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-25% A，9.1-10 min 25% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法AA7

藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(50 mm × 21.2 mm)上純化樣品。在30 mL/min (0-0.5 min 25% A，0.5-8.0 min線性梯度25-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-25% A，9.1-10 min 25% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之梯度。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓

力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

對掌性分析型超臨界流體層析(SFC)

在Aurora A5 SFC Fusion及於Agilent Chemstation軟體控制下運行之Agilent 1100系統上進行分析型SFC。SFC系統包括10向管柱切換器、CO_2泵、改質劑泵、烘箱及背壓調節器。移動相由與甲醇之改質劑混合物一起由飲料級CO_2汽缸在3 mL/min之流動速率下供應之超臨界CO_2構成。烘箱溫度為35℃且出口壓力為150巴。移動相梯度以5%改質劑開始且在1 mL/min之流動速率下保持其0.1分鐘，隨後流動速率斜升至3 mL/min且保持0.4分鐘。改質劑歷經隨後8分鐘在3 mL/min下自5%斜升至50%，隨後在50%改質劑下保持1分鐘(3 mL/min)。梯度歷經0.5 min自50%傾斜下降至5%改質劑(3 mL/min)。儀器配備有Chiralpak IC管柱，其尺寸為4.6 mm內徑× 150 mm長度，具有5 μm粒子。

實例1

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯

實例1A

2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-醇

向5-溴-2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(10 g，42.2 mmol)、2-二第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(2.028 g，4.22 mmol)及氫氧化鉀(4.74 g，84 mmol)之混合物中添加脫氣水(10 mL)。反應混合物用氮氣流充氣5分鐘。向反應混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.773 g，0.844 mmol)於二噁烷(10 mL)中

之脫氣溶液。合併之反應混合物用氮氣充氣5-7分鐘。將反應小瓶加蓋且在100℃下攪拌隔夜(16小時)。冷卻反應混合物至環境溫度，且分配於乙酸乙酯與1 N HCl溶液之間。合併有機溶離份且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮，維持浴溫度處於或低於25℃。藉由急驟層析使用220 g矽膠濾筒，用25-75%二氯甲烷/庚烷溶離來純化殘餘物，得到6.02 g標題化合物(82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.51 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 173.1 $(M-H)^-$。

實例1B

2,2-二氟-6-碘-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-醇

歷經5分鐘以兩份形式向實例1A (6.0215 g，34.6 mmol)於1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸鹽(14.00 mL，67.6 mmol)中之冷(-10℃)溶液中添加*N*-碘代丁二醯亞胺(7.78 g，34.6 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物額外5分鐘，移除冰浴，且在環境溫度下攪拌反應混合物15分鐘。隨後用第三丁基甲基醚萃取反應混合物兩次。用$Na_2S_2O_3$飽和溶液洗滌經合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用220 g矽膠濾筒，用25-75%二氯甲烷/己烷溶離來純化所得粗殘餘物，得到4.68 g標題化合物(45%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 299.0 $(M-H)^-$。

實例1C

2-{[(2,2-二氟-6-碘-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)氧基]甲基}丙-2-烯酸乙酯

在室溫下向實例1B (4.6625 g，15.54 mmol)於乙腈(42 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(7.60 g，23.31 mmol)，且攪拌所得懸浮液5分

鐘。向反應混合物中一次性添加2-(溴甲基)丙烯酸乙酯(2.5 mL，18.11 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘，隨後用水稀釋。藉由過濾收集所得沈澱且用水洗滌。在真空烘箱中在70℃下乾燥固體3小時得到6.23 g (97%粗產率)標題化合物，其不經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 6.23 (td, J = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 412.0 $(M+H)^+$。

實例1D

2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲酸乙酯

逐滴歷經2分鐘向三丁胺(7.92 mL，33.2 mmol)於乙腈(84 mL)中之溶液中添加甲酸(0.643 mL，16.62 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物10分鐘。向反應混合物中添加實例1C (6.2263 g，15.11 mmol)，且混合物用氮氣充氣5分鐘。向反應混合物中添加乙酸鈀(II) (0.339 g，1.511 mmol)，再繼續充氣2-3分鐘，且隨後將反應燒瓶加蓋。在60℃下攪拌反應混合物17小時。過濾反應混合物，且用第三丁基甲基醚洗滌收集之固體。隨後固體分配於第三丁基甲基醚與鹽水之間。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，且在真空中濃縮。隨後經由急驟層析，使用120 g矽膠濾筒，用0-10%第三丁基甲基醚/庚烷溶離來純化殘餘物，得到2.69 g標題化合物(62%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 286.3 $(M+H)^+$。

實例1E

2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-

7-甲酸

向實例1D (2.6849 g，9.38 mmol)於四氫呋喃(36 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷酸鉀(1.444 g，11.26 mmol)，且在50℃下攪拌所得混合物70分鐘。用水稀釋反應混合物且用第三丁基甲基醚洗滌。用濃HCl溶液酸化水層，且用二氯甲烷萃取混合物。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，且隨後在真空中濃縮，得到2.23 g標題化合物(92%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 (s, 3H), 4.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (s, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 256.9 $(M-H)^-$。

實例1F

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯

將實例1E (55.6 mg，0.215 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物；將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中，添加3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯(CAS[1083057-14-0]，54.8 mg，0.193 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到71.0 mg (70%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z*

525.0 $(M+H)^+$。

實例2

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸

將實例1F之產物(53.7 mg，0.102 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三氟乙酸(0.5 mL，6.49 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物15小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到33.5 mg (70%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 469.1 $(M+H)^-$。

實例3

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

實例3A

(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲酸

藉由製備型超臨界流體層析使用CHIRALPAK® AD-H管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中100 mg/mL下，且用甲醇之共溶劑層析實例1E (2.18 g)，得到標題化合物(803 mg)。$[\alpha]_D^{23.5}$

+1.64° (c = 1，CH_3OH)，%ee = 99.2 %；滯留時間= 1.158分鐘；立體化學藉由X射線分析確認。

實例3B

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲酸

藉由製備型超臨界流體層析使用CHIRALPAK® AD-H管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中100 mg/mL下，且用甲醇之共溶劑層析實例1E (2.18 g)，得到標題化合物(835 mg)。$[\alpha]_D^{23.7}$ -2.43° (c = 1，CH_3OH)，% ee = 94.7%；滯留時間= 2.720分鐘；立體化學藉由X射線分析確認。

實例3C

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

用*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.025 mL，0.320 mmol)且隨後逐滴用乙二醯氯(0.077 mL，0.880 mmol)處理來自實例3A之產物(0.052 g，0.2 mmol)於0.5 mL二氯甲烷中之溶液。在環境溫度下攪拌混合物1小時且隨後濃縮(旋轉式蒸發器)。添加額外0.5 mL二氯甲烷，且再次濃縮混合物。再重複添加/濃縮程序兩次。隨後使殘餘物溶於0.5 mL二氯甲烷中且用吡啶(0.485 mL，6.00 mmol)及3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯(CAS [1083057-14-0]，0.057 g，0.200 mmol)處理。在60℃下攪拌反應物隔夜。反應混合物隨後經濃縮(旋轉式蒸發器)，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上且用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘，在70毫升/分鐘之流動速率下溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(11 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.06 - 7.87 (m, 3H), 7.84 - 7.70 (m,

2H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)；MS (ESI^+) *m/z* 525.1 $(M+H)^+$。

實例4

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

用三氟乙酸(0.1 mL，1.296 mmol)處理來自實例3C之化合物(8 mg，0.015 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液，且在環境溫度下攪拌混合物1.5小時。反應混合物經濃縮(旋轉式蒸發器)，且隨後自乙腈濃縮殘餘物兩次。在真空(70℃)下乾燥殘餘物，得到標題化合物(6.3 mg，88%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.03 (br s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 3H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

實例5

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

將來自實例3B之產物(54.5 mg，0.211 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯(CAS [1083057-14-0]，53.8 mg，0.189 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘，在70毫升/

分鐘之流動速率下溶離來純化，得到標題化合物(50.8 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.78 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 525.0 $(M+H)^+$。

實例6

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

將來自實例5之產物(40.7 mg，0.078 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三氟乙酸(0.5 mL，6.49 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物5小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(45.2 mg，100%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 469.1 $(M+H)^+$。

實例7

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸甲酯

實例7A

(3*R*)-1-(6-硝基吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

用2滴水處理(*R*)-吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸(204 mg，1.232 mmol)、2-溴-6-硝基吡啶(250 mg，1.232 mmol)及三乙胺(0.687 mL，4.93 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物且在環境溫度下攪拌72小時。濃縮混合物，且所得油狀物分配於水與二氯甲烷之間。濃縮有機溶離份，且使用24 g矽膠濾筒用0-70%乙酸乙酯/庚烷之梯度歷經20分鐘之時段純化粗殘餘物，得到標題化合物(145 mg，0.577 mmol，46.9%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.27 (dtd, J = 12.8, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 2.18 (dq, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 252 $(M+H)^+$。

實例7B

(3*R*)-1-(6-胺基吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

在4 mL壓力瓶中向5%鈀/碳(濕潤JM 9號) (29.1 mg，0.273 mmol)中添加含實例7A (141.3 mg，0.562 mmol)之甲醇(1.8 mL)。在30 psi氫氣下在40℃下攪拌混合物1小時。經由聚丙烯膜過濾混合物，且濃縮濾液。使殘餘物與甲苯(2 × 5 mL)共沸，得到標題化合物(103 mg，0.466 mmol，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (ddd, J = 9.9, 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.21 (qd, J = 7.6, 6.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 222 $(M+H)^+$。

實例7C

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二

氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸甲酯

將來自實例1E (59.2，0.229 mmol)之產物溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時，且濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例7B之產物(48.7 mg，0.220 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時，且濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(79.6 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.4, 1.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.57 (ddd, J = 10.7, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 3.47 (dddd, J = 10.2, 7.7, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (dtd, J = 10.1, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 462.2 $(M+H)^+$。

實例8

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸

將實例7C之產物(72.2 mg，0.156 mmol)及三甲基矽醇化鉀(49.0 mg，90%純度，0.344 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯

度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到58.7 mg (67%)呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.62 (, m 2H), 3.53 - 3.29 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H) 2.28 - 2.07 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。

實例9

(3*R*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸

實例9A

(3*R*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(28.4 mg，0.110 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(40 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例7B之產物(35.7 mg，0.161 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物15小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(20.7 mg，41%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7

Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.57 (dd, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 9.8, 7.9, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 462.2 $(M+H)^+$。

實例9B

(3*R*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸

將實例9A之產物(19.1 mg，0.041 mmol)及三甲基矽醇化鉀(20.2 mg，90%純度，0.142 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到18.9 mg (81%)呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.31 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。

實例10

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

實例10A

7-甲氧基-4*H*-1-苯并哌喃-4-酮

將1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)乙酮(47 g，283 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(47 mL，351 mmol)中，且在砂浴中加熱溶液至>100℃持續10分鐘，此時已形成固體物質。冷卻燒瓶至環境溫度，且添加200 mL庚烷。用刮勺使固體破碎且藉由用燒結漏斗過濾來收集。固體物質用研杵碾碎且隨後用庚烷洗滌。固體隨後在過濾器上乾燥得到約60 g粗中間物。將此中間物溶解於二氯甲烷(1 L)中且在40℃下與150 mL濃HCl一起攪拌30分鐘。冷卻燒瓶至環境溫度，且添加約100 mL水。分離各層，且用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取水層。用飽和碳酸氫鈉(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物且經硫酸鈉乾燥。過濾混合物，且在真空中濃縮濾液得到固體。固體隨後自500 mL 1:1環戊基甲基醚:庚烷沈澱，得到標題化合物(35 g，70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)；MS(ESI+) *m/z* 176.9 $(M+H)^+$。

實例10B

3-[(2*R*)-7-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

向4 mL小瓶中裝入雙(2,2,2-三氟乙醯氧基)鈀(9.44 mg，0.028 mmol)、(S)-4-(第三丁基)-2-(吡啶-2-基)-4,5-二氫噁唑(6.96 mg，0.034 mmol)，六氟磷酸銨(V) (27.8 mg，0.170 mmol)及3-甲氧基羰基苯基硼酸(204 mg，1.135 mmol)，且在二氯乙烷(1.0 mL)中攪拌混合物5分鐘。向此懸浮液中添加實例10A (100 mg，0.568 mmol)及水(0.051 mL，2.84 mmol)，且用更多二氯乙烷(1.0 mL)洗滌小瓶之側面。將小瓶加蓋且在60℃下攪拌混合物隔夜。經由矽膠塞過濾混合物，用二氯甲烷及隨後乙酸乙酯溶離。濃縮濾液，且使用12 g矽膠濾筒，在5-50%乙酸乙酯/庚烷之梯度下歷經20分鐘層析粗物質，得到標題化合物

(133 mg，0.426 mmol，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 16.8, 13.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 313 $(M+H)^+$。

實例10C

3-[(2*R*)-7-甲氧基-4-(甲氧基亞胺基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

在60℃下在吡啶(640 μL)中攪拌實例10B (100 mg，0.320 mmol)及*O*-甲基羥胺鹽酸鹽(29.4 mg，0.352 mmol)隔夜。在60℃下在繼續加熱下添加額外0.3當量(7 mg) *O*-甲基羥胺鹽酸鹽持續12小時。濃縮混合物，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。依序用碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化銨飽和水溶液洗滌乙酸乙酯混合物。濃縮有機溶離份，且使用12 g矽膠濾筒用5-20%乙酸乙酯/庚烷歷經20分鐘溶離來純化粗物質，得到標題化合物(107 mg，0.313 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 17.1, 12.5 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 342.0 $(M+H)^+$。

實例10D

3-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯鹽酸鹽

向250 mL圓底燒瓶中裝入懸浮於乙酸(27.4 mL)中之實例10C (3.74 g，10.96 mmol)及氧化鉑(IV) (0.343 g，1.510 mmol)。用H_2氣囊

淨化燒瓶且隨後在1個大氣壓H_2下攪拌7小時。反應似乎在6小時之後停止。添加額外5莫耳%氧化鉑(IV)，且在環境溫度下進行反應額外1小時。隨後混合物用乙酸乙酯稀釋，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於第三丁基甲基醚(35 mL)中且在環境溫度下用HCl (於二噁烷中4 M，5.48 mL，21.91 mmol)逐滴處理。在環境溫度下劇烈攪拌所得懸浮液1小時，且藉由過濾收集所得固體且用第三丁基甲基醚(2 × 5 mL)洗滌。隨後在50℃下在30 mL第三丁基甲基醚與4 mL二噁烷之混合物中加熱固體1小時。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中在40℃下乾燥得到標題化合物(2.27 g，59%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 3H), 8.05 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (ddd, J = 13.0, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 13.0, 11.5 Hz, 1H)；MS (ESI+) m/z 297 $(M\text{-}NH_3+H)^+$。

實例10E

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

將來自實例1E之產物(51.7 mg，0.200 mmol)、來自實例10D之產物(58.6 mg，0.168 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(72.3 mg，0.377 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分

鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(90.4 mg，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (dt, J = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.73 (ddt, J = 6.7, 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.7, 4.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 - 6.42 (m, 2H), 5.46 - 5.29 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 11.5, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 1.57 (d, J = 5.1 Hz, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 554 $(M+H)^+$。

實例11

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

將實例10E之產物(80.2 mg，0.149 mmol)及三甲基矽醇化鉀(48.8 mg，90%純度，0.312 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中，且在環境溫度下攪拌混合物3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(69.0 mg，86%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.05 (s, 1H), 8.05 (dt, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (td, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.57 - 6.42 (m, 2H), 5.38 (dddd, J = 17.7, 15.2, 7.1, 3.9 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.29 - 1.99 (m, 2H), 1.57

(d, J = 5.9 Hz, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例12

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

用*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.077 g，0.400 mmol)處理實例10D之產物(0.070 g，0.2 mmol)及實例3A之產物(0.052 g，0.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中之混合物，且在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經濃縮(旋轉蒸發)，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(34 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.8, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 5.47 - 5.28 (m, 2H), 5.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)；MS (ESI^-) *m/z* 552.1 $(M-H)^-$。

實例13

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

用三甲基矽烷酸鉀(0.015 g，0.119 mmol)處理來自實例12之化合物(0.030 g，0.054 mmol)於四氫呋喃(0.6 mL)中之溶液，且在環境溫

度下攪拌混合物隔夜。此後，用2 mL二氯甲烷稀釋反應混合物且用1 mL 1 N HCl處理。劇烈攪拌混合物30分鐘且隨後用10 mL乙酸乙酯稀釋。分離各相，用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮(旋轉式蒸發器)。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化粗物質。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(17 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 - 6.41 (m, 3H), 5.65 - 5.38 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.57 (ddd, J = 13.1, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例14

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例14A

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(26.9，0.104 mmol)、來自實例10D之產物(37.5 mg，0.107 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(48.1 mg，0.251 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物7小時。濃縮反應混合物，且藉由

逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(40.1 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.58 (s, 3H).)；MS (ESI-) *m/z* 552 $(M-H)^-$。

實例14B

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例14A之產物(37.0 mg，0.067 mmol)及三甲基矽醇化鉀(24.4 mg，90%純度，0.171 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(23.7 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02 (s, 1H), 8.05 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6

Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例15

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

實例15A

4-[(2*R*)-7-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

向250 mL圓底燒瓶中裝入(4-(甲氧羰基)苯基)硼酸(30.6 g，170 mmol)、六氟磷酸銨(V) (4.16 g，25.5 mmol)、雙(2,2,2-三氟乙醯氧基)鈀(2.123 g，6.39 mmol)及(*S*)-4-(第三丁基)-2-(吡啶-2-基)-4,5-二氫噁唑(1.565 g，7.66 mmol)，且隨後添加1,2-二氯乙烷(85 mL)。在環境溫度下攪拌所得懸浮液10分鐘，此時添加實例10A (15 g，85.0 mmol)，接著添加水(7.67 g，426 mmol)及額外85 mL 1,2-二氯乙烷以沖洗燒瓶之側面。在60℃下在砂浴中(內部溫度)加熱反應物36小時。冷卻燒瓶至室溫，且經由1吋二氧化矽墊過濾懸浮液，用二氯甲烷溶離。濃縮濾液得到粗固體。添加第三丁基甲基醚(100 mL)及庚烷(100 mL)，且用刮勺使固體破碎。在60℃下加熱所得懸浮液1小時同時攪拌劇烈。隨後冷卻混合物至環境溫度，且經由藉由燒結漏斗過濾來收集所得固體得到10.54 g標題化合物(39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (dd, *J* = 16.9, 13.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 312.8 $(M+H)^+$。

實例15B

4-{(2*R*)-4-[(苯甲氧基)亞胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

將實例15A (2 g，6.40 mmol)溶解於15 mL無水吡啶中。添加*O*-苯甲基羥基胺鹽酸鹽(1.073 g，6.72 mmol)，且在50℃下加熱溶液16小時。冷卻反應物至環境溫度且濃縮。殘餘物分配於第三丁基甲基醚與氯化銨飽和水溶液之間。在真空中濃縮有機萃取物且經由急驟層析，用10-40%乙酸乙酯/庚烷歷經20分鐘在80 g矽膠管柱上溶離來純化，得到標題化合物(*E*與*Z*肟之10:1混合物，2.57 g，96%產率)。主要異構體之分析資料：^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.57 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.2, 12.2 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 418.1 $(M+H)^+$。

實例15C

4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

在300 mL不鏽鋼反應器中向實例15B (20 g，47.9 mmol)及濕5% Pt/C (1.5 g濕重，58.9%水，0.884 g或4.42%乾基)中添加乙酸(300 mL)。頂空用氬氣惰性化，且隨後用氫氣加壓至30 psig。在環境溫度下在30 psig氫氣下震盪混合物18小時。將反應器排空且經由0.45 μm GHP Acrodisc®膜過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液得到60 g粗物質。在70℃下在250 mL 4:1第三丁基甲基醚:庚烷中加熱粗物質直至產生澄清溶液。在相同溫度下逐滴添加HCl (於環戊基甲基醚中3 M，47.9 mL，144 mmol)，且固體自反應混合物沈澱。使燒瓶歷經1小時冷卻至環境溫度，且藉由過濾收集所得沈澱。用第三丁基甲基醚(2 ×

100 mL)洗滌固體且在漏斗中乾燥。所得固體進一步在70℃下在甲苯(20 mL)中加熱30分鐘以移除額外雜質。冷卻至環境溫度後，藉由過濾收集所得固體，用75 mL甲苯及100 mL庚烷洗滌，且隨後乾燥至恆重得到19.8 g呈鹽酸鹽之標題化合物(79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 3H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 3H), 6.62 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 1.96 (q, J = 11.8 Hz, 1H)；MS (ESI+) m/z 297.1 $(M\text{-}NH_3+H)^+$。

實例15D

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

將來自實例1E之產物(50.8，0.197 mmol)、來自實例15C之產物(69.2 mg，0.198 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(73.3 mg，0.382 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應物4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(73.4 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 - 7.93 (m, 3H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.58 - 6.42 (m, 2H), 5.46 - 5.28 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 15.2, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 5.5 Hz, 3H),

2.20 (dddd, J = 23.6, 13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 552 $(M-H)^-$。

實例16

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

將實例15D之產物(65.8 mg，0.119 mmol)及三甲基矽醇化鉀(34.5 mg，90%純度，0.242 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(43.6 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.96 (s, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.57 - 6.42 (m, 2H), 5.38 (tdd, J = 15.0, 6.4, 4.0 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.20 (dddd, J = 24.0, 13.0, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例17

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

向來自實例15C之產物(0.070 g，0.2 mmol)及實例3A之產物(0.052 g，0.200 mmol)於0.5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺及0.5 mL吡啶中之

溶液中添加*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.077 g，0.400 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經濃縮(旋轉式蒸發器)，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(62 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 - 7.92 (m, 3H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.46 - 5.30 (m, 2H), 5.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.23 (ddd, J = 13.1, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 552.1 $(M-H)^-$。

實例18

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

用三甲基矽烷酸鉀(0.025 g，0.199 mmol)處理含來自實例17之產物(0.050 g，0.09 mmol)之四氫呋喃(0.9 mL)，且在環境溫度下攪拌反應物隔夜。用2 mL二氯甲烷及1 mL 1 N HCl稀釋混合物，且在環境溫度下劇烈攪拌30分鐘。其隨後用10 mL乙酸乙酯稀釋且用5 mL水及5 mL鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且濃縮(旋轉式蒸發器)。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化粗物質。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(31 mg，64%產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 5.38 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.06 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例19

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(50.4，0.195 mmol)、來自實例15C之產物(74.1 mg，0.212 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(77.1 mg，0.402 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(91.3 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 2H), 5.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.18 (ddd, J = 12.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 552 $(M-H)^-$。

實例20

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例19之產物(83.5 mg，0.151 mmol)及三甲基矽醇化鉀(48.8 mg，90%純度，0.342 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(53.3 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.37 (ddt, J = 15.3, 11.2, 4.0 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.17 (ddd, J = 13.0, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例21

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

實例21A

3-[(2*R*)-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

向20 mL小瓶中裝入雙(2,2,2-三氟乙醯氧基)鈀(56.9 mg，0.171 mmol)、(*S*)-4-(第三丁基)-2-(吡啶-2-基)-4,5-二氫噁唑(41.9 mg，0.205 mmol)、六氟磷酸銨(V) (167 mg，1.026 mmol)及3-甲氧基羰基苯基硼酸(1231 mg，6.84 mmol)在二氯乙烷(5 mL)中攪拌混合物5分鐘。向此懸浮液中添加4*H*-吡烯-4-酮(CAS 11013-97-1) (500 mg，3.42 mmol)及

水(0.308 mL，17.11 mmol)，且用更多二氯乙烷(5 mL)洗滌小瓶之側面。將小瓶加蓋，且在60℃下攪拌混合物16小時。經由矽膠及矽藻土塞過濾混合物，用乙酸乙酯溶離。濃縮濾液，且使用40 g矽膠濾筒，在5-50%乙酸乙酯/庚烷之梯度下歷經40分鐘層析粗物質，得到標題化合物(329 mg，1.165 mmol，34.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 16.8, 13.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 300 $(M+NH_4)^+$。

實例21B

3-[(2*R*)-4-(甲氧基亞胺基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

用含甲氧胺鹽酸鹽(11.85 g，142 mmol)之吡啶(125 mL)處理實例21A (13.35 g，47.3 mmol)。加熱所得懸浮液至60℃持續30分鐘。在真空中濃縮反應混合物且分配於第三丁基甲基醚與飽和氯化銨之間。用1 M HCl、水及鹽水依序洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。向殘餘物中添加庚烷(100 mL)，且加熱混合物，得到溶液且隨後冷卻。藉由過濾收集沈澱且用庚烷洗滌。濃縮濾液，且經由急驟層析(40 g矽膠，10-30%乙酸乙酯/庚烷，歷經20分鐘)純化殘餘物，得到額外物質(2.4 g)。標題化合物之總產量為13.9 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 17.2, 12.5 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 312 $(M+H)^+$。

實例21C

3-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

在1 L圓底燒瓶中使3-[(2*R*)-4-(甲氧基亞胺基)-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]苯甲酸甲酯(13.9 g，44.6 mmol)溶解於110 mL冰乙酸中，且添加氧化鉑(IV) (0.507 g，2.232 mmol，0.075當量)。用H_2氣囊淨化燒瓶，且隨後在1大氣壓H_2下攪拌混合物16小時。添加額外氧化鉑(IV) (0.507 g，2.232 mmol，0.05當量)，且繼續反應(總共22小時)。經由燒結漏斗過濾混合物，且在真空中在50℃下濃縮濾液。將所得粗物質溶解於第三丁基甲基醚(140 mL)中，且在逐滴添加乙醯氯(6.35 mL，89 mmol)於甲醇(18.06 mL，446 mmol)中之預混合溶液期間劇烈攪拌混合物。在環境溫度下攪拌混合物1小時，且藉由使用燒結漏斗過濾來收集固體。用第三丁基甲基醚(30 mL)洗滌固體且乾燥至恆重得到8.6 g呈鹽酸鹽之標題化合物(60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 4.83 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (ddd, *J* = 13.0, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 267 $(M\text{-}NH_3+H)^+$。

實例21D

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

向實例1E (0.0783 g，0.303 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.00 mL)中之溶液中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，0.173 g，0.455 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物15分鐘。向反應混合物中添加實例21C之

產物(0.097 g，0.303 mmol)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.212 mL，1.213 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物1小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經無水硫酸鈉乾燥有機溶離份，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用用0-75%第三丁基甲基醚/庚烷溶離之24 g矽膠濾筒純化殘餘物，提供標題化合物(0.121 gm，76%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.66 (d, *J* = 25.2 Hz, 3H), 1.92 (dtd, *J* = 13.3, 11.1, 7.8 Hz, 1H), 2.57 (dddd, *J* = 13.3, 6.1, 3.0, 2.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 4.37 (dd, *J* = 21.2, 9.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 74.1, 9.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.36 (m, 1H), 5.44 - 5.57 (m, 1H), 5.67 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 50.5 Hz, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 2H), 7.24 (ddddd, *J* = 8.1, 7.0, 6.1, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dddd, *J* = 12.3, 7.9, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (ddt, *J* = 15.1, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 11.2, 1.8 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例21E

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

將實例21D之產物(0.118 g，0.225 mmol)及三甲基矽醇化鉀(0.035 g，0.270 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)中且在50℃下攪拌1小時15分鐘。將反應混合物分配於第三丁基甲基醚與1 N HCl之間。分離有機溶離份，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用24 g矽膠濾筒，用0-10% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(0.097 gm，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 (dd, J = 19.8, 1.4 Hz, 2H), 1.92 (qd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 1.3 Hz, 0H), 4.38 (dd, J = 17.0, 9.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 60.6, 9.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.56 (p, J

= 8.6, 8.1 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 6.85 (m, 1H), 6.88 7.09 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63 7.74 (m, 1H), 8.03 8.14 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 508 $(M-H)^-$。

實例22

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例22A

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(27.9，0.108 mmol)、來自實例21C之產物(35.2 mg，0.110 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(41.4 mg，0.216 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物6小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(37.3 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.95 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (qd, J = 9.0, 7.7, 5.2 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.59 (s,

3H).)；MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例22B

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例22A之產物(34.7 mg，0.066 mmol)及三甲基矽醇化鉀(23.3 mg，90%純度，0.163 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上加以純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(21.9 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.93 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 508.1 $(M-H)^-$。

實例23

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例23A

4-[(2*R*)-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

在室溫下攪拌於20 mL小瓶中之雙(2,2,2-三氟乙醯氧基)鈀(0.341 g，1.026 mmol)、(*S*)-4-(第三丁基)-2-(吡啶-2-基)-4,5-二氫噁唑(0.252

g，1.232 mmol)、六氟磷酸銨(V) (1.004 g，6.16 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯甲酸甲酯(4.04 g，15.40 mmol)及二氯乙烷(8 mL)之混合物5分鐘，接著添加4*H*-吡烯-4-酮(CAS 11013-97-1，1.5 g，10.26 mmol)及水(0.256 mL，14.19 mmol)。將小瓶加蓋，且在60℃下攪拌混合物隔夜。混合物經以矽藻土塞過濾(以乙酸乙酯溶離)。用水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空中濃縮。使用用5-40%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離之100 g矽膠濾筒層析粗物質，得到標題化合物(1.66 g，57.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.56 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 - 2.86 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) 283 $(M+1)^+$。

實例23B

4-[(2*R*)-4-(甲氧基亞胺基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

在60℃下隔夜攪拌實例23A (1.65 g，5.85 mmol)、乙酸鈉(0.959 g，11.69 mmol)及*O*-甲基羥胺鹽酸(0.976 g，11.69 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物。在減壓下移除揮發物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。用乙醚洗滌殘餘物，得到標題化合物(1.758 g，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.2, 12.3 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* = 312 $(M+H)^+$。

實例23C

4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

用含5%鉑(0.05當量)/碳之乙酸(10 mL)處理來自實例23B之產物(1.75 g，5.62 mmol)。在室溫下在氫氣(1大氣壓)下攪拌反應混合物24

小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。向殘餘物中添加第三丁基甲基醚，接著逐滴添加4 M含HCl之四氫呋喃溶液(2 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由過濾收集沈澱固體，用乙醚洗滌，且乾燥，得到標題化合物之鹽酸鹽(1.2 g，66.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 23.2, 7.8 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.84 (m, 2H), 5.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 267 $(M-NH_3+H)^+$。

實例23D

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(48.0 mg，0.186 mmol)、來自實例23C之產物(62.5 mg，0.195 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(77.8 mg，0.406 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物6小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(50.0 mg，51.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 2H), 5.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.20 (ddd, J = 13.0, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.59 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例23E

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例23D之產物(50.0 mg，0.096 mmol)及三甲基矽醇化鉀(39.4 mg，90%純度，0.276 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中，且在環境溫度下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(28.0 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.93 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 2H), 5.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 508.1 $(M-H)^-$。

實例24

N-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例24A

3,6-二氯噠嗪-4-胺

在500 mL不鏽鋼壓力瓶中向14.8 N氫氧化銨(200 mL)中添加

3,4,6-三氯噠嗪(25 g，136 mmol)。在75℃下攪拌混合物16小時。冷卻混合物至環境溫度，且藉由過濾收集17 g (76%)呈固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.16 (s, 2H), 6.82 (s, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 164 $(M+H)^+$。

實例24B

N-(3,6-二氯噠嗪-4-基)-2,2-二甲基丙醯胺

在1 L圓底燒瓶中將實例24A (10 g，61.0 mmol，1.0當量)懸浮於200 mL無水四氫呋喃中，且在冰-水浴中冷卻燒瓶至<5℃之內部溫度。歷經2分鐘逐份添加氫化鈉(5.37 g，134 mmol，2.2當量，於礦物油中之60%分散液)，在添加期間維持<10℃之溫度。在添加所有NaH後，歷經5分鐘逐滴添加特戊醯氯(7.88 mL，64.0 mmol，1.05當量)，在此時間期間內部溫度保持在20℃以下。在完成添加後，使燒瓶升溫至環境溫度持續15分鐘。冷卻燒瓶至<5℃，且用飽和氯化銨(100 mL)淬滅混合物。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物，且分離各層。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到15 g粗標題化合物，其不經另外純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)；MS (ESI+): *m/z* 248.0 $(M+H)^+$。

實例24C

N-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二甲基丙醯胺

將來自實例24B之粗*N*-(3,6-二氯噠嗪-4-基)-2,2-二甲基丙醯胺(15 g)溶解於200 mL冰乙酸中且加熱至110℃持續3小時。在真空中移除溶劑，且隨後將殘餘物直接裝載至具有二氯甲烷之220 g矽膠管柱上且用0-50%乙酸乙酯/庚烷歷經20分鐘溶離，得到10.06 g標題化合物(73%產率，經2個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.13 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 1.33 (s, 9H)；MS (ESI-) *m/z* 228.0 $(M-H)^-$。

實例24D

N-(6-氯-2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二甲基丙醯胺

將實例24C (5.9 g，25.7 mmol)、(*R*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲醇(4.07 g，30.8 mmol)及三苯基膦(7.75 g，29.5 mmol)懸浮於四氫呋喃(64.2 mL)中。純淨且在環境溫度下逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD，5.74 mL，29.5 mmol)同時劇烈攪拌，且在完成添加後所有固體溶解。在添加DIAD期間，內部溫度上升至30℃。濃縮混合物至大約20 mL且直接裝載至用0-25%乙酸乙酯/庚烷溶離30分鐘之330 g矽膠管柱上得到8.69 g標題化合物(98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.89 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)；MS (ESI-): *m/z* 342.2 $(M-H)^-$。

實例24E

N-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二甲基丙醯胺

將來自實例15D之實例24D (8.43 g，24.52 mmol)溶解於甲苯(131 mL)及碳酸鈉水溶液(2 M，32.7 mL)之混合物中，且所得兩相混合物用N_2充氣20分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (1.417 g，1.226 mmol，0.05當量)及苯基硼酸(4.48 g，36.8 mmol)，且在90℃下加熱反應混合物1.5小時。冷卻混合物至環境溫度且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離有機溶離份，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。經由矽膠層析，用0-20%乙酸乙酯/庚烷在120 g矽膠管柱上歷經20分鐘溶離來純化殘餘物，得到9.36 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.94 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m,

3H), 4.73 - 4.49 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)；MS (ESI-) *m/z* 384.3 $(M-H)^-$。

實例24F

4-胺基-2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-6-苯基噠嗪-3(2*H*)-酮

將實例24E (9.35 g，24.26 mmol，1.0當量)溶解於100 mL甲醇中，且添加甲醇鈉(11.09 mL，48.5 mmol，2.0當量)。在50℃下加熱反應混合物30分鐘，且隨後冷卻至環境溫度。隨後在真空中濃縮混合物，且所得殘餘物分配於第三丁基甲基醚與鹽水之間。經硫酸鈉乾燥有機溶離份，過濾，且濃縮。在80 g矽膠濾筒上，用25-100%第三丁基甲基醚/庚烷歷經10分鐘隨後100%第三丁基甲基醚持續10分鐘溶離來純化殘餘物，得到6.02 g標題化合物(6.02 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 300.2 $(M-H)^-$。

實例24G

N-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例1E之產物(59.3 mg，0.230 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例24F之產物(61.1 mg，0.203 mmol)，且在60℃下攪拌反

應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(65.5 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 4.38 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 540.1 $(M-H)^-$。

實例25

N-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向含實例24G之產物(59.1 mg，0.109 mmol)之甲醇(1 mL)中添加鹽酸(3 M，50 μL)。在環境溫度下攪拌反應混合物17小時，且濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(51.0 mg，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 13.2, 8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 12.9, 4.2 Hz,

1H), 4.02 (dq, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 502.1 $(M+H)^+$。

實例26

(7*R*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例3B之產物(51.8 mg，0.201 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時，且隨後濃縮其。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例24F之產物(66.1 mg，0.219 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。隨後濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(48.7 mg，41%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 540.1 $(M-H)^-$。

實例27

(7*R*)-*N*-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向實例26 (43.7 mg，0.081 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加鹽酸(3 M，50 μL)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(35.7 mg，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.41 - 3.98 (m, 5H), 3.43 (h, J = 5.4 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 500.0 $(M-H)^-$。

實例28

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸甲酯

實例28A

3-[3-氯-5-(2,2-二甲基丙醯胺基)-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

向含實例24C (1.2 g，5.23 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(8.71 mL)中添加雙(喹啉-8-基氧基)銅(0.092 g，0.261 mmol)及碳酸鉀(0.722 g，5.23 mmol)，接著添加3-碘苯甲酸第三丁酯(2.066 g，6.79 mmol)。密封反應容器，且在115℃下加熱混合物15小時。冷卻反應混合物至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋，且經由用棉花塞住之25 mL針筒過濾。用50%鹽水(3×)及100%鹽水洗滌濾液且隨後濃縮。使用用0-50%乙酸乙酯/庚烷經30分鐘溶離之40 g矽膠管柱純化殘餘物得到1.10 g標題化合

物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

實例28B

3-[3-環丙基-5-(2,2-二甲基丙醯胺基)-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

將實例28A (1.08 g，2.66 mmol)及參(((*Z*)-4-側氧基戊-2-烯-2-基)氧基)鐵(0.094 g，0.266 mmol)溶解於四氫呋喃(24.19 mL)中且添加*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2.419 mL)。冷卻所得亮紅色溶液至<5℃ (冰浴)，且逐滴添加1.0 M含溴化環丙基鎂之四氫呋喃(6.65 mL，6.65 mmol)直至紅色在溫度不超過5℃之速率下消失。在添加各滴之間在所得深黑色消失之速率下進行剩餘溴化環丙基鎂溶液之隨後逐滴添加。添加額外0.2當量溴化環丙基鎂溶液，且隨後添加飽和氯化銨(0.5 mL)以淬滅反應。隨後將混合物直接裝載至用0-30%乙酸乙酯/庚烷經30分鐘溶離之40 g矽膠管柱上得到780 mg (71%)標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.02 - 0.90 (m, 4H)。

實例28C

3-(5-胺基-3-環丙基-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)苯甲酸甲酯

將實例28B (760 mg，1.847 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中且添加甲醇鈉(1.267 mL，5.54 mmol)。在60℃下在氮氣下加熱所得溶液。在4小時之後，用含乙醯氯(0.657 mL，9.23 mmol)之甲醇(3 mL)酸化反應混合物且繼續加熱15分鐘。隨後在真空中濃縮混合物，且殘餘物隨後直接裝載至25 g二氧化矽管柱上且用20-70%乙酸乙酯/庚烷經20分鐘溶離，得到410 mg (78%)標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ

ppm 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H)。

實例28D

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸甲酯

將實例3B之產物(35.4 mg，0.137 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例28C之產物(42.2 mg，0.148 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(25.9 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.04 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.03 - 0.91 (m, 2H), 0.80 (ddd, J = 6.6, 5.1, 3.7 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 526.1 $(M+H)^+$。

實例29

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸

將實例28D之產物(22.9 mg，0.044 mmol)及三甲基矽醇化鉀(9.0 mg，90%純度，0.063 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(14.8 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.96 (dt, J = 8.6, 3.2 Hz, 2H), 0.85 - 0.70 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 512.1 $(M+H)^+$。

實例30

4-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸

實例30A

N-(3,6-二氯噠嗪-4-基)-1-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷-1-甲醯胺

向含1-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸(2.0453 g，8.45 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.56 mL)中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，3.700 g，9.73 mmol)。攪拌混合物5分鐘，且隨後添加實例24A (1.429 g，8.71 mmol)，接著逐滴添加三乙胺(4.71 mL，33.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用400 mL第三丁基甲基醚稀釋。移除

水層，且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機溶離份，且經硫酸鈉乾燥。將反應溶液吸附至矽膠(5 g)上且使用用5-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離之150 g矽膠濾筒純化，得到標題化合物(0.752 g，1.937 mmol，22.94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 1.60 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 1.36 (q, J = 4.1 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 389 $(M+H)^+$。

實例30B

N-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-1-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷-1-甲醯胺

在120℃下攪拌實例30A (0.742 g，1.912 mmol)於乙酸(4.0 mL)中之溶液4小時。使體積在真空中減少至一半，且冷卻反應混合物至室溫，且形成沈澱。添加第三丁基甲基醚(10 mL)，且劇烈攪拌混合物90分鐘。過濾混合物，且用更多第三丁基甲基醚(10 mL)洗滌固體。收集濾液及洗液且濃縮，得到標題化合物(0.569 g，1.539 mmol，81%產率)，主要異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 1.57 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 1.31 (q, J = 4.1 Hz, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 368 $(M-H)^-$。區位化學藉由小分子X射線結晶學確認。

實例30C

4-(5-胺基-3-氯-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)苯甲酸第三丁酯

在密封20 mL閃爍瓶中將實例30B (0.507 g，1.371 mmol)、雙(喹啉-8-基氧基)銅(0.034 g，0.096 mmol)、碳酸鉀(0.227 g，1.646 mmol)及4-碘苯甲酸第三丁酯(0.443 mL，1.646 mmol)之混合物懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.74 mL)中。在120℃下在加熱套中加熱小瓶內含物72

小時。用4 mL氯化銨稀釋反應混合物且隨後過濾。使用用5-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度經30分鐘溶離之40 g矽膠濾筒層析濾液，得到標題化合物(88 mg，0.273 mmol，19.94%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 322 $(M+H)^+$。

實例30D

4-{3-氯-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸第三丁酯

向實例1E (59.3 mg，0.230 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加一滴*N,N*-二甲基甲醯胺接著逐滴添加含乙二醯氯(80 μL，0.914 mmol)之0.3 mL二氯甲烷。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中，且向實例30C (88 mg，0.273 mmol)及吡啶(177 μL，2.188 mmol)之溶液中逐滴添加此溶液。在50℃下攪拌反應物6小時。在氮氣流下移除溶劑，且使用用5-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度經20分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析粗物質得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 562 $(M+H)^+$。

實例30E

4-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸第三丁酯

在冰浴中冷卻實例30D (49 mg，0.087 mmol)及參(((*Z*)-4-側氧基戊-2-烯-2-基)氧基)鐵(1.540 mg，4.36 μmol)於四氫呋喃(800 μL)及*N*-

甲基-2-吡咯啶酮(80 μL)中之混合物至0℃且逐滴添加1.0 M含溴化環丙基鎂之四氫呋喃(218 μL，0.218 mmol)。反應物變成黑色且隨後褪色成淺黃棕色。添加額外40 μL溴化環丙基鎂溶液，且在冰浴中再攪拌反應混合物10分鐘。添加飽和氯化銨(3滴)以淬滅反應物。反應混合物隨後與矽膠(1 g)組合且濃縮。將粗物質吸附在矽膠(1 g)上且使用用5-40%第三丁基甲基醚/庚烷之梯度經30分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析，得到標題化合物(30 mg，0.053 mmol，60.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.97 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 568 $(M+H)^+$。

實例30F

4-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸

向實例30E (28 mg，0.049 mmol)於乙腈(216 μL)中之懸浮液中添加鹽酸(6 M，108 μL)。在50℃下加熱所得溶液3小時。在氮氣流下濃縮混合物，且使用4 g矽膠濾筒，用3:1:4乙酸乙酯:乙醇:庚烷溶劑系統溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(21 mg，0.041 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.2, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.96 (dt, J = 8.5, 3.2 Hz, 2H), 0.85 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 512 $(M+H)^+$。

實例31

4-[3-環丙基-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]

苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸

實例31A

4-[3-氯-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

向實例3A (50.6 mg，0.196 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加一滴*N,N*-二甲基甲醯胺接著逐滴添加含乙二醯氯(0.280 mL，0.559 mmol)之二氯甲烷。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中且濃縮兩次。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中，且向實例30C (60 mg，0.186 mmol)及吡啶(0.121 mL，1.492 mmol)之溶液中逐滴添加此溶液。使混合物升溫至50℃。在7小時之後，在氮氣流下濃縮混合物，且使用用5-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度經20分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析粗物質，得到標題化合物(48 mg，0.085 mmol，45.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 562 $(M+H)^+$。

實例31B

4-[3-環丙基-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

在冰浴中冷卻實例31A (49 mg，0.087 mmol)及參(((*Z*)-4-側氧基戊-2-烯-2-基)氧基)鐵(1.540 mg，4.36 μmol)於四氫呋喃(800 μL)及N-甲基-2-吡咯啶酮(80 μL)中之混合物至0℃且逐滴添加1.0 M含溴化環丙基鎂之四氫呋喃(218 μL，0.218 mmol)。反應物變成黑色，隨後褪

色成淺黃棕色。添加額外40 μL溴化環丙基鎂溶液，且在冰浴中再攪拌反應混合物10分鐘。添加飽和氯化銨(3滴)以淬滅反應物。將反應混合物吸附至矽膠(1 g)上。使用用5-40%第三丁基甲基醚/庚烷之梯度經30分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析吸附至矽膠上之粗物質，得到標題化合物(14 mg，0.025 mmol，28.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.03 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.83 - 0.79 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 568 $(M+H)^+$。

實例31C

4-[3-環丙基-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸

向實例31B (14 mg，0.025 mmol)於乙腈(108 μL)中之懸浮液中添加6 M鹽酸(54.1 μL)。在50℃下加熱所得溶液7小時，且隨後在氮氣流下濃縮溶液。使用用第三丁基甲基醚隨後乙酸乙酯溶離之4 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(7.5 mg，0.015 mmol，59.4%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.13 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.04 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.96 (dt, J = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 512 $(M+H)^+$。

實例32

4-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸

實例32A

4-[3-氯-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

向實例3B (50.6 mg，0.196 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加一滴*N,N*-二甲基甲醯胺接著逐滴添加含乙二醯氯(0.280 mL，0.559 mmol)之二氯甲烷。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中且濃縮兩次。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中，且向實例30C (60 mg，0.186 mmol)及吡啶(0.121 mL，1.492 mmol)之溶液中逐滴添加此溶液。使混合物升溫至50℃。在5小時之後，在氮氣流下移除揮發物，且使用用5-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度經20分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析粗物質，得到標題化合物(45 mg，0.080 mmol，42.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 562 $(M+H)^+$。

實例32B

4-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸第三丁酯

在冰浴中冷卻實例32A (43 mg，0.077 mmol)及參(((*Z*)-4-側氧基戊-2-烯-2-基)氧基)鐵(2.2 mg，6.23 μmol)於四氫呋喃(800 μL)及*N*-甲基-2-吡咯啶酮(80 μL)中之混合物至0℃且逐滴添加1.0 M含溴化環丙基鎂之四氫呋喃(191 μL，0.191 mmol)。反應物變成黑色，隨後褪色成淺黃棕色。添加額外40 μL溴化環丙基鎂溶液，且在冰浴中攪拌反應混合物額外10分鐘。添加飽和氯化銨(3滴)以淬滅反應物。反應混

合物隨後在移除溶劑下吸附至矽膠上。使用用5-40%第三丁基甲基醚/庚烷之梯度經30分鐘溶離之12 g矽膠濾筒層析吸附在矽膠上之粗物質，得到標題化合物(18 mg，0.032 mmol，41.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.03 (tt, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 568 $(M+H)^+$。

實例32C

4-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸

向實例32B (15 mg，0.026 mmol)於乙腈(116 μL)中之懸浮液中添加6 M鹽酸(58.0 μL)。在50℃下加熱所得溶液7小時。在氮氣流下移除揮發物，且使用首先用第三丁基甲基醚且隨後用乙酸乙酯溶離之4 g矽膠濾筒純化所得殘餘物，得到標題化合物(8.8 mg，0.017 mmol，65.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.13 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.02 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.79 (ddd, J = 6.4, 4.8, 3.4 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 512 $(M+H)^+$。

實例33

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

及

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

實例33A

3-(1-羥基丁-3-烯-1-基)苯甲酸甲酯

向含有碘化鉀(8.01 g，48.2 mmol)、氯化亞錫(4.57 g，24.12 mmol)及3-溴丙-1-烯(2.087 mL，24.12 mmol)之H_2O (40 mL)中添加3-甲醯基苯甲酸甲酯(2.64 g，16.08 mmol)。添加飽和氯化銨(20 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時且隨後用CH_2Cl_2 (2 × 50 mL)萃取。用水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由急驟層析在用5-30%梯度下之乙酸乙酯/庚烷溶離之50 g矽膠濾筒上純化，得到標題化合物(3.0 g，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H)。

實例33B

外消旋-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-羥基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在0℃下向含來自實例33A之3-(1-羥基丁-3-烯-1-基)苯甲酸甲酯(1.856 g，9.0 mmol)的苯(15 mL)中添加苯甲醛(1.9 mL，18.00 mmol)及乙酸(1.65 mL，28.8 mmol)接著添加三氟化硼合二乙醚(2.25 mL，20 mmol)。在0℃下攪拌混合物3小時且用CH_2Cl_2萃取。向反應介質中添加飽和$NaHCO_3$ (10 mL)接著用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將在此反應中獲得之乙醯化中間物3-[4-(乙醯氧基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸甲酯溶解於CH_3OH (10 mL)中且添加K_2CO_3 (500 mg)。在環境溫度下攪拌混合物0.5小時，且隨後過濾且濃縮。藉由急驟層析在矽膠

(50 g)上純化，用乙酸乙酯/庚烷(5-30%)溶離，得到標題化合物(865 mg，30.7%產率)。MS (APCI+) *m/z* 313 $(M+H)^+$。

實例33C

外消旋-3-[(2*R*,6*S*)-4-側氧基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在室溫下向含實例33B (860 mg，2.75 mmol)之CH_2Cl_2 (10 mL)中逐份添加氯鉻酸吡啶(593 mg，2.75 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物且用CH_2Cl_2萃取。用水洗滌有機層，經$NaSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由急驟層析在用乙酸乙酯/庚烷(5-20%)溶離之25 g矽膠濾筒上純化，得到標題化合物(820 mg，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 4.88 (ddd, J = 14.9, 10.6, 3.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82 - 2.64 (m, 4H)。

實例33D

外消旋-3-[(2*R*,6*S*)-4-(甲氧基亞胺基)-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在60℃下攪拌實例33C (800 mg，2.58 mmol)、乙酸鈉(423 mg，5.16 mmol)及*O*-甲基羥胺鹽酸鹽(431 mg，5.16 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物溶解於乙酸乙酯中，其用鹽水洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，且濃縮，得到標題化合物(625 mg，71.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddt, J = 12.3, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (tt, J = 7.5, 4.2 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.69 (dddd, J = 32.8, 14.9, 11.6, 2.7 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.90 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.57 (ddt, J = 14.5, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 2.72 (ddt, J = 14.1, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J =

14.0, 11.6, 8.0 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 14.6, 11.2 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 399.9 $(M+H)^+$。

實例33E

外消旋-3-[(2*R*,4*R*,6*S*)-4-胺基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

及

實例33F

外消旋-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-胺基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在100 mL壓力瓶中向實例33D (500 mg，1.473 mmol)於CH_3OH (10 mL)中之溶液中添加Raney®-鎳2800，水漿料(1.5 g)。向混合物中裝入30 psi氫氣且在環境溫度下攪拌16小時，經由矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮。藉由層析在用梯度為0-15%之CH_3OH/乙酸乙酯溶離之100 g矽膠上純化，得到第一溶離份(125 mg，0.401 mmol，27.2%產率)，其含有外消旋-3-[(2*R*,4*R*,6*S*)-4-胺基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯(實例33E)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (q, *J* = 4.7, 3.3 Hz, 1H), 1.95 (qt, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 4H)；MS (ESI+) *m/z* = 311.9 $(M+H)^+$。第二溶離份(242 mg，0.777 mmol，52.8%產率)含有外消旋-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-胺基-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯(實例33F)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (ddd, J = 16.3, 11.4, 2.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (tt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.20 (dtt, J = 12.7, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 1.46 (dtd, J = 13.0, 11.3, 7.9 Hz, 2H)；MS(ESI+) *m/z* = 312 $(M+H)^+$。

實例33G

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

及

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

向含實例3B (99 mg，0.385 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，220 mg，0.578 mmol)。攪拌混合物10分鐘，且隨後添加實例33F (120 mg，0.385 mmol)接著添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.269 mL，1.542 mmol)。在35℃下攪拌混合物2小時。直接在未經處理的情況下，將混合物裝載在24 g矽膠濾筒上且藉由層析純化，用5-40%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(165 mg，0.299 mmol，78%產率)；MS (ESI-) *m/z* 550 $(M-H)^-$。

實例34

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

及

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

向含實例33G (140 mg，0.254 mmol)之甲醇(4 mL)中添加2 N氫氧化鋰水溶液(1 mL)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮反應混合物。向殘餘物中添加水(2 mL)且用2 N HCl調節pH至1至2。藉由過

濾收集沈澱且在真空烘箱中在50℃下乾燥，得到標題化合物之混合物(112 mg，0.208 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.29 (ddd, J = 7.3, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.37 (dtt, J = 12.0, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (dqd, J = 18.3, 11.9, 6.2 Hz, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 536 $(M-H)^-$。

實例35

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

實例35A

4-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)丁酸乙酯

向5-溴-2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(9.9 g，41.8 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos，0.343 g，0.835 mmol)及乙酸鈀(II) (0.094 g，0.418 mmol)。在環境溫度下在氮氣下歷經15分鐘向反應混合物中添加溴化4-乙氧基-4-側氧基丁基鋅於四氫呋喃(100 mL，50.1 mmol)中之0.5 M溶液。注意到自22℃至42℃之略微放熱。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與1 N HCl溶液之間。分離有機溶離份，藉由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用用0-10%第三丁基甲基醚/庚烷溶離之220 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(8.96 g，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.95 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1

Hz, 2H), 6.84 6.95 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

實例35B

4-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基丁酸乙酯

向二異丙胺(5.85 mL，41.0 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加*N*-丁基鋰於己烷(15.11 mL，37.8 mmol)中之2.5 M溶液，且在該溫度下攪拌反應混合物20分鐘。在-78℃下向反應混合物中逐滴添加實例35A (8.94 g，32.8 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液，且在相同溫度下攪拌溶液30分鐘。隨後一次性向反應混合物中添加碘甲烷(6.16 mL，99 mmol)，且使燒瓶歷經14小時升溫至環境溫度。將反應混合物分配於第三丁基甲基醚與NH_4Cl飽和水溶液之間。用鹽水洗滌有機溶離份，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用用0-25%二氯甲烷/庚烷溶離之220 g濾筒純化所得粗物質，得到標題化合物(7.78 g，83%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 1.24 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.65 1.78 (m, 1H), 1.95 2.07 (m, 1H), 2.47 (dqd, J = 8.1, 7.0, 5.9 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 9.1, 6.8, 2.6 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.87 6.91 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

實例35C

4-(6-溴-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基丁酸乙酯

向實例35B (7.76 g，27.1 mmol)於乙腈(60 mL)中之溶液中添加*N*-溴代丁二醯亞胺(5.31 g，29.8 mmol)及氯化鐵(III) (1.319 g，8.13 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得懸浮液16小時。用二氯甲烷稀釋反應混合物且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機溶離份，過濾，且在真空中濃縮。隨後藉由急驟層析，使用用0-20%二氯甲烷/庚烷溶離之220 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(9.33 g，94%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (d, J = 7.0 Hz,

3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.67 1.77 (m, 1H), 1.91 2.02 (m, 1H), 2.52 (dqd, J = 8.0, 7.0, 5.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)。

實例35D

4-(6-溴-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基丁醛

歷經1小時向實例35C (2.5 g，6.85 mmol)於己烷(25 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加氫化二異丁鋁於己烷(7.19 mL，7.19 mmol)中之1.0 M溶液，維持溫度<-70℃。隨後在相同溫度下攪拌反應混合物額外2.5小時。向反應混合物中逐滴添加甲醇(2.5 mL)，維持溫度<-70℃。隨後使混合物歷經16小時升溫至環境溫度。經由矽藻土過濾反應混合物且用己烷洗滌。在真空中濃縮合併之濾液，且藉由急驟層析，使用用0-10%第三丁基甲基醚/庚烷溶離之80 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(0.863 g，39%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.62 1.73 (m, 1H), 1.97 2.10 (m, 1H), 2.45 (qd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 2.76 2.80 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H)。

實例35E

2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛

在氮氣下向具有磁性攪拌棒之微波管中裝入乙酸鈀(II) (0.030 g，0.133 mmol)、(*R*)-(+)-2-[2-(二苯基膦基)苯基]-4-異丙基-2-噁唑啉(0.099 g，0.266 mmol)及碳酸銫(1.040 g，3.19 mmol)。向反應混合物中添加實例35D (0.8538 g，2.66 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.00 mL)中之溶液且用氮氣流充氣10分鐘。將反應小瓶加蓋，且在80℃下攪拌混合物43小時。用第三丁基甲基醚稀釋反應混合物且用水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機萃取物，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，

使用用0-25%第三丁基甲基醚/庚烷溶離之40 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(0.489 g，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (s, 3H), 2.01 (dt, J = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.59 2.71 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H)。

實例35F

2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲酸

在氮氣下向實例35E (0.4814 g，2.004 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯於四氫呋喃(30.1 mL，60.1 mmol)中之2.0 M溶液，且隨後添加磷酸二氫鈉(1.683 g，14.03 mmol)於水(5 mL)中之溶液，接著添加亞氯酸鈉(1.813 g，20.04 mmol)於水(5 mL)中之溶液。用水(3 mL)洗滌含有亞氯酸鈉之小瓶，且向反應混合物中添加洗液，產生淺黃色溶液。在環境溫度下攪拌反應混合物100分鐘。在此時段期間反應混合物之顏色自淺黃色變為幾乎無色。將反應混合物分配於第三丁基甲基醚與1 N NaOH溶液之間。用濃鹽酸酸化水層且隨後用二氯甲烷萃取。分離有機萃取物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮，得到標題化合物(0.412 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (s, 3H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.76 (dddd, J = 13.0, 8.4, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 15.8, 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 255 $(M-H)^-$。

實例35G

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

向實例35F之產物(0.055 g，0.216 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺

(1.00 mL)中之溶液中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，0.123 g，0.324 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物15分鐘。向反應混合物中添加實例21C之產物(0.069 g，0.216 mmol)接著添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.151 mL，0.863 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物2小時。隨後將反應混合物分配於第三丁基甲基醚與水之間。分離有機溶離份，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用用15-70%第三丁基甲基醚/庚烷溶離之12 g矽膠濾筒純化殘餘物，得到標題化合物(0.0448 g，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (s, 3H), 1.86 (dt, J = 13.2, 11.2 Hz, 1H), 2.04 2.20 (m, 1H), 2.49 2.63 (m, 1H), 2.68 (ddd, J = 12.7, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 2.84 3.08 (m, 2H), 3.94 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 5.26 (dd, J = 11.4, 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (td, J = 10.4, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.90 7.00 (m, 3H), 7.00 7.10 (m, 1H), 7.20 (dddd, J = 8.1, 7.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 7.66 (m, 1H), 8.01 (tt, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 520 $(M-H)^-$。

實例35H

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

將實例35G之產物(0.042 g，0.081 mmol)及三甲基矽醇化鉀(0.012 g，0.097 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)中且在50℃下攪拌1.5小時。將反應混合物分配於第三丁基甲基醚與水之間。分離水層且隨後用濃鹽酸溶液酸化。用二氯甲烷萃取酸性水層。分離有機相，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮，提供標題化合物(0.0298 g，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 1.37 (m, 2H), 1.61 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.87 (dt, J = 13.2, 11.1 Hz, 1H), 2.05

2.26 (m, 1H), 2.54 2.79 (m, 2H), 2.84 3.13 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 11.4, 1.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 5.60 (tt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 6.88 7.12 (m, 5H), 7.17 7.27 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (tt, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 8.20 8.32 (m, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 506 $(M-H)^-$。

實例36

2'-甲基-5'-[(6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-3-甲酸

實例36A

7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-酮

向4,5-二羥基-2,3-二氫-1*H*-萘-1-酮(964 mg，5.9 mmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(19 mL)中之溶液中添加碳酸銫(2.04 g，6.25 mmol)及溴氯甲烷(0.39 mL，6 mmol)，且在145℃下攪拌反應混合物1.5小時。用二氯甲烷稀釋反應混合物且用4%氯化鋰水溶液洗滌。進一步用二氯甲烷萃取水性溶離份，且使合併之有機層通過疏水性玻璃料。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H)。

實例36B

7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-甲腈

歷經大約10分鐘向實例36A (988 mg，5.61 mmol)及1-((異氰基甲基)磺醯基)-4-甲基苯(1.2 g，6.2 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(19 mL)中之用冰浴冷卻至0℃之攪拌懸浮液中逐滴添加第三丁醇鉀(1.26 g，11.2 mmol)於第三丁醇(7.5 mL)中之溫熱溶液。在冷卻下繼續攪拌另外15分鐘，其後移除冰浴。在另外95分鐘之後，添加氯化銨水溶液，且用乙酸乙酯(2×)萃取混合物。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過

濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析，使用用10-13%乙酸乙酯/異己烷溶離之Biotage® SNAP 50 g二氧化矽管柱純化殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.90 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.04 (dd, *J*=8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J*=4.5, 8.6, 16.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J*=7.9, 12.8, 16.3 Hz, 1H)。

實例36C

6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-甲腈

向實例36B於無水四氫呋喃(5 mL)中之用丙酮-乾冰浴冷卻至-60℃之攪拌溶液中添加正丁基鋰於己烷(1.2 mL，3.1 mmol，2.5 M)中之溶液。在-60℃下再攪拌溶液5分鐘，其後在0℃下丙酮-乾冰浴換為冰浴，且添加碘代甲烷(0.196 mL，3.1 mmol)。歷經17小時使所得溶液升溫至室溫。添加1 N鹽酸水溶液，且用乙醚(2×)萃取混合物。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

實例36D

6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-甲酸

在80℃下攪拌實例36C及4 N氫氧化鈉溶液(3 mL，12 mmol)於甲醇(3 mL)中之懸浮液19小時。向反應混合物中添加水及二氯甲烷，且分離各相。水相酸化至pH 1至2，且用二氯甲烷(2×)萃取。使合併之有機層通過疏水性玻璃料，且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J*=1.4, 6.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)。

實例36E

5'-胺基-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯

在N_2流下將4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(5.00 g，19.8 mmol)及3-溴苯甲酸第三丁酯(5.08 g，19.8 mmol)於1,4-二噁烷(110 mL)及水(30 mL)中之混合物脫氣40分鐘。添加碳酸鉀(13.7 g，99 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(816 mg，1.00 mmol)，且在80℃下攪拌混合物7小時。隨後向反應混合物中添加水，且其用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析，使用用10-25%乙酸乙酯/異己烷溶離之Biotage® SNAP 340 g二氧化矽管柱純化殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.60 (寬峰, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

實例36F

2'-甲基-5'-[(6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-3-甲酸

向實例36D (72 mg，0.33 mmol)及實例36E (93 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(2.2 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.174 mL，1 mmol)及*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(188 mg，0.5 mmol)，且在40℃下攪拌混合物17小時。添加二氯甲烷及碳酸氫鈉飽和水溶液且分離各相。用二氯甲烷(2×)萃取水相。使合併之有機層通過疏水性玻璃料，且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(1.5 mL)及三氟乙酸(1.5 mL)中，且攪拌所得混合物2小時，隨後濃縮混合物。藉由逆相HPLC，使用利用約20-80%乙腈/0.1%甲酸水溶液之梯度在20毫升/分

鐘之流動速率下在總操作時間為28分鐘下溶離之Waters Sunfire™ C18管柱(150×19 mm內徑，10 μm)純化所得殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (寬峰, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J*=6.4, 8.0, 12.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。

實例37

2'-甲基-5'-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸

將實例36F (70 mg，0.163 mmol)溶解於乙醇(12 mL)中且藉由超臨界流體層析使用堆疊器5 mL環層析。使用用15%乙醇(0.1%二乙胺)/CO_2在100毫升/分鐘流動速率，120巴及40℃下溶離之YMC對掌性直鏈澱粉-C管柱(21 × 250 mm，5微米)進行47次注射，得到第一溶離份，其含有呈部分二乙胺鹽之標題化合物。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (寬峰, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 3.5H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J*=6.3, 8.1, 12.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.15 (t, *J*=7.3 Hz, 4.5H)；MS (ESI) *m/z* 430 $(M+H)^+$。

實例38

2'-甲基-5'-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸

將實例36F (70 mg，0.163 mmol)溶解於乙醇(12 mL)中且藉由超

臨界流體層析使用堆疊器5 mL環純化。使用用15%乙醇(0.1%二乙胺)/CO_2在100毫升/分鐘流動速率，120巴及40℃下溶離之YMC對掌性直鏈澱粉-C管柱(21 × 250 mm，5微米)進行47次注射，得到第二溶離份，其含有呈部分二乙胺鹽之標題化合物。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (寬峰, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 3.5H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J*=6.3, 8.1, 12.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.15 (t, *J*=7.3 Hz, 4.5H)；MS (ESI) *m/z* 430 $(M+H)^+$。

實例39

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-e][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

實例39A

2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-4-醇

將2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯(0.230 mL，2.53 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液冷卻至<-70℃且在<-68℃下逐滴添加第二丁基鋰(1.988 mL，2.78 mmol)。在2小時之後，在<-65℃下(放熱，逐滴添加)添加硼酸三甲酯(0.339 mL，3.04 mmol)，且隨後使混合物升溫至環境溫度。添加過氧化氫(0.503 mL，5.06 mmol)及氫氧化鈉(101 mg，2.53 mmol)且在20分鐘之後，使反應溫度升高至50℃持續額外25分鐘。添加水(2 mL)，得到均質兩相混合物。用第三丁基甲基醚(3 × 20 mL)及乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取混合物。用2 N NaOH (3 × 10 mL)萃取經合併之有機溶離份。合併之水性溶離份用2 N HCl (40 mL)酸化且用第三丁基甲基醚(150 mL)萃取。此有機相與先前有機溶離份合

併，且乾燥(Na_2SO_4)合併之溶離份且濃縮。藉由急驟層析，在矽膠上純化殘餘物，用0-50%第三丁基甲基醚/庚烷溶離，得到標題化合物(364 mg，2.091 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (m, 2H), 5.84 (br s, 1H)。

實例39B

2,2-二氟-5,7-二碘-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-4-醇

將實例39A (359 mg，2.062 mmol)於甲醇(3.6 mL)中之溶液冷卻至<5℃且添加(逐滴在<5℃下) *N,N*二異丙基乙胺(0.396 mL，2.268 mmol)及一氯化碘(0.103 mL，2.062 mmol)。在30分鐘之後，反應物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(10 mL)淬滅，且混合物分配於水(10 mL)與第三丁基甲基醚(30 mL)之間。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析，用0-20%第三丁基甲基醚/庚烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(355 mg，0.834 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)。

實例39C

2,2-二氟-5-碘-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-4-醇

將實例39B (342 mg，0.803 mmol)於四氫呋喃(3.4 mL)中之溶液冷卻至10℃且在<20℃下添加氫化鈉(32.1 mg，60重量%，0.803 mmol)。在5分鐘之後，進一步冷卻反應混合物至<-75℃且添加正丁基鋰(0.321 mL，2.5 M，0.803 mmol)。在10分鐘之後在<-65℃下添加甲醇(1 mL)，且隨後添加NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)。用第三丁基甲基醚(20 mL)萃取混合物。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析，用0-20%第三丁基甲基醚/庚烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(178 mg，0.593 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.33 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

實例39D

2-{[(2,2-二氟-5-碘-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-4-基)氧基]甲基}丙-2-烯酸乙酯

在環境溫度下攪拌實例39C (404 mg，1.597 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液且添加(放熱至26℃)碳酸銫(780 mg，2.395 mmol)及乙基-2-(溴甲基)丙烯酸酯(0.265 mL，1.916 mmol)。在20分鐘之後，混合物分配於第三丁基甲基醚(30 mL)與水(10 mL)之間。有機溶離份用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮。藉由矽膠急驟層析，用0-10%第三丁基甲基醚/庚烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(468 mg，1.282 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.08 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例39E

2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*e*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-甲酸乙酯

在室溫下在氮氣充氣下攪拌2-(((2,2-二氟-5-碘苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)氧基)甲基)丙烯酸乙酯(181 mg，0.439 mmol)、乙腈(4.6 mL)、三丁胺(0.230 mL，0.966 mmol)及甲酸(0.019 mL，0.483 mmol)之溶液10分鐘。添加乙酸鈀(II) (9.86 mg，0.044 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物24小時且隨後冷卻至室溫持續60小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(0-10%第三丁基甲基醚/庚烷)純化，得到標題化合物(42.2 mg，0.147 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 3H)。

實例39F

2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*e*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-甲酸

將實例39E之產物(40.3 mg，0.141 mmol)及三甲基矽醇化鉀(41.2 mg，90%純度，0.289 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中，且在環境溫度下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(28.0 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 257 $(M-H)^-$。

實例39G

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*e*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

將來自實例39F之產物(21.4 mg，0.083 mmol)、來自實例15C之產物(36.0 mg，0.103 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(32.8 mg，0.171 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟

乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(26.2 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 - 7.95 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 6.92 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 6.58 - 6.43 (m, 2H), 5.47 - 5.28 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.9 Hz, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 552.1 $(M-H)^-$。

實例39H

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-e][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸

將實例39G之產物(22.9 mg，0.041 mmol)及三甲基矽醇化鉀(34.5 mg，90%純度，0.242 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(16.1 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.96 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.76 (m, 2H), 6.57 - 6.43 (m, 2H), 5.46 - 5.28 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.27 - 1.93 (m, 2H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538.1 $(M-H)^-$。

實例40

3-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸甲酯

將實例1E之產物(50.9 mg，0.197 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例28C之產物(54.9 mg，0.192 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(73.7 mg，73%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.04 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.01 - 0.89 (m, 2H), 0.80 (ddd, J = 6.4, 5.0, 3.5 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 526 $(M+H)^+$。

實例41

(7*S*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (0.025 mL，0.320 mmol)且隨後以極緩慢逐滴方式用乙二醯氯(0.077 mL，0.880 mmol)處理含來自實例3A之產物(0.052 g，0.2 mmol)的0.5 mL CH_2Cl_2。在添加完成之後，在室溫下攪拌反應物1小時且隨後在真空中濃縮。向過量乙二醯氯中追加CH_2Cl_2 (3 × 0.5 mL)，隨後將殘餘物溶於0.5 mL CH_2Cl_2中且用吡啶(0.485 mL，6.00

mmol)及來自實例24F之產物(0.060 g，0.200 mmol)處理。隨後在60℃下加熱反應混合物隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.002 g，2%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 540.1 $(M-H)^-$。

實例42

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例42A

(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-甲酸

將實例36D (235 mg，1.06 mmol)溶解於甲醇(3 mL)中且藉由超臨界流體層析來層析。使用YMC直鏈澱粉-C管柱(21 × 250 mm，5微米)，15%甲醇/CO_2，在100毫升/分鐘流動速率下，在120巴下，及在40℃下進行12次注射，得到含有標題化合物之第二溶離份。藉由X射線分析確認化合物之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J*=1.5, 6.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.53 (s, 3H)；89.2%純度，100%對映異構體過量。

實例42B

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-萘并[4,5-*d*][1,3]

間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例42A之產物(13.8 mg，0.063 mmol)、來自實例15C之產物(27.7 mg，0.079 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(37.1 mg，0.194 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(26.2 mg，57%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 1.1 Hz, 2H), 5.44 - 5.27 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 516 $(M+H)^+$。

實例42C

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸

將實例42B之產物(18.3 mg，0.035 mmol)及三甲基矽醇化鉀(17.5 mg，90%純度，0.123 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)

之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(16.1 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.41 - 5.26 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 13.3, 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 12.6, 8.2, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).)；MS (ESI-) *m/z* 501 $(M-H)^-$。

實例43

4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

及

4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

實例43A

外消旋4-[(2*R*,6*R*)-6-甲基-4-側氧基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在-72℃ (內部)下向4-甲醯基苯甲酸甲酯(7.27 g，44.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加三氟化硼合二乙醚(1.112 mL，8.85 mmol)。在15分鐘之後，在少於5分鐘內逐滴添加(E)-三甲基(戊-1,3-二烯-2-基氧基)矽烷(6.92 g，44.3 mmol)。在-65℃ (內部)下繼續攪拌。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。向此混合物中添加1 M HCl (20 mL)且劇烈攪拌36小時。將各層分配於乙酸乙酯與水中。用鹽水洗滌有機相且經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。隨後將殘餘物溶於四氫呋喃(50 mL)中且用含氟化四丁基銨之THF (1 M，20 mL，20

mmol)處理。在2小時之後反應完成。將反應混合物分配於乙醚與1 M HCl之間。用飽和$NaHCO_3$及鹽水依序洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由層析，用乙醚/CH_2Cl_2溶離來純化殘餘物，得到產物(10.99 g，90%)。^{1}H NMR (501 MHz, C_6D_6) δ 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28 (ddd, *J* = 11.7, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 14.3, 2.7, 2.0 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J* = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 14.3, 11.8, 0.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。MS(ESI+) *m/z* = 266 $(M+NH_4)^+$。

實例43B

外消旋4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-胺基-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

在室溫下向含實例43A之產物(6.0 g，19.33 mmol)及O-甲基羥胺鹽酸鹽(4.84 g，58.0 mmol)之CH_2Cl_2 (50 mL)及甲醇(50 mL)中添加乙酸(3.41 mL，58.0 mmol)且攪拌隔夜。濃縮反應混合物且殘餘物分配於飽和$NaHCO_3$與CH_2Cl_2之間。有機相經乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸(55 mL)中，在250 mL不鏽鋼壓力瓶中向其中添加濕5% Pt/C (0.80 g，1.685 mmol)且在室溫下在30 psi氫氣下震盪16小時。添加更多濕5% Pt/C (0.8 g，1.685 mmol)且繼續氫化16小時。添加更多濕5% Pt/C (0.8 g，1.685 mmol)且再氫化32小時。在減壓下移除溶劑。將粗產物(4 g)溶解於第三丁基甲基醚(10 mL)中且緩慢添加4 M含HCl之二噁烷(8 mL)。藉由過濾收集沈澱之白色固體，且乾燥，得到呈HCl鹽之標題化合物(1.6 g，29%)。MS(ESI+) *m/z* = 250 $(M+H)^+$。

實例43C

4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯

甲酸甲酯

及

4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯

向含實例3B (50 mg，0.194 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中添加HATU (110 mg，0.291 mmol)。攪拌混合物10分鐘，且隨後添加實例43B之產物(55.3 mg，0.194 mmol)，隨後添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.135 mL，0.775 mmol)。在35℃下攪拌混合物2小時。直接在未經處理的情況下將混合物裝載在24 g矽膠濾筒上且藉由層析用乙酸乙酯/庚烷在5-40%梯度下溶離來純化，得到標題化合物(70 mg，0.143 mmol，73.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 6.83 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 15.9, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (tdt, J = 12.2, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.71 (tdd, J = 10.1, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 2.12 (dddd, J = 13.8, 12.0, 5.8, 3.8 Hz, 1H), 1.95 (dtd, J = 11.9, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 3H), 1.22 - 0.98 (m, 2H)。MS(ESI-): m/z = 488 $(M-H)^-$。

實例43D

4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

及

4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯

甲酸

向含實例43C (55 mg，0.112 mmol)之甲醇(1 mL)中添加含氫氧化鋰(16.15 mg，0.674 mmol)之水(0.3 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空中移除溶劑且添加水(2 mL)。藉由添加2 N HCl調節pH至1至2。藉由過濾收集沈澱之白色固體且在烘箱中乾燥為標題化合物(41 mg，0.086 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 6.84 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 16.1, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.17 (tdt, J = 12.0, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.72 (ddt, J = 11.0, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 2.15 (dtd, J = 12.5, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 1.95 (ddq, J = 11.2, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.29 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.03 (m, 2H)；MS(ESI-): m/z = 474 $(M-H)^-$。

實例44

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

藉由超臨界流體層析，使用用5-30%甲醇/CO_2，在3毫升/分鐘流動速率下歷經10分鐘，及在150巴下溶離之Whelk-O1 (S,S) 21 × 250 mm，5微米管柱分離來自實例34之產物之非對映異構混合物(104 mg，193 mmol)，得到第一溶離非對映異構體，其含有標題化合物(24 mg，0.045 mmol，17.59%產率)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (td, J =

22.8, 21.5, 10.5 Hz, 2H)，(ESI-): m/z =536 $(M-H)^-$。

實例45

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸

藉由超臨界流體層析，使用用5-30%甲醇/CO_2，在3毫升/分鐘流動速率下歷經10分鐘，及在150巴下溶離之Whelk-O1 (S,S) 21 × 250 mm，5微米管柱分離來自實例34之產物之非對映異構混合物(104 mg，193 mmol)，得到第二溶離非對映異構體，其含有標題化合物(25 mg，0.047 mmol，18.32%產率)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.03 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.04 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.32 (p, J = 14.0, 13.2 Hz, 3H)；(ESI-): m/z =536 $(M-H)^-$。

實例46

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例46A

(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-甲酸

將實例36D (235 mg，1.06 mmol)溶解於甲醇(3 mL)中且藉由超臨界流體層析純化。使用YMC直鏈澱粉-C (21 × 250 mm，5微米)管柱，15%甲醇/CO_2，在100毫升/分鐘流動速率下，在120巴下及在40℃下進行12次注射，得到含有標題化合物之第一溶離對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J*=1.4, 6.7 Hz, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.53 (s, 3H)；95.9%純度，100%對映異構體

過量。

實例46B

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將來自實例46A之產物(17.8 mg，0.079 mmol)、來自實例15C之產物(29.7 mg，0.085 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(28.4 mg，0.148 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(20.7 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 6.00 - 5.92 (m, 2H), 5.35 (ddt, J = 26.4, 10.1, 4.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 12.9, 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)。MS (ESI-) *m/z* 514 $(M-H)^-$。

實例46C

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例46B之產物(20.7 mg，0.040 mmol)及三甲基矽醇化鉀(17.5 mg，90%純度，0.123 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在

Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(12.1 mg，60%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 2H), 5.38 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 12.8, 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.9, 6.2, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.91 (ddd, J = 12.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 501 $(M-H)^-$。

實例47

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸

實例47A

(2*S*)-2-胺基-*N*-(2,4,6-三甲基苯-1-磺醯基)丙醯胺

在乾燥氮氣氛圍下，向2,4,6-三甲基苯磺醯胺(16.4 g，82 mmol)於二氯甲烷(200 ml)中之攪拌溶液中添加(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(17.13 g，91 mmol)、二甲胺基吡啶(11.06 g，91 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺(31.6 g，165 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時，隨後分配於乙酸乙酯(500 mL)與HCl水溶液(1 M，200 mL)之間。用半飽和鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮得到中間物(S)-(1-側氧基-1-(2,4,6-三甲基苯基磺醯胺基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(26.5 g，71.5 mmol，87%產率)。在乾燥氮氣氛圍下，向(S)-(1-側氧基-1-(2,4,6-三甲基苯基磺醯胺基)

丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(6.14 g，16.57 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(10 mL，130 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空中移除溶劑及過量三氟乙酸。將殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且用NH_4OH中和。用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到標題化合物(4.2 g，94 %)：^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06(s, 2H),3.96(q, J=7.2 1H), 2.69(s,6H), 2.31(s,3H), 1.50 (d, J=7.2 3H)；LC-MS：MS (M+1) = 271。

實例47B

4-(4-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯

在乾燥氮氣氛圍下，向1-(2-胺基苯基)乙酮(15 g，111 mmol)於甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲醯基苯甲酸甲酯(18.22 g，111 mmol)及實例47A之產物(6.00 g，22.20 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物72小時，隨後分配於乙酸乙酯(500 mL)與HCl水溶液(1 M，200 mL)之間。用半飽和鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮得到粗產物，其藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚=1/5溶離)純化，得到標題化合物(16 g，51.3%)：LC-MS :(M+1) =282。

實例47C

4-[(4Z)-4-(羥基亞胺基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸甲酯

向來自實例47B之產物(5 g，17.77 mmol)之溶液中添加含羥胺鹽酸鹽(3.71 g，53.3 mmol)及乙酸鈉(4.37 g，53.3 mmol)之甲醇(50 mL)。在40℃下攪拌反應物隔夜。濃縮懸浮液至乾燥。將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且用飽和NaCl (3 × 100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，經由布氏漏斗(Büchner funnel)過濾且濃縮，得到標題化合物(5.2 g，99%)。LC/MS (M+1)=297。

實例47D

rel 4-((2R,4R)-4-胺基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯

用雷尼鎳(Raney nickel) (1.044 g，17.78 mmol)處理來自實例47C之產物(5.27 g，17.78 mmol)於NH_3-甲醇(50 mL)中之溶液。在室溫下在5個大氣壓H_2下攪拌混合物8小時。過濾混合物且濃縮至乾燥得到標題化合物之外消旋混合物(4.0 g，80%)。LC-MS：MS (M+1-NH_2)=265。藉由超臨界流體層析在CHIRALPAK OD-H管柱(21 × 250 mm，5微米)上，在樣品濃度為於甲醇中25 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化外消旋混合物，得到第一溶離異構體，其含有標題化合物(220 mg，3.96%)。任意指定立體化學。^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11(d, J=8.4, 2H),7.73(d, J=8.4 2H), 7.49(d, J=7.6 1H), 7.31(t, J=7.6, 1H), 7.09(t, J=8.4 1H), 7.01(t, J=8.4, 1H), 4.94~4.92(m,1H), 4.79(dd, J1=12, J2=2.0, 1H), 3.94(s,3H), 2.66~2.60(m,1H), 2.32(q, J=12, 1H)。LC/MS：MS (M+1-17) = 266。

實例47E

rel 4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸甲酯

藉由超臨界流體層析在CHIRALPAK OD-H管柱(21 × 250 mm，5微米)上在樣品濃度為於甲醇中25 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化實例47D中之外消旋化合物，得到第二溶離異構體，其含有標題化合物(300 mg，5.41%產率)。任意指定立體化學。^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05(d, J=8.4, 2H),7.68(d, J=8.4, 2H), 7.37(d, J=7.6 1H), 7.23(t, J=7.6, 1H), 6.94~6.87(m, 2H), 4.90~4.85(m,1H), 4.71(dd, J1=12, J2=2.0, 1H), 3.94(s,3H), 2.75~2.52(m,1H), 2.17(q, J=12, 1H)。LC/MS：MS (M+1-17) = 266。

實例47F

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸甲酯

向來自實例3B之產物(20 mg，0.077 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.00 mL)中之溶液中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，41.2 mg，0.108 mmol)，且在環境溫度下攪拌溶液15分鐘。向反應混合物中添加實例47D之產物(30.3 mg，0.077 mmol)接著添加三乙胺(0.065 mL，0.465 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物4小時，接著添加水(3 mL)。藉由過濾收集白色沈澱且藉由急驟層析，使用用梯度0-40%乙酸乙酯/庚烷歷經20分鐘溶離之12 g矽膠濾筒純化，提供標題化合物(38 mg，94%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 3H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 22.7, 12.5 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 523 $(M+H)^+$。

實例47G

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸

向來自實例47F之產物(52 mg，0.103 mmol)於乙醇(0.4 mL)/四氫呋喃(0.3 mL)中之溶液中添加2 N氫氧化鈉(0.113 mL，0.226 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物16小時且在環境溫度下音波處理2小時。用0.36 mL 1 N HCl淬滅反應物，接著添加15 mL水，用25 mL二氯甲烷萃取，且濃縮。用使用0-10%甲醇/二氯甲烷之梯度持續20分鐘之4 g矽膠濾筒純化粗物質，提供標題化合物(36 mg，71.2%)：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J =

8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22 (ddt, J = 10.8, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 507 $(M-H)^-$。

實例48

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸

實例48A

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸甲酯

向來自實例3B之產物(30.9 mg，0.125 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.00 mL)中之溶液中添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU，67.9 mg，0.179 mmol)，且在環境溫度下攪拌溶液15分鐘。向反應混合物中添加實例47E之產物(50 mg，0.128 mmol)接著添加三乙胺(0.107 mL，0.766 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物4小時，接著添加水(3 mL)，藉由過濾收集白色沈澱且藉由急驟層析，使用用梯度0-40%乙酸乙酯/庚烷歷經20分鐘溶離之12 g矽膠濾筒純化，提供標題化合物(54 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 507 $(M+H)^+$。

實例48B

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸

向來自實例48A之產物(48 mg，0.095 mmol)於乙醇(0.4 mL)/四氫呋喃(0.3 mL)中之溶液中添加2 N氫氧化鈉(0.095 mL，0.190 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物16小時且在環境溫度下音波處理2小時。用0.3 mL 1 N HCl淬滅反應物，接著添加水(15 mL)。用25 mL二氯甲烷萃取混合物。濃縮有機相且用4 g矽膠濾筒使用0-10%甲醇/二氯甲烷之梯度持續20分鐘純化粗物質，得到標題化合物(38 mg，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.24 (td, J = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 491(M-H)$^-$。

實例49

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例49A

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

將來自實例35F之產物(57.6 mg，0.225 mmol)、來自實例15C之產物(90.5 mg，0.259 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺

鹽酸鹽(86.4 mg，0.451 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(52.6 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 0H), 6.77 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 0H), 6.49 - 6.40 (m, 2H), 5.46 - 5.27 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 12.8, 8.0, 5.1 Hz, 1H), 2.23 - 1.90 (m, 3H), 1.48 (d, J = 3.1 Hz, 3H)。MS (ESI-) *m/z* 550 $(M-H)^-$。

實例49B

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例49A之產物(48.1 mg，0.087 mmol)及三甲基矽醇化鉀(27.0 mg，90%純度，0.189 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由製備型超臨界流體層析，使用WHELK-O S.S，21 × 250 mm管柱，在樣品濃度為於甲醇中10 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化殘餘物得到第一溶離非對映異構體，其含有標題化合物(10 mg，21%)。峰A：滯留時間= 7.154分鐘，88.7%非對映異構體。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.6

Hz, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.08 - 2.83 (m, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 1.88 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。MS (ESI-) *m/z* 536 $(M-H)^-$。

實例50

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例49A之產物(48.1 mg，0.087 mmol)及三甲基矽醇化鉀(27.0 mg，90%純度，0.189 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由製備型超臨界流體層析，使用WHELK-O S.S，21 × 250 mm管柱，在樣品濃度為於甲醇中10 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化殘餘物得到第二溶離非對映異構體，其含有標題化合物(24 mg，51%)。峰B：滯留時間= 7.507分鐘，99.2%非對映異構體。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 2H), 5.39 - 5.30 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 3H), 1.48 (s, 3H). 1.47 (s, 3H)。MS (ESI-) *m/z* 536 $(M-H)^-$。

實例51

3-{6-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸

實例51A

3-{6-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯

在60℃下在DMF (0.5 mL)及吡啶(0.500 mL)中攪拌來自實例35F之產物(0.055 g，0.215 mmol)、3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第

三丁酯(CAS [1083057-14-0]，0.070 g，0.247 mmol)及EDCI (0.082 g，0.429 mmol)隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.011 g，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 2.92 (q, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H), 2.70 (ddd, J = 13.1, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 523.1 (M+H)。

實例51B

3-{6-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸

用三氟乙酸(0.14 mL，1.817 mmol)處理含來自實例51A之產物(0.011 g，0.021 mmol)的CH_2Cl_2 (0.3 mL)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。此後，在真空中濃縮混合物。殘餘物與乙腈共沸乾燥。在真空(75°)下進一步乾燥得到呈無色殘餘物之標題化合物(0.0088 g，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.09 - 7.87 (m, 3H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dt, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 467.2 (M+H)。

實例52

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

在60℃下在DMF (0.5 mL)及吡啶(0.500 mL)中攪拌實例35F之產

物(0.055 g，0.215 mmol)、來自實例10D之產物(0.086 g，0.247 mmol)及EDCI (0.082 g，0.429 mmol)隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.073 g，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 3H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 - 6.39 (m, 2H), 5.45 - 5.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 551.6 (M+H)。

實例53

4-{5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3,4-噻二唑-2-基}苯甲酸

實例53A

4-{5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3,4-噻二唑-2-基}苯甲酸甲酯

將來自實例1E之產物(54.5，0.211 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酸甲酯(CAS [51542-42-8]，50.0 mg，0.213 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯

度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(20.7 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 474 $(M-H)^-$。

實例53B

4-{5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3,4-噻二唑-2-基}苯甲酸

將實例53A之產物(18.1 mg，0.038 mmol)及三甲基矽醇化鉀(22.8 mg，90%純度，0.160 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(12.8 mg，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 - 12.66 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 460 $(M-H)^-$。

實例54

N-([1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例1E之產物(54.4 mg，0.211 mmol)、[1,1'-聯苯]-3-胺(39.8 mg，0.235 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(80.1 mg，0.418 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5

mL)中。在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(56.2 mg，65%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 7.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 410 $(M+H)^+$。

實例55

2,2-二氟-7-甲基-*N*-(6-苯基吡啶-2-基)-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例1E之產物(45.9 mg，0.178 mmol)、6-苯基吡啶-2-胺(45.6 mg，0.268 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(80.8 mg，0.421 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈TFA鹽之標題化合物(20.0 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H).)。MS (ESI+) *m/z* 411 $(M+H)^+$。

實例56

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例52之產物(71 mg，0.129 mmol)及三甲基矽醇化鉀(36 mg，純度，0.283 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到實例56與57之混合物(14 mg)。藉由製備型超臨界流體層析，使用Whelk-O1 (S,S)管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中28 mg/mL下用甲醇之共溶劑分離差向異構混合物，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(0.0024 g，3.5%產率)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.39 (m, 2H), 5.38 - 5.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 536.3 $(M-H)^-$。

實例57

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

藉由製備型超臨界流體層析，使用Whelk-O1 (S,S)管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中28 mg/mL下用甲醇之共溶劑分離實例56中之差向異構混合物，得到呈第二溶離異構體之標題化合

物(0.009 g，13%產率)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 3H), 1.48 (s, 3H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 536.2 $(M-H)^-$。

實例58

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例58A

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯

在60℃下在DMF (0.5 mL)及吡啶(0.500 mL)中攪拌來自實例35F之產物(0.055 g，0.215 mmol)、來自實例23C之產物(0.079 g，0.247 mmol)及EDCI (0.082 g，0.429 mmol)隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.018 g，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.08 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.43 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.23 - 1.93 (m, 3H), 1.49 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 522.0 $(M+H)^+$。

實例58B

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

用三甲基矽醇化鉀(10 mg，0.078 mmol)處理含來自實例58A之產

物的THF (0.5 ml)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。此後，添加0.5 mL CH_2Cl_2及0.25 mL 1 N HCl，且劇烈攪拌混合物30分鐘。隨後用乙酸乙酯(5 mL)稀釋反應混合物，且分離各相。用水(2 × 2 mL)及用鹽水(2 mL)洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由製備型超臨界流體層析，藉由使用Whelk-O1 (S,S)管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中28 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化因此獲得之差向異構混合物，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(0.0025 g，14%產率)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.03 (m, 3H), 6.95 - 6.73 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 3H), 1.48 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 506.4 $(M-H)^-$。

實例59

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

藉由製備型超臨界流體層析，藉由使用Whelk-O1 (S,S)管柱，21 × 250 mm，5微米，在樣品濃度為於甲醇中28 mg/mL下用甲醇之共溶劑純化在實例58B中獲得之差向異構混合物，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(0.0072 g，41%)。任意指定對掌性。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 5.38 (m, 2H), 3.01 - 2.79 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 3H), 1.49 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 506.2 (M+H)。

實例60

5'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸

實例60A

5'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸第三丁酯

將來自實例1E之產物(51.4 mg，0.188 mmol)、實例36E之產物(76.3 mg，0.269 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(80.1 mg，0.418 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到74.6 mg (72%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (s, 1H), 7.91 (ddd, J = 6.2, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例60B

5'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸

將實例60A之產物(61.8 mg，0.118 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三氟乙酸(0.5 mL，6.49 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到45.8 mg (83%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s,

1H), 9.47 (s, 1H), 7.94 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).；MS (ESI+) *m/z* 468 $(M+H)^+$。

實例61

1-{4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]苯基}氮雜環丁烷-3-甲酸

將含實例1E之產物(20 mg，0.077 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(41 μL，0.23 mmol，3.0當量)之二甲基乙醯胺(400 μL)與含HATU (35.4 mg，0.093 mmol，1.2當量)之二甲基乙醯胺(400 μL)混合。在室溫下添加含1-(4-胺基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(CAS [887595-92-8]，24.0 mg，0.12 mmol，1.5當量)之二甲基乙醯胺(200 μL)且攪拌混合物30分鐘。將小瓶直接裝載至Gilson GX-271自動取樣器中。在30 mL/min (0-0.5 min 35% A，0.5-8.0 min線性梯度35-100% A，8.0-9.0 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-35% A，9.1-10 min 35% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。基於MS信號臨限值收集溶離份且所選溶離份隨後藉由流動注射分析質譜使用正APCI電離在Thermo Scientific MSQ Plus上使用0.1%甲酸/3:1 MeOH:水在1.0 mL/min之流動速率下分析，得到實例61之甲酯。將甲酯溶解於THF (500 μL)中。添加含三甲基矽醇化鉀(29.8 mg，0.23 mmol，3.0當量)之THF (500 μL)且在35℃下攪拌反應物1小時。添加HCl水溶液(1 M，500 μL)及乙腈(300 μL)且在室溫下攪拌反應物10分鐘。將小瓶直接裝載至Gilson GX-271自動取樣器中。在30 mL/min (0-0.5 min 5% A，0.5-4.5 min線性梯度5-100% A，4.5-5.0 min 100% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。基於MS信號臨限值收集溶離份，且所選溶離份隨後藉由流動注射分析質譜使用正APCI

電離在Thermo Scientific MSQ Plus上使用0.1%甲酸/3:1 MeOH:水在1.0 mL/min之流動速率下分析，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 3.51 (tt, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H)。MS (APCI+) 433。

實例62

1-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-4-(三氟甲基)苯基}-5-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸

在4 mL小瓶中向實例1E之產物(180 mg，0.697 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之無色溶液中添加草醯氯(oxalyl dichloride) (0.122 mL，1.394 mmol)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加N,N-二甲基甲醯胺(5.40 μL，0.070 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應物30分鐘。在氮氣流下移除溶劑。將酸氯化物核心(21 mg，0.076 mmol)及三甲胺(32 μL，0.23 mmol，3當量)溶解於1 mL二氯甲烷中。在室溫下添加含1-(2-胺基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(CAS [164330-67-0]，35.7 mg，0.11 mmol，1.5當量)之二氯甲烷(300 μL)且在室溫下攪拌反應物隔夜。將小瓶直接裝載至Gilson GX-271自動取樣器中。在30 mL/min(0-0.5 min 35% A，0.5-8.0 min線性梯度35-100% A，8.0-9.0 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-35% A，9.1-10 min 35% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。基於MS信號臨限值收集溶離份且所選溶離份隨後藉由流動注射分析質譜使用正APCI電離在Thermo Scientific MSQ Plus上使用0.1%甲酸/3:1 MeOH:水在1.0 mL/min之流動速率下分析，得到實例62之乙酯。將乙酯溶解於THF (1 mL)中。添加含三甲基矽醇化鉀(38.9 mg，0.30 mmol，4.0當量)之THF (500 μL)且在40℃下攪拌反應物2小時。添加

HCl水溶液(1 M，400 μL)及乙腈(300 μL)且在室溫下攪拌反應物10分鐘。將小瓶直接裝載至Gilson GX-271自動取樣器中。在30 mL/min (0-0.5 min 5% A，0.5-4.5 min線性梯度5-100% A，4.5-5.0 min 100% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。基於MS信號臨限值收集溶離份，且所選溶離份隨後藉由流動注射分析質譜使用正APCI電離在Thermo Scientific MSQ Plus上使用0.1%甲酸/3:1甲醇:水在1.0 mL/min之流動速率下分析，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。MS (APCI+) 526。

實例63

N-[4-(4-氰基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例1E之產物(54.0，0.209 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加4-(2-胺基噻唑-4-基)苯甲腈(CAS 436151-85-8，99.1 mg，0.492 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(59.8 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.06 (s,

1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 422 $(M+H)^+$。

實例64

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸甲酯

將來自實例1E之產物(54.0，0.209 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加4-(2-胺基噻唑-4-基)苯甲酸甲酯(CAS [206555-77-3]，68.0 mg，0.290 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(69.5 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$。

實例65

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]吡啶-2-甲醯胺

實例65A

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯

將來自實例1E (108.7，0.421 mmol)之產物溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(150 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加6-胺基吡啶甲酸甲酯(96.1 mg，0.632 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(67.0 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 393 $(M+H)^+$。

實例65B

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-甲酸

將實例65A之產物(59.6 mg，0.152 mmol)及三甲基矽醇化鉀(44.2 mg，90%純度，0.310 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(31.9 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s,

1H), 10.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 379 $(M+H)^+$。

實例65C

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]吡啶-2-甲醯胺

將來自實例65B之產物(23.3，0.062 mmol)、(R)-3-胺基丙烷-1,2-二醇(31.7 mg，0.348 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(29.7 mg，0.348 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(6.1 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.33 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 452 $(M+H)^+$。

實例66

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯

將來自實例1E之產物(52.0 mg，0.201 mmol)、3'-胺基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(CAS [159503-24-9]，82.1 mg，0.361 mmol)及*N*-(3-二

甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(57.9 mg，0.302 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(63.2 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (dt, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 468 $(M+H)^+$。

實例67

2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例1E之產物(112.1，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(100 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加6-氟吡啶-2-胺(93.1 mg，0.830 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(47.0 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 5.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 353 $(M+H)^+$。

實例68

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸

將實例64之產物(60.8 mg，0.128 mmol)及三甲基矽醇化鉀(40.0 mg，90%純度，0.281 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(44.5 mg，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 12.36 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 461 $(M+H)^+$。

實例69

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸

將實例66之產物(55.3 mg，0.118 mmol)及三甲基矽醇化鉀(40.0 mg，90%純度，0.281 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)

之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(39.4 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 3H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (dt, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 454 $(M+H)^+$。

實例70

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸甲酯

將來自實例67之產物(39.6 mg，0.112 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。添加4-哌啶甲酸甲酯(101.9 mg，0.712 mmol)且在80℃下攪拌反應物18小時。藉由逆相製備型HPLC，在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化反應混合物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(24.6 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.89 (ddd, J = 13.5, 11.6, 2.7 Hz, 2H), 2.60 (tt, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 - 1.45 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 476 $(M+H)^+$。

實例71

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸

將實例70之產物(17.3 mg，0.036 mmol)及三甲基矽醇化鉀(15.2

mg，90%純度，0.107 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌19小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(15.2 mg，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 2.89 (td, J = 13.1, 12.5, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (qd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 462 $(M+H)^+$。

實例72

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(56.2 mg，0.218 mmol)、1-(5-胺基吡啶-2-基)吡咯啶-3-醇、鹽酸(70.6 mg，0.280 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(93.3 mg，0.489 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中。在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(86.5 mg，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H),

7.11 - 6.99 (m, 2H), 5.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.59 (tt, J = 8.2, 4.7 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例73

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸

實例73A

3-(6-胺基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(259.6 mg，2.019 mmol)及(3-(第三丁氧基羰基)苯基)硼酸(491.8 mg，2.215 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(621.0 mg，4.49 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (88.5 mg，0.125 mmol)，且在80℃下攪拌混合物18小時。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)，且其用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(Rf = 0.43)，得到標題化合物(340.5 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 1.56 (s, 9H)：MS (ESI+) *m/z* 271 $(M+H)^+$。

實例73B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

將來自實例3B之產物(55.1，0.213 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應

混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例73A之產物(60.1 mg，0.222 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到24.3 mg (22%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.59 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 511 $(M+H)^+$。

實例73C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸

將來自實例73B之產物(20.3 mg，0.040 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三氟乙酸(0.5 mL，6.49 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物5小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(22.4 mg，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$。

實例74

N-[6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例74A

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯

用*N,N*-二甲基甲醯胺(0.025 mL，0.320 mmol)且隨後逐滴用乙二醯氯(0.077 mL，0.880 mmol)處理來自實例1E之產物(0.052 g，0.2 mmol)於0.5 mL二氯甲烷中之溶液。在環境溫度下攪拌混合物1小時且隨後濃縮(旋轉式蒸發器)。添加額外0.5 mL二氯甲烷，且再次濃縮混合物。再重複添加/濃縮程序兩次。隨後使殘餘物溶於0.5 mL二氯甲烷中且用吡啶(0.485 mL，6.00 mmol)及3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯(CAS [1083057-14-0]，0.057 g，0.200 mmol)處理。在60℃下攪拌反應物隔夜。反應混合物隨後經濃縮(旋轉式蒸發器)，且藉由逆相製備型HPLC，在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上，使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(11 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.06 - 7.87 (m, 3H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)；MS (ESI^+) *m/z* 525.1 $(M+H)^+$。

實例74B

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸

用三氟乙酸(3.2 mL，41.5 mmol)處理含來自實例74A之產物(0.253 g，0.482 mmol)的CH_2Cl_2 (6.4 mL)。在室溫下攪拌反應物70分鐘，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈泡沫狀白色固體之標題化合物(0.110 g，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.10 - 7.89 (m, 3H), 7.89 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例74C

N-[6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (6.13 μl，0.079 mmol)處理實例74B之產物於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液且隨後冷卻至0℃。隨後逐滴添加乙二醯氯(0.013 mL，0.149 mmol)。完成添加後，使混合物達到室溫且攪拌90分鐘。其隨後在真空中濃縮，且將殘餘物溶於1.5 mL THF中且冷卻至0℃。添加濃NH_4OH水溶液(0.75 mL)。完成添加後，使混合物達到室溫且攪拌隔夜。此後，在真空中濃縮混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.023 g，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 2H),

7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02(br, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 468.1 (M+H)。

實例75

N-{6-[3-(二甲基胺甲醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (6.13 μL，0.079 mmol)處理含來自實例74B之產物(0.035 g，0.075 mmol)的CH_2Cl_2 (2 mL)，且冷卻混合物至0℃。逐滴添加乙二醯氯(0.013 mL，0.149 mmol)。完成添加後，使混合物達到室溫且攪拌90分鐘，且在真空中濃縮。將殘餘物溶於1.5 mL THF中且冷卻至0℃，接著添加0.7 mL 40%二甲胺水溶液。使混合物達到室溫且攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.020 g，54%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.39 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 496.1 (M+H)。

實例76

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{5-甲基-6-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用甲胺鹽酸鹽(6 mg，0.089 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(26 mg，0.136 mmol)處理含來自實例74B之產物

(0.035 g，0.075 mmol)的DMF (0.2 mL)及吡啶(0.2 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，在真空中濃縮混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.022 g，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 3H), 7.78 - 7.49 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 482.1 (M+H)。

實例77

(7*R*)-*N*-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (0.06 mL，0.775 mmol)且隨後逐滴用乙二醯氯(0.18 mL，2.056 mmol)處理含來自實例3B之產物(0.129 g，0.5 mmol)的1.2 mL CH_2Cl_2。在室溫下攪拌混合物1小時且隨後在真空中濃縮。添加額外1.2 mL CH_2Cl_2，且再次濃縮混合物。再重複程序兩次，隨後用1.2 mL CH_2Cl_2、三乙胺(0.21 mL，1.507 mmol)及6-氯-5-甲基吡啶-2-胺(0.071 g，0.500 mmol)處理殘餘物。添加額外3 mL CH_2Cl_2以促進黏稠混合物之攪拌，隨後攪拌其隔夜。用額外CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋混合物且用水(各5 mL)洗滌三次。有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，且藉由矽膠層析，用0至30%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗物質，得到標題化合物(0.147 g，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.3 Hz,

1H), 2.28 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 383.1 (M+H)。

實例78

(7*R*)-*N*-[6-(3-氰基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例78A

3-(3-甲基吡啶-2-基)苯甲腈

在二甲氧基乙烷(8.5 mL)及水(4.7 mL)中混合2-溴-3-甲基吡啶(0.688 g，4 mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(0.588 g，4 mmol)、碳酸鉀(1.16 g，8.4 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.146 g，0.2 mmol)，且在80℃下加熱混合物隔夜。此後，用乙醚(50 mL)稀釋混合物，用0.25 mL CH_3SO_3H於12 mL水中之溶液洗滌，接著用鹽水(10 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至50%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.355 g，46%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.52 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 195.0 (M+H)。

實例78B

2-(3-氰基苯基)-3-甲基吡啶1-氧化物

一次性用過氧化氫脲(0.516 g，5.48 mmol)處理含來自實例78A之產物(0.355 g，1.828 mmol)的乙酸乙酯(17 mL)及水(1.2 mL)，隨後分四份歷經約10分鐘用鄰苯二甲酸酐(0.812 g，5.48 mmol)處理。在完成添加之後，在45℃下攪拌反應混合物5小時，且冷卻至室溫。隨後用1 g Na_2SO_3於10 mL水中之溶液處理混合物，且劇烈攪拌混合物1小時。分離各相，且用1 M Na_2CO_3溶液(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌有機層。有機層隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，隨後進一步與甲苯共沸乾燥。獲得呈黃色糖漿之標題化合物(0.251 g，65%產

率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 210.9 (M+H)。

實例78C

3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲腈

用吡啶(0.386 mL，4.78 mmol)處理含來自實例78B之產物(0.251 g，1.194 mmol)的無水乙腈(9.2 ml)，且加熱混合物至65℃。其隨後用甲磺酸酐(0.312 g，1.791 mmol)於3 mL無水CH_3CN中之溶液處理一小時。完成添加後，在65℃下再攪拌混合物30分鐘且隨後冷卻至室溫。逐滴添加乙醇胺(0.722 mL，11.94 mmol)，且使混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將混合物傾入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(4 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用40至80%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈黏稠無色油狀物之標題化合物，其在靜置後緩慢固化(0.125 g，50%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 210.0 (M+H)。

實例78D

(7*R*)-*N*-[6-(3-氰基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (0.07 mL，0.904 mmol)且隨後逐滴用乙二醯氯(0.21 mL，2.399 mmol)處理含來自實例3B之產物(0.154 g，0.597 mmol)的1.4 mL CH_2Cl_2。在室溫下攪拌混合物1小時，且在真空中濃縮。添加額外1.4 mL CH_2Cl_2，且再次在真空中濃縮混合物。再重複程序兩次，隨後用來自實例78C之產物(0.125 g，0.597 mmol)於3 mL CH_2Cl_2中之溶液，接著三乙胺(0.250 mL，1.792 mmol)處理殘餘物。隨後在

室溫下攪拌反應物隔夜。此後，用額外CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋反應混合物且用水(3 × 5 mL)及用鹽水(5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈無色固體狀之標題化合物(0.007 g，3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.06 - 7.84 (m, 4H), 7.82 - 7.59 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 450.1 (M+H)。

實例79

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

實例79A

4-(6-胺基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(255.1 mg，1.984 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(611.2 mg，2.332 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(581.9 mg，4.21 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)(87.5 mg，0.120 mmol)，且在80℃下攪拌混合物18小時。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)，且其用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.28)，得到標題化合物(344.5 mg，76%)。^{1}H NMR (400 MHZ), DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m,

1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 229 $(M+H)^+$。

實例79B

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(54.4，0.211 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例79A之產物(61.4 mg，0.269 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(91.5 mg，93%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 469 $(M+H)^+$。

實例80

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(54.4，0.211 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應

混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺(CAS [937623-38-6]，71.4 mg，0.437 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物20小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(37.3 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 404 $(M+H)^+$。

實例81

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸

將實例79B之產物(86.5 mg，0.185 mmol)及三甲基矽醇化鉀(54.3 mg，90%純度，0.381 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(25.1 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz,

1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$。

實例82

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯

實例82A

5-(6-胺基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(257.2 mg，2.001 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(528.1 mg，1.872 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(599.5 mg，4.34 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)(95.2 mg，0.130 mmol)，且在80℃下攪拌混合物18小時。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)，且其用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.46)，得到標題化合物(193.8 mg，42%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)：MS (ESI+) *m/z* 249 $(M+H)^+$。

實例82B

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯

將來自實例3B之產物(58.4，0.226 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘

餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例82A之產物(67.0 mg，0.270 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(78.0 mg，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

實例83

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

實例83A

4-(3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在80℃下加熱2-溴-3-甲基吡啶(0.688 g，4 mmol)、(4-(第三丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.888 g，4 mmol)、碳酸鉀(1.16 g，8.40 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.146 g，0.2 mmol)於二甲氧基乙烷(8.5 mL)及水(4.7 mL)中之混合物隔夜。用50 mL乙醚稀釋混合物且隨後用甲磺酸(0.25 mL)於水(12 mL)中之溶液及用鹽水依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至50% EtOAc-庚烷，溶離劑)純化粗物質，得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.560 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 -

7.52 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。MS (DCI^+) *m/z* 270.0 (M+H)。

實例83B

2-(4-(第三丁氧基羰基)苯基)-3-甲基吡啶1-氧化物

一次性用過氧化氫脲(0.587 g，6.24 mmol)處理含來自實例83A之產物(0.560 g，2.079 mmol)的乙酸乙酯(20 ml)及水(1.4 ml)，隨後以四份用鄰苯二甲酸酐(0.924 g，6.24 mmol)處理。在完成添加之後，在45℃下攪拌反應混合物5小時，隨後冷卻至室溫。隨後添加1.2 g Na_2SO_3於12 mL水中之溶液，且劇烈攪拌混合物1小時。分離各相，且用1 M碳酸鈉水溶液且隨後用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到呈淺茶色固體之標題化合物(0.454 g，77%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 - 8.02 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)。MS (DCI^+) *m/z* 286.0 (M+H)。

實例83C

4-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

自甲苯共沸乾燥來自實例83B之產物(0.454 g，1.591 mmol)三次且隨後溶於無水乙腈(12 mL)中且用吡啶(0.515 mL，6.36 mmol)處理。加熱混合物至65℃，且隨後歷經1小時添加含甲磺酸酐(0.416 g，2.387 mmol)之4 mL無水乙腈。完成添加後，在65℃下再攪拌混合物30分鐘且隨後冷卻至室溫且用乙醇胺(0.962 ml，15.91 mmol)逐滴處理。使混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將其傾入100 mL水中且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化粗橙色油狀物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物，其在靜置後緩慢固化(0.308 g，68%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 -

7.98 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)。MS (DCI^+) *m/z* 285.0 (M+H)。

實例83D

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌來自實例3B之產物(0.091 g，0.35 mmol)、來自實例83C之產物(0.100 g，0.35 mmol)、HATU (0.140 g，0.6 mmol)及DIEA (0.24 ml，1.4 mmol)於CH_2Cl_2 (7.2 mL)中之混合物隔夜。此後，用水(3 × 5 mL)洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)歷經10分鐘純化粗物質得到呈泡沫狀白色固體之標題化合物(0.097 g，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 3H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。MS (ESI^+) *m/z* 525.0 (M+H)。

實例83E

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

用三氟乙酸(1.2 mL，15.58 mmol)處理來自實例83D之產物(0.097 g，0.185 mmol)於CH_2Cl_2 (2.4 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈

白色固體狀之標題化合物(0.048 g，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (br, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例84

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

實例84A

3-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在二甲氧基乙烷(8.5 mL)及水(4.7 mL)中混合2-溴-5-甲基吡啶(0.688 g，4 mmol)、(3-(第三丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.888，4 mmol)、碳酸鉀(1.16 g，8.4 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.146 g，0.2 mmol)，且在80℃下加熱混合物隔夜。此後，用乙醚(75 mL)稀釋混合物，用0.25 mL CH_3SO_3H於12 mL水中之溶液洗滌，接著用鹽水(20 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化粗油狀物得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.445 g，41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.49 (m, 2H), 8.20 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。MS (DCI$^+$) *m/z* 270.0 (M+H)。

實例84B

2-(3-(第三丁氧基羰基)苯基)-5-甲基吡啶1-氧化物

一次性用過氧化氫脲(0.737 g，7.83 mmol)處理含來自實例84A之產物(0.703 g，2.61 mmol)的乙酸乙酯(24 mL)及水(1.7 mL)，隨後以四份用鄰苯二甲酸酐(1.160 g，7.83 mmol)處理。在完成添加之後，在

45℃下攪拌反應混合物5小時，隨後冷卻至室溫。隨後用含1.5 g Na_2SO_3之15 mL水處理混合物，且在室溫下劇烈攪拌混合物1小時。分離各相，且用1 M Na_2CO_3 (30 mL)及鹽水(30 mL)依序洗滌有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到呈黏稠無色油狀物之標題化合物。粗產物不經進一步純化即用於隨後反應。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。MS (DCI^+) *m/z* 286.0 (M+H)。

實例84C

3-(6-胺基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

將來自實例84B之產物(0.745 g，2.61 mmol)與甲苯共沸乾燥，隨後溶於無水乙腈(20 mL)中且用吡啶(0.85 mL，10.51 mmol)處理。加熱混合物至65℃，且用甲磺酸酐(0.682 g，3.92 mmol)於6.6 mL無水乙腈中之溶液處理1小時。在完成添加之後，反應混合物繼續在65℃下攪拌30分鐘且隨後冷卻至室溫。其隨後用乙醇胺(1.6 mL，26.5 mmol)逐滴處理，且在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物傾入水(120 mL)中且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取三次。用水(25 mL)及鹽水(25 mL)依序洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至30%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗油狀物，得到標題化合物(0.267 g，36%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。MS (DCI^+) *m/z* 285.0 (M+H)。

實例84D

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二

氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在室溫下在CH_2Cl_2 (7 mL)中攪拌來自實例3B之產物(0.091 g，0.352 mmol)、來自實例84C之產物(0.100 g，0.352 mmol)、HATU (0.140 g，0.369 mmol)及DIEA (0.240 mL，1.372 mmol)隔夜。用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至35%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗油狀物，得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後反應。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 525.0 (M+H)。

實例84E

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

用三氟乙酸(1.3 mL，16.87 mmol)處理含來自實例84D之產物(0.108 g，0.206 mmol)的CH_2Cl_2 (2.6 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物90分鐘。在真空中濃縮混合物。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.041 g，43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (br, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.74 (m, 3H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H),

1.74 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例85

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(1.02 g，3.95 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。添加乙二醯氯(500 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(50 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及吡啶(2.5 mL)中。添加6-氟吡啶-2-胺(559.1 mg，4.99 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮反應混合物，且藉由急驟層析純化殘餘物，用二氯甲烷溶離(R_f = 0.36)，得到標題化合物(1.09 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 5.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 353 $(M+H)^+$。

實例86

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸

將實例82B之產物(69.6 mg，0.142 mmol)及三甲基矽醇化鉀(52.8 mg，90%純度，0.370mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌19小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(44.0 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s,

1H), 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 461 $(M+H)^+$。

實例87

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[2-(羥甲基)嗎啉-4-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(36.9 mg，0.105 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。添加嗎啉-2-基甲醇(65.2 mg，0.559 mmol)及碳酸鈉(81.0 mg，0.764 mmol)。在150℃下攪拌反應物16小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(11.2 mg，24%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, J = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.7, 8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 0H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 47.3, 11.4 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$。

實例88

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*S*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(36.4 mg，0.103 mmol)及(*S*)-3-羥基吡咯啶(71.3 mg，0.818 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。在100℃下攪拌反

應物17小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(44.0 mg，80%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 3.33 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.69 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例89

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

實例89A

(*S*)-*N*-[(1*E*)-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞乙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用乙醇鈦(IV) (5.15 g，22.57 mmol)處理2'-羥基-4'-甲氧基苯乙酮(1 g，6.02 mmol)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.802 g，6.62 mmol)於2-甲基-四氫呋喃(10 mL)中之溶液，在90℃下在N_2下加熱2小時，冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經由矽藻土過濾混合物以移除固體。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。在矽膠上層析殘餘物，用30%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(377 mg，1.400 mmol，23.26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 435 $(M+H)^+$；

MS (ESI-) *m/z* 433 $(M-H)^-$。

實例89B

6-[(1*S*,3*E*)-1-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-3-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}丙基]吡啶-3-甲酸甲酯

在N_2下在-20℃下用含n-BuLi之己烷(2.5 M，437 μL，1.091 mmol)處理二異丙胺(163 μL，1.143 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液且攪拌15分鐘。在N_2下在-20℃下歷經1分鐘將此溶液添加至來自實例89A之產物(140 mg，0.520 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。在-20℃下攪拌所得混合物1小時，冷卻至-78℃，用6-甲醯基菸鹼酸甲酯(86 mg，0.520 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液處理，升溫至0℃，冷卻至-30℃，用10%乙酸於四氫呋喃(約1.5 mL)中之溶液處理且使其升溫至室溫。將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。在矽膠(50%乙酸乙酯/庚烷)上層析殘餘物，得到作為自管柱溶離之第一異構體之次要非所需異構體：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.12 (s, 1H), 9.19 - 9.18 (m, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 13.5, 11.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)；接著為標題化合物(52 mg，23%產率)，其為自管柱溶離之第二異構體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.25 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.34 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 435 $(M+H)^+$。

實例89C

6-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

在0℃下逐滴用偶氮二甲酸二乙酯於甲苯中之40重量%溶液(54.5 μL，0.120 mmol)處理來自實例89B之產物(52 mg，0.120 mmol)及三苯基膦(31.4 mg，0.120 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液3分鐘，在0℃下攪拌10分鐘，使其在環境溫度下攪拌1小時，濃縮，且在矽膠上直接進行層析，用50%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(18 mg，0.043 mmol，36.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 - 9.18 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 17.5, 3.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 17.5, 12.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 417 $(M+H)^+$。

實例89D

6-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

冷卻來自實例89C之產物(17.4 mg，0.042 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (4.74 mg，0.125 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(209 μL，0.836 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘且隨後在環境溫度下攪拌30分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(15 mL)之間。水層用固體$NaHCO_3$鹼化至pH 8且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(12 mg，0.038 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (s,

1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 1.83 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H)。

實例89E

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

用三乙胺(7.98 μL，0.057 mmol)處理來自實例3B之產物(4.93 mg，0.019 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(10.89 mg，0.029 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液且在環境溫度下攪拌1小時。將此溶液轉移至含有來自實例89D之產物(6 mg，0.019 mmol)的燒瓶。在環境溫度下攪拌混合物1小時，用37%氫氧化銨溶液(約0.5 mL)處理，攪拌5分鐘，且分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$溶液(15 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。在矽膠上層析殘餘物，用30%-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(7.4 mg，0.013 mmol，69.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.75 (ddd, *J* = 13.5, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 13.5, 9.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 553 $(M-H)^-$。

實例89F

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

用甲醇(1 mL)稀釋來自實例89E之產物(7.4 mg，0.013 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，用1 M NaOH (0.25 mL)處理，在環境溫度下攪拌15分鐘，用1 M HCl (3 mL)處理且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。在矽膠上層析殘餘物，用50%-100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離。合併含有產物之溶離份，用0.1 M HCl (15 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(6 mg，0.011 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 2H), 5.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (ddd, *J* = 13.4, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 539 $(M-H)^-$。

實例90

(3*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸

實例90A

(3*S*)-1-(6-硝基吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

用2滴水處理(*S*)-吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸(204 mg，1.232 mmol)、2-溴-6-硝基吡啶(250 mg，1.232 mmol)及三乙胺(0.687 mL，4.93 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物。在環境溫度下攪拌混合物72小時且濃縮。將所得油狀物分配於水與二氯甲烷之間。濃縮有機溶離份，且使用24 g矽膠濾筒，用0-70%乙酸乙酯/庚烷之梯度歷經20分鐘之時段溶離來純化粗殘餘物，得到標題化合物(145 mg，0.577 mmol，47%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J =

10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.27 (dtd, J = 12.8, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 2.18 (dq, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 252 $(M+H)^+$。

實例90B

(3*S*)-1-(6-胺基吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

在4 mL壓力瓶中將含實例90A之產物(141.3 mg，0.562 mmol)的甲醇(1.8 mL)添加至5%鈀/碳(濕潤JM 9號) (29.1 mg，0.273 mmol)中。在30 psi氫氣下在40℃下攪拌混合物1小時。經由聚丙烯膜過濾混合物，且濃縮濾液。使殘餘物與甲苯(2 × 5 mL)共沸，得到標題化合物(103 mg，0.466 mmol，81%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (ddd, J = 9.9, 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.21 (qd, J = 7.6, 6.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 222 $(M+H)^+$。

實例90C

(3*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(51.4，0.199 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時，且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例90B之產物(47.0 mg，0.212 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分

鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(66.4 mg，72%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 10.1, 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 462 $(M+H)^+$。

實例90D

(3*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸

將實例90C之產物(63.4 mg，0.137 mmol)及三甲基矽醇化鉀(53.0 mg，90%純度，0.372 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(38.3 mg，50%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。

實例91

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(28.6 mg，0.081 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。添加(R)-3-羥基吡咯啶鹽酸鹽(45.9 mg，0.371 mmol)及碳酸鈉(52.9 mg，0.499 mmol)。在80℃下攪拌反應物15小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(44.0 mg，80%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.32 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例92

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*R*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(31.2 mg，0.089 mmol)及(R)-3-胺基-1,2-丙二醇(46.2 mg，0.509 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。在100℃下攪拌反應物18小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯

度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(19.8 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 3H), 3.18 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例93

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*S*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(31.2 mg，0.089 mmol)及(S)-3-胺基-1,2-丙二醇(44.4 mg，0.489 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。在100℃下攪拌反應物18小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(19.8 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 3H), 3.19 (dd, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例94

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)吡咯啶-3-甲酸

實例94A

(7*R*)-*N*-(5-溴吡嗪-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用DMF (0.13 mL，1.679 mmol)處理含實例3B (0.258 g，1 mmol)之2.5 mL CH_2Cl_2且隨後逐滴用乙二醯氯(0.39 mL，4.46 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物1小時，且在真空中濃縮。添加額外2.5 mL CH_2Cl_2，且再次濃縮混合物。再重複程序兩次，隨後將殘餘物溶於2.5 mL CH_2Cl_2中且用5-溴吡嗪-2-胺(0.174 g，1.000 mmol)及吡啶(2.4 mL，29.7 mmol)處理。在40℃下攪拌反應物3小時且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物，且將所得深色油狀物溶於乙酸乙酯(10 mL)及水(5 mL)中。分離各相，且用水(2 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用10至100%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)。MS (APCI$^+$) *m/z* 414.1 (M+H)。

實例94B

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)吡咯啶-3-甲酸

將實例94A之產物(0.020 g，0.048 mmol)、吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(11 mg，0.066 mmol)、2-甲基丙-2-醇鈉(17 mg，0.177 mmol)及RuPhos鈀環(RuPhos預催化劑) (7 mg，9.61 μmol)置於2頸10 mL圓底燒瓶中。添加二噁烷(1 mL)，且抽空系統且用氮氣淨化。在85℃下加熱反應混合物隔夜。此後，在真空中濃縮混合物，隨後藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化粗物質。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯

度，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.2 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 449.1 (M+H)。

實例95

3-(3-氯-6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸

實例95A

3-(3-氯吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在二甲氧基乙烷(9 mL)及水(5 mL)中混合2-溴-3-氯吡啶(0.8 g，4.16 mmol)、(3-(第三丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.923 g，4.16 mmol)、碳酸鉀(1.207 g，8.73 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.152 g，0.208 mmol)，且在80℃下加熱混合物隔夜。此後，用乙醚(50 mL)稀釋混合物，隨後用0.25 mL CH_3SO_3H於12 mL水中之溶液洗滌，接著用鹽水(20 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。隨後藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化殘餘物得到標題化合物(0.856 g，71%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)。

實例95B

2-(3-(第三丁氧基羰基)苯基)-3-氯吡啶1-氧化物

一次性用過氧化氫脲(0.834 g，8.86 mmol)處理含實例95A之產物(0.856 g，2.95 mmol)的乙酸乙酯(25 mL)及水(1.7 mL)，隨後以4份用鄰苯二甲酸酐(1.313 g，8.86 mmol)處理。隨後在45℃下攪拌反應物5

小時，隨後冷卻至室溫。其隨後用1.6 g Na_2SO_3於16 mL水中之溶液處理，且在室溫下劇烈攪拌混合物1小時。分離各相，且用1 M Na_2CO_3水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)依序洗滌有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。殘餘物進一步與甲苯共沸乾燥。獲得呈黏稠黃色油狀物之粗標題化合物(0.796 g，88%)，其不經進一步純化即用於隨後反應。

實例95C

3-(6-胺基-3-氯吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

將來自實例95B之產物(0.902 g，2.95 mmol)溶於無水乙腈(22 mL)中且用吡啶(0.954 mL，11.80 mmol)處理。加熱混合物至65℃，接著歷經約一小時經由加料漏斗逐滴添加甲磺酸酐(0.771 g，4.43 mmol)於無水乙腈(6 mL)中之溶液。完成添加後，在65℃下再攪拌混合物30分鐘且隨後冷卻至室溫且自加料漏斗用乙醇胺(1.784 mL，29.5 mmol)逐滴處理。橙色澄清溶液變為非均質茶色混合物，使其在室溫下攪拌隔夜。此後，用13 mL水處理混合物且冷卻至10℃，且在此溫度下攪拌2小時。隨後在真空中濃縮混合物以移除揮發物，且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取剩餘水性混合物。用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至40%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.428 g，48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30 (bs, 2H), 1.56 (s, 9H)。

實例95D

3-(3-氯-6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在室溫下在CH_2Cl_2 (14 mL)中攪拌來自實例3B之產物(0.181 g，0.702 mmol)、來自實例95C之產物(0.214 g，0.702 mmol)、HATU (0.280 g，0.737 mmol)及DIEA (0.48 mL，2.75 mmol)隔夜。用更多CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.013 g，3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 3H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。MS (ESI^+) *m/z* 545.0 (M+H)。

實例95E

3-(3-氯-6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸

在室溫下在CH_2Cl_2 (0.3 mL)中共同攪拌來自實例95D之產物(0.013 g，0.024 mmol)及三氟乙酸(0.15 mL，1.947 mmol)2小時。隨後在真空中濃縮混合物得到呈茶色殘餘物之標題化合物(0.011 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.98 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.47 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 489.1 $(M+H)^+$。

實例96

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸

實例96A

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯

將來自實例85之產物(26.5 mg，0.075 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。添加3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯(54.2 mg，0.317 mmol)及碳酸鈉(40.0mg，0.377 mmol)。在80℃下攪拌反應物16小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化，得到標題化合物(18.0 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。MS (ESI+) *m/z* 504 $(M+H)^+$。

實例96B

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸

將來自實例96A之產物(15.0 mg，0.030 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三氟乙酸(0.5 mL，6.49 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物3小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(16.4 mg，98%)。^{1}H NMR (501 MHz,

DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。

實例97

4-[5-溴-3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸

實例97A

4-(3-硝基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)苯甲酸甲酯

在N_2下攪拌2-羥基-3-硝基吡啶(1.168 g，8.33 mmol)、乙酸銅(II) (2.271 g，12.50 mmol)、4-甲氧基羰基苯基硼酸(3 g，16.67 mmol)及吡啶(10.11 mL，125 mmol)之混合物5分鐘，且將氛圍(氣囊)變為O_2。隨後在90℃下攪拌混合物隔夜。冷卻混合物至室溫，用水(50 mL)處理且攪拌5分鐘。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且在真空下乾燥。在矽膠上層析固體，用0-100%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到標題化合物(1.57 g，5.73 mmol，68.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 275 $(M+H)^+$。

實例97B

4-(5-溴-3-硝基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯

用N-溴代丁二醯亞胺(0.779 g，4.38 mmol)處理來自實例97A之產物(1 g，3.65 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液，在環境溫度下攪拌30分鐘且在70℃下加熱隔夜。冷卻混合物，用水(100 mL)處理且在環境溫度下攪拌5分鐘。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且在

真空下乾燥。藉由矽膠層析，用25%至100% [9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]/CH_2Cl_2之梯度溶離來純化固體，得到標題化合物(1 g，2.83 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

實例97C

4-(3-胺基-5-溴-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯

用鋅(1.722 g，26.3 mmol)處理來自實例97B之產物(0.93 g，2.63 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液且在環境溫度下攪拌1小時。用更多鋅(1.722 g，26.3 mmol)處理混合物。在攪拌1小時之後，過濾混合物以移除固體。用乙酸洗滌固體。濃縮合併之濾液。將殘餘物分配於$NaHCO_3$飽和溶液與CH_2Cl_2之間。分離各層且用CH_2Cl_2萃取水層。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾，濃縮且在矽膠上層析，用0%至50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到標題化合物(0.65 g，2.011 mmol，76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)；MS (ESI+) m/z 323 $(M+H)^+$。

實例97D

4-[5-溴-3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸甲酯

在N_2下將來自實例3B之產物(182 mg，0.703 mmol)、來自實例97C之產物(250 mg，0.774 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(401 mg，1.055 mmol)之混合物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中，用Et_3N (294 μL，2.110 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀

釋混合物，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上層析，用25%至100% [1:1乙酸乙酯:CH_2Cl_2]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(192 mg，0.341 mmol，48.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (bs, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 563 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 561 $(M-H)^-$。

實例97E

4-[5-溴-3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸

用甲醇(1 mL)稀釋來自實例97D之產物(23.5 mg，0.042 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，用1 M NaOH (0.5 mL)處理，在環境溫度下攪拌15分鐘，用1 M HCl (3 mL)處理且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上層析，用25%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(16 mg，0.029 mmol，69.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 549 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 547 $(M-H)^-$。

實例98

(7*R*)-*N*-{5-溴-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例98A

1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-硝基吡啶-2(1*H*)-酮

冷卻2-羥基-3-硝基吡啶(1 g，7.14 mmol)、(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇(1.226 g，9.28 mmol)及三苯基膦(2.81 g，10.71 mmol)於CH_2Cl_2 (70 mL)中之溶液至0℃，用40重量%含偶氮二甲酸二乙酯之甲苯(4.88 mL，10.71 mmol)逐滴處理15分鐘，在0℃下攪拌1小時且在環境溫度下攪拌隔夜。添加甲醇(20 mL)且攪拌混合物15分鐘。用水(100 mL)處理混合物且用CH_2Cl_2 (兩次)萃取。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾，濃縮，且在矽膠上層析，用5%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 255 $(M+H)^+$。

實例98B

5-溴-1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-硝基吡啶-2(1*H*)-酮

用N-溴代丁二醯亞胺(284 mg，1.593 mmol)處理來自實例98A之產物(270 mg，1.062 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物且在70℃下加熱1小時。冷卻混合物，用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋，用水(25 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。將殘餘物溶於CH_2Cl_2 (1 mL)中且添加庚烷(2 mL)。黃色固體沈澱。藉由過濾分離此固體，得到標題化合物。濃縮濾液且在矽膠上進行層析，用25%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到更多標題化合物。總產率(205 mg，0.615 mmol，57.9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.48 (qd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 13.6, 2.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.0, 6.7

Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 333 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 331 $(M-H)^-$。

實例98C

3-胺基-5-溴-1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}吡啶-2(1*H*)-酮

用鋅(0.314 g，4.80 mmol)處理來自實例98B之產物(0.16 g，0.480 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液，在環境溫度下攪拌30分鐘，用更多鋅(0.031 g，0.480 mmol)處理，攪拌額外30分鐘，用乙酸乙酯稀釋且過濾以移除固體。濃縮濾液至乾燥且分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和溶液之間。分離各層且用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(110 mg，0.363mmol，76%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.45 (qd, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 4.23 (dd, *J* = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 303 $(M+H)^+$。

實例98D

(7*R*)-*N*-(5-溴-1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下將來自實例98C之產物(102 mg，0.396 mmol)、來自實例3B之產物(109 mg，0.360 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(205 mg，0.539 mmol)之混合物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中，用三乙胺(150 μL，1.079 mmol)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋

混合物，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(100 mg，0.184 mmol，51.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 13.7, 4.0, 3.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 13.7, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.65 (td, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 541 $(M-H)^-$。

實例98E

(7*R*)-*N*-{5-溴-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用6 M HCl (1 mL)處理來自實例98D之產物(28.4 mg，0.052 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液且攪拌2小時。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(15 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(25 mg，0.050 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.94 (bs, 1H), 2.76 (bs, 1H), 1.68 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 503 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 501 $(M-H)^-$。

實例99

4-[3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基-5-苯基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸

實例99A

4-[3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基-5-苯基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸甲酯

用N_2流處理來自實例97D之產物(23.9 mg，0.042 mmol)、苯基硼酸(15.52 mg，0.127 mmol)、乙酸鈀(II) (0.476 mg，2.121 μmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基(1.742 mg，4.24 μmol)之混合物5秒，且用四氫呋喃(1 mL)處理。在N_2下在90℃下加熱混合物6小時且使其在環境溫度下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與H_2O (5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用10%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(24 mg，0.043 mmol，101%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).；MS (ESI+) *m/z* 561 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 559 $(M-H)^-$。

實例99B

4-[3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基-5-苯基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸

用甲醇(1 mL)稀釋來自實例99A之產物(23.5 mg，0.042 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，用1 M NaOH (0.5 mL)處理，在環境溫度下攪拌15分鐘，用1 M HCl (約3 mL)處理且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用25%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(15 mg，0.027 mmol，65.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (t, *J* =

7.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 547 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 545 $(M-H)^-$。

實例100

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-5-苯基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例100A

(7*R*)-*N*-(1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-2-側氧基-5-苯基-1,2-二氫吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用N_2流處理來自實例98D之產物(37.6 mg，0.069 mmol)、苯基酮酸(25.3 mg，0.208 mmol)、磷酸鉀水合物(47.8 mg，0.208 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(2.84 mg，6.92 μmol)之混合物5秒，用四氫呋喃(1 mL)處理且在N_2下在90℃下加熱6小時且使其在環境溫度下靜置隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與H_2O (5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(34 mg，0.063 mmol，91%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 4H), 7.33 (dd, *J* = 6.1, 2.2 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.48 (dt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 13.6, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 8.8, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 539 $(M-H)^-$。

實例100B

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-5-苯基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用6 M HCl (1 mL)處理來自實例100A之產物(33 mg，0.061 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液且攪拌2小時。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(15 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用25%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(24 mg，0.048 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.06 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 501 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 499 $(M-H)^-$。

實例101

(7*R*)-*N*-[6-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例85之產物(30.6 mg，0.087 mmol)及3,3-二甲基吡咯啶(55.6 mg，0.561 mmol)溶解於二甲亞碸(1 mL)中。在80℃下攪拌反應物6小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物(40.9 mg，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d,

J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.08 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 432 $(M+H)^+$。

實例102

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)脯胺酸

實例102A

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)吡咯啶-2-甲酸第三丁酯

用二噁烷(3 mL)處理來自實例94A之產物(0.060 g，0.145 mmol)、吡咯啶-2-甲酸第三丁酯(0.034 g，0.198 mmol)、2-甲基丙-2-醇鈉(0.051 g，0.530 mmol)及RuPhos鈀環(RuPhos預催化劑) (0.021 g，0.029 mmol)，隨後在85℃下加熱混合物隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(2 × 5 mL)及用鹽水(5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.018 g，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS (ESI^+) *m/z* 505.0 (M+H)。

實例102B

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)脯胺酸

在室溫下在CH_2Cl_2 (0.5 mL)中共同攪拌來自實例102A之產物(0.018 g，0.036 mmol)及三氟乙酸(0.25 ml，3.24 mmol)隔夜。此後，在真空中濃縮混合物，且在真空下在75℃下乾燥殘餘物1小時。獲得呈米色殘餘物之標題化合物(0.002 g，13%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 449.1 (M+H)。

實例103

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

實例103A

(7*R*)-*N*-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.163 g，0.631 mmol)在亞硫醯氯(1.2 mL，16.44 mmol)中回流1小時，隨後冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2 (3 × 1.2 mL)，隨後將剩餘糖漿溶於1.2 mL CH_2Cl_2中且用6-氯-4-甲基吡啶-2-胺(0.090 g，0.631 mmol)於吡啶(0.6 mL，7.42 mmol)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。此後，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)洗滌，隨後有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用5至25%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(0.164 g，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 7.84 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。MS ($APCI^+$) *m/z* 383.2 (M+H)。

實例103B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯

在80℃下加熱含來自實例103A之產物(0.080 g，0.209 mmol)、(3-(第三丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.046 g，0.209 mmol)、$PdCl_2dppf$ (10.71 mg，0.015 mmol)及碳酸鉀(0.066 g，0.481 mmol)之二甲氧基乙烷(0.8 mL)及水(0.4 mL)隔夜。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及用鹽水(5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak®濾筒管柱(40 mm × 100 mm)上使用10%至100%乙腈/10 mM乙酸銨水溶液之梯度歷經12分鐘在70毫升/分鐘之流動速率下純化殘餘物，得到標題化合物(0.055 g，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。MS (ESI^+) *m/z* 525.1 (M+H)。

實例103C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

在室溫下在CH_2Cl_2 (1.3 mL)中攪拌來自實例103B之產物(0.054 g，0.104 mmol)及三氟乙酸(0.68 mL，8.83 mmol)隔夜。此後，在真空中濃縮混合物，且在真空下在75℃下乾燥所得物質得到呈茶色殘餘物之標題化合物(0.048 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.65 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.05 (s,

1H), 5.12 (m, 1H), 4.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例104

(7*R*)-*N*-(2-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例104A

4-胺基-6-苯基噠嗪-3(2*H*)-酮

在120℃下在N_2下加熱6-苯基噠嗪-3(2H)-酮(1 g，5.81 mmol)及肼單水合物(15 mL，309 mmol)之混合物90分鐘。冷卻混合物且添加更多肼單水合物(15 mL，309 mmol)。在120℃下加熱混合物隔夜。冷卻混合物且藉由過濾收集所得固體且用水洗滌。將固體溶於乙腈(20 mL)中且攪拌5分鐘。藉由過濾收集固體，用乙腈洗滌，且在真空下乾燥，得到標題化合物(0.66 g，3.53 mmol，60.7%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.66 (bs, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (bs, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 188 $(M+H)^+$。

實例104B

(4*R*)-2,2-二甲基-4-[(2*S*)-環氧乙烷-2-基]-1,3-二氧雜環戊烷

使用研缽及研杵粉碎三甲基氧化銻碘(5.07 g，23.05 mmol)。在N_2下組合此固體與氫化鈉於礦物油(0.922 g，23.05 mmol)中之60%分散液，且用磁性攪拌棒劇烈混合固體混合物。用無水二甲亞碸(40 mL) (首先緩慢，且隨後在最後更快速)歷經30分鐘逐滴處理此混合物。在環境溫度下攪拌混合物額外30分鐘。經由導管逐滴歷經5分鐘添加(R)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醛(與CH_2Cl_2 1:1) (5 g，19.21 mmol)於二甲亞碸(5 mL)中之溶液。攪拌混合物隔夜。將混合物分配於甲基第三丁基醚(100 mL)與水(100 mL)之間。用甲基第三

丁基醚(2 × 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至30%甲基第三丁基醚/戊烷之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(0.84 g，5.83 mmol，30.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.13 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 6.2, 3.9, 2.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

實例104C

(4*R*)-2,2-二甲基-4-[(2*R*)-環氧乙烷-2-基]-1,3-二氧雜環戊烷

如實例104B中所描述自矽膠層析收集呈第二溶離異構體之標題化合物(0.19 g，1.318 mmol，6.86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 (dd, *J* = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 5.3, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

實例104D

4-胺基-2-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-6-苯基噠嗪-3(2*H*)-酮

在N_2下在110℃下加熱來自實例104A之產物(97 mg，0.520 mmol)、K_2CO_3 (71.9 mg，0.520 mmol)及來自實例104B之產物(90 mg，0.624 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之懸浮液1小時。冷卻混合物，用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋，用水(兩次，15 mL及15 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2/甲醇中，用矽膠(1.5 g)處理且濃縮至乾燥。藉由層析在矽膠上用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離來純化粗產物之此矽膠

懸浮液，得到標題化合物(105 mg，0.317 mmol，60.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (bs, 2H), 5.16 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.90 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)；MS (ESI+) m/z 332 $(M+H)^+$。

實例104E

(7*R*)-*N*-(2-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下將來自實例3B之產物(81 mg，0.314 mmol)、來自實例104D之產物(104 mg，0.314 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(179 mg，0.471 mmol)之混合物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，用三乙胺(0.131 mL，0.942 mmol)處理，且在環境溫度下歷經週末攪拌。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋混合物，用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)、水(15 mL)及鹽水依序洗滌，乾燥(MgSO4)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用30%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(54 mg，0.094 mmol，30.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.8, 5.1, 3.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 3H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)；MS (ESI-) m/z 570 $(M-H)^-$。

實例105

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-{3-側氧基-6-苯基-2-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-三羥基丁基]-2,3-二氫噠嗪-4-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜

環戊烯-7-甲醯胺

用6 M HCl (1 mL)處理來自實例104E之產物(40 mg，0.070 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液且攪拌30分鐘。用水(15 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用30%至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(30 mg，0.056 mmol，81%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 2H), 7.40 (dq, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.19 (dt, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 5.07 (bs, 2H), 4.90 - 4.87 (m, 2H), 4.80 (dd, *J* = 14.5, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.47 (dt, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 530 $(M-H)^-$。

實例106

(7*R*)-*N*-(2-{(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例106A

4-胺基-2-{(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-6-苯基噠嗪-3(2*H*)-酮

在N_2下在110℃下加熱來自實例104A之產物(53.0 mg，0.283 mmol)、K_2CO_3 (39.1 mg，0.283 mmol)及來自實例104C之產物(49 mg，0.340 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液1小時。冷卻混合物，用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋，用水(兩次，15 mL及15 mL)及鹽水依序洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，用矽膠(1.5 g)處理且濃縮至乾燥。藉由層析在矽膠上用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離來純化粗產物之此矽膠懸浮液，得到標題化合物(52 mg，0.157

mmol，55.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (bs, 2H), 4.95 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 332 $(M+H)^+$。

實例106B

(7*R*)-*N*-(2-{(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下將來自實例3B之產物(50.6 mg，0.196 mmol)、來自實例106A之產物(65 mg，0.196 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(112 mg，0.294 mmol)之混合物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，用三乙胺(82 μL，0.588 mmol)處理，且在環境溫度下歷經週末攪拌。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋混合物，用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)、水(15 mL)及鹽水依序洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用30%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(20 mg，0.035 mmol，17.84%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (dq, J = 7.7, 2.3 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.60 (ddd, J = 8.5, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 3H), 4.57 (dd, J = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 4.39 (td, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 570 $(M-H)^-$。

實例107

2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著(3aR,6aS)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.5 (d, 1H) 3.24 (s, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。MS (ESI^+) m/z 459 $(M+H)^+$。

實例108

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{6-[5-(2-甲基丙基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著(3aR,6aS)-2-異丁基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(6當量)且隨後二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化

合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。MS (ESI$^+$) m/z 501 (M+H)$^+$。

實例109

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著3-(甲磺醯基)吡咯啶(6當量)且隨後二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.94 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 3.04 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.81 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。MS (ESI$^+$) m/z 482 (M+H)$^+$。

實例110

(7*R*)-*N*-{6-[3-(氯甲基)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-

甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷HCl鹽(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.84 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H) 3.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 1.97 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 4H)。MS (ESI$^+$) m/z 482 $(M+H)^+$。

實例111

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著(R)-3-(甲磺醯基)吡咯啶(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及

含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.94 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 9.9, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 9.9, 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.62 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 1.81 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) m/z 482 $(M+H)^+$。

實例112

(3*R*,4*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-苯基吡咯啶-3-甲酸甲酯

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-甲酸甲酯(CAS [156469-70-4]，6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H 7.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.56 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 5.4 Hz, 4H)。MS (ESI$^+$)

m/z 538 $(M+H)^+$。

實例113

(7*R*)-*N*-[6-(3-苯甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著3-苯甲基吡咯啶(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC(TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 3.49 (ddd, *J* = 9.8, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。MS (ESI^+) m/z 462 $(M+H)^+$。

實例114

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著3-(4-氟苯基)吡咯啶(CAS [144620-11-1]，6當量)，且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/

甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 4H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 3.00 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.82 (s, 4H)。MS (ESI$^+$) m/z 498 (M+H)$^+$。

實例115

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4,4-二甲基吡咯啶-3-甲酸

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著4,4-二甲基吡咯啶-3-甲酸(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.5, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.73 (d, J

= 5.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (ddd, *J* = 10.2, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.82 (ddd, *J* = 9.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.72 (ddq, *J* = 12.6, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.40 (dq, *J* = 12.2, 8.5 Hz, 1H)。MS (ESI^+) m/z 494 $(M+H)^+$。

實例116

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基吡咯啶-3-甲酸

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著4-甲基吡咯啶-3-甲酸(CAS [885952-85-2]，6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^1H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 3.49 (ddd, *J* = 9.8, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。MS (ESI^+) m/z 462 $(M+H)^+$。

實例117

2-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)六氫環戊并[c]吡咯-3a(1*H*)-甲酸

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著八氫環戊[c]吡咯-3a-甲酸(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.87 - 9.80 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 1H)。MS (ESI$^+$) m/z 488 $(M+H)^+$。

實例118

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著吡咯啶(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性

梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.65 - 1.48 (m, 4H)。MS (ESI$^+$) m/z 404 $(M+H)^+$。

實例119

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

以100 μL之總濃縮體積向4 mL小瓶中添加來自實例85之產物(18 mg，1當量)，接著哌啶(6當量)且隨後*N,N*-二異丙基乙胺(26 μL，3當量)。將此置於加熱器震盪器上且使其在120℃下攪拌隔夜。在乾燥後，將殘餘物溶解於1:1 DMSO/甲醇中且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.91 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 4H)。MS (ESI$^+$) m/z 418 $(M+H)^+$。

實例120

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基苯甲酸

實例120A

4-(6-胺基吡啶-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(138.8 mg，1.080 mmol)及3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(263.4 mg，0.954 mmol)於二甲氧基乙烷(2.5 mL)及水(1.25 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(352.2 mg，2.67 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (40.2 mg，0.055 mmol)，且在80℃下攪拌混合物17小時。隨後將水添加至反應混合物(35 mL)，且用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.30)，得到標題化合物(44.2 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 243 $(M+H)^+$。

實例120B

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(52.1，0.202 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例120A之產物(20.2 mg，0.083 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之

水(B)之梯度，得到標題化合物(19.9 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 483 $(M+H)^+$。

實例120C

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例120B之產物(16.9 mg，0.035 mmol)及三甲基矽醇化鉀(13.1 mg，90%純度，0.092 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(12.1 mg，74%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 469 $(M+H)^+$。

實例121

(7*R*)-*N*-[5-(3R,4R)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

及

(7*R*)-*N*-[5-(3S,4S)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例121A

反3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

用氫氧化鈉(2 M水溶液，9.2 mL，18.40 mmol)處理6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(0.473 g，2.55 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液，且在95℃下攪拌反應混合物24小時。此後，冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。將殘餘物溶於水(5 mL)中且用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水(5 mL)洗滌有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。用乙酸乙酯濕磨粗物質得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.155 g，30%產率)。粗物質不經進一步純化即使用。

實例121B

反吡咯啶-3,4-二醇2,2,2-三氟乙酸酯

用三氟乙酸(0.46 mL，5.97 mmol)處理含來自實例121A之產物(0.060 g，0.295 mmol)的CH_2Cl_2 (4.6 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。隨後在真空中濃縮反應混合物，且進一步在真空75℃下乾燥所得油狀物1小時。獲得呈淡棕色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 - 9.00 (br, 2H), 4.08 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.39 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (dt, J = 12.1, 4.7 Hz, 2H)。MS (DCI$^+$) *m/z* 103.9 (M+H)。

實例121C

(7*R*)-*N*-[5-(3R,4R)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

及

(7*R*)-*N*-[5-(3S,4S)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在預加熱加熱套中在85℃下加熱含來自實例94A之產物(0.040 g，0.097 mmol)、來自實例121B之產物(0.028 g，0.130 mmol)、第三

丁醇鈉(0.046 g，0.483 mmol)及RuPhos鈀環(RuPhos預催化劑) (0.014 g，0.019 mmol)之二噁烷(2 ml)隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(0.0021 g，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 1.68 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 437.1 (M+H)。

實例122

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸

實例122A

3-(6-胺基吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

在80℃下加熱含6-氯吡啶-2-胺(0.257 g，2 mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.607 g，2.200 mmol)、碳酸鉀(0.663 g，4.80 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.073 g，0.100 mmol)之二甲氧基乙烷(6 mL)及水(3 mL)隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至60%乙酸乙酯-庚烷溶離。獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.378 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 3H), 6.57 - 6.38 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36

(s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 243.0 (M+H)。

實例122B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

使來自實例3B之產物(0.403 g，1.560 mmol)在亞硫醯氯(3 ml，41.1 mmol)中回流1小時，且冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。將剩餘糖漿溶於3 mL CH_2Cl_2中且用來自實例122B之產物(0.378 g，1.560 mmol)於吡啶(1.4 mL，17.31 mmol)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應混合物3天。用CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後反應。MS ($APCI^+$) *m/z* 483.2 (M+H)。

實例122C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸

在室溫下在THF (20 mL)中攪拌來自實例122B之產物(0.753 g，1.56 mmol)及三甲基矽烷酸鉀(0.600 g，4.68 mmol)隔夜。此後，用27 mL CH_2Cl_2及13.5 mL 1 N HCl稀釋混合物，且在室溫下劇烈攪拌混合物45分鐘。其隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，且分離各相。用水(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)依序洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化一部分殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.01

(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例123

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸

實例123A

4-(6-胺基吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸甲酯

在80℃下加熱含6-氯吡啶-2-胺(0.257 g，2 mmol)、(2-氟-4-(甲氧羰基)苯基)硼酸(0.436 g，2.200 mmol)、碳酸鉀(0.663 g，4.80 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.073 g，0.100 mmol)之二甲氧基乙烷(6 mL)及水(3 mL)隔夜。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋混合物且用水(3 × 10mL)及鹽水(10 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用10%至50%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.181 g，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 246.9 (M+H)。

實例123B

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸甲酯

使來自實例3B之產物(0.190 g，0.735 mmol)在亞硫醯氯(1.4 mL，19.18 mmol)中回流1小時，隨後冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。將剩餘糖漿溶於1.5 mL CH_2Cl_2中且用來自實例123A之產物(0.181 g，0.735 mmol)於吡啶(0.7 mL，8.65 mmol)及0.5 mL CH_2Cl_2中之懸浮

液處理。在室溫下攪拌反應混合物3天，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用水(3 × 3 mL)及鹽水(3 mL)依序洗滌三次。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後反應。MS ($APCI^+$) *m/z* 487.0 (M+H)。

實例123C

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸

用三甲基矽烷酸鉀(0.283 g，2.205 mmol)處理含來自實例123B之粗產物(0.358 g，0.735 mmol)的THF (9.2 ml)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後用12.9 mL CH_2Cl_2及6.5 mL 1 N HCl稀釋混合物，且在室溫下劇烈攪拌45分鐘。其隨後用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，且分離各相。用水(2 × 15 mL)及鹽水(15 mL)依序洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化所得粗產物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.186 g，54%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (br, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.14 - 7.73 (m, 5H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 473.1 (M+H)。

實例124

(7*R*)-*N*-{6-[3-(環丙基胺磺醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例124A

3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-*N*-環丙基苯-1-磺醯胺

在80℃下加熱含(3-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)硼酸(CAS [913835-28-6]，0.250 g，1.037 mmol)、6-氯-5-甲基吡啶-2-胺(0.158 g，1.110 mmol)、$PdCl_2dppf$ (0.053 g，0.073 mmol)及碳酸鉀(0.330 g，2.385 mmol)之二甲氧基乙烷(2.8 mL)及水(1.4 mL)隔夜。隨後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。其經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用20%至100%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗物質，得到呈金色殘餘物之標題化合物(0.166 g，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.59 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.55 - 0.32 (m, 4H)。MS (DCI^+) *m/z* 304.0 (M+H)。

實例124B

(7*R*)-*N*-{6-[3-(環丙基胺磺醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.141 g，0.547 mmol)在亞硫醯氯(1 ml，13.70 mmol)中回流1小時。隨後冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。隨後將油狀物溶於1 mL CH_2Cl_2中且用來自實例124A之產物(0.166 g，0.547 mmol)於吡啶(0.52 mL，6.43 mmol)中之溶液處理。隨後在室溫下攪拌反應物隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化粗產物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈泡沫狀白色固體之標題化合物(0.135 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.02 - 7.59 (m,

8H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.55 - 0.33 (m, 4H)。MS (ESI^+) *m/z* 544.1 (M+H)。

實例125

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸

實例125A

3-(6-胺基吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸乙酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(259.6 mg，2.019 mmol)及2-氟-3-(乙氧羰基)苯基硼酸(438.0 mg，2.066 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(589.3 mg，4.26 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (83.9 mg，0.115 mmol)，且在80℃下攪拌混合物17小時。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)，且其用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.28)，得到標題化合物(246.6 mg，47%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 261 $(M+H)^+$。

實例125B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸乙酯

將來自實例3B之產物(57.4，0.222 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應

混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例125A之產物(49.7 mg，0.306 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物21小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(62.8 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.09 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 501 $(M+H)^+$。

實例125C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸

將實例125B之產物(59.8 mg，0.119 mmol)及三甲基矽醇化鉀(54.4 mg，90%純度，0.375 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(34.7 mg，62%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.65 (s,

1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 473 $(M+H)^+$。

實例126

(7*R*)-*N*-{6-[3-(1,2-二羥乙基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例126A

6-(3-乙烯基苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

在80℃下加熱含(3-乙烯基苯基)硼酸(0.125 g，0.845 mmol)、6-氯-5-甲基吡啶-2-胺(0.129 g，0.904 mmol)、$PdCl_2$dppf (0.043 g，0.059 mmol)及碳酸鉀(0.269 g，1.943 mmol)之二甲氧基乙烷(2.3 mL)及水(1.2 mL)隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至50%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物得到呈無色油狀物之標題化合物(0.107 g，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.26 (m, 5H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 211.0 (M+H)。

實例126B

(7*R*)-*N*-[6-(3-乙烯基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.131 g，0.509 mmol)在亞硫醯氯(1 ml，13.70 mmol)中回流1小時。在真空中濃縮混合物，隨後將所得油狀物隨後溶於1 mL CH_2Cl_2中且用來自實例126A之產物(0.107 g，0.509 mmol)於吡啶(0.5 mL，6.18 mmol)中之溶液處理。隨後在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)

及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。粗糖漿在矽膠上進行層析，用5%至25%乙酸乙酯-庚烷溶離，得到標題化合物(0.068 g，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.35 (m, 6H), 6.81 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 17.7, 0.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 5.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 451.1 (M+H)。

實例126C

(7*R*)-*N*-{6-[3-(1,2-二羥乙基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用4-甲基嗎啉N-氧化物(50%重量水溶液；0.028 mL，0.136 mmol)處理實例126B之產物(0.034 g，0.075 mmol)於乙腈(3 mL)及第三丁醇(0.75 mL)中之溶液且隨後用四氧化鋨(於第三丁醇中2.5%重量溶液；0.047 mL，3.77 μmol)處理，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後用乙酸乙酯(15 mL)稀釋混合物且用亞硫酸鈉飽和水溶液(3 × 3 mL)，接著水(3 mL)及鹽水(3 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.0019 g，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 485.1 (M+H)。

實例127

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸

實例127A

5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯

在80℃下加熱5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯(0.250 g，0.932 mmol)、6-氯-5-甲基吡啶-2-胺(0.142 g，0.998 mmol)、$PdCl_2dppf$ (0.048 g，0.065 mmol)及碳酸鉀(0.296 g，2.144 mmol)於二甲氧基乙烷(2.4 mL)及水(1.2 mL)中之混合物隔夜。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)。用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且在真空中濃縮，且藉由矽膠層析(10%至50%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化粗物質得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.065 g，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 22.4, 8.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 248.9 (M+H)。

實例127B

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯

使來自實例3B之產物(0.068 g，0.262 mmol)在亞硫醯氯(0.5 ml，6.85 mmol)中回流1小時。此後，冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。向殘餘亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2 (3 × 0.5 mL)。將所得黃色油狀物溶於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中且用來自實例127A之產物(0.065 g，0.262 mmol)於吡啶(0.25 mL，3.09 mmol)中之溶液處理。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，用10 mL乙酸乙酯稀釋，且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮得到粗標題化合物，

其不經進一步純化即用於隨後反應。MS ($APCI^+$) *m/z* 489.0 (M+H)。

實例127C

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸

用三甲基矽醇化鉀(0.095 g，0.737 mmol)處理含來自實例127B之產物(0.120 g，0.246 mmol)的THF (3 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，其用4.4 mL CH_2Cl_2及2.6 mL 1 N HCl處理，且在室溫下劇烈攪拌混合物1小時。其隨後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，且分離各相。用水(2 × 10 mL)洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.043 g，37%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 475.1 (M+H)。

實例128

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸

實例128A

3-(6-胺基吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸甲酯

在N_2流下將6-氯吡啶-2-胺(256.3 mg，1.994 mmol)及2-氟-5-(甲氧羰基)苯基硼酸(429.8 mg，2.171 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物脫氣15分鐘。添加碳酸鉀(621.0 mg，4.49 mmol)

及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (71.3 mg，0.097 mmol)，且在80℃下攪拌混合物17小時。隨後向反應混合物中添加水(35 mL)，且其用乙酸乙酯(3 × 35 mL)萃取。合併之有機層經乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，用10%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.31)，得到標題化合物(246.6 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.5, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 247 $(M+H)^+$。

實例128B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸甲酯

將來自實例3B之產物(57.2，0.222 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加來自實例128A之產物(79.5 mg，0.323 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物22小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(104.8 mg，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$。

實例128C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸

將實例128B之產物(100.8 mg，0.207 mmol)及三甲基矽醇化鉀(66.7 mg，90%純度，0.468 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(73.3 mg，75%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.9, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 473 $(M+H)^+$。

實例129

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸

實例129A

3-(6-胺基吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

在80℃下加熱含6-氯吡啶-2-胺(0.129 g，1 mmol)、4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.304 g，1.100 mmol)、碳酸鉀(0.332 g，2.400 mmol)及$PdCl_2$dppf (0.037 g，0.050

mmol)之二甲氧基乙烷(3.4 mL)及水(1.7 mL)隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(3 × 5 mL)及鹽水(5 mL)依序洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用10%至70%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化深棕色粗油狀物，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.085 g，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 243.0 (M+H)。

實例129B

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

使來自實例3B之產物(0.092 g，0.355 mmol)在亞硫醯氯(0.68 mL，9.32 mmol)中回流1小時，隨後冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2三次，隨後添加來自實例129A之產物(0.086 g，0.355 mmol)於吡啶(0.6 mL，7.42 mmol)及1.2 mL CH_2Cl_2中之懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後其用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用水(3 × 5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後反應。MS ($APCI^+$) *m/z* 483.3 (M+H)。

實例129C

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸

用三甲基矽醇化鉀(0.137 g，1.065 mmol)處理含實例129B之粗產物(0.171 g，0.355 mmol)的THF (4.5 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後用6.5 mL CH_2Cl_2稀釋混合物且用3.3 mL 1 N HCl處理，且劇烈攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物，且分離各相。

用水(2 × 5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化因此獲得之油狀物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.047 g，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.05 - 7.83 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 469.1 (M+H)。

實例130

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例130A

(2*R*)-1-(苯甲氧基)-3-(3-氟-4-硝基苯胺基)丙-2-醇

向3-氟-4-硝基苯胺(10 g，64.1 mmol)於乙酸乙酯(125 mL)中之溶液中添加(S)-2-((苯甲氧基)甲基)環氧乙烷(15.8 g，96 mmol)，接著添加氯化鐵(III) (0.520 g，3.20 mmol)。觀測到放熱至28℃。攪拌反應物30分鐘，隨後添加額外氯化鐵(III) (0.520 g，3.20 mmol)。在額外30分鐘之後，添加另一份氯化鐵(III) (0.520 g，3.20 mmol)且在室溫下攪拌反應物1小時，隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)依序洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且濃縮。經由急驟層析在330 g矽膠濾筒上，用0-15%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離來純化所得深紅色油狀物，得到10.32 g呈黃色油狀物之標題化合物。

(50%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 6.37 - 6.21 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 13.1, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 13.1, 7.1, 4.7 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H)。MS (ESI^-) *m/z* 319 $(M-H)^-$。

實例130B

(2*R*)-1-(苯甲氧基)-3-(2-溴-5-氟-4-硝基苯胺基)丙-2-醇

在室溫下分兩批向實例130A (9.26 g，28.9 mmol)於乙酸乙酯(60 mL)中之溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(5.15 g，28.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，且分配。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用330 gm矽膠濾筒，用0-5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離來純化所得粗產物，得到9.36 g呈淡黃色固體狀之標題產物。(81%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) d 2.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.26 3.44 (m, 2H), 3.53 3.67 (m, 2H), 4.05 4.15 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.62 5.75 (m, 1H), 6.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.28 7.42 (m, 5H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。MS (ESI+): M+H = 398.9。

實例130C

(2*R*)-1-(4-胺基-2-溴-5-氟苯胺基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在250 mL不鏽鋼壓力瓶中向實例130B (6.00 g，15.03 mmol)於乙酸異丙酯(60 mL)中之溶液中添加5%硫化Pt/C (0.6 g，0.311 mmol)且在50 psi氫氣下及在室溫下攪拌17.5小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮得到淺黃色油狀物。(5.55 g，100%)^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.40

(m, 2H), 3.15 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 12.5, 7.0 Hz, 1H)。MS (ESI+): M+H = 369.0。

實例130D

(2*R*)-1-{4-胺基-2-[4-(苯甲氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基]-5-氟苯胺基}-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

經由導管向乙酸鈀(II) (0.058 g，0.258 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(0.165 g，0.388 mmol)、碘化銅(I) (0.074 g，0.388 mmol)及碳酸鉀(5.36 g，38.8 mmol)在氮氣充氣下於10 mL乙腈中之懸浮液中添加(((2,2-二甲基丁-3-炔-1-基)氧基)甲基)苯(4.86 g，25.8 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液。反應物用氮氣充氣且隨後經由導管添加實例130C之產物(4.77 g，12.92 mmol)於乙腈(30 ml)中之溶液。反應物再次用氮氣充氣且隨後在80℃下加熱8小時，隨後使其冷卻至室溫隔夜且經由矽藻土過濾，且用乙腈洗滌。在真空中移除溶劑且使用120 g矽膠濾筒在25-35%乙酸乙酯/庚烷之梯度下歷經60分鐘層析粗物質，得到呈茶色油狀物之標題化合物(3.96 g，8.31 mmol，64.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.26 (m, 10H), 6.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 8.4, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H)。MS (ESI+): M+H = 477。

實例130E

(2*R*)-1-{5-胺基-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-1-基}-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

經由導管向雙(乙腈)二氯鈀(II) (0.216 g，0.831 mmol)及碘化銅(I) (0.158 g，0.831 mmol)之脫氣懸浮液中添加含實例130D之產物(3.96 g，8.31 mmol)的乙腈(20 mL)。反應物用氮氣充氣且隨後在80℃

下加熱3小時。使反應物冷卻至室溫，過濾，且用乙腈洗滌。在真空中移除溶劑且將所得黑色油狀物溶解於200 mL乙酸乙酯中。用氯化銨水溶液接著鹽水洗滌有機相，接著添加25 g Si-硫醇。在室溫下攪拌反應物1小時，過濾，且濃縮。使用120 g矽膠濾筒，用25-35%乙酸乙酯/庚烷之梯度歷經60分鐘溶離來層析粗物質，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.431 g，5.10 mmol，61.4%產率)：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.21 (m, 6H), 7.18 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.31 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)。MS (ESI+): M+H = 477。

實例130F

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(203.7 mg，0.789 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。添加乙二醯氯(250 μL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(3 mL)及吡啶(1 mL)中。添加實例130E之產物(337.8 mg，0.709 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物19小時。濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離(R_f = 0.44)來純化殘餘物，得到標題化合物(415.4 mg，82%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 4H), 4.13 (dd, J = 15.2,

8.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.41 (d, J = 3.9 Hz, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 717 $(M+H)^+$。

實例130G

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例130F之產物(622 mg，0.868 mmol)溶解於二氯甲烷(8.7 mL)中且在丙酮-乾冰浴中冷卻所得溶液至<-70℃。逐滴添加三氯化硼(4339 μL，4.34 mmol)，且注意到略微放熱(在添加期間溫度<-60℃)。在相同溫度下攪拌混合物15分鐘，且隨後升溫至-30℃。冷卻混合物至-78℃，隨後用0.5 mL甲醇淬滅。用乙酸乙酯稀釋混合物，升溫至室溫，且在室溫下與飽和碳酸氫鈉一起攪拌30分鐘，隨後分離各層。用飽和碳酸氫鈉及鹽水依序洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。將殘餘物裝載至12 g矽膠管柱上且用20-100%乙酸乙酯/庚烷歷經15分鐘溶離，得到標題化合物(410 mg，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 11.0, 4.9 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 537 $(M+H)^+$。

實例131

(7*R*)-*N*-(2-第三丁基-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(52.0，0.201 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)

中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加2-第三丁基-1H-吲唑-5-胺(52.8 mg，0.280 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物21小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(65.5 mg，76%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 429 $(M+H)^+$。

實例132

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-第三丁基-6-氟-1*H*-吲唑-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例132A

(2*R*)-1-[4-胺基-2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯胺基]-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

將實例130C之產物(124.5 mg，0.337 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (4.4 mg，0.020 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(16.7 mg，0.039 mmol)、碘化銅(I) (17.0 mg，0.089 mmol)及碳酸鉀(102.2 mg，0.739)懸浮於乙腈(2 mL)中且用氮氣淨化15分鐘。添加3,3-二甲基丁-1-炔(75.4 mg，0.918

mmol)且用氮氣淨化反應物額外15分鐘，隨後在80℃下加熱22小時。用乙腈(5 mL)稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，且用額外乙腈(3 × 2 mL)洗滌。濃縮濾液，且與乙腈(2 × 3 mL)共沸至乾燥。粗產物不經進一步純化即使用。

實例132B

(2*R*)-1-(5-胺基-2-第三丁基-6-氟-1*H*-吲哚-1-基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在氮氣下將來自實例132A之粗產物溶解於乙腈(2 mL)中。添加雙(乙腈)二氯鈀(II) (10.2 mg，0.039 mmol)及碘化銅(I) (8.0 mg，0.042 mmol)。用氮氣淨化反應物1小時且在80℃下加熱20小時。基於TLC (10%乙酸乙酯/二氯甲烷)，反應完成。用乙腈(5 mL)稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，且用額外乙腈(3 × 2 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(54.7 mg，44%，2步)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 3H), 4.09 (dd, J = 14.6, 8.2 Hz, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 371 $(M+H)^+$。

實例132C

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-第三丁基-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(49.4，0.191 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)

中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例132B之產物(50.1 mg，0.135 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物21小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(38.6 mg，47%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 6H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 4.05 (dtd, J = 8.5, 5.6, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (s, 9H))；MS (ESI-) *m/z* 609 $(M-H)^-$。

實例133

(7*R*)-*N*-{2-第三丁基-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例132C之產物(31.0 mg，0.051 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中且在丙酮-乾冰浴中冷卻所得溶液至<-70℃。逐滴添加三氯化硼(於二氯甲烷中1 M，250 μL，0.25 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物15分鐘，且隨後升溫至-30℃。隨後冷卻混合物至-78℃，隨後用0.5 mL甲醇淬滅，且隨後濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95%

A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(22.3 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 3.89 (dtt, J = 8.1, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ESI-) *m/z* 519 $(M-H)^-$。

實例134

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例134A

{1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}甲醇

在N_2下用環丁烷-1,1-二基二甲醇(1.04 g，8.95 mmol)於1:1四氫呋喃:*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液處理氫化鈉於礦物油(0.358 g，8.95 mmol)中之60%分散液，在環境溫度下攪拌2小時，用溴甲苯(1.065 mL，8.95 mmol)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。將混合物分配於甲基第三丁基醚(50 mL)與NH_4Cl飽和溶液之間。用水(25 mL)及鹽水依序洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用10%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.7 g，3.39 mmol，37.9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.78 (m, 6H)；MS (DCI) *m/z* 224 $(M+NH_4)^+$。

實例134B

1-[(苯甲氧基)甲基]環丁烷-1-甲醛

在N_2下冷卻乙二醯氯(0.594 mL，6.79 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液至-78℃，用DMSO (0.722 mL，10.18 mmol)逐滴處理，且在-78℃下攪拌10分鐘，且用來自實例134A之產物(0.7 g，3.39 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液處理。在-78℃下攪拌反應混合物15分鐘，用三乙胺(1.892 mL，13.57 mmol)逐滴處理，在-78℃下攪拌20分鐘且隨後使其升溫至0℃。用水(30 mL)處理混合物且分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之CH_2Cl_2層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(0.31 g，1.518 mmol，44.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 4H)；MS (DCI) *m/z* 222 $(M+NH_4)^+$。

實例134C

{[(1-乙炔基環丁基)甲氧基]甲基}苯

用含10% (1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯之乙腈(2.82 g，1.469 mmol)處理來自實例134B之產物(0.3 g，1.469 mmol)及K_2CO_3 (0.406 g，2.94 mmol)於無水甲醇(7.5 mL)中之混合物且在環境溫度下攪拌2小時。用甲基第三丁基醚(約30 mL)稀釋混合物，用$NaHCO_3$飽和溶液及鹽水依序洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用5%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(97 mg，0.484 mmol，33.0%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.33 (m, 4H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.16 (dddd, *J* = 9.2, 7.1, 5.9, 1.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H)；MS (DCI) *m/z* 218 $(M+NH_4)^+$。

實例134D

(2*R*)-1-[4-胺基-2-({1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}乙炔基)-5-氟苯胺基]-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

用實例130C之產物(50 mg，0.135 mmol)及來自實例134C之產物(28.5 mg，0.142 mmol)於乙腈(0.25 mL)中之溶液處理含有乙酸鈀(II) (3.04 mg，0.014 mmol)、碘化銅(I) (3.87 mg，0.020 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(8.66 mg，0.020 mmol)及K_2CO_3 (56.1 mg，0.406 mmol)之小瓶。使用三份0.25 mL乙腈將試劑沖至小瓶之底部中。用N_2流處理小瓶中之氛圍5秒。將小瓶加蓋且在80℃下攪拌隔夜。冷卻混合物且分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(12.3 mg，0.025 mmol，18.59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.27 (m, 10H), 6.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 4H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

實例134E

(2*R*)-1-(5-胺基-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}-6-氟-1*H*-吲哚-1-基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在80℃下加熱來自實例134D之產物(12.3 mg，0.025 mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(II) (3.27 mg，0.013 mmol)及碘化銅(I) (2.397 mg，0.013 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物2小時。濃縮混合物且將殘餘物溶於CH_2Cl_2中且在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(7.8 mg，0.016 mmol，63.4%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.21 (m, 3H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.04

(s, 1H), 4.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.58 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

實例134F

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯氯

用乙二醯氯(254 μL，2.91 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.01 mL)處理來自實例3B之產物(150 mg，0.581 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液，在環境溫度下攪拌1小時且濃縮，得到標題化合物(149 mg，0.539 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)。

實例134G

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下用來自實例134F之產物(23 mg，0.083 mmol)處理含來自實例134E之產物(7.8 mg，0.016 mmol)及三乙胺(30 μL，0.215 mmol)的CH_2Cl_2 (0.3 mL)且在環境溫度下攪拌1小時。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用10%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(11.5 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 3H),

7.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.57 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.45 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 729 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 727 $(M-H)^-$。

實例134H

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻來自實例134G之產物(10.8 mg，0.015 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液至-78℃，用1 M含三氯化硼之CH_2Cl_2 (74.1 μL，0.074 mmol)逐滴處理，在-40℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用甲醇(0.2 mL)逐滴處理，使其升溫至0℃，用$NaHCO_3$飽和溶液(2 mL)及乙酸乙酯(10 mL)處理且攪拌2分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用0%至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/乙酸乙酯之梯度溶離，得到標題化合物(6 mg，10.94 μmol，73.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.55 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.07 (m, 6H), 1.96 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 547 $(M-H)^-$。

實例135

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例135A

{3-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}甲醇

在N_2下用氫化鈉於礦物油(0.179 g，4.49 mmol)中之60%分散液處理氧雜環丁烷-3,3-二基二甲醇(0.53 g，4.49 mmol)於1:1四氫呋喃:*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液，在環境溫度下攪拌30分鐘，用溴甲苯(0.534 ml，4.49 mmol)處理，且在室溫下攪拌隔夜。用氯化銨水溶液淬滅反應物，接著用甲基第三丁基醚萃取(兩次)。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用5%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.41 g，1.969 mmol，43.9%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H)。

實例135B

3-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環丁烷-3-甲醛

在N_2下冷卻乙二醯氯(0.345 ml，3.94 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液至-78℃，用DMSO (0.419 mL，5.91 mmol)逐滴處理，在-78℃下攪拌10分鐘，用來自實例135A之產物(0.41 g，1.969 mmol)於CH_2Cl_2(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌15分鐘，用三乙胺(1.098 mL，7.88 mmol)逐滴處理，在-78℃下攪拌20分鐘，且隨後使其升溫至0℃。用水(30 mL)處理混合物且分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之CH_2Cl_2層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(370

mg，1.794 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 4.81 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)。

實例135C

3-[(苯甲氧基)甲基]-3-乙炔基氧雜環丁烷

用含10% (1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯之乙腈(2.8 g，1.458 mmol)處理來自實例135B之產物(0.37 g，1.794 mmol)及K_2CO_3 (0.496 g，3.59 mmol)於無水甲醇(2.5 mL)中之混合物且歷經週末在環境溫度下攪拌。在旋轉式蒸發器上在不加熱的情況下濃縮混合物。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋殘餘物，用$NaHCO_3$飽和溶液及鹽水依序洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用10%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(206 mg，1.019 mmol，56.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.43 (s, 1H)。

實例135D

(2*R*)-1-[4-胺基-2-({3-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}乙炔基)-5-氟苯胺基]-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

用來自實例135C之產物(54.8 mg，0.271 mmol)於乙腈(0.25 mL)中之溶液處理乙酸鈀(II) (3.04 mg，0.014 mmol)、碘化銅(I) (3.87 mg，0.020 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(8.66 mg，0.020 mmol)、K_2CO_3 (56.1 mg，0.406 mmol)及實例130C之產物(50 mg，0.135 mmol)之混合物。在80℃下在N_2下攪拌混合物隔夜。冷卻混合物且分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(3 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(28 mg，0.057

mmol，42.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.27 (m, 10H), 6.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.65-4.60 (bs, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.18 (dd, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 491 $(M+H)^+$。

實例135E

(2*R*)-1-(5-胺基-2-{3-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}-6-氟-1*H*-吲哚-1-基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在80℃下加熱來自實例135D之產物(27 mg，0.055 mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(II) (2.86 mg，0.011 mmol)及碘化銅(I) (2.096 mg，0.011 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物2小時。冷卻混合物且濃縮。將殘餘物溶於CH_2Cl_2中且在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(13 mg，0.027 mmol，48.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 491 $(M+H)^+$。

實例135F

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{3-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用來自實例134F之產物(13.53 mg，0.049 mmol)處理來自實例135E之產物(12 mg，0.024 mmol)及三乙胺(3.41 μL，0.024 mmol)於CH_2Cl_2 (0.25 mL)中之溶液且在0℃下攪拌30分鐘，在環境溫度下攪拌15分鐘，且分配於CH_2Cl_2 (25 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)之間。分離各層且用CH_2Cl_2萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之CH_2Cl_2層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 6H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 2H), 4.69 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 15.3, 3.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 731 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 729 $(M-H)^-$。

實例135G

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在H_2 (氣囊)氛圍下攪拌來自實例135F之產物(13 mg，0.018 mmol)、10% Pd/C (10 mg)及甲醇(1 mL)之混合物隔夜。用N_2更換氛圍且用平緩N_2流處理混合物直至溶劑蒸發。用CH_2Cl_2 (約3 mL)處理殘餘物且攪拌5分鐘，與矽膠(0.5 g)混合且在矽膠上進行層析，用0%至100% [9:1乙酸乙酯:EtOH]/乙酸乙酯之梯度溶離，得到標題化合物(7 mg，0.013 mmol，71.5%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* =

9.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.94 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 2.95 (bs, 1H), 2.82 (bs, 1H), 2.32 (bs, 1H), 1.70 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 549 (M-H)。

實例136

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丙基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例136A

{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}甲醇

以逐份方式向1,1-雙(羥甲基)環丙烷(5.00 g，49.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 ml)中之冷(0℃)溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油(1.958 g，49.0 mmol)。在室溫下向反應混合物中添加溴甲苯(5.82 mL，49.0 mmol)，引起略微放熱。在室溫下攪拌反應混合物18小時，且分配於1 N HCl溶液與甲基第三丁基醚之間。分離各層且用$CHCl_3$:異丙醇(120 mL:40 mL)洗滌水層。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用220 gm濾筒，用10-70%甲基第三丁基醚/庚烷溶離來純化所得粗產物得到6.58 g呈無色油狀物之標題產物。(70%產率)^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 0.45-0.51 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H), 2.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.27 7.39 (m, 5H)。MS (ESI+): M+H = 192.8。

實例136B

1-((苯甲氧基)甲基)環丙烷甲醛

以逐份方式向實例136A (3.5 g，18.21 mmol)、DMSO (4.52 ml，63.7 mmol)及三乙胺(8.88 ml，63.7 mmol)於二氯甲烷(40 ml)中之冷(0℃)溶液中添加吡啶三氧化硫(7.24 g，45.5 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物3.5小時。用氯化銨飽和溶液洗滌反應混合物且分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用120 gm矽膠濾筒，用10-60%甲基第三丁基醚/庚烷溶離來純化所得粗產物得到2.66 g呈無色油狀物之標題化合物。(77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 1.07 1.15 (m, 2H), 1.24 (p, J = 4.4, 3.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.26 7.41 (m, 4H), 9.05 (s, 1H)。MS (ESI^+): M+H = 190.8。

實例136C

{[(1-乙炔基環丙基)甲氧基]甲基}苯

以逐滴方式向實例136B (2.6508 g，13.93 mmol)及碳酸鉀(3.85 g，27.9 mmol)於甲醇(50 ml)中之冷(0℃)懸浮液中添加(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(2.300 mL，15.33 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物1小時且隨後使其升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應混合物分配於水與甲基第三丁基醚之間。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用120 gm濾筒，用0-20%甲基第三丁基醚/庚烷溶離來純化所得粗產物得到2.06 g呈無色油狀物之標題化合物。(80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 0.73 0.80 (m, 2H), 0.95 1.02 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.24 7.39 (m, 5H)。MS (LC/MS): M+H = 187.0。

實例136D

(2*R*)-1-[4-胺基-2-({1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}乙炔基)-5-氟苯胺基]-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

將乙酸鈀(II) (9.6 mg，0.043 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷

(25.7 mg，0.060 mmol)、碘化銅(I) (14.0 mg，0.064 mmol)及碳酸鉀(485.0 mg，3.51)懸浮於乙腈(10 mL)中且用氮氣淨化15分鐘。添加實例136C之產物(281.4 mg，1.511 mmol)且用氮氣淨化反應物額外15分鐘。添加實例130C之產物(425.7 mg，1.153 mmol)且用氮氣淨化反應物額外15分鐘，隨後加熱至80℃持續16小時。用乙腈(10 mL)稀釋反應物，經由矽藻土過濾，且用額外乙腈(3 × 2 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由矽膠層析(10%乙酸乙酯/二氯甲烷，R_f = 0.43)純化殘餘物，得到標題化合物(522.2 mg，95%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.32 (m, 8H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 6.7, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (tdd, J = 5.6, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 3.14 (ddd, J = 12.6, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 12.2, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.92 - 0.84 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$。

實例136E

(2*R*)-1-(5-胺基-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-6-氟-1*H*-吲哚-1-基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在氮氣下將來自實例136D之產物(522.2 mg，1.10 mmol)溶解於乙腈(10 mL)中。添加雙(乙腈)二氯鈀(II) (28.5 mg，0.110 mmol)及碘化銅(I) (21.5 mg，0.103 mmol)。用氮氣淨化反應物1小時且在80℃下加熱(21小時)。用乙腈(5 mL)稀釋反應物，經由矽藻土過濾，且用額外乙腈(3 × 2 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由矽膠層析(10%乙酸乙酯/二氯甲烷，R_f = 0.46)純化殘餘物，得到標題化合物(326.6 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.10 (m, 11H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.58 - 3.37 (m,

4H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.85 (q, J = 4.1, 3.5 Hz, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$。

實例136F

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(296.4 mg，1.148 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。添加乙二醯氯(500 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(50 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(4 mL)及吡啶(2 mL)中。添加實例136E之產物(323.6 mg，0.682 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物21小時。濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(5%乙酸乙酯/二氯甲烷，R_f = 0.44)純化殘餘物，得到標題化合物(326.6 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 10H), 7.15 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 14.7, 8.9 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.59 - 3.37 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 715 $(M+H)^+$。

實例136G

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丙基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例136F之產物(219.8 mg，0.308 mmol)溶解於甲醇(2 mL)中。添加10%鈀/碳(55.0 mg)且經由氣囊將氫氣遞送至反應物。在環境溫度下攪拌反應物，隨後在60℃下加熱15小時，且過濾。濃縮濾液，

且藉由矽膠層析(50%至100%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(83.3 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.00 - 0.72 (m, 4H)。MS (ESI+) *m/z* 535 $(M+H)^+$。

實例137

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例137A

N-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-5-氟-2,4-二硝基苯胺

用(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲胺(0.500 g，3.81 mmol)於四氫呋喃(38 mL)中之溶液逐滴處理1,5-二氟-2,4-二硝基苯(0.778 g，3.81mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.732 mL，4.19 mmol)於四氫呋喃(38 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物1小時。隨後在真空中移除揮發物，且隨後將粗物質分配於乙酸乙酯(150 mL)與水(100 mL)之間。用水(2 × 50 mL)洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10至70%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化殘餘物得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.989 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.67 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.48 (qd, J = 5.8, 3.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 13.4, 4.9, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。MS (DCI^+) *m/z* 333.0

(M+H)。

實例137B

N^1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-5-氟苯-1,2,4-三胺

將含來自實例137A之產物(0.989 g，3.14 mmol)的甲醇(100 mL)在室溫下經少量10%鈀-C氫化(氫氣氣囊)隔夜。此後，經由矽藻土過濾混合物，且用乙醇洗滌矽藻土墊。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠層析(0至5%甲醇-乙酸乙酯，溶離劑)純化殘餘物得到標題化合物(0.365 g，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 3.97 (m, 6H), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

實例137C

3-(苯甲氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇

在室溫下用60%氫化鈉(0.256 g，6.40 mmol)處理2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(2 g，19.20 mmol)於THF (30 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物5分鐘。隨後添加溴甲苯(0.761 mL，6.40 mmol)及碘化四丁銨(0.709 g，1.920 mmol)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，用乙酸乙酯(150 mL)及水(50 mL)稀釋混合物，且分離各相。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水層。用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)依序洗滌合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。在矽膠上進行層析(10至50%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)純化殘餘物得到標題化合物(0.992 g，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.32 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 0.93 (s, 6H)。MS (DCI^+) *m/z* 195.0 (M+H)。

實例137D

3-(苯甲氧基)-2,2-二甲基丙醛

冷卻來自實例137C之產物於CH_2Cl_2 (20 mL)及DMSO (3.6 mL，50.7 mmol)中之溶液至0℃，隨後添加三乙胺(1.43 mL，10.26 mmol)。歷經約40分鐘分5份添加吡啶-三氧化硫複合物(1.625 g，10.21 mmol)。在最終添加之後，反應混合物繼續在0℃下攪拌30分鐘。隨後將混合物傾入分液漏斗中且用水(3 × 5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至15%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗油狀物，得到標題化合物(0.584 g，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (s, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.09 (s, 6H)。MS (DCI^+) *m/z* 210.0 ($M+NH_4$)。

實例137E

2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-6-氟-1*H*-苯并咪唑-5-胺

在130℃下加熱來自實例137B之產物(0.100 g，0.392 mmol)、來自實例137D之產物(0.075 g，0.392 mmol)及亞硫酸氫鈉(0.041 g，0.392 mmol)於DMA (1.6 mL)中之混合物4小時。隨後冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。在矽膠上進行層析(0至10%甲醇-乙酸乙酯，溶離劑)純化殘餘物得到標題化合物(27 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.20 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.46 - 4.26 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 428.2 (M+H)。

實例137F

(7*R*)-*N*-(2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-1-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-6-氟-1*H*-苯并咪唑-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.080 g，0.309 mmol)在亞硫醯氯(0.6

mL，8.22 mmol)中回流1小時。隨後在真空中濃縮混合物，且向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2 (每次0.6 mL)三次。用來自實例137E之產物(0.132 g，0.309 mmol)於吡啶(0.6 mL，7.42 mmol)及1.2 mL CH_2Cl_2中之溶液處理剩餘黃色糖漿，且在室溫下攪拌反應物3天。在真空中濃縮混合物，且藉由矽膠層析，用20至70%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化因此獲得之粗油狀物得到標題化合物(0.071 g，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.15 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 6H), 4.13 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 668.3 (M+H)。

實例137G

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

冷卻含來自實例137F之產物(0.071 g，0.106 mmol)的CH_2Cl_2 (2.2 mL)至-78℃且隨後用三氯化硼(於CH_2Cl_2中1 M溶液，0.53 mL，0.530 mmol)逐滴處理。在-78℃下攪拌混合物30分鐘且隨後在0℃下攪拌另外30分鐘。隨後用2 mL甲醇淬滅混合物且在真空中濃縮，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.017 g，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.14 - 4.88 (m, 3H), 4.59 - 4.36 (m, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41

(s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* (M+H)。

實例138

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例138A

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3A之產物(50.3 mg，0.195 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例130E之產物(89.8 mg，0.188 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(85.0 mg，63%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 7.33 - 7.18 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 4H), 4.14 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 4.02 (dtd, J = 8.4, 5.6, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 717

$(M+H)^+$。

實例138B

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例138A之產物(77.0 mg，0.107 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中且在丙酮-乾冰浴中冷卻所得溶液至<-70℃。逐滴添加三氯化硼(於二氯甲烷中1 M，500 μL，0.5 mmol)，且在相同溫度下攪拌混合物30分鐘。用0.5 mL甲醇淬滅反應物且濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(38.5 mg，67%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 537 $(M+H)^+$。

實例139

4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

實例139A

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-羥基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-

基]苯甲酸甲酯

將實例19之產物(68.5 mg，0.124 mmol)及碘化四丁銨(51.5 mg，0.139 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中且在冰浴中冷卻所得溶液至0℃。逐滴添加三氯化硼(於二氯甲烷中1 M，250 μL，0.25 mmol)，且在相同溫度下攪拌30分鐘。使反應物升溫至環境溫度隔夜(17小時)。用甲醇(1 mL)淬滅反應物且濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(32.4 mg，49%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 2H), 5.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.14 (ddd, J = 13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 12.8, 11.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H)。MS (ESI-) *m/z* 538 $(M-H)^-$。

實例139B

4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯

將實例139A之產物(32.4 mg，0.060 mmol)溶解於乙腈(1 mL)及水(0.5 mL)中。在冰浴中冷卻所得溶液至0℃。添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(254.0 mg，0.951 mmol)，接著添加1 M氫氧化鉀(0.5 mL，0.5 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物30分鐘。使反應物升溫至環境溫度且攪拌隔夜(16小時)。濃縮反應物且藉由逆相製備型HPLC在

Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(7.9 mg，22%)。MS (ESI-) *m/z* 588 $(M-H)^-$。

實例139C

4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸

將實例139B之產物(7.7 mg，0.013 mmol)及三甲基矽醇化鉀(4.3 mg，90%純度，0.030 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中且在環境溫度下攪拌4小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(3.8 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (t, 1H) 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (ddd, J = 11.1, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 13.1, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 574 $(M-H)^-$。

實例140

(7*R*)-*N*-[(2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例130G之產物(176.8 mg，0.330 mmol)溶解於乙酸(1 mL)中。添加氰基硼氫化鈉(93.1 mg，1.481 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應物3小時。用甲醇(1 mL)稀釋反應物，隨後濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到實例140及141之非對映異構混合物。藉由超臨界流體層析在21 × 250 mm，5微米CHIRALPAK OD-H管柱上在樣品濃度為於甲醇中25 mg/mL下用甲醇之共溶劑分離非對映異構體之混合物得到呈第一溶離異構體之標題化合物(51.3 mg，29%)。滯留時間= 2.05分鐘。任意指定對掌性。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 15.0, 12.7, 9.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 539 $(M+H)^+$。

實例141

(7*R*)-*N*-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

藉由超臨界流體層析在21 × 250 mm，5微米CHIRALPAK OD-H管柱上在樣品濃度為於甲醇中25 mg/mL下用甲醇之共溶劑分離來自

實例140之非對映異構體之混合物得到呈第二溶離異構體之標題化合物(51.3 mg，29%)。滯留時間= 2.81分鐘。任意指定對掌性。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 15.0, 12.7, 9.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 539 $(M+H)^+$。

實例142

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-{4-[(甲磺醯基)胺甲醯基]苯基}-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在室溫下攪拌實例83之產物(0.042 g，0.090 mmol)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓四氟硼酸鹽(TBTU，0.043 g，0.134 mmol)及三乙胺(0.04 mL，0.287 mmol)於THF (0.9 mL)中之混合物90分鐘，此時觀測到混濁白色混合物。用氯化鋰(1.2 mg，0.029 mmol)及甲磺醯胺(10.8 mg，0.114 mmol)處理混合物，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈白色固體狀之標題化合物(32 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

MS (ESI^+) *m/z* 546.0 (M+H)。

實例143

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例143A

2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-胺

將2-(1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚(CAS [1152311-77-7]，0.297 g，0.867 mmol)溶解於乙酸(7.4 mL)中且用鋅粉(1.134 g，17.35 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物2.5小時且隨後用220 mL乙酸乙酯稀釋且經由燒結玻璃漏斗過濾。用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌濾液四次直至水性洗液之pH為pH 8-9。隨後用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 6.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)。MS (ESI^+) *m/z* 313.1 (M+H)。

實例143B

(7*R*)-*N*-{2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.111 g，0.430 mmol)在亞硫醯氯(0.82 mL，11.23 mmol)中回流1小時。冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮，隨後向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2。用來自實例143A之產物(0.134 g，0.43 mmol)及吡啶(0.41 mL，5.07 mmol)於1 mL CH_2Cl_2中之溶液處理所得黃色油狀物，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分

鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到呈深紫色半固體之標題化合物(0.107 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(br, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 553.0 (M+H)。

實例143C

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例143B之產物(0.050 g，0.090 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中且在室溫下經10% Pd-C氫化(氣囊)隔夜。此後，過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。在真空下在75℃下進一步乾燥因此獲得之殘餘物1小時得到呈米色固體狀之標題化合物(0.033 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.26 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 463.1 (M+H)。

實例144

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸

實例144A

5-[(1*S*,3*E*)-1-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-3-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}丙基]吡嗪-2-甲酸甲酯

在N_2下在-20℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(437 μL，1.091

mmol)處理二異丙胺(163 μL，1.143 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液且攪拌15分鐘。在單獨燒瓶中，在N_2下在-20℃下用二異丙基胺鋰溶液處理來自實例89A之產物(140 mg，0.520 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液1分鐘。在-20℃下攪拌混合物1小時，冷卻至-78℃，且用5-甲醯基吡嗪-2-甲酸甲酯(CAS編號710322-57-9) (86 mg，0.520 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液處理。將反應混合物升溫至0℃，冷卻至-30℃，用10%乙酸於四氫呋喃(約1.5 mL)中之溶液處理且使其升溫至室溫。將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。粗物質在矽膠上進行層析且用25-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離。濃縮收集之溶離份且在矽膠上進行層析且用50%乙酸乙酯/CH_2Cl_2之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.04 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.82 - 8.81 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.43 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 13.7, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。LC/MS (ESI+) *m/z* 436 $(M+H)^+$。

實例144B

5-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸甲酯

用偶氮二甲酸二乙酯於甲苯中之40重量%溶液(55.7 μL，0.122 mmol)逐滴處理來自實例144A之產物(21.3 mg，0.049 mmol)及三苯基膦(15.39 mg，0.059 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之0℃下之溶液3分鐘，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌1小時，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用20-100%乙酸乙酯/CH_2Cl_2之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* =

1.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 17.5, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (dd, *J* = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 418 $(M+H)^+$。

實例144C

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸

步驟1：

冷卻來自實例144B之產物(15 mg，0.036 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (4.08 mg，0.108 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(180 μL，0.719 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘且隨後在室溫下攪拌45分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL，丟棄)與水(15 mL)之間。水層用固體$NaHCO_3$鹼化至pH 8且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到6:4比率之5-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸甲酯及{5-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-基}甲醇。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 1.3 Hz, 0.6H), 9.04 (s, 0.6H), 8.86 (s, 0.4H), 8.63 (s, 0.4H), 7.46 (s, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 0.6H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 0.4H), 5.42 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 0.6H), 5.36 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 0.4H), 4.90 (s, 0.8H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 1.8H), 3.83 (s, 1.8H), 3.82 (s, 1.2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 299 $(M-NH_3)^+$ 及271 $(M-NH_3)^+$。

步驟2：

用實例134F (17.55 mg，0.063 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液

處理來自步驟1之產物(10 mg，0.032 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液且在0℃下攪拌混合物45分鐘。將混合物分配於$NaHCO_3$飽和溶液(3 mL)與甲基第三丁基醚(30 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析且用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈1:1比率之{5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-基}甲基(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲酸酯及5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸甲酯之混合物。

步驟3：

用甲醇(0.5 mL)稀釋來自步驟2之產物於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液且用8滴1 M NaOH處理。在室溫下攪拌混合物20分鐘，用1 M HCl (2 mL)處理，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析且用25%-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離且隨後用0%-100% [10:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/乙酸乙酯之梯度溶離，得到呈第二溶離產物之標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 540 $(M-H)^-$。

實例145

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

實例145A

1-(2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-酮

在N_2下冷卻2'-甲氧基-4'-(三氟甲氧基)苯乙酮(5 g，21.35 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液至-25℃，用1 M含三氯化硼之CH_2Cl_2 (21.35 mL，21.35 mmol)逐滴處理5分鐘。藉由傾至冰上來淬滅混合物。使混合物升溫且用CH_2Cl_2 (兩次)萃取。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾，且濃縮，得到標題化合物(4.50 g，20.44 mmol，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.47 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

實例145B

(*S*)-*N*-{(1*E*)-1-[2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]亞乙基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用乙醇鈦(IV) (5.64 g，24.71 mmol)處理實例145A (1.36 g，6.18 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(2.99 g，24.71 mmol)於2-甲基-四氫呋喃(12 mL)中之溶液且在110℃下在N_2下加熱12小時且冷卻。攪拌混合物且用乙酸乙酯(約50 mL)且隨後用水(100 mL)稀釋，其引起固體立即自溶液沈澱出來。攪拌漿料約10分鐘。藉由過濾經由矽藻土移除固體。分離濾液層且用乙酸乙酯(50 mL)萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.83 g，2.57 mmol，41.6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.37 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

實例145C

6-[(1*S*,3*E*)-1-羥基-3-[2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}丙基]吡啶-3-甲酸甲酯

冷卻二異丙胺(1.493 mL，10.48 mmol)於四氫呋喃(14.5 mL)中之溶液至-20℃，用2.5 M含正丁基鋰之己烷(4.00 mL，10 mmol)處理，在0℃下攪拌15分鐘，得到0.5 M含二異丙基胺鋰之四氫呋喃。在單獨燒瓶中，在N_2下在-40℃下，用0.5 M含二異丙基胺鋰之四氫呋喃(4912 μL，2.456 mmol)處理實例145B (416 mg，1.287 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液，在0℃下攪拌1小時，冷卻至-78℃且用6-甲醯基菸鹼酸甲酯(193 mg，1.170 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理。使混合物緩慢升溫至0℃且攪拌20分鐘。冷卻混合物至-40℃且藉由添加2 mL含20%乙酸之四氫呋喃來淬滅。使混合物升溫至0℃，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析且用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(81.2 mg，0.166 mmol，14.21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.93 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

實例145D

6-[(2*R*,4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下，用偶氮二甲酸二乙酯於甲苯中之40重量%溶液(189 μL，0.416 mmol)處理實例145C (81.2 mg，0.166 mmol)及三苯基膦(52.3 mg，0.199 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。混合物在0℃下攪拌5分鐘，且在室溫下攪拌75分鐘，用庚烷稀釋且在矽膠上進行層

析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(51.2 mg，0.109 mmol，65.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 - 9.18 (m, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 5.42 (dd, *J* = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 17.6, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 17.6, 12.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$。

實例145E

6-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

冷卻實例145D (51.2 mg，0.109 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (12.35 mg，0.326 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(336 μL，1.345 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘，且在室溫下攪拌45分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(5 mL)之間。用0.1 M HCl (5 mL)萃取甲基第三丁基醚層。丟棄甲基第三丁基醚層。合併之水層用固體$NaHCO_3$鹼化且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(29.2 mg，0.079 mmol，72.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 - 9.18 (m, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.73 (ddd, *J* = 13.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 352 $(M-NH_3)^+$。

實例145F

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并

哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下用實例134F (24.12 mg，0.087 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例145E (29.2 mg，0.079 mmol)及三乙胺(22.10 μL，0.159 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。添加更多實例134F溶液且攪拌混合物額外一小時。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(3 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(49 mg，0.081 mmol，102%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.46 (td, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.77 (ddd, *J* = 13.6, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 609 $(M+H)^+$。

實例145G

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

用1 M NaOH (0.5 mL)處理實例145F (26.1 mg，0.043 mmol)於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌20分鐘。用1 M HCl (2 mL)處理混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(17 mg，0.029 mmol，66.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 9.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (td, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 13.5, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 593 $(M-H)^-$。

實例146

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸

實例146A

5-[(1*S*,3*E*)-1-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-3-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}丙基]吡啶-2-甲酸甲酯

在N_2下在-40℃下用0.5 M含二異丙基胺鋰之四氫呋喃(4253 μL，2.126 mmol)處理實例89A (300 mg，1.114 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液，在0℃下攪拌1小時，冷卻至-78℃且用5-甲醯基吡啶甲酸甲酯(167 mg，1.013 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理。使混合物緩慢升溫至0℃且隨後攪拌15分鐘。冷卻混合物至-40℃且藉由添加2 mL含20%乙酸之四氫呋喃來淬滅。使混合物升溫至0℃，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.18 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.39 (d,

J = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 435 $(M+H)^+$。

實例146B

5-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下用偶氮二甲酸二乙酯於甲苯中之40重量%溶液(121 μL，0.266 mmol)處理實例146A (46.2 mg，0.106 mmol)及三苯基膦(33.5 mg，0.128 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物5分鐘且在室溫下攪拌75分鐘，用庚烷稀釋，且在矽膠上進行層析，用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(28 mg，0.067 mmol，63.2%產率)，其混雜有氧化三苯基膦。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 17.4, 3.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.4, 12.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 417 $(M+H)^+$。

實例146C

5-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸甲酯

冷卻實例146B (28 mg，0.067 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (7.63 mg，0.202 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(336 μL，1.345 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘且在室溫下攪拌45分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(5 mL)之間。用0.1 M HCl (5 mL)萃取甲基第三丁基醚層。丟棄甲基第三丁基醚層。合併之水層用固體$NaHCO_3$鹼化且用乙酸乙酯(2 × 25

mL)萃取。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮為標題化合物(18.6 mg，0.059 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.90 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 315 $(M+H)^+$。

實例146D

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下用實例134F (20.72 mg，0.075 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例146C (21.4 mg，0.068 mmol)及三乙胺(18.98 μL，0.136 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。添加更多實例134F之溶液且攪拌混合物額外一小時。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(3 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 13.2, 6.1, 1.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 555 $(M+H)^+$。

實例146E

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸

用1 M NaOH (0.5 mL)處理實例146D (14.4 mg，0.026 mmol)於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌20分鐘。用1 M HCl (2 mL)酸化混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(13 mg，0.024 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (ddd, *J* = 13.5, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 539 $(M-H)^-$。

實例147

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例147A

順-4-[4-側氧基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯

用反4-甲醯基環己烷甲酸甲酯(1.848 g，10.86 mmol)處理含有實例145A (2.39 g，10.86 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液的小瓶，用乙酸(0.746 mL，13.03 mmol)處理，用吡咯啶(0.898 mL，10.86 mmol)處理

且在70℃下攪拌隔夜。冷卻混合物至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用1 M HCl (30 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離。收集異構體之混合溶離份且濃縮。在矽膠上再層析殘餘物，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離。獲得呈第一溶離異構體之標題化合物(0.81 g，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 4.30 (dt, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.53 - 1.38 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 414 $(M+CH_3CN)^+$。

實例147B

反-4-[4-側氧基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯

自實例147A中描述之層析分離獲得呈第二溶離異構體之標題化合物(2.88 g，71%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 4.25 (ddd, *J* = 12.9, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 16.7, 12.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.7, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (tt, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 3H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.74 (dddq, *J* = 12.1, 9.1, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 414 $(M+CH_3CN)^+$。

實例147C

反-4-[(2*S*,4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯及反-4-[(2*R*,4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用乙醇鈦(IV) (0.515 g，2.256 mmol)處理實例147B (0.21 g，

0.564 mmol)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.137 g，1.128 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物。在90℃下攪拌混合物6小時，冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(50 mL)處理，攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。用鹽水洗滌濾液之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz,0.5H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (ddd, J = 12.2, 6.1, 2.6 Hz, 0.5H), 3.99 (ddd, J = 12.5, 6.0, 2.5 Hz, 0.5H), 3.88 (dd, J = 16.8, 2.6 Hz, 0.5H), 3.55 (dd, J = 17.3, 2.6 Hz, 0.5H), 3.00 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 0.5H), 2.71 (dd, J = 16.8, 12.2 Hz, 0.5H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 490 $(M+H)^+$。

實例147D

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻實例147C (274 mg，0.56 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液至0℃且用$NaBH_4$ (42.4 mg，1.120 mmol)處理。在0℃下攪拌混合物45分鐘，用CH_2Cl_2稀釋，用矽膠(大約1.5 g)處理且濃縮。在矽膠管柱上層析此矽膠懸浮液，用0%至100% [1:1乙酸乙酯:CH_2Cl_2]/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(59.9 mg，0.122 mmol，21.76%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 8.6, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (ddd, *J* = 11.6, 5.6, 1.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (ddt, *J* = 9.8, 6.1, 3.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 14H)；LC/MS (ESI+)

m/z 492 $(M+H)^+$。

實例147E

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

自如實例147D中所描述之層析分離獲得呈第二溶離異構體之標題化合物(75.2 mg，0.153 mmol，27.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.4, 5.8, 1.2 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.44 (dtt, *J* = 18.1, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.33 - 1.13 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 492 $(M+H)^+$.

實例147F

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用4 M含HCl之二噁烷(300 μL，1.200 mmol)處理實例147D (59 mg，0.120 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液，在室溫下攪拌15分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0%至100% [10:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份，用$NaHCO_3$洗滌以移除甲酸，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(35.4 mg，0.091 mmol，76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m,

1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 12.9, 5.8, 1.3 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.31 - 1.11 (m, 5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 371 $(M-NH_3)^+$。

實例147G

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例147F (35.4 mg，0.091 mmol)及三乙胺(25.5 μL，0.183 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (30.3 mg，0.110 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌15分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(44 mg，0.070 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (ddd, *J* = 10.9, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 - 1.39 (m, 5H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (qd, *J* = 13.8, 13.0, 3.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 628.6 $(M+H)^+$。

實例148

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例148A

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用4 M含HCl之二噁烷(376 μL，1.505 mmol)處理實例147E (74 mg，0.151 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0%至100% [10:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌以移除甲酸，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(52.2 mg，0.135mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.91 (ddd, *J* = 11.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.11 (m, 5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 371 $(M-NH_3)^+$。

實例148B

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例148A (52.2 mg，0.135 mmol)及三乙胺(37.6 μL，0.269 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (44.7 mg，0.162 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌15分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥

($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%(經9分鐘)乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(62 mg，0.099 mmol，73.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63 - 1.37 (m, 4H), 1.30 - 1.08 (m, 5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 628.6 $(M+H)^+$。

實例149

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH (0.5 mL)處理實例147G (34.5 mg，0.055 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌15分鐘，在55℃下加熱20分鐘，冷卻至室溫，用1 M HCl (2 mL)酸化，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(30 mg，0.050 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 6.67 - 6.66 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (tt, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 12.8, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.13 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 600 $(M+H)^+$。

實例150

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH (0.5 mL)處理實例148B (47.2 mg，0.075 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液，在室溫下攪拌15分鐘，在55℃下加熱20分鐘，冷卻至室溫，用1 M HCl (2 mL)酸化且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(41 mg，0.068 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64 - 1.40 (m, 4H), 1.32 - 1.11 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 600 $(M+H)^+$。

實例151

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

實例151A

1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮

用第三丁基二甲基氯矽烷(2.53 g，16.79 mmol)、三乙胺(3.12 mL，22.36 mmol)及4-二甲胺基吡啶(0.137 g，1.121 mmol)處理實例156A (1.51 g，7.47 mmol)於CH_2Cl_2 (60 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，且濃縮以移除CH_2Cl_2。將殘餘物分配於甲基第三丁基醚(100 mL)與水(25 mL)之間。用5%檸檬酸(25 mL)、$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)及鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃

縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用5%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(2.37 g，7.49 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (t, J = 74 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 $(M+H)^+$。

實例151B

(*S*)-*N*-{(1*E*)-1-[2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-(二氟甲氧基)苯基]亞乙基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用乙醇鈦(IV) (6.21 mL，30.0 mmol)處理實例151A (2.37 g，7.49 mmol)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(1.816 g，14.98 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液，在90℃下攪拌隔夜且冷卻。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物，用水(100 mL)處理，劇烈攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(2.084 g，4.97 mmol，66.3%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, CDCl3) δ 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例151C

6-[(1*S*,3*E*)-3-[4-(二氟甲氧基)-2-羥苯基]-1-羥基-3-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}丙基]吡啶-3-甲酸甲酯

冷卻二異丙胺(280 μL，1.965 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液至0℃，用2.5 M含正丁基鋰之己烷(720 μL，1.801 mmol)逐滴處理，在0℃下攪拌30分鐘，冷卻至-78℃，用實例151B (687 mg，1.637 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液逐滴處理，在-78℃下攪拌45分鐘，

用6-甲醯基菸鹼酸甲酯(270 mg，1.637 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液逐滴處理，在-78℃下攪拌1小時，使其升溫至-10℃持續1小時，用乙酸(281 μL，4.91 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液逐滴處理且分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到含有矽烷基保護基之產物(首先溶離)，接著為稍後溶離之標題化合物。合併含有矽烷基保護基之溶離份，濃縮至乾燥，在N_2下溶解於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至0℃，用1 M含氟化四正丁基銨之四氫呋喃(1637 μl，1.637 mmol)處理且在0℃下攪拌1小時。將混合物分配於甲基第三丁基醚(50 mL)與5%檸檬酸溶液(25 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到更多標題化合物。合併兩份標題化合物，得到192 mg標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.00 (s, 1H), 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$。

實例151D

6-[(2*R*,4*E*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下用偶氮二甲酸二乙酯於甲苯中之40重量%溶液(465 μL，1.020 mmol)處理實例151C (192 mg，0.408 mmol)及三苯基膦(128 mg，0.490 mmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用庚烷稀釋且在矽膠上進行層析，用15%

至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 73.0 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.31 (dd, *J* = 17.6, 12.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$。

實例151E

6-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

冷卻實例151D (136 mg，0.301 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (22.74 mg，0.601 mmol)處理，在0℃下攪拌15分鐘，用更多$NaBH_4$ (22.74 mg，0.601 mmol)處理，在0℃下攪拌15分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(1052 μL，4.21 mmol)處理，在室溫下攪拌15分鐘，且分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(15 mL)之間。分離各層且用1 M HCl (5 mL)萃取甲基第三丁基醚層。用固體$NaHCO_3$鹼化合併之水層且用乙酸乙酯(30 mL及15 mL)萃取兩次。合併此等乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(98 mg，0.280 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.85 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 334 $(M-NH_3)^+$。

實例151F

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯

并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯

在0℃下在N_2下用實例134F (58.7 mg，0.212 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理實例151E (62 mg，0.177 mmol)及三乙胺(49.3 μL，0.354 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物30分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用5滴37% NH_4OH溶液處理且在室溫下攪拌2分鐘。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與$NaHCO_3$ (10 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物。

實例151G

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸

用甲醇(1.5 mL)稀釋實例151F (105 mg，0.177 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液，用1 M NaOH (約1 mL)處理，在室溫下攪拌15分鐘，用1 M HCl (2 mL)處理且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到不純產物。再次在矽膠上層析產物，用50%至100%乙酸乙酯/CH_2Cl_2之梯度溶離，接著用200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (ddd, *J* = 11.2, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 1.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)；

LC/MS (ESI+) *m/z* 577 $(M+H)^+$。

實例152

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例152A

反-4-(7-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基)環己烷-1-甲酸甲酯

用吡咯啶(0.700 mL，8.46 mmol)處理1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)乙酮(0.703 g，4.23 mmol)及反-4-甲醯基環己烷-1-甲酸甲酯(0.72 g，4.23 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液且在60℃下攪拌混合物90分鐘。濃縮混合物至乾燥且將殘餘物分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 M HCl (20 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和溶液及鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 12.7, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 16.6, 12.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.29 (tt, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.11 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 319 $(M+H)^+$。

實例152B

反-4-[(2*S*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯及反-4-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用乙醇鈦(IV) (2.235 g，9.80 mmol)處理實例152A (0.78 g，2.450 mmol)及(*R*)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.297 g，2.450 mmol)於甲苯(25 mL)中之混合物且在90℃下攪拌5小時，在110℃下加熱4小時，且冷卻至室溫。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋混合物，用水(25mL)處理，攪拌5分鐘，且經由矽藻土過濾以移除固體。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離。層析僅部分分離異構體，且提供0.34 g呈第一溶離異構體之產物，其富含反-4-[(2*S*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯[^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (ddd, *J* = 12.5, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 17.2, 2.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.2, 12.6 Hz, 1H), 2.25 (tt, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.12 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 436 $(M+H)^+$]，及0.42 g呈第二溶離異構體之產物，其富含反-4-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯[^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (ddd, *J* = 12.2, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 16.7, 2.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.7, 12.2 Hz, 1H), 2.26 (tt, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.12 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 436 $(M+H)^+$]。

實例152C

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-3,4-二

氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻來自實例152B之富含反-4-[(2*S*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯之產物(0.33 g，0.758 mmol)於乙醇(8 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.057 g，1.515 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，在室溫下攪拌45分鐘，用更多$NaBH_4$ (0.057 g，1.515 mmol)處理，且攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0%-50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(157 mg)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 37.5, 12.5 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 13.3, 6.0, 1.3 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 13.2, 11.5 Hz, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.13 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (100%) $(M - tBuSONH_2)^+$, 438 (30%) $(M+H)^+$。

實例152D

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻實例152C (157 mg，0.359 mmol)於乙醇(9 mL)中之溶液至0℃，用4 M含HCl之二噁烷(897 μL，3.59 mmol)處理，在0℃下攪拌20分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (1.5 mL)中。在靜置隔夜之後，殘餘物含有固體。用CH_2Cl_2 (3

mL)處理殘餘物且經由矽藻土過濾以移除固體。濃縮濾液至乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (tt, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 5H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.32 - 1.11 (m, 5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 $(M-NH_3)^+$。

實例152E

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例152D (50.5 mg，0.151 mmol)及三乙胺(42.2 μL，0.303 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (50.3 mg，0.182 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌5分鐘且隨後在室溫下攪拌15分鐘。用37% NH_4OH溶液(5滴)處理混合物且攪拌5分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(72.2 mg，0.126 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.37 (m, 3H), 1.29 - 1.08 (m, 5H)；MS (ESI-) *m/z* 572 $(M-H)^-$。

實例153

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例153A

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻來自152B之富含反-4-[(2*R*,4*E*)-7-甲氧基-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯之產物(0.42 g，0.964 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.073 g，1.928 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，在室溫下攪拌45分鐘，用更多$NaBH_4$ (50 mg)處理，且攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用0%-50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(191 mg，0.436 mmol，45.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.61 (dt, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 14H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (100%) $(M - tBuSONH_2)^+$, 438 (30%) $(M+H)^+$。

實例153B

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻實例153A (191 mg，0.436 mmol)於乙醇(11 mL)中之溶液至0℃，用4 M含HCl之二噁烷(1091 μL，4.36 mmol)處理，在室溫下攪拌20分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (1.5 mL)中。在靜置隔夜之後，殘餘物含有固體。用CH_2Cl_2 (3 mL)處理殘餘物且經由矽藻土過濾以移除固體。濃縮濾液至乾燥，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (tt, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 5H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 3H), 1.31 - 1.12 (m, 5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 $(M-NH_3)^+$。

實例153C

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例153B (77.4 mg，0.232 mmol)及三乙胺(64.7 μL，0.464 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (77 mg，0.279 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌15分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(104 mg，0.181 mmol，78%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.5

Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.07 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 572 $(M-H)^-$。

實例154

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用甲醇(1.5 mL)稀釋實例152E (53.3 mg，0.093 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液，用1 M NaOH (約0.5 mL)處理，在55℃下攪拌30分鐘，冷卻，用1 M HCl (3 mL)處理，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(48.8 mg，0.089 mmol，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 544 $(M-H)^-$。

實例155

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用甲醇(1.5 mL)稀釋實例153C (97.7 mg，0.170 mmol)於四氫呋喃

(1.5 mL)中之溶液，添加1 M NaOH (約0.5 mL)，在55℃下攪拌30分鐘，冷卻，用1 M HCl (3 mL)處理，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(83.3 mg，0.153 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.10 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 544 $(M-H)^-$。

實例156

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例156A

1-(4-(二氟甲氧基)-2-羥苯基)乙-1-酮

在氮氣下在*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)及水(3.0 mL [藉由將氮氣鼓泡通過水隔夜來去氧])中攪拌2',4'-二羥基苯乙酮(4.57 g，30.0 mmol)及粉末狀碳酸鉀(6.22 g，45.0 mmol)之懸浮液約十分鐘得到懸浮液，將其加熱至90℃。隨後歷經30分鐘向熱混合物中緩慢添加氯二氟乙酸鈉(5.03 g，33.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液。懸浮液變為極黏稠且偶爾手工旋動。在90℃下加熱混合物4小時，冷卻至室溫，用1 M檸檬酸水溶液(30 mL)緩慢淬滅且用甲基第三丁基醚萃取三次。用0.1 M檸檬酸水溶液(20 mL)隨後用鹽水洗滌合併之有機

相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析(用10至15%甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到3.14 g澄清油狀物(52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.53 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)；MS (DCI) *m/z* 203 $(M+H)^+$。

實例156B

反-4-[7-(二氟甲氧基)-4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯

共同攪拌實例156A (607 mg，3.00 mmol)及反-4-甲醯基環己烷甲酸甲酯(562 mg，3.3 mmol)，與15%氟化四正丁基銨/氧化鋁(3.0 g)混合，置放在氮氣下，用(三氟甲基)苯(300 μL)濕潤且在65℃下攪拌一小時，隨後冷卻至室溫。用氮氣沖洗燒瓶隔夜以蒸發已經形成的水滴。添加更多(三氟甲基)苯(300 μL)且在65℃下加熱反應混合物四十分鐘。將糖漿狀漿料與中性氧化鋁混合且在CH_2Cl_2沖洗接著含稀乙酸之CH_2Cl_2下過濾。濃縮濾液且在二氧化矽上進行層析(用20至30%甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到428 mg淺黃色結晶固體(40%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 12.9, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 16.6, 12.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.14 2.07 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.31 1.15 (m, 2H)；MS (DCI) *m/z* 372 $(M+NH_4)^+$。

實例156C

反-4-[(2*S*,4*E*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

將實例156B (422 mg，1.19 mmol)及(*R*)-第三丁基亞磺醯胺(202

mg，1.67 mmol)置放在氮氣下，溶解於無水2-甲基四氫呋喃(2.5 mL)中。用乙醇鈦(IV) (工業級，750 μL，<3.6 mmol)處理混合物且在75℃下加熱四小時。使反應混合物達到室溫，用乙酸乙酯及鹽水稀釋，且充分旋動。藉由經由矽藻土過濾在澈底乙酸乙酯沖洗下移除固體。濃縮濾液且在二氧化矽上進行層析(用15至25%乙酸乙酯/庚烷溶離)，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(233 mg)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (ddd, J = 12.6, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.26 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.29-1.16 (m, 5H)；MS (DCI) *m/z* 489 $(M+NH_4)^+$。

實例156D

反-4-[(2*R*,4*E*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

自實例156C中描述之層析分離獲得呈第二溶離異構體之標題化合物(190 mg)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (ddd, J = 12.2, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.8, 2.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 16.8, 12.2 Hz, 1H), 2.26 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.28-1.17 (m, 5H)；MS (DCI) *m/z* 489 $(M+NH_4)^+$。

實例156E

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用0℃浴冷卻來自實例156D之產物(188 mg，0.40 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液且用$NaBH_4$ (45 mg，1.2 mmol)處理。在浴中攪拌反應混合物40分鐘且隨後在室溫下攪拌一小時及45分鐘。添加4 M含HCl之乙醚(800 μL，3 mmol)。在室溫下攪拌混合物多於四小時且隨後濃縮。將殘餘物分配於甲基第三丁基醚與1 M Na_2CO_3水溶液之間。分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(138 mg (94%))。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (tt, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.66-1.12 (m, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 353 $(M\text{-}NH_3)^+$。

實例156F

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在水-冰浴中冷卻來自實例156E之產物(137 mg，0.37 mmol)及三乙胺(103 μL，0.74 mmol)於無水二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液，接著逐滴添加實例134F (123 mg，0.44 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液。在浴中攪拌溶液20分鐘。隨後移除浴且攪拌混合物另外20分鐘，隨後用濃NH_4OH水溶液(100 μL)淬滅。分離水相且用CH_2Cl_2萃取。濃縮合併之有機相且殘餘物在矽膠上進行層析(用30至45%甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到178 mg白色泡沫(79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.3

Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.37 (m, 4H), 1.3-1.08 (m, 5H)；MS (ESI+) *m/z* 610 $(M+H)^+$。

實例157

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例157A

順-4-[(2*S*,4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯及順-4-[(2*R*,4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用乙醇鈦(IV) (1.985 g，8.70 mmol)處理實例147A (0.81 g，2.175 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.527 g，4.35 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物，在100℃下攪拌3小時，冷卻，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(100 mL)處理，攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 1H),4.13 - 4.09 (m, 0.5H), 4.04 (ddd, J = 12.1, 7.1, 2.7 Hz, 0.5H), 3.85 (dd, J = 16.8, 2.8 Hz, 0.5H), 3.54 (dd, J = 17.3, 2.7 Hz, 0.5H), 2.99 (dd, J = 17.3, 12.2 Hz, 0.5H), 2.73 (dd, J = 16.9, 11.8 Hz, 0.5H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 3H), 1.60 - 1.43 (m, 3H), 1.31 (s, 4.5H), 1.30 (s, 4.5H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 490 $(M+H)^+$。

實例157B

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

冷卻實例157A (1065 mg，2.175 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (165 mg，4.35 mmol)處理，在0℃下攪拌2小時且隨後在室溫下攪拌隔夜。在旋轉式蒸發器上在無加熱的情況下濃縮混合物至約10 mL體積。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物且用$NaHCO_3$飽和溶液(20 mL)洗滌。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0%至100% [1:1乙酸乙酯:CH_2Cl_2]/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(407 mg，0.828 mmol，38.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.60 (dt, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 12H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 492 $(M+H)^+$。

實例157C

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

自如實例157B中所描述之層析分離獲得呈第二溶離異構體之標題化合物(444 mg，0.903 mmol，41.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 4.56 (td, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m,

2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.42 (m, 8H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 492 $(M+H)^+$。

實例157D

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用4 M含HCl之二噁烷(2258 μL，9.03 mmol)處理實例157C (444 mg，0.903 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 2.62 (p, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 13.0, 5.8, 1.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.04 (bs, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.38 (m, 8H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 371 $(M-NH_3)^+$。

實例157E

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例157D (101 mg，0.261 mmol)及三乙胺(72.7 μL，0.521 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (108 mg，0.391 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌15分鐘，且隨後在室溫下攪拌30分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至30%

乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(123 mg，0.196 mmol，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.66 - 1.34 (m, 7H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 628.6 $(M+H)^+$。

實例158

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例158A

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用4 M含HCl之二噁烷(2070 μL，8.28 mmol)處理實例157B (407 mg，0.828 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(40 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(0.39 g，1.007 mmol，122%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 2.62 (p, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 13.0, 5.8, 1.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.99 (bs, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.37 (m, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 371 $(M-NH_3)^+$。

實例158B

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例158A (82.3 mg，0.212 mmol)及三乙胺(59.2 μL，0.425 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃且用實例134F (88 mg，0.319 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理。在0℃下攪拌混合物5分鐘，且隨後在室溫下攪拌30分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(98 mg，0.156 mmol，73.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 2H), 5.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (p, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 12.8, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 628.6 $(M+H)^+$。

實例159

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

實例159A

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

用0℃浴冷卻實例156C之產物(230 mg，0.49 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液且用$NaBH_4$ (57 mg，1.5 mmol)處理。在冷浴中攪拌反應混合物40分鐘且隨後在室溫下攪拌80分鐘。向混合物中添加4 M含HCl之乙醚(1.0 mL，4 mmol)，其隨後在室溫下攪拌五小時且濃縮。將殘餘物分配於甲基第三丁基醚與1 M Na_2CO_3水溶液之間。乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾，且濃縮，得到標題化合物(166 mg (92%))。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 2.26 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.66-1.11 (m, 9H) ；MS (ESI+) *m/z* 353 $(M-NH_3)^+$。

實例159B

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在水冰浴中冷卻實例159A (164 mg，0.44 mmol)及三乙胺(125 μL，0.90 mmol)於無水二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液，接著逐滴添加實例134F (147 mg，0.53 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液。在浴中攪拌溶液20分鐘，且在移除浴之後攪拌另外20分鐘。隨後用濃NH_4OH水溶液(100 μL)淬滅混合物。分離水相且用CH_2Cl_2萃取。濃縮合併之有機相且殘餘物在二氧化矽上進行層析(用25至40%甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(184 mg，68%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94-

3.88 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.87- 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.63 1.38 (m, 4H), 1.30-1.09 (m, 5H)；MS (ESI+) *m/z* 610 $(M+H)^+$。

實例160

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH水溶液(800 μL，0.8 mmol)處理實例156F (164 mg，0.27 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)及甲醇(800 μL)中之溶液。在50℃下加熱混合物約35分鐘且隨後冷卻至室溫，用3 M檸檬酸水溶液(130 μL，0.39 mmol)淬滅且用鹽水及庚烷分配。分離水相且用甲基第三丁基醚萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(172 mg，100%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.6, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 2.30 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.9, 6.2, 1.5 Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.40 (m, 4H), 1.32-1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 580 $(M-H)^-$。

實例161

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用甲醇(1 mL)稀釋實例158B (85.3 mg，0.136 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，用1 M NaOH (0.5 mL)處理，在60℃下加熱30分鐘，冷

卻，用1 M HCl (2 mL)處理且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(44 mg，0.073 mmol，54.0%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 2.71 (p, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 12.8, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 598 $(M-H)^-$。

實例162

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用甲醇(1 mL)稀釋實例157E (101.2 mg，0.161 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，用1 M NaOH (0.5 mL)處理，在60℃下加熱30分鐘，冷卻，用1 M HCl (2 mL)處理且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(61 mg，0.102 mmol，63.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.85 (dt, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 10.8, 9.2, 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.70 (p, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 598 $(M-H)^-$。

實例163

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH水溶液(800 μL，0.8 mmol)處理實例159B (164 mg，0.27 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)及甲醇(800 μL)中之溶液。在50℃下加熱混合物35分鐘，冷卻至室溫，用1 M檸檬酸水溶液(130 μL)淬滅，且用鹽水及庚烷分配。分離水相且用甲基第三丁基醚萃取。用3 M檸檬酸水溶液(50 μL)酸化合併之有機相。分離有機相且濃縮，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(160 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.5, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.9, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.41 (m, 4H), 1.32-1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 580 $(M-H)^-$。

實例164

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

實例164A

1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯

在N_2下冷卻1-(甲氧羰基)環丙烷甲酸(10 g，69.4 mmol)及三乙胺(10.83 ml，78 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液至-10℃，用氯甲酸異丁酯(10.21 mL，78 mmol)逐滴處理且在-10℃下攪拌1小時。使混合

物升溫至0℃且藉由過濾移除固體。在單獨燒瓶中，將$NaBH_4$ (7.87 g，208 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)與水(25 mL)之混合物中。隨後冷卻此混合物至0℃且歷經90分鐘逐滴添加至濾液中。在0℃下繼續攪拌1小時且將混合物傾入20%檸檬酸於水中之0℃溶液中。將混合物旋動5分鐘且隨後在旋轉式蒸發器上在最小加熱下濃縮以移除大部分四氫呋喃。用乙酸乙酯(4 × 150 mL)萃取殘餘物。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(9 g，69.2 mmol，100%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.27 - 1.25 (m, 2H), 0.88 - 0.86 (m, 2H)。

實例64B

1-甲醯基環丙烷-1-甲酸甲酯

在N_2下冷卻實例164A (9.03 g，69.4 mmol)於CH_2Cl_2 (180 mL)中之溶液至-5℃且分批歷經20分鐘用三氯異三聚氰酸(16.45 g，70.8 mmol)處理，立即用2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO，CAS編號2564-83-2，1.084 g，6.94 mmol)處理，在-5℃下攪拌5分鐘，使其升溫至室溫且攪拌20分鐘。用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋混合物且經由矽藻土過濾以移除固體。用飽和Na_2CO_3 (180 mL)洗滌CH_2Cl_2層，用1 N HCl (180 mL)洗滌，用鹽水(180 mL)洗滌，用飽和氯化銨(3 × 180 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在旋轉式蒸發器上在無加熱的情況下濃縮，得到標題化合物(8.77 g，68.4 mmol，99%產率)。^1H NMR (501 MHz, $CDCL_3$) δ 10.37 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 4H)。

實例164C

1-[4-側氧基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸甲酯

用乙酸(1.072 mL，18.73 mmol)及吡咯啶(1.291 mL，15.61 mmol)處理實例145A (3.44 g，15.61 mmol)及實例164B (2 g，15.61 mmol)於

甲苯(6.5 mL)中之混合物。在70℃下攪拌混合物隔夜，且隨後冷卻至室溫。將混合物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用1 M HCl (30 mL)洗滌。存在乳液，因此用甲基第三丁基醚(30 mL)且隨後用庚烷(20 mL)稀釋混合物。分離各層且用$NaHCO_3$飽和溶液(25 mL)洗滌有機層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用5%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(2.6 g)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 13.8, 2.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 16.8, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 16.8, 2.7 Hz, 1H), 1.46 (ddd, *J* = 9.8, 7.0, 4.2 Hz, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 9.7, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 1.27 (ddd, *J* = 9.7, 7.0, 4.2 Hz, 1H), 1.09 (ddd, *J* = 9.6, 7.1, 4.2 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 331 $(M+H)^+$。

實例164D

1-[(2*R*,4*E*)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯及1-[(2*S*,4*E*)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

用乙醇鈦(IV) (3.16 g，13.87 mmol)處理實例164C (1.145 g，3.47 mmol)及(*R*)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.840 g，6.93 mmol)於甲苯(35 mL)中之混合物，在100℃下攪拌3小時，冷卻，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(100 mL)處理，攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(1.68 g)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 13.5, 2.4 Hz, 0.5H), 4.37 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 0.5H), 4.20 - 4.10 (m, 2.5H), 3.86 (dd, J = 17.4, 2.4 Hz, 0.5H), 3.01 (dd, J = 17.5, 13.6 Hz,

0.5H), 2.95 (dd, J = 17.1, 13.5 Hz, 0.5H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 2H), 1.32 (s, 4.5H), 1.31 (s, 4.5H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.05 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。

實例164E

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

冷卻實例164D (1.553 g，3.47 mmol)於乙醇(35 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.263 g，6.94 mmol)處理，且在0℃下攪拌2小時。用乙酸乙酯(150 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$飽和溶液(30 mL)洗滌。分離各層且用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(0.54 g)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (qd, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 13.2, 6.1, 1.6 Hz, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.1, 11.6 Hz, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 5H), 1.24 (s, 9H), 0.97 (ddd, *J* = 9.4, 7.1, 3.9 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$。

實例164F

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

實例164E中描述之層析分離提供呈第二溶離異構體之標題化合物。此第二溶離異構體不純且再次在矽膠上進行層析，用15%至100%甲基第三丁基醚/庚烷之梯度溶離，得到純標題化合物(0.57 g)。^{1}H

NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 8.6, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.3, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.3, 11.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.16 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (ddd, *J* = 9.5, 7.2, 4.1 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$。

實例164G

1-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽

在室溫下用2 M含HCl之乙醚(5.4 mL，10.8 mmol)處理實例164E (487 mg，1.08 mmol)於乙醇(11 mL)中之溶液，攪拌45分鐘，且緩慢濃縮成固體。用甲基第三丁基醚處理固體，藉由過濾收集且用更多甲基第三丁基醚沖洗得到400 mg白色固體(97%)。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.26 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 5H), 1.11-1.05 (m, 1H)；MS (ESI+) m/z 346 $(M+H)^+$。

實例164H

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

歷經六分鐘向實例164G (268 mg，0.70 mmol)及三乙胺(350 μL，2.5 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之用水冰浴冷卻之溶液中添加實例134F (252 mg，0.91 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。攪拌反應混合物20分鐘。移除浴且在室溫下攪拌混合物另外20分鐘。用濃NH_4OH水溶

液(200 μL)淬滅混合物且澈底攪拌，經由硫酸鈉墊過濾，且用CH_2Cl_2洗滌。濃縮合併之濾液且殘餘物在二氧化矽上進行層析(用1:2甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(399 mg，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91- 6.87 (m, 2H), 6.73- 6.68 (m, 1H), 6.67- 6.64 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.37- 5.28 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.37- 4.32 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 12.9, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.79 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.27- 1.16 (m, 5H), 0.98- 0.92 (m, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 584 $(M-H)^-$。

實例165

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

實例165A

1-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽

在室溫下用2 M含HCl之乙醚(5.9 mL，11.8 mmol)處理實例164F (533 mg，1.18 mmol)於乙醇(12 mL)中之溶液，攪拌70分鐘且緩慢濃縮成固體。用甲基第三丁基醚處理固體，藉由過濾收集且用更多甲基第三丁基醚沖洗，得到呈白色固體狀之標題化合物(414 mg，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.26 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 5H), 1.12-1.05 (m, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 346 $(M+H)^+$。

實例165B

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯

歷經六分鐘向實例165A (268 mg，0.70 mmol)及三乙胺(350 μL，2.5 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之用水冰浴冷卻之溶液中添加實例134F (252 mg，0.91 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液，且攪拌20分鐘。在移除浴之後在室溫下攪拌混合物另外20分鐘，接著用濃NH_4OH水溶液(200 μL)淬滅且徹底攪拌。隨後經由硫酸鈉墊過濾混合物且用CH_2Cl_2洗滌。濃縮合併之濾液且殘餘物在矽膠上進行層析(用1:2甲基第三丁基醚/庚烷溶離)，得到呈白色粉末狀之標題化合物(395 mg，96%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73- 6.69 (m, 1H), 6.66- 6.64 (m, 2H), 5.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.37- 5.30 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38- 4.34 (m, 2H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.42 (ddd, J = 12.8, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (ddd, J = 9.6, 7.1, 4.1 Hz, 1H), 1.26- 1.18 (m, 5H), 0.96 (ddd, J = 9.5, 7.2, 4.1 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 584 $(M-H)^-$。

實例166

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸

用1 M NaOH水溶液(2 mL)處理實例164H (381 mg，0.65 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液且在50℃下加熱90分鐘。冷卻反應混合物至室溫，用3 M檸檬酸水溶液(1 mL)淬滅且用庚烷(2 mL)及鹽水(1 mL)分配。用甲基第三丁基醚萃取經分離之水相兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到呈灰白色

泡沫狀之標題化合物(368 mg，100%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.72- 6.69 (m, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35- 5.28 (m, 1H), 4.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 12.9, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 1.87- 1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.42 (ddd, J = 9.7, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 1.33 (ddd, J = 9.7, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.04 (ddd, J = 9.4, 7.3, 4.1 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 556 $(M-H)^-$。

實例167

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

實例167A

2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醯氯

在0℃下用乙二醯氯(5.12 mL，58.5 mmol)及少量*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1滴)處理實例35F (3 g，11.71 mmol)於CH_2Cl_2 (25 mL)中之溶液，在室溫下攪拌2小時，且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 16.0, 8.8, 4.1 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.3, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 13.4, 8.7, 7.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H)。

實例167B

(5*R*)-2,2-二氟-*N*-[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醯胺

在0℃下用實例167A (1 g，3.64 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液處理(*S*)-(+)-2-苯甘胺醇(0.749 g，5.46 mmol)及三乙胺(1.015 ml，7.28

mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液1分鐘，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，且濃縮以移除CH_2Cl_2。將殘餘物分配於乙酸乙酯(100 mL)與1 M HCl (25 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25%-65%甲基第三丁基醚/庚烷之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物(0.49 g)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 12.9, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 412.0 $(M+H)^+$。

實例167C

(5*S*)-2,2-二氟-*N*-[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醯胺

自實例167B中描述之層析分離來分離呈第二溶離異構體之標題化合物(0.31 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 12.8, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.11 (dt, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 412.0 $(M+H)^+$。

實例167D

(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲酸

用4.6 mL 10%重量/體積氫氧化鉀(4634 mg，8.26 mmol)水溶液處理實例167C (310 mg，0.826 mmol)於乙二醇(8 mL)中之溶液。在130℃下加熱混合物2.5小時且隨後在室溫下加熱隔夜。將混合物分配於甲基第三丁基醚(100 mL)與1 M HCl (50 mL)之間。分離各層且用0.1 M

HCl (50 mL)洗滌甲基第三丁基醚層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(195 mg，0.761 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.04 (dt, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 15.8, 8.6, 4.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 12.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 13.0, 8.6, 7.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)。

實例167E

(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醯氯

在0℃下立即用乙二醯氯(0.363 ml，4.15 mmol)及一滴*N*,*N*-二甲基甲醯胺處理實例167D (0.213 g，0.83 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，且濃縮至乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.13 (dt, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 16.0, 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 12.5, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.15 (dt, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H)。

實例167F

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例148A (28 mg，0.071 mmol)及三乙胺(19.73 μL，0.142 mmol)於CH_2Cl_2 (0.2 mL)中之混合物至0℃，用實例167E (29.2 mg，0.106 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.2 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用37% NH_4OH溶液(5 mL)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (10 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(10 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。LC/MS (ESI+) *m/z* 626 $(M+H)^+$。

實例167G

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH (1 mL)處理實例167F (41.5 mg，0.066 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液且在55℃下攪拌30分鐘。用1 M HCl (3 mL)處理混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(36.4 mg，0.061 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.95 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (ddd, *J* = 10.6, 8.9, 6.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 5.8 Hz, 1H), 2.31 (tt, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.8, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 4H), 1.29 - 1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 596 $(M-H)^-$。

實例168

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

實例168A

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在0℃下在N_2下用實例167E (17.30 mg，0.063 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理實例153B (21 mg，0.063 mmol)及三乙胺(17.56

μL，0.126 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，用NH_4OH飽和溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 M HCl (10 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和溶液(10 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.61 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.52 - 1.34 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (100%) $(M - C_{12}H_{11}F_2NO_3)^+$, 572 (5%) $(M+H)^+$。

實例168B

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH (1 mL)處理實例168A (22 mg，0.039 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液且在55℃下攪拌30分鐘。用1 M HCl (3 mL)處理混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(19 mg)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.61 (ddd, *J* =

12.7, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 15.6, 7.8, 3.4 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 12.7, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 3H), 1.29 - 1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 542 $(M-H)^-$。

實例169

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

實例169A

(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲酸

用10%重量/體積含氫氧化鉀(5291 mg，9.43 mmol)溶液之水(5.3 mL)處理實例167B (295 mg，0.786 mmol)於乙二醇(10 mL)中之溶液。在130℃下加熱混合物3小時且隨後在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於甲基第三丁基醚(100 mL)與1 M HCl (50 mL)之間。分離各層且用0.1 M HCl (50 mL)洗滌甲基第三丁基醚層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(226 mg，0.882 mmol，112%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.04 (dt, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 15.8, 8.6, 4.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 12.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 13.0, 8.5, 7.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)。

實例169B

(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醯氯

在0℃下立即用乙二醯氯(0.350 mL，4.00 mmol)及一滴*N*,*N*-二甲基甲醯胺處理實例169A (0.205 g，0.8 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶

液。在室溫下攪拌混合物2小時，且濃縮至乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.10 (dt, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 16.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.3, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 13.4, 8.7, 7.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H)。

實例169C

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在N_2下冷卻實例148A (28 mg，0.071 mmol)及三乙胺(19.73 μL，0.142 mmol)於CH_2Cl_2 (0.2 mL)中之混合物至0℃，且用實例169B (29.2 mg，0.106 mmol)於CH_2Cl_2 (0.2 mL)中之溶液處理。在0℃下攪拌混合物5分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用37% NH_4OH溶液(5 mL)處理，且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (10 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和溶液(10 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10%至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.66 - 6.65 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 12.6, 7.3, 5.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.0, 8.3 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).；LC/MS (ESI+) *m/z* 626 $(M+H)^+$。

實例169D

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-

d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

用1 M NaOH (1 mL)處理實例169C (40 mg，0.064 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液且在55℃下攪拌30分鐘。用1 M HCl (3 mL)處理混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(36.4 mg，0.061 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.66 - 6.65 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.67 (ddd, *J* = 12.7, 7.3, 5.2 Hz, 1H), 2.32 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 12.9, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 3H), 1.58 (s, 3H) , 1.30 - 1.12 (m, 2H)；MS (ESI-) *m/z* 596 $(M-H)^-$。

實例170

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[4-(羥甲基)氧雜環己烷-4-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例170A

{4-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環己烷-4-基}甲醇

在N_2下用氫化鈉於礦物油(0.684 g，17.10 mmol)中之60%分散液處理[4-(羥甲基)氧雜環己烷-4-基]甲醇(2.5 g，17.10 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(35 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，用溴甲苯(2.034 ml，17.10 mmol)處理，且在室溫下攪拌隔夜。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應物，接著用甲基第三丁基醚萃取(兩次)。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用5至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(2.4 g，

10.16 mmol，59.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.27 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 4H)；MS (DCI) *m/z* 254 $(M+NH_4)^+$。

實例170B

4-[(苯甲氧基)甲基]噁烷-4-甲醛

在N_2下冷卻乙二醯氯(0.837 ml，9.56 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液至-78℃，用二甲亞碸(1.018 mL，14.35 mmol)逐滴處理，在-78℃下攪拌10分鐘，用實例170A (1.13 g，4.78 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌15分鐘，用三乙胺(2.67 mL，19.13 mmol)逐滴處理，在-78℃下攪拌20分鐘且隨後使其升溫至0℃。用水(30 mL)處理混合物且分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之CH_2Cl_2層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(1.12 g，4.78 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (dt, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H)；MS (DCI) *m/z* 252 $(M+NH_4)^+$。

實例170C

4-[(苯甲氧基)甲基]-4-乙炔基噁烷

用(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(0.918 g，4.78 mmol)處理實例170B (1.12 g，4.78 mmol)及K_2CO_3 (1.321 g，9.56 mmol)於無水甲醇(5 mL)中之混合物且歷經週末攪拌。使用旋轉式蒸發器在無加熱的情況下濃縮混合物。用甲基第三丁基醚(30 mL)稀釋殘餘物，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(1 g，4.34 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.27 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 4H)；MS (DCI) *m/z* 248 $(M+NH_4)^+$。

實例170D

(2*R*)-1-(苯甲氧基)-3-[2-({4-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環己烷-4-基}乙炔基)-5-氟-4-硝基苯胺基]丙-2-醇

在氮氣充氣下經由導管向乙酸鈀(II) (0.0087 g，0.039 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(0.0262 g，0.061 mmol)、碘化銅(I) (0.0127 g，0.067 mmol)及碳酸鉀(0.5042 g，3.65 mmol)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加實例170C (0.3126 g，1.357 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液。反應混合物用氮氣充氣且隨後經由導管添加實例130B之產物(0.4027 g，1.009 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液。反應混合物用氮氣再次充氣且隨後在80℃下加熱8小時。使混合物冷卻至室溫隔夜，經由矽藻土過濾，且用乙腈洗滌。在真空中移除溶劑且使用40 g矽膠濾筒，且用25%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離來層析粗物質，得到標題化合物(0.379 g，69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 10H), 6.75 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (td, J = 11.0, 4.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 4H)。MS (ESI+): M+H = 549。

實例170E

(2*R*)-1-(苯甲氧基)-3-(2-{4-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環己烷-4-基}-6-氟-5-硝基-1*H*-吲哚-1-基)丙-2-醇

經由導管向雙(乙腈)二氯鈀(II) (18.7 mg，0.072 mmol)及碘化銅(I) (13.4 mg，0.070 mmol)之脫氣懸浮液中添加含實例170D之產物

(375 mg，0.684 mmol)的乙腈(10 mL)。反應混合物用氮氣充氣且隨後在80℃下加熱3小時。使反應物冷卻至室溫，過濾，且用乙腈洗滌。層析粗物質，用10%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(85.5 mg，23%產率)：1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 15.5, 9.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.69 - 3.36 (m, 9H), 2.22 (dd, J = 27.8, 14.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H).M+H = 549。

實例170F

(2*R*)-1-(5-胺基-2-{4-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環己烷-4-基}-6-氟-1*H*-吲哚-1-基)-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

向實例170E (84.6 mg，0.154 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (36.4 mg，0.034 mmol)。經由氣囊遞送氫氣且在環境溫度下攪拌反應物17小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮，得到淺黃色油狀物。(66 mg，83%) ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.21 (m, 8H), 7.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 15.5, 2.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.49 (m, 6H), 3.46 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H).M+H = 517。

實例170G

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{4-[(苯甲氧基)甲基]氧雜環己烷-4-基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(37.9 mg，0.147 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(50 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例170E之產物(64.8 mg，0.125 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(用5%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離，R_f = 0.46)純化殘餘物，得到標題化合物(35.5 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 8H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 3H), 4.09 (dd, J = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.57 - 3.33 (m, 6H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.91 (tdd, J = 12.8, 8.7, 3.8 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 759 $(M+H)^+$。

實例170H

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[4-(羥甲基)氧雜環己烷-4-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例170G之產物(33.0 mg，0.043 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中且在丙酮-乾冰浴中冷卻所得溶液至<-70℃。逐滴添加三氯化硼(於二氯甲烷中1 M，200 μL，0.20 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物15分鐘，且隨後升溫至-30℃。隨後冷卻混合物至-78℃，隨後用0.5 mL甲醇淬滅，且隨後濃縮。藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95%

A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(18.9 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 15.4, 9.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.28 (m, 11H), 2.25 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.87 (tdd, J = 13.3, 9.5, 3.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 579 $(M+H)^+$。

實例171

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例171A

3-(2,2-二溴乙烯基)-3-甲基氧雜環丁烷

在冰浴中冷卻三苯基膦(12.41 g，47.3 mmol)於二氯甲烷(59 mL)中之溶液10分鐘，隨後一次性用四溴化碳(7.84 g，23.65 mmol)處理。在冰浴中攪拌混合物30分鐘且隨後用3-甲基氧雜環丁烷-3-甲醛(1.184 g，11.83 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液逐滴處理。在冰浴中攪拌混合物30分鐘且隨後在室溫下攪拌另外30分鐘。隨後添加190 mL己烷，且在室溫下劇烈攪拌懸浮液10分鐘。其隨後經由矽膠墊過濾。向反應燒瓶中添加10%乙酸乙酯-己烷(3 × 100 mL)，且亦經由矽膠墊過濾此等沖洗液。在真空中濃縮合併之濾液得到呈無色油狀物之標題化合物(2.10 g，69%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1H), 4.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H)。

實例171B

三甲基((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙炔基)矽烷

冷卻含實例171A之產物(2.10 g，8.21 mmol)的四氫呋喃(80 mL)至-78℃，隨後歷經約5分鐘用正丁基鋰(於己烷中1.6 M，11.8 mL，18.88 mmol)逐滴處理。在-78℃下攪拌反應混合物45分鐘，隨後逐滴添加氯三甲基矽烷(3.7 mL，28.9 mmol)。自冷浴移出反應燒瓶，且在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。用50 mL乙醚及50 mL水稀釋混合物，隨後轉移混合物至分液漏斗，且分離各相。用25 mL乙醚萃取水層，且經Na_2SO_4乾燥合併之有機相且在真空中濃縮。將粗油狀物溶於10 mL乙醚中且經由矽膠墊在燒結玻璃漏斗上過濾，用50 mL額外乙醚溶離。在真空中濃縮濾液得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.05 g，76%)，其不經進一步純化即用於隨後反應。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.13 (s, 9H)。MS (DCI+) *m/z* 186.1 $(M+NH_4)^+$。

實例171C

(2*R*)-1-(苯甲氧基)-3-[6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-5-硝基-1*H*-吲哚-1-基]丙-2-醇

將乙酸鈀(1.069 mg，4.76 μmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(3.26 mg，7.64 μmol)、碘化銅(I) (1.574 mg，8.27 μmol)及碳酸鉀(0.062 g，0.451 mmol)懸浮於乙腈(1.2 mL)中。抽空系統且用氮氣回填若干次，隨後添加實例171B之產物(0.032 g，0.188 mmol)於0.2 mL乙腈中之混合物。再次抽空系統且用氮氣回填若干次，隨後添加實例130 B之產物(0.050 g，0.125 mmol)及氟化四丁基銨三水合物(0.059 g，0.188 mmol)。抽空系統且用氮氣回填若干次，隨後在75℃下加熱混合物隔夜。此後，冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。矽膠層析(5至70%乙酸乙酯-庚烷，溶離劑)得到呈鮮黃色-橙色固體之標題化合物。(0.009 g，17%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.12 (m, 5H), 6.49 (s, 1H),

5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.76 (s, 3H)。MS (ESI^+) m/z 415.1 $(M+H)^+$。

實例171D

(2*R*)-1-[5-胺基-6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1*H*-吲哚-1-基]-3-(苯甲氧基)丙-2-醇

在室溫下經10% Pd-C氫化(氫氣氣囊)含來自實例171C之產物(0.034 g，0.082 mmol)的甲醇(2 mL)隔夜。此後，用甲醇(3 mL)稀釋混合物且經由針筒過濾器過濾。在真空中濃縮濾液得到呈棕色油狀物之標題化合物(21 mg，66%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.21 (m, 5H), 7.19 - 7.01 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 14.7, 5.1 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 5H), 4.01 - 3.76 (m, 2H), 3.63 - 3.34 (m, 3H), 1.70 (s, 3H)。MS (ESI^+) m/z 385.1 $(M+H)^+$。

實例171E

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例3B之產物(0.014 g，0.055 mmol)在亞硫醯氯(0.11 mL，1.426 mmol)中回流1小時。冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮，隨後向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2 (各1 mL)三次。用實例171D之產物(0.021 g，0.055 mmol)及吡啶(0.052 mL，0.645 mmol)於0.2 mL CH_2Cl_2中之溶液處理所得黃色油狀物。在室溫下攪拌反應混合物3天。在真空中濃縮反應混合物，且向過量吡啶中追加乙腈(3 × 1 mL)。

在室溫下在2 mL甲醇中氫化(氫氣氣囊)所得粗產物及10%鈀/碳隔

夜。隨後用額外甲醇(5 mL)稀釋混合物且經由針筒過濾器過濾，且在真空中濃縮濾液。矽膠層析(40%乙酸乙酯-庚烷至100%乙酸乙酯，梯度溶離劑)得到呈白色固體狀之標題化合物(0.0097 g，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 3H), 4.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 14.9, 9.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 535.1 $(M+H)^+$。

實例172

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例172A

2-({1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}乙炔基)-5-氟-4-硝基苯胺

在60℃下加熱2-溴-5-氟-4-硝基苯胺(CAS編號952664-69-6，100 mg，0.424 mmol)、來自實例134C之產物(170 mg，0.849 mmol)、碘化銅(I) (8.08 mg，0.042 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (29.8 mg，0.042 mmol)及三乙胺(160 μL，1.146 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物90分鐘。冷卻混合物，濃縮且在矽膠上進行層析，用10至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(51 mg，0.144 mmol，33.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 6.32 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 355 $(M+H)^+$。

實例172B

2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丁基}-6-氟-5-硝基-1*H*-吲哚

在N_2下用實例172A (50 mg，0.141 mmol)於乙腈(約1.5 mL)中之

溶液處理含有碘化銅(I) (5.37 mg，0.028 mmol)及氯化鈀(II) (5.00 mg，0.028 mmol)之小瓶。在80℃下加熱混合物1小時，冷卻，濃縮，且在矽膠上進行層析(用10至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離)，得到標題化合物(40 mg，0.113 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (bs, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 355 $(M+H)^+$。

實例172C

[1-(5-胺基-6-氟-1*H*-吲哚-2-基)環丁基]甲醇

在H_2 (氣囊)下攪拌實例172B (40 mg，0.113 mmol)及10% Pd/C (約10 mg)於乙酸(1 mL)中之混合物1小時，用更多Pd/C (約10 mg)處理，在H_2下攪拌1小時，用乙酸稀釋，經由矽藻土過濾，且濃縮濾液至乾燥。將殘餘物分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約10 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(18 mg，0.077 mmol，68.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 1.96 - 1.78 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 235 $(M+H)^+$。

實例172D

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下用三乙胺(13.38 μL，0.096 mmol)及實例134F (40.9 mg，0.148 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液處理實例172C (17.3 mg，

0.074 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌混合物隔夜，用N_2流濃縮至約0.5 mL體積，用更多三乙胺(約0.02 mL)處理且攪拌隔夜。用N_2流濃縮混合物且隨後溶解於甲醇(約1 mL)及四氫呋喃(約1 mL)中，用1 M NaOH (0.5 mL)處理，攪拌15分鐘，用1 M HCl (2 mL)酸化且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析(用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離)。濃縮收集之溶離份，得到殘餘物，其隨後分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與1 M NaOH (5 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(23 mg，0.048 mmol，65.6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (bs, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.85 (bs, 1H), 1.71 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$。

實例173

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

自實例144C之步驟3獲得呈第一溶離產物之標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.00 (bt, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 13.4, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 1.98 (dt, *J* = 13.4, 10.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)；

MS (ESI+) *m/z* 528 $(M+H)^+$。

實例174

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(94 μL，0.094 mmol)逐滴處理實例89E (52.3 mg，0.094 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，冷卻至0℃，用1 M HCl (1 mL)處理且分配於乙酸乙酯(約30 mL)與水(約3 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，隨後用9:1乙酸乙酯:乙醇溶離，得到標題化合物(42.5 mg，0.081 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (td, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68 (ddd, *J* = 13.6, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 13.6, 9.1 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 527 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 525 $(M-H)^-$。

實例175

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-二羥乙基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例175A

5-乙烯基吡嗪-2-甲酸甲酯

用三乙胺(1.615 mL，11.59 mmol)處理5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1 g，5.79 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(1.708 g，12.75 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(0.424 g，0.579 mmol)於異丙醇(18 mL)中之溶液且用N_2真空淨化氛圍幾次。在80℃下在N_2下加熱混合物3.5小時。冷卻混合物，用乙酸乙酯(約100 mL)稀釋且用1 M HCl (約50 mL)洗滌。分離各層且用甲基第三丁基醚(25 mL × 2)萃取水層兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。添加100 mL乙酸乙酯，且大量固體未溶解。藉由過濾移除固體且丟棄。濃縮濾液至乾燥且在矽膠上進行層析，用30至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.3 g，1.827 mmol，31.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 17.4, 0.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.9, 0.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

實例175B

5-(1,2-二羥乙基)吡嗪-2-甲酸甲酯

用2.5%含四氧化鋨之第三丁醇(0.459 mL，0.037 mmol)處理*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(0.246 g，2.102 mmol)於4.5 mL水及1.5 mL四氫呋喃中之溶液，用實例175A (0.3 g，1.827 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液處理且在室溫下攪拌隔夜。用四氫呋喃稀釋混合物，用矽膠(3 g)處理且濃縮至乾燥。矽膠懸浮液在矽膠上進行層析，用20至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，隨後用10%乙醇/乙酸乙酯溶離，得到標題化合物(195 mg，0.984 mmol，53.8%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.01 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 199 $(M+H)^+$。

實例175C

5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

用對甲苯磺酸單水合物(18.43 mg，0.097 mmol)處理實例175B (192 mg，0.969 mmol)及2,2-二甲氧基丙烷(238 μL，1.938 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌1小時，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液(3 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用15-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(199 mg，0.835 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 239 $(M+H)^+$。

實例175D

5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)吡嗪-2-甲醛

在-78℃下在N_2下用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(50.4 μL，0.050 mmol)逐滴處理實例175C (24 mg，0.101 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，在-78℃下攪拌額外20分鐘，藉由逐滴添加乙酸(約0.2 mL)淬滅且使其升溫至室溫。將混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 209 $(M+H)^+$.

實例175E

在N_2下在-20℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(190 μL，0.474 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(70.8 μL，0.497 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中

之溶液，攪拌15分鐘，冷卻至-40℃，用實例89A (66.9 mg，0.248 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌1小時，冷卻至-78℃，用實例175D (47 mg，0.226 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理，使其升溫至0℃，用NH_4Cl飽和溶液(5 mL)淬滅，攪拌1分鐘，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(31 mg，0.065 mmol，28.8%產率)。LC/MS (ESI+) *m/z* 478 $(M+H)^+$。

實例175F

在0℃下在N_2下用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(71.5 μL，0.157 mmol))處理實例175E (30 mg，0.063 mmol)及三苯基膦(19.77 mg，0.075 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌75分鐘，用庚烷稀釋，攪拌5分鐘，且過濾以移除固體。濾液在矽膠上進行層析，用25至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(21 mg，0.046 mmol，72.7%產率)。LC/MS (ESI+) *m/z* 460 $(M+H)^+$。

實例175G

1-{5-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-基}乙烷-1,2-二醇

冷卻實例175F (19.4 mg，0.042 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (4.79 mg，0.127 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用更多$NaBH_4$ (4 mg)處理，在0℃下攪拌45分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(317 μL，1.266 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘，且在室溫下攪拌1小時。將混合物分配於甲基第三丁基醚(20 mL)與水(3 mL)之間。用0.5 M HCl (2 × 3 mL)萃取甲基第三丁基醚層。合併此等水層，濃縮，且在真空下乾燥，得到標題化合物之HCl鹽。^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.90 (bs, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.63 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 2.20 (q, J = 12.0 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 301 $(M\text{-}NH_3)^+$。

實例175H

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-二羥乙基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

冷卻實例175G (25 mg，0.071 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之懸浮液至0℃，用實例134F (21.50 mg，0.078 mmol)於CH_2Cl_2中之溶液處理，在室溫下攪拌30分鐘，用更多含實例134F (約30 mg)之CH_2Cl_2 (約1 mL)處理，再攪拌30分鐘且用N_2流濃縮。將殘餘物懸浮於四氫呋喃(1.5 mL)中，在添加甲醇(1.5 mL)下引入至溶液中，且隨後用1 M NaOH (約2 mL)處理。在室溫下攪拌混合物15分鐘，用1 M NaOH (2 mL)稀釋，且用甲基第三丁基醚(兩次，2 × 30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用50至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 2.6, 0.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (ddd, J = 13.4, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 1.95 (dq, J = 13.3, 10.6 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 1.0 Hz, 3H)；MS (ESI+) m/z 558 (M+

H)$^+$；MS (ESI-) *m/z* 556 $(M-H)^-$。

實例176

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例176A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(6-溴吡啶-3-基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-40℃下用0.5 M含二異丙基胺鋰之四氫呋喃(1418 μL，0.709 mmol)處理實例89A (100 mg，0.371 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液，在0℃下攪拌1小時，冷卻至-78℃，且用6-溴煙醛(CAS編號149806-06-4，62.8 mg，0.338 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理。使混合物緩慢升溫至0℃且攪拌15分鐘。冷卻混合物至-40℃且藉由添加2 mL含20%乙酸之四氫呋喃來淬滅。使混合物升溫至接近0℃，用乙酸乙酯(約30 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(44 mg，0.097 mmol，28.6%產率)。LC/MS (ESI+) *m/z* 455, 457 $(M+H)^+$。

實例176B

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0℃下在N_2下用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(110 μL，0.242 mmol))處理實例176A (44 mg，0.097 mmol)及三苯基膦(30.4 mg，0.116 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌75分鐘，用庚烷稀釋且在矽膠上進行層析，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(28.5 mg，0.065

mmol，67.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 17.4, 3.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 17.4, 12.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 437,439 $(M+H)^+$。

實例176C

(2*R*,4*R*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺

冷卻實例176B (28.5 mg，0.065 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (7.40 mg，0.195 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(326 μL，1.303 mmol)處理，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌45分鐘，且分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(5 mL)之間。用0.1 M HCl (5 mL)萃取甲基第三丁基醚層。丟棄甲基第三丁基醚層。合併之水層用固體$NaHCO_3$鹼化且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(19.6 mg，0.058 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.25 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.89 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 318,320 $(M-NH_3)^+$, 336,338 $(M+H)^+$。

實例176D

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用實例134F (17.79 mg，0.064 mmol)於CH_2Cl_2 (1

mL)中之溶液處理實例176C (19.6 mg，0.058 mmol)及三乙胺(16.30 μL，0.117 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。將混合物分配於甲基第三丁基醚(約30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約3 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(27 mg，0.047 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (ddd, *J* = 13.2, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 1.79 (dt, *J* = 13.2, 11.3 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 575,577 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 573,575 $(M-H)^-$。

實例177

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(37.3 μL，0.037 mmol)逐滴處理實例145F (22.7 mg，0.037 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，在室溫下攪拌1小時，冷卻至0℃，用更多1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(50 μL，0.050 mmol)逐滴處理，在0℃下攪拌1小時，用1 M HCl (1 mL)處理且用乙酸乙酯(約30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用20至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(13.9 mg，0.024 mmol，64.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d,

J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 2.09 (td, *J* = 13.7, 9.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 581 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 579 $(M-H)^-$。

實例178

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(24.53 μL，0.025 mmol)逐滴處理實例146D (13.6 mg，0.025 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，在室溫下攪拌1小時，冷卻至0℃，用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(50 μL，0.050 mmol)逐滴處理，在0℃下攪拌1小時，用1 M HCl (1 mL)處理且用乙酸乙酯(約30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用20至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(3.7 mg，7.03 μmol，28.7%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 1.85 (td, *J* = 13.0, 11.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 527 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 525 $(M-H)^-$。

實例179

(7*R*)-*N*-{1-[(2*S*)-3-氰基-2-羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例179A

4-甲基苯-1-磺酸(2*R*)-3-[5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-1-基]-2-羥丙酯

用對甲苯磺醯氯(0.036 g，0.186 mmol)處理含來自實例130G之產物(0.100 g，0.186 mmol)的二氯甲烷(2 mL)，隨後逐滴用吡啶(0.033 ml，0.410 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物隔夜，用10 mL二氯甲烷稀釋，且用水(各2 mL)洗滌三次且用鹽水(2 mL)洗滌一次。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0至70%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(0.037 g，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.23 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.72 (m 1H), 4.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 5H), 3.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 691.0 $(M+H)^+$。

實例179B

(7*R*)-*N*-{1-[(2*S*)-3-氰基-2-羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在80℃下在*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中攪拌實例179A之產物(0.039 g，0.056 mmol)及氰化鈉(8.30 mg，0.169 mmol)2小時。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)

上純化粗產物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。獲得呈白色固體狀之標題化合物(8.6 mg，28%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.91 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 3H), 4.32 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 546.1 $(M+H)^+$。

實例180

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙醯基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例89E (27 mg，0.049 mmol)於四氫呋喃(約1 mL)中之溶液至0℃，用3 M含溴化甲基鎂之乙醚(97 μL，0.292 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用1 M HCl (2 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用30至90%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第一溶離產物之標題化合物(4.6 mg，8.54 μmol，17.54%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.39 (td, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.75 (ddd, *J* = 13.5, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 2.64 (s,

3H), 1.98 (dt, *J* = 13.5, 9.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 539 $(M+H)^+$。

實例181

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例89E (27 mg，0.049 mmol)於四氫呋喃(約1 mL)中之溶液至0℃，用3 M含溴化甲基鎂之乙醚(97 μL，0.292 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用1 M HCl (2 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上進行層析，用30至90%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離產物之標題化合物(5.6 mg，10.10 μmol，20.74%產率)。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (td, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (ddd, *J* = 13.5, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.02 (dt, *J* = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 555 $(M+H)^+$。

實例182

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在H_2 (氣囊)氛圍下攪拌實例224C (0.380 g，0.550 mmol)及10% Pd/C (0.059 g，0.055 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物1小時。用N_2更

換氛圍。用甲醇(30 mL)稀釋混合物，攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。濃縮濾液，且在真空下(50℃，30分鐘)乾燥，得到標題化合物(297 mg，0.534 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.24 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 557 $(M+H)^+$。

實例183

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯

用溴乙酸第三丁酯(13.94 μL，0.094 mmol)處理實例185 (35 mg，0.063 mmol)及三乙胺(17.53 μL，0.126 mmol)之溶液，在室溫下攪拌45分鐘且隨後分配於乙酸乙酯(約30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(37 mg，0.055 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.5, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.9, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.61 -

1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 671 $(M+H)^+$。

實例184

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸

在室溫下攪拌實例183 (29.8 mg，0.044 mmol)於三氟乙酸(1 mL)中之溶液15分鐘，在55℃下加熱30分鐘，冷卻，濃縮，且在真空下在加熱至50℃下乾燥，得到標題化合物(33.5 mg，0.046 mmol，103%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 5H), 1.58 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 615 $(M+H)^+$。

實例185

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在H_2 (氣囊)氛圍下攪拌實例225E (0.339 g，0.491 mmol)及10% Pd/C (0.052 g，0.049 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物1小時。用N_2更換氛圍。用甲醇(30 mL)稀釋混合物，攪拌5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。濃縮濾液，且在真空下(50℃，30分鐘)乾燥，得到標題化合物(218 mg，0.392 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 2H), 5.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.94 (d, *J* =

9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.62 (tt, *J* = 12.2, 2.7 Hz, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 12.8, 6.1, 1.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 557 $(M+H)^+$。

實例186

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯

用溴乙酸第三丁酯(13.94 μL，0.094 mmol)處理實例182 (35 mg，0.063 mmol)及三乙胺(17.53 μL，0.126 mmol)之溶液且在室溫下攪拌40分鐘。用更多三乙胺(0.1 mL)及更多溴乙酸第三丁酯(43 mg)處理混合物，在室溫下攪拌30分鐘，且分配於乙酸乙酯(約30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用25-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(37 mg，0.055 mmol，88%產率)。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.5, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 10.6, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 12.9, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 671 $(M+H)^+$。

實例187

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯

并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸

在室溫下攪拌實例186 (25 mg，0.037 mmol)於三氟乙酸(1 mL)中之溶液15分鐘，在55℃下加熱30分鐘，冷卻，濃縮，且在真空下在加熱至50℃下乾燥，得到標題化合物(24.5 mg，0.034 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.42 (bs, 3H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.29 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (dd, *J* = 23.2, 11.5 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 615 $(M+H)^+$。

實例188

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用3 M HCl (1 mL)處理實例226 (14.6 mg，0.022 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌90分鐘。將混合物分配於CH_2Cl_2 (30 mL)與1 M NaOH (10 mL)之間。分離各層且用CH_2Cl_2萃取水溶液。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾且濃縮，得到標題化合物(8.7 mg，0.014 mmol，63.4%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.68 - 6.66 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 11.4, 6.0, 1.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.29

(dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.23 (m, 1H), 2.00 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 631.5 $(M+H)^+$。

實例189

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用3 M HCl (1 mL)處理實例247 (42 mg，0.063 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌90分鐘。將混合物分配於CH_2Cl_2 (30 mL)與1 M NaOH (10 mL)之間。分離各層且用CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取水溶液。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾且濃縮，得到標題化合物(29 mg，0.046 mmol，73.4%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (dq, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.98 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 4H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 631.5 $(M+H)^+$。

實例190

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例190A

1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲氧基苯基)乙-1-酮

用三乙胺(33.6 mL，241 mmol)處理2'-羥基-4'-甲氧基苯乙酮(20 g，120 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(27.2 g，181 mmol)於CH_2Cl_2 (600 mL)中之溶液，用4-(二甲胺基)吡啶(1.470 g，12.04 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。添加更多4-(二甲胺基)吡啶(1.5 g)且在室溫下攪拌混合物隔夜。用水(200 mL)洗滌混合物，用5%檸檬酸(兩次，200 mL及100 mL)洗滌，用1 M NaOH (100 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(39.25 g)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 281 $(M+H)^+$。

實例190B

(*S*)-*N*-[(1*E*)-1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基苯基)亞乙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下用乙醇鈦(IV) (4.32 mL，20.82 mmol)處理實例190A (1.46 g，5.21 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(CAS編號343338-28-3，1.262 g，10.41 mmol)於2-甲基-四氫呋喃(10 mL)中之溶液，在70℃下加熱1小時，在80℃下加熱1小時，且在95℃下加熱隔夜。冷卻混合物，用乙酸乙酯(約60 mL)稀釋且傾入乙酸乙酯(約100 mL)與水(100 mL)之攪拌混合物中。攪拌混合物5分鐘且經由矽藻土過濾以移除固體。分離乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(1.19 g，3.10 mmol，59.6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H)。

實例190C

5-乙烯基吡嗪-2-甲酸甲酯

用三乙胺(4.85 mL，34.8 mmol)處理5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(3 g，17.38 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(5.12 g，38.2 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(1.272 g，1.738 mmol)於異丙醇(45 mL，無水)中之溶液且用N_2真空淨化氛圍幾次。在80℃下在N_2下加熱混合物2小時且冷卻。將混合物分配於$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)與乙酸乙酯(150 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(2.28 g，13.89 mmol，80%產率)^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 165 $(M+H)^+$。

實例190D

5-乙烯基吡嗪-2-甲醛

冷卻實例190C (1 g，6.09 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液至-78℃，用1 M含氫化鋰鋁之四氫呋喃(1.523 mL，1.523 mmol)歷經8分鐘逐滴處理，在-78℃下攪拌20分鐘，用乙酸(1 mL)逐滴處理，升溫至室溫且分配於乙酸乙酯(約50 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(約25 mL)萃取水層。存在乳液，因此經由矽藻土過濾混合物。合併乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(105 mg，0.783 mmol，12.85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 176 $(M+CH_3CN)^+$。

實例190E

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(376 μL，0.939 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(145 μL，1.018 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (450 mg，1.174 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用實例190D (105 mg，0.783 mmol)之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(90 μL，1.566 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理且升溫至0℃。將混合物分配於乙酸乙酯(約30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將混合物溶於四氫呋喃(5 mL)中，冷卻至0℃，用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(1174 μL，1.174 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，且分配於乙酸乙酯(50 mL)與5%檸檬酸溶液(15 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(140 mg，0.347 mmol，44.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.21 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 404 $(M+H)^+$。

實例190F

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例190E (0.14 g，0.347 mmol)及三苯基膦(0.109 g，0.416 mmol)於CH_2Cl_2 (3.5 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(0.395 ml，0.867 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌75分鐘，用庚烷稀釋且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(57.7 mg，0.150 mmol，43.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 17.5, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 386 $(M+H)^+$。

實例190G

(2*R*,4*R*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺

冷卻實例190F (58 mg，0.150 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (11.38 mg，0.301 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，用更多$NaBH_4$ (6 mg)處理且在0℃下攪拌1小時。用1 M HCl (約1 mL)處理混合物且在室溫下攪拌3小時。添加濃HCl (約0.5 mL)且在室溫下攪拌混合物15分鐘，用更多濃HCl (0.5 mL)處理，攪拌30分鐘，且使用N_2流濃縮。在混合物濃縮至大約0.5 mL體積之後，將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和水溶液之間。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100% [於3:1乙酸乙酯:乙醇中2% (37% NH_4OH溶液)]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(37 mg，0.131 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.55 (s,

1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.64 (ddd, *J* = 13.1, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 267 $(M-NH_3)^+$。

實例190H

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用實例134F (39.7 mg，0.144 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例190G (37 mg，0.131 mmol)及三乙胺(36.4 μL，0.261 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。用37% NH_4OH溶液(5滴)處理混合物，攪拌5分鐘且分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 M HCl (5 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析且用15至50%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到標題化合物(48 mg，0.092 mmol，70.2%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 5.41 (td, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (ddd, *J* = 13.5, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 524 $(M+H)^+$。

實例191

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二

氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

冷卻實例190H (22 mg，0.042 mmol)於第三丁醇(0.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液至0℃，用AD-mix-α (Sigma-Aldrich目錄號：392758-50G，200 mg)處理且在冰浴中攪拌隔夜，使混合物緩慢升溫至室溫。添加更多AD mix α (200 mg)，且歷經週末攪拌混合物。用水及乙醇稀釋混合物。用矽膠(約3 g)處理混合物且濃縮至乾燥。將此矽膠懸浮液轉移至Poppy-12濾筒且在矽膠上進行層析，用15至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(7 mg，0.013 mmol；29.9%產率)。任意指定二醇之立體化學。對掌性分析型超臨界流體層析分析指示69%非對映異構過量。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.1, 6.2, 2.3 Hz, 1H), 2.35 (bs, 1H), 1.97 (dt, *J* = 13.3, 10.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 301 (100%), 558 $(M+H)^+$ (10 %)。

實例192

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*S*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

冷卻實例190H (20 mg，0.038 mmol)於第三丁醇(0.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液至0℃，用AD-mix-β (Sigma-Aldrich目錄號：392766-50G，400 mg)處理且歷經週末在室溫下攪拌。用水及乙醇稀

釋混合物。用矽膠(約3 g)處理混合物且濃縮至乾燥。將此矽膠懸浮液轉移至Poppy-12濾筒且在矽膠上進行層析，用15至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(11.5 mg，0.021 mmol，54.0%產率)。任意指定二醇之立體化學。對掌性分析型超臨界流體層析分析指示70%非對映異構過量。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.4, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.4, 10.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 301 (100%), 558 $(M+H)^+$ (10 %)。

實例193

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例193A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(5-氯吡嗪-2-基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(354 μL，0.884 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(136 μL，0.958 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (394 mg，1.027 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用5-氯吡嗪-2-甲醛(CAS編號88625-24-5，105 mg，0.737 mmol)之溶液處理，在-78℃下攪拌75分鐘，用乙酸(84 μL，1.473

mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理，升溫至0℃，用1 m含氟化四丁基銨之四氫呋喃(1105 μL，1.105 mmol)處理，在0℃下攪拌90分鐘，用乙酸乙酯(75 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% (歷經10分鐘) [1:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(0.13 g，0.316 mmol，42.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 13.07 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 0H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 412 $(M+H)^+$。

實例193B

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例193A (0.14 g，0.340 mmol)及三苯基膦(0.107 g，0.408 mmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(0.387 mL，0.850 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌隔夜，用庚烷稀釋，攪拌5分鐘，且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用5至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(66.5 mg，0.169 mmol，49.7%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 17.5, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 17.5, 12.2 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 394 $(M+H)^+$。

實例193C

(2*R*,4*R*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺

冷卻實例193B (66 mg，0.168 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (12.68 mg，0.335 mmol)處理，在0℃下攪拌20分鐘，用更多$NaBH_4$ (30 mg，在三次10 mg添加中，歷經30分鐘)處理且攪拌75分鐘。用4 M含HCl之二噁烷(419 μL，1.676 mmol)處理混合物且在室溫下攪拌70分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(30 mL)與水(15 mL)之間。分離各層且用0.2 M HCl (10 mL)萃取甲基第三丁基醚層。丟棄甲基第三丁基醚層。用固體$NaHCO_3$鹼化合併之水層且用乙酸乙酯(2×，30 mL及15 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(37.5 mg，0.129 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 1.89 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 275 $(M-NH_3)^+$。

實例193D

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用實例134F (38.4 mg，0.139 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例193C (36.8 mg，0.126 mmol)及三乙胺(35.2 μL，0.252 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。用37% NH_4OH溶液(5滴)處理混合物，攪拌5分鐘且分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 M HCl (5 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過

濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(64 mg，0.120 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 5.32 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (ddd, *J* = 13.3, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.3, 10.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 530 $(M-H)^-$。

實例194

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸丙-2-酯

自如實例148B中所描述之程序獲得呈第一溶離產物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.29 - 1.06 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 643 $(M+H)^+$。

實例195

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-氯噠嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例195A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(6-氯噠嗪-3-基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(1.568 mL，3.92 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(0.605 mL，4.25 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (1.88 g，4.90 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用6-氯噠嗪-3-甲醛(CAS編號303085-53-2，0.466 g，3.27 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(0.374 ml，6.53 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液逐滴處理，升溫至0℃，歷經1分鐘用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(4.90 mL，4.90 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，在旋轉式蒸發器上在最小加熱下濃縮至大約15 mL總體積且分配於乙酸乙酯(約75 mL)與5%檸檬酸(10 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(約20 mL)萃取水相。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)洗滌合併之乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(0.67 g，1.627 mmol，49.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.94 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.55 (bt, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 412 $(M+H)^+$。

實例195B

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(6-氯噠嗪-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例195A (0.58 g，1.408 mmol)及三苯基膦(0.443 g，1.690 mmol)於CH_2Cl_2 (14 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯

中之40 wt%溶液(1.603 mL，3.52 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌5分鐘，在室溫下攪拌45分鐘，用庚烷稀釋，攪拌5分鐘，且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(338 mg，0.858 mmol，60.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 12.9, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 17.5, 13.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 394 $(M+H)^+$。

實例195C

(2*R*,4*R*)-2-(6-氯噻嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺

冷卻實例195B (340 mg，0.863 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (65.3 mg，1.726 mmol)處理，在0℃下攪拌45分鐘，用4 M含HCl之二噁烷(2158 μL，8.63 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。將混合物分配於乙酸乙酯(約75 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(約20 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(約25 mL)萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% [10:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份且濃縮至接近乾燥。將此溶液分配於乙酸乙酯(100 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(180 mg，0.617 mmol，71.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* = 8.9, 0.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 10.7, 5.8, 0.6 Hz,

1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (ddd, J = 13.2, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 13.2, 11.5, 10.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 275 $(M-NH_3)^+$。

實例195D

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-氯噻嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在0℃下在N_2下用實例134F (188 mg，0.679 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例195C (172 μl，1.234 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液。混合物變得黏稠且用更多CH_2Cl_2 (5 mL)稀釋且在室溫下攪拌1小時。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與0.2 M HCl (15 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用10至40% [1:1乙酸乙酯:CH_2Cl_2]/CH_2Cl_2之梯度溶離，得到標題化合物(290 mg，0.545 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (ddd, J = 13.1, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 2.20 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) m/z 275 (100%), 532 $(M+H)^+$ (10%)。

實例196

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例196A

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*S*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-

3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

及

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在100℃下加熱實例195D (10 mg，0.019 mmol)及乙酸鈉(1.619 mg，0.020 mmol)於乙酸(19.37 μL，0.338 mmol)及水(4.74 μL，0.263 mmol)中之混合物。添加更多乙酸(約0.02 mL)。在100℃下加熱混合物6小時且使其在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和水溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% [9:1乙酸乙酯:乙醇]/乙酸乙酯之梯度溶離，得到標題化合物，其藉由NMR為反式:順式異構體之1:3混合物：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.36 (bs, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 (ddd, *J* = 13.4, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 13.4, 10.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H)。順式異構體之NMR：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.36 (bs, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 14.4, 11.2, 4.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 514 $(M+H)^+$。

實例196B

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

冷卻實例196A (約5 mg，3:1比率)、(*R*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇(1.9 mg，0.015 mmol)及三苯基膦(3.83 mg，0.015 mmol)於四氫呋喃(約0.3 mL)中之溶液至0℃且歷經1分鐘用40% w/w含偶氮二甲酸二乙酯之甲苯(8.87 µl，0.019 mmol)處理。在冰浴中攪拌混合物隔夜，使反應物緩慢升溫至室溫。使用氮氣流濃縮混合物。將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)中，用3 M HCl (0.5 mL)處理，在室溫下攪拌45分鐘，且分配於1 M NaOH (約10 mL)與CH_2Cl_2 (25 mL)之間。分離各層且用CH_2Cl_2 (15 mL)萃取水層。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。1H NMR指示順式:反式之約4:1比率。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.8H), 7.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.2H), 7.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.2H), 6.95 (s, 0.8H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.2H), 6.90 (s, 0.2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.8H), 6.66 (s, 1H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.2H), 6.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.8H), 5.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.2H), 5.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.8H), 5.43 - 5.36 (m, 0.8H), 5.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.2H), 4.97 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 0.8H), 4.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.2H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.8H), 4.51 - 4.28 (m, 3H), 4.20 - 4.15 (m, 0.2H), 4.14 - 4.09 (m, 0.8H), 3.79 (s, 3H), 3.72 - 3.48 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 0.8H), 2.45 - 2.37 (m, 0.2H), 2.30 - 2.24 (m, 0.2H), 1.88 - 1.80 (m, 0.8H), 1.70 (s, 2.4H), 1.66 (s, 0.6H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 588.6 $(M+H)^+$。

實例197

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用四氫呋喃(約0.5 mL)處理實例273 (2.7 mg，4.47 μmol)及10% Pd/C (約1 mg)之混合物，在H_2氛圍(氣囊)下攪拌30分鐘，用N_2流處理2分鐘且直接在矽膠上進行層析，用15至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.26 (bs, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (ddd, *J* = 13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 13.2, 10.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 514 $(M+H)^+$。

實例198

{反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯

用疊氮磷酸二苯酯(17 μL，0.079 mmol)處理含實例163 (41 mg，0.07 mmol)及三乙胺(12 μL，0.086 mmol)的無水第三丁醇(100 μL)且在80℃下加熱四小時。使反應混合物達到室溫且在矽膠上進行層析(5至15%含甲基第三丁基醚之1:1 CH_2Cl_2/庚烷)，得到12 mg標題化合物(26%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.29-3.19 (m,

1H), 2.12- 2.06 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.15 (m, 5H)；MS (ESI) m/z = 651 $(M-H)^-$。

實例199

{反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯

用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(18 μL，0.12 mmol)處理實例160 (86 mg，0.15 mmol)及三乙胺(21 μL，0.15 mmol)於無水甲苯(200 μL)中之溶液且隨後用疊氮磷酸二苯酯(35 μL，0.16 mmol)逐滴處理。短暫音波處理反應混合物，攪拌15分鐘，用第三丁醇(200 μL)稀釋且在80℃下加熱四小時。添加1 M含第三丁醇鉀之第三丁醇(50 μL，0.05 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加額外1 M含第三丁醇鉀之第三丁醇(50 μL，0.05 mmol)且攪拌混合物約100分鐘，用甲基第三丁基醚稀釋且用水洗滌。分離水相且用甲基第三丁基醚萃取且乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，濃縮，且在二氧化矽上進行層析(10%乙酸乙酯/CH_2Cl_2)，得到29 mg標題化合物(30%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62-6.30 (m, 3H), 5.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.05 (m, 6H)；MS (ESI) m/z = 651 $(M-H)^-$。

實例200

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*S*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用四氫呋喃(約0.5 mL)處理實例272 (40 mg，0.066 mmol)及10%

Pd/C (1 mg)之混合物，在H_2氛圍(氣囊)下攪拌30分鐘，用N_2流處理2分鐘且直接在矽膠上進行層析，用15至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(23.5 mg，0.046 mmol，69.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (bs, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.3, 2.8 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.3, 11.2, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 514 $(M+H)^+$。

實例201

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸

將實例165 (381 mg，0.65 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(2 mL)中，用1 M NaOH水溶液(2 mL)處理且在50℃下加熱90分鐘。使反應混合物達到室溫，用3 M檸檬酸水溶液(1 mL)淬滅且用庚烷(2 mL)及鹽水(1 mL)分配。用甲基第三丁基醚萃取經分離之水相兩次，且用鹽水洗滌合併之有機相，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮成390 mg灰白色固體(100%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73- 6.69 (m, 1H), 6.66- 6.64 (m, 2H), 5.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36- 5.30 (m, 1H), 4.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.8, 6.2, 1.7 Hz, 1H), 1.84- 1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 (q, J = 9.7, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.05 (ddd, J = 9.4, 7.3, 4.1 Hz, 1H)；MS (ESI) m/z = 556 $(M-H)^-$。

實例202

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(1*H*-四唑-5-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用10% Pd/C (5 mg)處理實例283G (12.5 mg，0.022 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之溶液且在H_2氛圍(氣囊)下攪拌6小時。用N_2替換氛圍。用CH_2Cl_2稀釋混合物且經由矽藻土過濾以移除固體。用CH_2Cl_2/甲醇(2 × 2 mL)洗滌固體。濃縮合併之濾液且在矽膠上進行層析，用50至100% [200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(4.5 mg，9.23 μmol，42.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 486 $(M-H)^-$。

實例203

(7*R*)-*N*-(2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將實例136F之產物(219.8 mg，0.308 mmol)溶解於甲醇(2 mL)中。添加10%鈀/碳(55.0 mg)且經由氣囊將氫氣遞送至反應物。在環境溫度下攪拌反應物，隨後在60℃下加熱15小時，且過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析(50%至100%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈第一溶離化合物之標題化合物(77.3 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.16 (m, 7H), 7.04 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 4.20 (dd, J

= 14.6, 8.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.97 - 0.73 (m, 4H)。MS (ESI+) *m/z* 623 $(M+H)^+$。

實例204

(7*R*)-*N*-{2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

使來自實例143A之產物(0.111 g，0.430 mmol)在亞硫醯氯(0.82 ml，11.23 mmol)中回流1小時。冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮，隨後向過量亞硫醯氯中追加CH_2Cl_2 (各5 mL)三次。用實例3B之產物(0.134 g，0.43 mmol)及吡啶(0.410 mL，5.07 mmol)於1 mL CH_2Cl_2中之溶液處理所得黃色油狀物，且在室溫下攪拌反應物隔夜。此後，在真空中濃縮混合物且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度。獲得呈深紅色殘餘物之標題化合物(0.107 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(br, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。MS (ESI^+) *m/z* 553.0 $(M+H)^+$。

實例205

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3A之產物(50.3 mg，0.195 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加乙二醯氯(80 μL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(25 μL)，其引起反

應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)及吡啶(0.5 mL)中。添加實例130E之產物(89.8 mg，0.188 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上純化殘餘物。在50毫升/分鐘(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)之流動速率下使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物(85.0 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 7.33 - 7.18 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 4H), 4.14 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 4.02 (dtd, J = 8.4, 5.6, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 717 $(M+H)^+$。

實例206

(7*R*)-*N*-{5-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用對甲苯磺酸(50 mg，0.263 mmol)及2,2-二甲氧基丙烷(0.7 ml，5.69 mmol)處理含實例130G之產物(2.57 g，4.79 mmol)的丙酮(50 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後在真空中濃縮混合物。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至50%乙酸乙酯-庚烷溶離，得到呈白色固體狀之標題化合物(反應之次要產物) (0.298 g，11%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H),

7.03 (s, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 2H), 4.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。MS *m/z* 577.1 $(M+H)^+$。

實例207

(7*R*)-*N*-(5-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

自實例206中描述之反應之層析獲得呈主要產物之標題化合物：白色固體，2.38 g (81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 15.5, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 617.0 $(M+H)^+$。

實例208

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基苯基)吡啶-3-甲醯胺

在室溫下將含有於*N,N*-二甲基乙醯胺中之實例89F (300 μL，0.15 M，0.046 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(300 μL，0.45 M，0.14 mmol，3.0 當量)之儲備溶液與HATU (300 μL，0.19 M，0.056 mmol，1.2當量)於*N,N*-二甲基乙醯胺中之儲備溶液混合。將所得溶液添加至純淨2-胺基苯酚(7.57 mg，0.069 mmol，1.5當量)中且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，此時藉由LC認為反應完成。將反應混合物

直接裝載至注射環中且使用製備型LC/MS方法TFA6純化，得到標題化合物(5.1 mg，14.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.24 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 631.9 $(M+H)^+$。

實例209

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-丙基吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-丙胺基乙醇代替2-胺基苯酚製備實例209且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(25.9 mg，75.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.55 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 5H), 0.92 - 0.72 (m, 3H)。MS (APCI+) m/z 625.8 $(M+H)^+$。

實例210

N-苯甲基-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-

1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-苯甲基胺基乙醇代替2-胺基苯酚製備實例210且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(21.8 mg，59.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.57 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 673.8 $(M+H)^+$。

實例211

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-苯基乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-甲基胺基-1-苯乙醇代替2-胺基苯酚製備實例211且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(30.1 mg，82.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.44 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 25.2, 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 673.8 $(M+H)^+$。

實例212

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4-羥基哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧

基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用哌啶-4-醇代替2-胺基苯酚製備實例212且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(23.4 mg，68.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6 :D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 6H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.52 - 1.36 (m, 2H)。MS (APCI+) m/z 624.0 $(M+H)^+$。

實例213

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-哌嗪-1-基-乙醇代替2-胺基苯酚製備實例213且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(36.2 mg，88.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6 :D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.65 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 653.0 $(M+H)^+$。

實例214

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用1-胺基-2-甲基-丙-2-醇代替2-胺基苯酚製備實例214且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(26.2 mg，78.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 2H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 612.0 $(M+H)^+$。

實例215

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-胺基-2-甲基-丙-1-醇代替2-胺基苯酚製備實例215且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(8.4 mg，25.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 612.0 $(M+H)^+$。

實例216

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-胺基-2-苯基-乙醇代替2-胺基苯酚製備實例216且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(28.7 mg，80.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.57 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 659.9 $(M+H)^+$。

實例217

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1,1-二側氧基-1λ^6-噻烷-4-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用1,1-二側氧基噻烷-4-胺代替2-胺基苯酚製備實例217且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(7.6 mg，20.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.14 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 2.44 - 2.34

(m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 5H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 671.9 $(M+H)^+$。

實例218

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用4,4-二氟哌啶鹽酸鹽代替2-胺基苯酚製備實例218且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(28.3 mg，80.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 4H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 643.9 $(M+H)^+$。

實例219

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用1,4-氧氮雜環庚烷鹽酸鹽代替2-胺基苯酚製備實例219且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(25.0 mg，73.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

3.76 - 3.45 (m, 11H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 624.0 $(M+H)^+$。

實例220

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用嗎啉代替2-胺基苯酚製備實例220且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(24.7 mg，73.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.57 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 609.8 $(M+H)^+$。

實例221

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用1-胺基-茚滿-2-醇代替2-胺基苯酚製備實例221且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(27.8 mg，76.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.33 (td, J = 10.2, 8.9, 3.9 Hz, 2H),

4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 16.3, 5.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 16.3, 2.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 672.0 $(M+H)^+$。

實例222

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[2-羥基-1-(2-甲氧基苯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例208之程序，用2-胺基-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醇代替2-胺基苯酚製備實例222且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(17.5 mg，47.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 9.00 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 689.8 $(M+H)^+$。

實例223

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在室溫下在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)及吡啶(0.200 mL)中攪拌來自實例50之產物(0.014 g，0.026 mmol)、4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(4.91 mg，0.031 mmol)及N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(9.45 mg，0.049 mmol) 3天。此後，在真空中濃縮混合

物，且藉由矽膠層析，用30至70%乙酸乙酯-庚烷溶離來純化粗產物。獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.0144 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 5H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.60 - 6.40 (m, 2H), 5.31 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 6H), 1.54 (s, 3H)。MS (ESI^+) *m/z* 642.9 $(M+H)^+$。

實例224

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

實例224A

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

冷卻實例225B (0.967 g，1.75 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.132 g，3.50 mmol)處理，且攪拌45分鐘。用CH_2Cl_2 (15 mL)稀釋混合物，用約3 g矽膠處理且濃縮至乾燥。將此矽膠懸浮液轉移至Poppy-65濾筒且在矽膠上進行層析，用0至50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.58 (td, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.96 (dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 555 $(M+H)^+$。

實例224B

4-[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

用4 M含HCl之二噁烷(1.623 mL，6.49 mmol)處理實例224A (0.36 g，0.649 mmol)於乙醇(3.5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌15分鐘。將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和水溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用 0 至 100% [10:1:1 乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1 乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份且用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化，向混合物中添加更多固體$NaHCO_3$直至pH為8。用鹽水洗滌此乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.276 g，0.613 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 4.08 (dd, *J* = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 390 (100%), 451 $(M+H)^+$ (10 %)。

實例224C

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

在0℃下在N_2下用實例134F (0.203 g，0.735 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例224B (0.276 g，0.613 mmol)及三乙胺(0.171 mL，1.225 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物45分鐘且在室溫下攪拌15分鐘。用10滴37% NH_4OH溶液處理反應混合物且在室溫下攪拌2分鐘。將混合物分配於乙酸乙酯(約50 mL)與1 M

HCl (15 mL)之間。分離各層且用$NaHCO_3$飽和水溶液(約10 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.394 g，0.571 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.27 (bs, 2H), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (bs, 2H), 2.23 (dd, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.51 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 691 $(M+H)^+$。

實例225

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

實例225A

4-[4-側氧基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

用吡咯啶(0.541 ml，6.54 mmol)處理實例145A (0.72 g，3.27 mmol)及4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(CAS編號138163-08-3，0.809 g，3.27 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液且在60℃下攪拌混合物90分鐘。濃縮混合物至乾燥且將殘餘物分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 M HCl (20 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.79 g，1.758

mmol，53.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 3H), 2.88 - 2.62 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$。

實例225B

4-[(4*E*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

用乙醇鈦(IV) (1.458 ml，7.03 mmol)處理實例225A (0.79 g，1.758 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(CAS編號343338-28-3，0.426 g，3.52 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物，在90℃下攪拌7小時，冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(50 mL)處理，攪拌5分鐘，且經由矽藻土過濾以移除固體。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物。LC/MS (ESI+) *m/z* 553 $(M+H)^+$。

實例225C

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

冷卻實例225B (0.967 g，1.75 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.132 g，3.50 mmol)處理，且攪拌45分鐘。用CH_2Cl_2 (15 mL)稀釋混合物，用約3 g矽膠處理且濃縮至乾燥。將此矽膠懸浮液轉移至Poppy-65濾筒且在矽膠上進行層析，用0至50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 4.29 (bs, 2H), 3.95 (dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.52

(d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 3H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) m/z 555 $(M+H)^+$。

實例225D

4-[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

用4 M含HCl之二噁烷(1.275 mL，5.10 mmol)處理實例225C (0.283 g，0.51 mmol)於乙醇(2.5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌15分鐘。將混合物分配於甲基第三丁基醚(約30 mL)與水(15 mL)之間。分離各層且用1 M HCl (10 mL)萃取甲基第三丁基醚層。用固體$NaHCO_3$鹼化合併之酸性層且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌此乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。單獨地用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。合併來自兩個層之殘餘物且在矽膠上進行層析，用0至100% [10:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份且用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化，向混合物中添加更多固體$NaHCO_3$直至pH為8。用鹽水洗滌此乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.217 g，0.482 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28 (bs, 2H), 4.07 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.19 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) m/z 390 (100%), 451 $(M+H)^+$ (10%)。

實例225E

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

在0℃下在N_2下用實例134F (0.160 g，0.578 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液處理實例225D (0.217 g，0.482 mmol)及三乙胺(0.134 ml，0.963 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物45分鐘且在室溫下攪拌30分鐘。用10滴37% NH_4OH溶液處理混合物且在室溫下攪拌2分鐘。將混合物分配於乙酸乙酯(約50 mL)與1 M HCl (15 mL)之間。分離各層且用$NaHCO_3$飽和水溶液(約10 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.339 g，0.491 mmol，102%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (ddd, *J* = 10.9, 9.2, 6.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.96 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.24 (dd, *J* = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.51 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 691 $(M+H)^+$。

實例226

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(1-{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用三乙胺(24.80 μL，0.178 mmol)處理實例185 (33 mg，0.059 mmol)及對甲苯磺酸(*R*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基甲酯(CAS編號23788-74-1，16.98 mg，0.059 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液。在80℃下加熱混合物隔夜，在100℃下加熱90分鐘，且在

120℃下加熱90分鐘，冷卻，且分配於甲基第三丁基醚(約25 mL)與水之間。存在乳液，其在幾分鐘之後沈降。分離各層且用鹽水洗滌有機層(更多乳液)，用庚烷(約20 mL)稀釋(乳液大多沈降)，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% [22:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份，用$NaHCO_3$飽和水溶液(約40 mL)處理且用固體$NaHCO_3$處理使得水層為pH 8。乾燥($MgSO_4$)有機層，過濾，濃縮，得到標題化合物(23.6 mg，0.035 mmol，59.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.65 - 6.63 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.6, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 671.6 $(M+H)^+$。

實例227

N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺

將化合物核心及二異丙基乙胺(於二甲基乙醯胺中分別0.11 M及0.32 M，352 μL，0.037 mmol實例89F (1.0 當量)及0.11 mmol二異丙基乙胺(3.0當量))、HATU (於二甲基乙醯胺中0.13 M，352 μL，0.044 mmol，1.2當量)及2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽(於二甲基乙醯胺中0.40 M，140.8 μL，0.056 mmol，1.5當量)之儲備溶液自其各別來源小瓶中抽

吸，經由全氟烷氧基(PFA)混合管(0.2 mm內徑)混合，且裝載至注射環中。將反應片段注射至設定在75℃下之流動反應器(Hastelloy線圈，0.75 mm內徑，1.8 mL內部體積)中，且以180 μL min^{-1}通過反應器(10分鐘滯留時間)。在離開反應器後，將反應混合物直接裝載至注射環中且使用製備型LC/MS方法TFA7純化，得到標題化合物(9.4 mg，35.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 596.6 $(M+H)^+$。

實例228

N-(4-胺基-4-側氧基丁基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用4-胺基-丁醯胺鹽酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例228，得到標題化合物(10.6 mg，38.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (ddd, J = 13.1, 6.2, 2.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 624.8 $(M+H)^+$。

實例229

N-(4-胺基-4-側氧基丁-2-基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用3-胺基-丁醯胺鹽酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例229，得到標題化合物(7.0 mg，25.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.49 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 624.8 $(M+H)^+$。

實例230

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[2-(甲磺醯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-甲基磺醯基乙胺鹽酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例230，得到標題化合物(17.0 mg，60.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 5H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 646.1 $(M+H)^+$。

實例231

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用4-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例231，得到標題化合物(11.8 mg，42.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 16.8, 8.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 16.8, 6.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 636.9 $(M+H)^+$。

實例232

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-側氧基哌啶-4-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用4-胺基哌啶-2-酮三氟乙酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例232，得到標題化合物(24.9 mg，90.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 17.3, 9.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m,

1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 637.0 $(M+H)^+$。

實例233

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(4-胺磺醯基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用哌嗪-1-磺酸醯胺代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例233，得到標題化合物(19.1 mg，64.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.61 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 688.0 $(M+H)^+$。

實例234

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-甲基胺基乙醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例234，得到標題化合物(14.7 mg，55.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.49 -

3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.59 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 597.9 $(M+H)^+$。

實例235

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-乙基-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-乙基胺基乙醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例235，得到標題化合物(15.2 mg，56.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 611.9 $(M+H)^+$。

實例236

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*,*N*-雙(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-(2-羥基-乙胺基)-乙醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例236，得到標題化合物(21.0 mg，76.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.58 (m,

4H), 3.54 - 3.45 (m, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 628.0 $(M+H)^+$。

實例237

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[2-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用嗎啉-2-基-甲醇鹽酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例237，得到標題化合物(3.8 mg，13.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.24 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.54 - 3.37 (m, 3H), 3.23 - 2.91 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 640.1 $(M+H)^+$。

實例238

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用3-(2-羥乙基)吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例238，得到標題化合物(7.4 mg，26.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6 :D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H),

3.70 - 3.41 (m, 6H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 654.0 $(M+H)^+$。

實例239

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用3-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-醇三氟乙酸鹽代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例239，得到標題化合物(1.6 mg，5.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.77 (s, 1H), 8.19 - 7.97 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 - 3.91 (m, 4H), 3.74 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 640.1 $(M+H)^+$。

實例240

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用嗎啉-3-基甲醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例240且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(17 mg，71.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 9H), 3.56 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 640.1 $(M+H)^+$。

實例241

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用1-胺基丙-2-醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例241且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(16.2 mg，73.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 597.9 $(M+H)^+$。

實例242

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-胺基丙-1-醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例242且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(17.1 mg，77.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-

d$_6$:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 597.9 $(M+H)^+$。

實例243

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2,3-二羥丙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用3-胺基丙烷-1,2-二醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例243且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(19.3 mg，85.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-*d*$_6$:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 3.54 - 3.38 (m, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 613.9 $(M+H)^+$。

實例244

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-胺基乙醇代替2-胺基-乙醯胺

鹽酸鹽製備實例244且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(15.6 mg，72.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 583.9 $(M+H)^+$。

實例245

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(反-3-羥基環丁基)甲基]吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用反-3-(胺基甲基)環丁醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例245且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(18.7 mg，81.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 624.0 $(M+H)^+$。

實例246

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-

2-基]-*N*-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用2-胺基-3-甲氧基-丙-1-醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例246且使用製備型LC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(13.3 mg，57.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 90 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.18 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 628.0 $(M+H)^+$。

實例247

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用三乙胺(45.4 μL，0.326 mmol)處理實例182 (60.4 mg，0.109 mmol)及對甲苯磺酸(*R*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基甲酯(CAS編號23788-74-1，62.2 mg，0.217 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液，在120℃下加熱90分鐘，冷卻，且分配於甲基第三丁基醚(約25 mL)與水之間。存在乳液，其在幾分鐘之後沈降。分離各層且用鹽水洗滌有機層(另一乳液)，用庚烷(約20 mL)稀釋(乳液大多沈降)，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% [22:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]/[200:1:1乙酸乙酯:HCOOH:H_2O]之梯度溶離。合併含有產物之溶離份，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(約40 mL)與5 g固體NaOH之混合物洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機層，過濾，且濃縮，得到標題化合物(51 mg，0.076 mmol，70.1%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.28 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.72 (bs, 1H), 2.44 (bs, 2H), 2.27 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.70 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.51 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 671.5 $(M+H)^+$。

實例248

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用(3*R*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇代替2-胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例248，得到標題化合物(29.6 mg，>99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 120 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 2H), 4.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 5H), 3.45 - 3.22 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 625.7 $(M+H)^+$。

實例249

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例227之程序，用(3*S*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇代替2-

胺基-乙醯胺鹽酸鹽製備實例249，得到標題化合物(14.8 mg，54.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 120 ℃, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 2H), 4.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 5H), 3.33 (s, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 625.8 $(M+H)^+$。

實例250

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(6滴)處理實例193D (26 mg，0.049 mmol)及(3*R*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇(CAS編號186393-31-7，15.12 mg，0.147 mmol)之混合物，在N_2下在80℃下加熱1小時且分配於乙酸乙酯(25 mL)與水(10 mL)之間。分離各層且用0.2 M HCl (5 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/乙酸乙酯之梯度溶離，得到標題化合物(23 mg，0.038 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.36 (td, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.54 (bd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.11 (dt, *J* = 13.5, 9.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 599.6 $(M+H)^+$。

實例251

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{6-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(6滴)處理實例195D (21.3 mg，0.040 mmol)及(3*R*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇(CAS編號186393-31-7，12.39 mg，0.120 mmol)之混合物，在N_2下在80℃下加熱1小時且分配於乙酸乙酯(25 mL)與水(10 mL)之間。分離各層且用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。用CH_2Cl_2 (約1 mL)處理物質且固體開始沈澱。添加更多CH_2Cl_2及一些庚烷。藉由過濾收集固體，用1:1 CH_2Cl_2:庚烷洗滌，且在真空下乾燥同時在50℃下加熱30分鐘，得到呈順式:反式異構體之9:1混合物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 2H), 5.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (bs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 600 $(M+H)^+$。

實例252

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-二羥基丙氧基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例252A

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-(6-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}噠嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-

6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

及

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}噠嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下用氫化鈉於礦物油(2.53 mg，0.063 mmol)中之60%分散液處理實例195D (22.4 mg，0.042 mmol)及(*R*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇(CAS編號14347-78-5，11.13 mg，0.084 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物且在室溫下攪拌3小時。將混合物分配於乙酸乙酯與$NaHCO_3$飽和水溶液之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(反式異構體與順式異構體之2:3比率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.4H), 7.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.6H), 7.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.4H), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.6H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.4H), 6.98 (s, 0.6H), 6.94 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 0.6H), 6.86 (s, 0.4H), 6.61 (s, 0.6H), 6.61 (s, 0.4H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 0.4H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 0.6H), 6.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.4H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.6H), 6.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.6H), 5.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.4H), 5.46 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 0.6H), 5.43 - 5.37 (m, 0.6H), 5.20 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 0.4H), 5.05 - 5.01 (m, 0.4H), 4.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.6H), 4.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.4H), 4.66 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 0.4H), 4.64 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 0.6H), 4.61 - 4.49 (m, 20H), 4.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.4H), 4.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.6H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 1.2H), 3.76 (s, 1.8H), 2.79 (ddd, *J* = 13.7, 6.5, 2.9 Hz, 0.6H), 2.51 (dt, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 0.4H), 2.20 (ddd, *J* = 14.2, 11.4, 4.7 Hz, 0.4H), 2.12 (dt, *J* = 13.7, 9.2 Hz, 0.6H), 1.64 (s, 1.8H), 1.61 (s,

1.2H), 1.48 (s, 1.2H), 1.47 (s, 1.8H), 1.41 (s, 1.2H), 1.41 - 1.40 (m, 1.8H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 628.6 $(M+H)^+$。

實例252B

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-二羥基丙氧基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

用3 M HCl (0.5 mL)處理實例252A (16 mg)於甲醇(1 mL)中之溶液，在室溫下攪拌45分鐘且分配於1 M NaOH (約10 mL)與CH_2Cl_2 (25 mL)之間。分離各層且用CH_2Cl_2 (15 mL)萃取水層。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^1H NMR指示反式:順式之2:3比率。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.4H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.6H), 7.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.4H), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.6H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.4H), 6.95 (s, 0.6H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 0.6H), 6.87 (s, 0.4H), 6.61 (s, 0.4H), 6.60 (s, 0.6H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 0.4H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 0.6H), 6.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.4H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.6H), 5.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.6H), 5.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.4H), 5.44 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 0.6H), 5.43 - 5.38 (m, 0.6H), 5.20 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 0.4H), 5.06 - 5.01 (m, 0.4H), 4.86 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 20H), 4.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.4H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.6H), 4.15 (bs, 1H), 3.77 (s, 1.2H), 3.76 (s, 1.8H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.38 (s, 0.4H), 3.32 (s, 0.6H), 2.79 (ddd, *J* = 13.6, 6.4, 2.8 Hz, 6H), 2.50 (dt, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 0.4H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 14.3, 11.4, 4.8 Hz, 0.4H), 2.11 - 2.05 (m, 0.6H), 1.64 (s, 1.8H), 1.62 (s, 1.2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 588.6 $(M+H)^+$。

實例253

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[乙基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在4 mL小瓶中添加實例150 (22 mg，0.036 mmol)，接著含2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽甲銨(16 mg，0.044 mmol)、二異丙基乙胺(20 μL，0.11 mmol)及2-(乙胺基)乙醇(5 mg，0.06 mmol)之1 mL二甲基乙醯胺。在室溫下攪拌此混合物1小時，且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中，且藉由逆相HPLC (TFA方法)純化。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 150 mm)上純化樣品。在50 mL/min (0-0.5 min 5% A，0.5-8.5 min線性梯度5-100% A，8.7-10.7 min 100% A，10.7-11.0 min線性梯度100-5% A)之流動速率下，使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 11.4, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.07 - 1.76 (m, 7H), 1.76 - 1.68 (m, 8H), 1.58 (s, 4H), 1.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.17 (td, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。MS (APCI$^+$) m/z 670.8 $(M+H)^+$。

實例254

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2,2'-氮二基二乙醇代替2-(乙胺

基)乙醇製備實例254。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.5, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (dq, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (ddd, J = 11.5, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 11.5, 5.3, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.59 (ddd, J = 11.6, 8.3, 3.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 7H), 1.58 (s, 4H), 1.52 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.11 (m, 2H)。MS (APCI$^+$) m/z 686.8 $(M+H)^+$。

實例255

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用(3*R*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例255。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.56 (d, J = 59.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (d, J = 5.4 Hz, 19H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.70 (m, 8H), 1.58 (s, 4H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.10 (m, 2H)。MS (APCI$^+$) m/z 684.7 $(M+H)^+$。

實例256

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用(3*S*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例256。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s,

1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.0, 6.1, 1.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 5H), 1.58 (s, 4H), 1.42 (qd, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.34 - 1.11 (m, 2H)。MS ($APCI^+$) m/z 684.7 $(M+H)^+$。

實例257

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用嗎啉-3-基甲醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例257。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (ddt, *J* = 8.5, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (dt, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 11.5, 5.4, 1.9 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.58 (s, 5H), 1.55 - 1.12 (m, 5H)。MS ($APCI^+$) m/z 698.8 $(M+H)^+$。

實例258

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用1-胺基丙-2-醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例258。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.07

(dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 11.5, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 10H), 2.11 (ddt, J = 11.9, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.39 (qt, J = 13.0, 4.1 Hz, 2H), 1.29 - 1.07 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS (APCI$^+$) m/z 656.9 $(M+H)^+$。

實例259

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-胺基丙-1-醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例259。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.5, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 11.7, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.58 (s, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (APCI$^+$) m/z 656.9 $(M+H)^+$。

實例260

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2,3-二羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用3-胺基丙烷-1,2-二醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例260。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz,

1H), 6.64 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.6, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 3.54 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 5.5, 1.1 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.39 (qt, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 1.29 - 1.07 (m, 2H)。MS ($APCI^+$) m/z 672.8 $(M+H)^+$。

實例261

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-胺基乙醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例261。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.7, 5.6, 1.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 - 1.71 (m, 7H), 1.58 (s, 4H), 1.38 (dddd, *J* = 16.8, 12.8, 8.6, 4.2 Hz, 2H), 1.18 (dtd, *J* = 31.7, 12.5, 3.4 Hz, 2H)。MS ($APCI^+$) m/z 642.9 $(M+H)^+$。

實例262

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基苯基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-胺基苯酚代替2-(乙胺基)乙醇製備實例262。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89

(m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 1.86 (dt, *J* = 24.9, 12.4 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 36.7 Hz, 5H), 1.48 (td, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.36 - 1.14 (m, 2H)。MS ($APCI^+$) m/z 690.2 $(M+H)^+$。

實例263

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)(丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-(丙胺基)乙醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例263。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 8.5, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 11.6, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.58 (s, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 4H), 1.34 - 1.11 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS ($APCI^+$) m/z 684.7 $(M+H)^+$。

實例264

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[苯甲基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-(苯甲基胺基)乙醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例264。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.14 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 8.5,

2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 23.0, 11.3 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 1.21 (s, 1H)。MS ($APCI^+$) m/z 733.6 $(M+H)^+$。

實例265

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4-羥基哌啶-1-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用哌啶-4-醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例265。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 11.6, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 5H), 1.58 (s, 5H), 1.44 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.33 (ddt, *J* = 12.9, 8.7, 3.9 Hz, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H)。MS ($APCI^+$) m/z 682.9 $(M+H)^+$。

實例266

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-(哌嗪-1-基)乙醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例266。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.98

(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 29.1, 5.6 Hz, 6H), 2.45 - 2.37 (m, 6H), 2.07 - 1.86 (m, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.51 - 1.12 (m, 4H)。MS (APCI$^+$) m/z 711.9 (M+H)$^+$。

實例267

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用1-胺基-2-甲基丙-2-醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例267。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.6, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 11.5, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 3H), 1.76 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.41 (qt, J = 13.2, 4.1 Hz, 2H), 1.30 - 1.08 (m, 2H), 1.06 (d, J = 0.9 Hz, 6H)。MS (APCI$^+$) m/z 670.8 (M+H)$^+$。

實例268

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-胺基-2-甲基丙-1-醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例268。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 11.5, 5.6, 1.8 Hz,

1H), 3.37 (s, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 3H), 1.58 (s, 4H), 1.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 8H)。MS ($APCI^+$) m/z 670.8 $(M+H)^+$。

實例269

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-1-苯基乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用2-胺基-2-苯乙醇代替2-(乙胺基)乙醇製備實例269。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.25 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.6, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (dt, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H), 2.20 (tt, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 15.8, 9.0, 7.6, 2.7 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.51 - 1.07 (m, 5H)。MS ($APCI^+$) m/z 718.8 $(M+H)^+$。

實例270

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用4,4-二氟哌啶代替2-(乙胺基)乙醇製備實例270。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H) 3.62 - 3.54 (m, 4H), 2.59 (ddd, *J* = 11.7, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.86

(m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.58 (s, 4H), 1.50 - 1.26 (m, 3H), 1.21 (dt, J = 15.9, 11.0 Hz, 1H)。MS ($APCI^+$) m/z 702.8 $(M+H)^+$。

實例271

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(嗎啉-4-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

根據用於製備實例253之程序，用嗎啉代替2-(乙胺基)乙醇製備實例271。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 11.2, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 6H), 2.07 - 1.69 (m, 7H), 1.58 (s, 4H), 1.51 - 1.12 (m, 5H)。MS ($APCI^+$) m/z 668.7 $(M+H)^+$。

實例272

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下用1 M含第三丁醇鉀之四氫呋喃(60.2 μL，0.060 mmol)處理苯甲醇(15.64 μL，0.150 mmol)於四氫呋喃(約1.3 mL)中之溶液，在室溫下攪拌10分鐘，用實例195D (16 mg，0.030 mmol)於四氫呋喃(約0.3 mL)中之溶液處理，且在室溫下攪拌2小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至40%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H),

6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 2H), 5.22 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 7.3, 4.7, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.53 (dt, *J* = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 14.3, 11.4, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 604.6 $(M+H)^+$。

實例273

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下用1 M含第三丁醇鉀之四氫呋喃(60.2 μL，0.060 mmol)處理苯甲醇(15.64 μL，0.150 mmol)於四氫呋喃(約1.3 mL)中之溶液，在室溫下攪拌10分鐘，用實例195D (16 mg，0.030 mmol)於四氫呋喃(約0.3 mL)中之溶液處理，且在室溫下攪拌2小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至40%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.62 - 5.53 (m, 2H), 5.48 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 13.7, 6.5, 2.7 Hz, 1H), 2.16 (dt, *J* = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 604.6 $(M+H)^+$。

實例274

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]

苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例274A

(4*R*)-2,2-二甲基-4-{[(丙-2-烯-1-基)氧基]甲基}-1,3-二氧雜環戊烷

冷卻(*R*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇(CAS編號14347-78-5，2 g，15.13 mmol)及烯丙基溴化物(1.441 mL，16.65 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液至0℃，用氫化鈉於礦物油(0.726 g，18.16 mmol)中之60%分散液歷經15分鐘逐份處理，在0℃下攪拌30分鐘且隨後在室溫下攪拌直至反應完成。將混合物分配於甲基第三丁基醚(150 mL)與水(150 mL)之間。分離各層且用甲基第三丁基醚(100 mL)萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用5至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(1.07 g，6.21 mmol，41.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.16 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.72 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)。

實例274B

{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}乙醛

用四氧化鋨於水中之4重量%溶液(0.395 mL，0.062 mmol)處理實例274A (1.07 g，6.21 mmol)於1:1四氫呋喃:H_2O (30 mL)中之溶液，用過碘酸鈉(6.64 g，31.1 mmol)處理，在室溫下攪拌約30分鐘且分配於CH_2Cl_2與水之間。藉由過濾移除存在於層之間的固體。分離各層且用CH_2Cl_2萃取水層。乾燥($MgSO_4$)合併之CH_2Cl_2層，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.9 g，5.17 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 4.36 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

4.11 (dd, *J* = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

實例274C

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-4-{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(1.626 mL，4.06 mmol)處理*N*,*N*-二異丙胺(0.628 mL，4.40 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (1.949 g，5.08 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用實例274B (0.59 g，3.39 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(0.388 mL，6.77 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液逐滴處理，升溫至0℃，歷經1分鐘用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(5.08 mL，5.08 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，在旋轉式蒸發器上在最小加熱下濃縮至大約15 mL之總體積且分配於乙酸乙酯(約75 mL)與5%檸檬酸(10 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(約20 mL)萃取水層。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)洗滌合併之乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(0.25 g，16.6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.51 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 4H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 1.74 (bs, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 444 $(M+H)^+$。

實例274D

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-({[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}甲基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例274C (203 mg，0.458 mmol)及三苯基膦(144 mg，0.549 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(521 μL，1.144 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌1小時，用庚烷(約5 mL)稀釋，攪拌5分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用20至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(175 mg，0.411 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.38 (ddt, *J* = 12.5, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.30 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 17.4, 2.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 17.4, 12.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。LC/MS (ESI+) *m/z* 426 $(M+H)^+$。

實例274E

(*S*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-({[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例274D (175 mg，0.411 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (31.1 mg，0.822 mmol)處理，在0℃下攪拌20分鐘，在0℃下儲存隔夜，且分配於乙酸乙酯(50 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(146 mg，0.341 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* =

8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 5H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 13.4, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 307 (100%), 428 $(M+H)^+$ (2%)。

實例274F

(2*R*)-3-{[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]甲氧基}丙烷-1,2-二醇氯化氫

用4 M含HCl之二噁烷(854 μL，3.41 mmol)處理實例274E (146 mg，0.341 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且隨後用N_2流在平緩加熱下濃縮。用甲基第三丁基醚(約2 mL)處理殘餘物且在用刮勺刮削約5分鐘之後油狀物固化。添加庚烷且在2分鐘之後，傾析出溶劑。再次用甲基第三丁基醚(約2 mL)及庚烷(約2 mL)處理固體。傾析溶劑且經平緩N_2流乾燥固體5分鐘，且隨後在真空下在50℃下加熱下乾燥30分鐘，得到標題化合物(105 mg，0.328 mmol，96%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 4.3, 3.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 1.81 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 267 $(M-NH_3)^+$。

實例274G

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例274F (39 mg，0.122 mmol)及三乙胺(51.0 μL，0.366 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (50.6 mg，

0.183 mmol)於CH_2Cl_2 (約1 mL)中之溶液處理且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮混合物。將殘餘物溶解於甲醇(1.5 mL)中，用四氫呋喃(1.5 mL)稀釋，用1 M NaOH (約1 mL)處理，在室溫下攪拌30分鐘且分配於1 M NaOH (5 mL)與甲基第三丁基醚(30 mL)之間。分離各層且用甲基第三丁基醚(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(54 mg，0.103 mmol，85%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J* = 10.5, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 - 3.57 (m, 5H), 2.75 (bd, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 13.0, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (dt, *J* = 12.9, 11.4 Hz, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例275

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例275A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*R*)-4-{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用於製備實例274C之程序提供呈第一溶離異構體之標題化合物(0.23 g，15.3%)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.24 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz,

1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 444 $(M+H)^+$。

實例275B

(*S*)-*N*-[(2*S*,*E*)-2-({[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}甲基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例275A (219 mg，0.494 mmol)及三苯基膦(155 mg，0.592 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(562 μL，1.234 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌1小時，用庚烷(約5 mL)稀釋，攪拌5分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用20至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 6H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.0, 12.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 426 $(M+H)^+$。

實例275C

(*S*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-({[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例275B (175 mg，0.411 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (31.1 mg，0.822 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用更多$NaBH_4$ (31.1 mg，0.822 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時且在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(15

mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15%至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(54 mg，0.126 mmol，30.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 6H), 3.67 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 13.4, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.4, 11.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 307 (100%), 428 $(M+H)^+$ (5%)。

實例275D

(2*R*)-3-{[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]甲氧基}丙烷-1,2-二醇氯化氫

用4 M含HCl之二噁烷(313 μL，1.251 mmol)處理實例275C (53.5 mg，0.125 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且隨後用N_2流在平緩加熱下濃縮。用甲基第三丁基醚(約2 mL)處理殘餘物且在用刮勺刮削約5分鐘之後油狀物固化。添加庚烷且在2分鐘之後，傾析出溶劑。再次用甲基第三丁基醚(約2 mL)及庚烷(約2 mL)處理固體。傾析溶劑且經平緩N_2流乾燥固體5分鐘，且隨後在真空下在50℃下加熱下乾燥30分鐘，得到標題化合物(32 mg，0.100 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (bs, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.60 (p, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 4H), 2.37 (ddd, *J* = 13.0, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 1.81 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H)；

LC/MS (ESI+) *m/z* 267 $(M-NH_3)^+$。

實例275E

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例275D (30 mg，0.094 mmol)及三乙胺(39.2 μL，0.281 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (38.9 mg，0.141 mmol)於CH_2Cl_2 (約1 mL)中之溶液處理，且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮混合物。將殘餘物溶解於甲醇(1.5 mL)中，用四氫呋喃(1.5 mL)稀釋，用1 M NaOH (約1 mL)處理，在室溫下攪拌30分鐘且分配於1 M NaOH (5 mL)與甲基第三丁基醚(30 mL)之間。分離各層且用甲基第三丁基醚(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(46 mg，0.088 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (dtd, *J* = 9.3, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (ddt, *J* = 6.3, 5.3, 3.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 10H), 2.29 (ddd, *J* = 13.0, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 522 $(M-H)^-$。

實例276

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例276A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-4-(苯甲氧基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(2.66 mL，6.66 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(1.035 mL，7.26 mmol)於四氫呋喃(24 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (2.322 g，6.05 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用苯甲氧基乙醛(CAS編號60656-87-3，1 g，6.66 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(0.520 mL，9.08 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液逐滴處理，升溫至0℃，歷經1分鐘用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(7.26 mL，7.26 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用甲基第三丁基醚(約100 mL)稀釋且用10%檸檬酸(20 mL)洗滌。分離各層且用甲基第三丁基醚(25 mL)萃取水溶液。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)洗滌合併之有機層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用20%至100%甲基第三丁基醚/庚烷之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(1 g，2.384 mmol，39.4%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.53 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.44 - 6.40 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.34 (dd, *J* = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例276B

(*S*)-*N*-{(2*R*,*E*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例276A (0.99 g，2.360 mmol)及三苯基膦(0.743 g，2.83 mmol)於甲苯(23 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中

之40 wt%溶液(2.69 mL，5.90 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌1小時，用庚烷(約50 mL)稀釋，攪拌15分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.79 g，1.968 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCL_3$) δ 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 6.58 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 2H), 4.43 (dddd, *J* = 12.6, 5.4, 3.9, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 17.4, 2.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.4, 12.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$。

實例276C

(S)-N-{(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例276B (0.79 g，1.968 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.149 g，3.94 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，濃縮至約10 mL體積且分配於乙酸乙酯(100 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.554 g，1.373 mmol，69.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.26 (m, 6H), 6.50 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 3H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (qd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 13.4, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 13.4, 11.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

實例276D

(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺氯化氫

用4 M含HCl之二噁烷(3.41 mL，13.63 mmol)處理實例276C (0.55 g，1.363 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且隨後在旋轉式蒸發器上在最小加熱下濃縮，得到固體。用甲基第三丁基醚及庚烷處理固體且藉由過濾收集固體且用甲基第三丁基醚與庚烷之混合物洗滌。在真空下在加熱(50℃持續1小時)下乾燥固體，得到標題化合物(425 mg，1.266 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (bs, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.58 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 3H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.86 (q, J = 11.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 283 $(M-NH_3)^+$。

實例276E

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例276D (322 mg，0.959 mmol)及三乙胺(401 μL，2.88 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物至0℃，用實例134F (398 mg，1.438 mmol)於CH_2Cl_2 (約1 mL)中之溶液處理，在室溫下攪拌30分鐘，用37% NH_4OH溶液(約1 mL)處理，攪拌5分鐘且分配於乙酸乙酯(約75 mL)與1 M HCl (約15 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約15 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(425 mg，0.788 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.27 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 4.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.75 (s,

3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 13.2, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 1H)；MS (ESI-) *m/z* 538 $(M-H)^-$。

實例277

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(羥甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在H_2 (氣囊)氛圍下在室溫下攪拌實例276E (400 mg，0.741 mmol)及10% Pd/C (40 mg)於四氫呋喃中之混合物1小時。用N_2更換氛圍。用乙酸乙酯稀釋混合物且經由矽藻土過濾。濃縮殘餘物且在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.22 (dddd, *J* = 11.0, 5.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (bd, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (bd, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 13.1, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 4H)；MS (ESI-) *m/z* 448 $(M-H)^-$。

實例278

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例278A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*R*)-4-(苯甲氧基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用於製備實例276A之程序提供呈第一溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 13.24 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz,

1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.09 (tdd, *J* = 8.8, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。

實例278B

(*S*)-*N*-{(2*S*,*E*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例278A (670 mg，1.597 mmol)及三苯基膦(503 mg，1.916 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(1818 μL，3.99 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌1小時，用庚烷(約30 mL)稀釋，攪拌15分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。LC/MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$。

實例278C

(*S*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例278B (0.55 g，1.370 mmol)於甲醇(14 mL)中之溶液至0℃，用$NaBH_4$ (0.104 g，2.74 mmol)處理，在0℃下攪拌30分鐘，且在室溫下攪拌4天。將混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)之間。分離各層且用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(170 mg，31%產率)。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 3H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),

3.75 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.4, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 13.4, 11.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)。

實例278D

(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺氯化氫

用4 M含HCl之二噁烷(1.053 mL，4.21 mmol)處理實例278C (0.17 g，0.421 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且隨後在旋轉式蒸發器上在最小加熱下濃縮，得到固體。用甲基第三丁基醚及庚烷處理固體且藉由過濾收集固體且用甲基第三丁基醚/庚烷洗滌。在真空下在加熱(50℃持續1小時)下乾燥固體，得到標題化合物(121.3 mg，0.361 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (bs, 3H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.58 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 1.85 (q, J = 11.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 283 $(M\text{-}NH_3)^+$。

實例278E

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例278D (16 mg，0.048 mmol)及三乙胺(19.92 μL，0.143 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物至0℃，用實例134F (19.77 mg，0.071 mmol)於CH_2Cl_2 (約1 mL)中之溶液處理且在室溫下攪拌1小時，用37% NH_4OH溶液(約0.2 mL)處理，攪拌5分鐘且分配於乙酸乙酯(約30 mL)與1 M HCl (約10 mL)之間。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約10 mL)洗滌乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。

殘餘物在矽膠上進行層析，用15至50% (歷經5分鐘)乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(24 mg，0.044 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.28 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.26 (td, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 13.2, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)；MS (ESI-) *m/z* 538 $(M-H)^-$。

實例279

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向實例166 (45 mg，81 μmol)及HATU (38 mg，100 μmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(400 μL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(42 μL，0.24 mmol)，接著二乙醇胺(21 mg，0.20 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(200 μL)中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加3:1水/鹽水(2 mL)且用乙酸乙酯/庚烷萃取混合物。將合併之有機相直接施用在矽膠上以進行層析(用20至50%乙腈/CH_2Cl_2隨後2%甲醇/1:1乙腈/CH_2Cl_2溶離)，得到30 mg淺琥珀色泡沫。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 4.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.26 (m, 7H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 3H)；MS (ESI) m/z 645 $(M+H)^+$。

實例280

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-

3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向實例201 (45 mg，81 μmol)及HATU (38 mg，100 μmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(400 μL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(42 μL，0.24 mmol)，接著二乙醇胺(21 mg，0.20 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(200 μL)中之一半溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加3:1水/鹽水(2 mL)且用乙酸乙酯/庚烷萃取混合物。將合併之有機相直接施用在矽膠上以進行層析(用20至50%乙腈/CH_2Cl_2隨後2%甲醇/1:1乙腈/CH_2Cl_2溶離)，得到29 mg淺琥珀色糖漿。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.64 - 6.62 (m, 1H), 5.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.63 (m, 5H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 3H)；MS (ESI) m/z = 645 $(M+H)^+$。

實例281

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向實例155 (25 mg，45 μmol)及HATU (22 mg，58 μmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(200 μL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(23.5 μL，0.135 mmol)，接著(3*S*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇(7.1 mg，69 μmol)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加3:1水/鹽水(0.8 mL)且用甲基第三丁基醚萃取混合物。用1:1水/鹽水洗滌合併之有機相，用更多甲基第三丁基醚萃取分離之水相，且直接將合併之有機相施用至二氧化矽以進行層析(用50%乙腈/CH_2Cl_2隨後2至5%甲醇/1:1乙腈/CH_2Cl_2溶離)，得到

12 mg白色粉末(41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 - 1.42 (m, 3H), 1.29 - 1.09 (m, 3H)；MS (ESI) m/z = 629 $(M-H)^-$。

實例282

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

向酸實例166 (45 mg，81 μmol)及HATU (38 mg，100 μmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(400 μL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(42 μL，0.24 mmol)，接著(3*S*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇(12.5 mg，120 μmol)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加3:1水/鹽水且用甲基第三丁基醚萃取混合物。用1:1水/鹽水洗滌合併之有機相，用更多甲基第三丁基醚萃取分離之水相，且直接將合併之有機相施用至二氧化矽以進行層析(用50%乙腈/CH_2Cl_2隨後2至5%甲醇/1:1乙腈/CH_2Cl_2溶離)，得到37 mg白色粉末(71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (s, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 3H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 1H)；MS (ESI) m/z = 643 $(M+H)^+$。

實例283

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例283A

1-苯甲基-1*H*-四唑

用原甲酸三乙酯(9.32 mL，56.0 mmol)處理苯甲基胺(4.08 mL，37.3 mmol)於乙酸(13 mL)中之溶液且隨後用疊氮化鈉(3.15 g，48.5 mmol)處理。在80℃下加熱混合物17小時且冷卻。將混合物分配於甲基第三丁基醚(500 mL)與1 M NaOH (250 mL)之間。用鹽水洗滌甲基第三丁基醚層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100% (歷經14分鐘)乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 5.62 (s, 2H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 161 $(M+H)^+$。

實例283B

1-苯甲基-1*H*-四唑-5-甲醛

在N_2下冷卻實例283A (801 mg，5 mmol)及*N,N,N',N'*-四甲基乙二胺(5 mL，33.1 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液至-98℃ (甲醇/液態N_2浴)，歷經5分鐘用2.5 M含正丁基鋰之己烷(2.200 mL，5.5 mmol)逐滴處理，在-98℃下攪拌5分鐘，歷經1分鐘用甲酸乙酯(5 mL，61.4 mmol)處理，在-98℃下攪拌30分鐘，且使其升溫至室溫。用NH_4Cl飽和溶液(30 mL)處理混合物且用乙酸乙酯(250 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用25至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.52 g)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 5.87 (s, 2H)。

實例283C

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)亞丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(1218 μL，3.05 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(473 μL，3.32 mmol)於四氫呋喃(11 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (1062 mg，2.77 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用實例283B (521 mg，2.77 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(238 μL，4.15 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液逐滴處理，升溫至0℃，歷經1分鐘用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(3322 μL，3.32 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用甲基第三丁基醚(約100 mL)稀釋且用10%檸檬酸(20 mL)洗滌。分離各層且用甲基第三丁基醚(25 mL)萃取水層。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)洗滌合併之有機層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至100%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到呈第二溶離異構體之標題化合物(0.51 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.01 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 5.68 - 5.61 (m, 2H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 458 $(M+H)^+$。

實例283D

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例283C (0.51 g，1.115 mmol)及三苯基膦(0.351 g，1.338 mmol)於約1:1甲苯:CH_2Cl_2 (12 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二

乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(1.269 mL，2.79 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用庚烷(約15 mL)稀釋，攪拌15分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用0至50%乙酸乙酯/[9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]之梯度溶離，得到標題化合物。LC/MS (ESI+) *m/z* 440 $(M+H)^+$。

實例283E

(*S*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0℃下立即用$NaBH_4$ (39.6 mg，1.047 mmol)處理實例283D (200 mg，0.455 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，在0℃下攪拌90分鐘且分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 6.57 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 14.7, 6.7, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H). LC/MS (ESI+) *m/z* 442 $(M+H)^+$。

實例283F

(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-胺氯化氫

在0℃下立即用4 M含HCl之二噁烷(113 μL，0.453 mmol)處理實例283E (20 mg，0.045 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且濃縮。用甲基第三丁基醚(5 mL)及庚烷(5 mL)處理殘餘物。攪拌混合物5分鐘且傾析出溶劑。在真空下在加熱(55℃) 15分鐘下乾

燥含有半固體之燒瓶，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (bs, 3H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 3H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 321 $(M-NH_3)^+$。

實例283G

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例283F (0.017 g，0.045 mmol)及三乙胺(0.013 mL，0.090 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (0.019 g，0.068 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌30分鐘。用37% NH_4OH溶液(5滴)處理混合物且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50至100% [9:1 CH_2Cl_2:乙酸乙酯]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.38 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 1H), 5.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.79 (ddd, J = 14.8, 7.6, 4.6 Hz, 2H), 2.30 (dt, J = 14.9, 4.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 2H)；MS (ESI+) m/z 578 $(M+H)^+$；MS (ESI-) m/z 576 $(M-H)^-$。

實例284

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例284A

2-(2,2-二乙氧基乙基)噠嗪-3(2*H*)-酮

在50℃下加熱3(2*H*)-噠嗪酮(0.5 g，5.20 mmol)、溴乙醛二乙醇縮乙醛(1.025 g，5.20 mmol)及K_2CO_3 (0.719 g，5.20 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物直至反應完成。冷卻混合物且分配於甲基第三丁基醚與水之間。用水洗滌甲基第三丁基醚層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(0.28 g，1.319 mmol，25.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.52 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

實例284B

(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)乙醛

用6 M HCl (3 mL)處理實例284A (260 mg，1.225 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌隔夜。將混合物濃縮成油狀物，且在真空下在55℃下乾燥30分鐘。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (30 mL)中，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(159 mg，1.151 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H)。

實例284C

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*R*)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(6-側氧基噠嗪-

1(6*H*)-基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N_2下在-78℃下用2.5 M含正丁基鋰之己烷(507 μL，1.266 mmol)處理*N,N*-二異丙胺(197 μL，1.381 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，升溫至0℃，在0℃下攪拌15分鐘，冷卻至-78℃，用實例190B (442 mg，1.151 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用實例284B (159 mg，1.151 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理，在-78℃下攪拌45分鐘，用乙酸(99 μL，1.727 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液逐滴處理，升溫至0℃，歷經1分鐘用1 M含氟化四丁基銨之四氫呋喃(1381 μL，1.381 mmol)處理，在0℃下攪拌1小時，用甲基第三丁基醚(約100 mL)稀釋且用10%檸檬酸(20 mL)洗滌。分離各層且用甲基第三丁基醚(25 mL)萃取水層。用$NaHCO_3$飽和水溶液(約25 mL)洗滌合併之有機層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用0至50%乙酸乙酯/甲基第三丁基醚之梯度溶離，隨後進一步用0至100% [3:1乙酸乙酯:乙醇]/甲基第三丁基醚之梯度溶離，得到呈第一溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.08 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 408 $(M+H)^+$。

實例284D

(*S*)-*N*-{(2*S*,*E*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例284C (80 mg，0.196 mmol)及三苯基膦(61.8 mg，0.236 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯

中之40 wt%溶液(224 μL，0.491 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用庚烷(約5 mL)稀釋，攪拌15分鐘且過濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至100% [10%乙醇/乙酸乙酯]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(22 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.83 (dddd, *J* = 10.8, 7.5, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 2.87 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 390 $(M+H)^+$。

實例284E

(*S*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0℃下立即用$NaBH_4$ (4.92 mg，0.130 mmol)處理實例284D (22 mg，0.056 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50至100% [10%乙醇/乙酸乙酯]/庚烷之梯度溶離，隨後用[25%乙醇/乙酸乙酯]溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 13.4, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.4, 10.5 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H)。

實例284F

2-{[(2*S*,4*S*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]甲基}噠嗪-3(2*H*)-酮氯化氫

在室溫下立即用4 M含HCl之二噁烷(268 μL，1.073 mmol)處理實例284E (42 mg，0.107 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘，且濃縮。用甲基第三丁基醚(5 mL)及庚烷(5 mL)處理殘餘物。攪拌混合物5分鐘且藉由過濾收集固體。在真空下在加熱(55℃)15分鐘下乾燥固體，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (bs, 3H), 7.98 (dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 3H), 4.27 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 1.78 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 271 $(M\text{-}NH_3)^+$。

實例284G

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例284F (0.036 g，0.11 mmol)及三乙胺(0.031 mL，0.220 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (0.046 g，0.165 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌15分鐘。冷卻混合物至0℃，用37% NH_4OH溶液(5滴)處理且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用50-100%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

6.63 (s, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 4H)；MS (ESI-) *m/z* 526 $(M-H)^-$。

實例285

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

實例285A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-羥基-1-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)亞丁基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

用於製備實例284C之程序提供呈第二溶離異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.51 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 13.6, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 408 $(M+H)^+$。

實例285B

(*S*)-*N*-{(2*R*,*E*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-2,3-二氫-4*H*-1-苯并哌喃-4-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

冷卻實例285A (25 mg，0.061 mmol)及三苯基膦(19.31 mg，0.074 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液至0℃，用偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之40 wt%溶液(69.9 μL，0.153 mmol))逐滴處理，在0℃下攪拌10分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，用庚烷(約50 mL)稀釋，攪拌15分鐘且過

濾以移除固體。在矽膠上層析濾液，用15至100% [10%乙醇/乙酸乙酯]/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(21 mg，0.054 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 13.5, 8.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 17.3, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 17.3, 12.2 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)；LC/MS (ESI+) *m/z* 390 $(M+H)^+$。

實例285C

(*S*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噻嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0℃下立即用$NaBH_4$ (4.92 mg，0.130 mmol)處理實例285B (22 mg，0.056 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，在0℃下攪拌2小時且分配於乙酸乙酯(30 mL)與$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮，得到標題化合物(22.8 mg，0.058 mmol，103%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 13.3, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 1.85 (dt, *J* = 13.3, 11.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。

實例285D

2-{[(2*R*,4*R*)-4-胺基-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]甲基}噻嗪-3(2*H*)-酮氯化氫

用4 M含HCl之二噁烷(146 μL，0.582 mmol)處理實例285C (22.8 mg，0.058 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌30分鐘且濃

縮。用甲基第三丁基醚(5 mL)及庚烷(5 mL)處理殘餘物。攪拌混合物5分鐘且藉由過濾收集固體。在真空下在加熱(55℃) 15分鐘下乾燥固體，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (bs, 3H), 7.98 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 3H), 4.27 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.78 (q, J = 11.5 Hz, 1H)；LC/MS (ESI+) m/z 271 $(M\text{-}NH_3)^+$。

實例285E

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

在N_2下冷卻實例285D (0.017 mL，0.120 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液至0℃，用實例134F (0.025 g，0.090 mmol)於CH_2Cl_2 (約0.5 mL)中之溶液處理，在0℃下攪拌25分鐘且隨後在室溫下攪拌25分鐘。用37% NH_4OH溶液(5滴)處理混合物且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用1 M HCl (5 mL)洗滌，用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且濃縮。殘餘物在矽膠上進行層析，用15至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離，得到標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 13.1, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (dt, J = 13.1, 11.2 Hz, 1H)；MS (ESI-)

m/z 526 $(M-H)^-$。

實例286

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺

將來自實例3B之產物(296.4 mg，1.148 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。添加乙二醯氯(500 μL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(50 μL)，其引起反應混合物鼓泡。在環境溫度下攪拌反應物1小時。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且濃縮兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷(4 mL)及吡啶(2 mL)中。添加實例136E之產物(323.6 mg，0.682 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物21小時。濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(5%乙酸乙酯/二氯甲烷，R_f = 0.44)純化殘餘物，得到標題化合物(326.6 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 10H), 7.15 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 14.7, 8.9 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.59 - 3.37 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 715 $(M+H)^+$。

實例287

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯

在氮氣下，用-70℃浴冷卻實例148B之產物(283 mg，0.45 mmol)於無水四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液且歷經7分鐘用1 M含雙(三甲基矽烷基)胺基鉀之四氫呋喃(990 μL，0.99 mmol)逐滴處理。自浴移除乾冰且歷經80分鐘使浴升溫至-20℃。其保持在接近此溫度持續20分鐘，

隨後冷卻回-50℃。緩慢添加多聚甲醛(54 mg，1.8 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之懸浮液同時浴保持在-45℃或低於-45℃。在添加之後，使浴升溫至0℃，其中其保持20分鐘，隨後用NH_4Cl飽和水溶液(500 μL)淬滅反應物。在幾分鐘之後，移除浴且亦添加濃NH_4OH水溶液(500 μL)且澈底混合。移除水相且用乙酸乙酯萃取兩次，且用1:1濃NH_4OH水溶液/1 M Na_2CO_3水溶液(600 μL)洗滌合併之有機相兩次，各洗液又用更多乙酸乙酯反萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，乾燥(Na_2SO_4)且直接置放在二氧化矽上以進行層析(用0至5%濃NH_4OH水溶液/乙腈溶離)。濃縮合併之溶離份，用稀鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮成156 mg白色泡沫(52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.96-6.91 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 7H?), 1.31-1.04 (m, 8H)；MS (ESI) m/z = 657 $(M+H)^+$。

實例288

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-1-(羥甲基)環己烷-1-甲酸

實例288A

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-1-(羥甲基)環己烷-1-甲酸乙酯

在氮氣下用-40℃浴冷卻來自實例148B之產物(63 mg，100 μmol)於無水四氫呋喃(700 μL)中之溶液。逐滴添加1 M含雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之四氫呋喃(240 μL，0.24 mmol)且接近-40℃攪拌反應混合物

30分鐘。添加多聚甲醛(9 mg，0.3 mmol)於四氫呋喃(200 μL)中之懸浮液且接近-35℃攪拌混合物另外30分鐘，隨後歷經兩小時使其升溫至15℃。用NH_4Cl飽和水溶液(100 μL)及濃NH_4OH水溶液(200 μL)淬滅反應物。分離水相且用乙酸乙酯萃取且用1:1濃NH_4OH水溶液/鹽水洗滌合併之有機相。再次用乙酸乙酯萃取分離之水相且乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，過濾，且濃縮。殘餘物在二氧化矽上進行層析(用1:9乙酸乙酯/CH_2Cl_2隨後1%乙酸/1:9乙酸乙酯/CH_2Cl_2溶離)，得到17 mg澄清膠狀物(25%)。MS (ESI) m/z = 656 $(M-H)^-$。

實例288B

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-1-(羥甲基)環己烷-1-甲酸

將實例288A之產物(17 mg，26 μmol)溶解於二噁烷(250 μL)中，用2 M NaOH水溶液(150 μL)處理，在75℃下加熱四小時，且隨後在室溫下攪拌三週。用3 M檸檬酸水溶液(80 μL)淬滅反應混合物且用甲基第三丁基醚萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，溶於二氯甲烷中，過濾，且再濃縮成16 mg琥珀色糖漿(98%)。^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.20 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 3H), 5.69-5.64 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.85-1.12 (m, 11H)；MS (ESI) m/z = 628 $(M-H)^-$。

實例289

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

將實例287之產物(115 mg，0.17 mmol)溶解於二噁烷(1.5 mL)中，用2 M NaOH水溶液(1.0 mL)處理且在75℃下加熱多於四小時，在室溫下攪拌三週且隨後再次在75℃下加熱41小時。用3 M檸檬酸水溶液(250 μL)淬滅反應混合物且經由矽藻土在徹底乙酸乙酯沖洗下過濾。分離濾液之水相且用乙酸乙酯萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，過濾，濃縮且通過Alltech ExtractClean C18管柱(用20至100%甲醇/H_2O溶離)得到71 mg灰白色粉末(64%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.74-1.49 (m, 7H?), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.2-1.11 (m, 1H)；MS (ESI) m/z = 627 $(M-H)^-$。

實例290

反-4-[(2*R*,4*R*)-6-溴-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.13 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 11.4, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.65 - 1.38 (m, 5H), 1.30 - 1.10 (m, 3H)。LC/MS (ESI-) *m/z* 624.1 $(M-H)^-$。

實例291

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-4-碘-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.88 (td, *J* = 6.1, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 - 1.39 (m, 4H), 1.26 (dtd, *J* = 30.1, 12.8, 3.3 Hz, 2H)；LC/MS (ESI-) *m/z* 670.1 $(M-H)^-$。

實例292

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.33 (tt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)；MS(ESI-) *m/z* 544 $(M-1)^-$。

實例293

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 6.77 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.7 hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (tt, *J* = 12.3, 3.7

Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)；MS(ESI-) *m/z* 544 $(M-1)^-$。

測定生物活性

細胞分析

細胞表面表現-辣根過氧化酶(CSE-HRP)分析：

在人類肺衍生之上皮細胞株(CFBE41o-)中開發用於在用測試化合物矯正之後量測F508delCFTR細胞表面表現之細胞分析(Veit G等人, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202)。此藉由在第四外面環中表現F508delCFTR突變以及辣根過氧化酶(HRP)且接著使用來自此等細胞CFBE41o-F508delCFTR-HRP之發光讀數量測HRP活性來實現，該等細胞與測試矯正劑化合物一起培育隔夜。簡言之，對於此主要分析，CFBE41o-F508delCFTR-HRP細胞以4,000個細胞/孔與0.5 μg/mL多西環素(doxycycline)一起塗鋪在384孔板(Greiner Bio-one；目錄781080)中以誘發F508delCFTR-HRP表現且在37℃、5% CO_2下進一步培育72小時。接著測試化合物以所需濃度添加且在33℃下進一步培育18-24小時。測試之最高濃度為20 μM，使用3倍稀釋，8點濃度反應曲線。操作三個複製板以測定一個EC_{50}。所有板均含有陰性對照(二甲亞碸，DMSO)及陽性對照(3 μM 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡烯-2-基]苯甲酸)以及陽性對照之板上濃度反應。培育後，板用杜貝克磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline，DPBS)洗滌5次，接著添加HRP受質魯米諾(luminol) (50 μL)，且使用EnVision®多標記板讀取器(Perkin Elmer；產品編號2104-0010)上之發光讀數量測HRP活性。使用Accelrys® Assay Explorer v3.3分析來自實驗之原始計數。

大於0.5之Z'用作該等板通過品質控制標準。

Z'定義為：

1 - [3×$SD_{陽性對照}$+ 3×$SD_{陰性對照}$/絕對值(平均值$_{陽性對照}$ - 平均值$_{陰性對照}$)]

其中「SD」為標準差。

在測試化合物8種測試濃度每一者下量測的活性%使用下式相對於板上陽性對照校正：

活性% = [(測試化合物反應- DMSO反應)/(陽性對照反應- DMSO反應)]×100

在任何測試濃度下測試化合物所實現之最大活性%以及使用以下通用S形曲線，用可變希爾斜率方程式(描述為Accelrys® Assay Explorer v3.3軟體中模型42)計算的EC_{50}呈現在表1中：

y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d

通用S形曲線具有濃度、反應、頂部、底部、EC_{50}及希爾斜率。

此模型描述具有可調節基線之S形曲線a。方程式可用於擬合曲線，其中反應相對於獨立變數「x」遞增或遞減。

「x」為測試藥物之濃度。

「y」為反應。

「a」為最大反應，且「d」為最小反應

「c」為曲線拐點(EC_{50})。亦即「y」為x=c時下漸近線與上漸近線之間的一半。

「b」為斜度因子或希爾係數。當反應隨著劑量增加而增加時b符號為正，且當反應隨著劑量增加而減少時b符號為負(抑制)。

表1. CSE-HRP資料

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
1	2.05	100
2	0.30	159
3	> 20	3
4	> 20	12
5	3.21	137
6	0.29	157

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
7	3.77	124
8	1.47	126
9	1.03	135
10	0.41	121
11	0.51	166
12	> 20	14
13	8.81	72
14	0.38	187
15	0.15	143
16	0.06	150
17	8.77	31
18	5.75	91
19	0.08	130
20	0.03	150
21	1.26	162
22	0.64	156
23	0.18	127
24	1.18	70
25	1.16	82
26	0.98	85
27	0.81	82
28	1.42	112
29	1.07	155
30	0.98	122
31	> 20	7
32	0.88	144
33	1.18	131
34	0.48	109
35	0.94	76
36	1.24	79
37	0.73	83
38	4.56	22
39	1.26	106
40	0.21	132
41	> 20	3
42	1.06	61
43	2.51	93
44	0.93	114
45	0.92	111
46	0.43	142
47	0.12	120
48	2.77	27
49	0.21	116
50	1.67	75
51	0.93	153
52	0.96	77
53	> 20	1
54	6.45	151
55	6.62	159

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
56	0.88	107
57	1.77	99
58	0.42	104
59	2.75	50
60	0.63	152
61	> 20	8
62	> 20	12
63	8.64	41
64	7.29	46
65	> 20	1
66	4.11	160
67	8.39	70
68	4.47	44
69	1.39	183
70	1.30	116
71	1.23	128
72	9.20	28
73	2.65	117
74	0.70	105
75	1.73	94
76	0.72	111
77	6.63	116
78	0.57	95
79	1.18	151
80	4.75	147
81	1.40	200
82	3.16	116
83	0.24	172
84	7.51	46
85	6.69	90
86	2.84	112
87	1.86	100
88	0.73	113
89	0.01	112
90	0.62	127
91	0.21	116
92	1.72	98
93	1.53	89
94	> 20	8
95	0.59	167
96	1.31	139
97	0.48	148
98	1.14	143
99	0.23	71
100	0.45	85
101	0.87	116
102	8.29	61
103	1.72	170
104	> 20	16

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
105	> 20	5
106	14.14	18
107	3.04	136
108	1.99	89
109	0.58	89
110	3.02	120
111	0.54	91
112	0.99	131
113	1.11	83
114	0.75	98
115	1.00	147
116	1.10	136
117	1.39	147
118	1.22	123
119	1.18	136
120	1.44	253
121	11.07	23
122	1.94	173
123	1.53	189
124	0.74	124
125	1.39	136
126	0.62	140
127	0.46	140
128	4.96	172
129	2.26	129
130	0.39	105
131	1.31	173
132	0.33	138
133	0.30	132
134	0.48	109
135	2.56	58
136	0.91	99
137	2.06	72
138	7.65	23
139	0.02	158
140	1.30	49
141	0.96	39
142	2.50	180
143	0.49	129
89E	0.018	116
144	1.330	157
145	0.003	118
146	0.335	153
147	2.240	79
148	0.041	145
149	2.200	44
150	0.026	145
151	0.012	132
152	0.806	102

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
153	0.304	135
154	0.915	103
155	0.092	137
156	0.090	142
157	0.168	117
158	3.670	111
159	1.020	82
160	0.044	136
161	5.090	101
162	0.712	120
163	0.810	75
164	0.106	122
165	2.640	85
166	0.030	129
167	0.053	135
168	0.161	127
169	1.26	107
170	1.26	65
171	0.66	92
172	0.95	210
173	0.09	132
174	0.12	118
175	0.22	139
176	0.27	118
177	0.09	127
178	0.29	158
179	0.28	108
180	0.02	124
181	0.03	129
182	1.68	195
183	2.22	60
184	>20	12
185	3.35	31
186	0.67	189
187	2.54	129
188	>20	20
189	2.03	186
190	0.09	115
191	0.07	123
192	0.09	126
193	0.18	118
194	0.06	143
195	0.34	101
196	0.40	105
197	0.04	130
198	1.07	106
199	0.21	149
200	0.07	132
201	1.61	71

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
202	>20	8
203	0.66	125
204	0.31	134
205	>20	18
206	1.95	84
207	0.35	69
208	0.01	103
209	0.03	122
210	0.03	147
211	0.03	124
212	0.03	119
213	0.08	117
214	0.06	114
215	0.03	113
216	0.03	130
217	0.12	104
218	0.01	116
219	0.03	105
220	0.01	112
221	0.08	125
222	0.02	116
223	0.07	157
224	0.31	199
225	4.02	54
226	>20	18
227	0.07	113
228	0.09	108
229	0.11	118
230	0.06	115
231	0.25	103
232	0.26	117
233	0.05	112
234	0.04	112
235	0.05	114
236	0.07	131
237	0.05	121
238	0.08	113
239	0.04	111
240	0.06	132
241	0.04	110
242	0.04	116
243	0.07	112
244	0.03	114
245	0.05	107
246	0.08	125
247	1.18	181
248	0.09	116
249	0.10	110
250	0.02	135

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
251	0.03	128
252	0.09	110
253	0.06	150
254	0.08	136
255	0.09	158
256	0.06	168
257	0.07	170
258	0.11	174
259	0.08	163
260	0.13	174
261	0.06	157
262	0.09	184
263	0.07	167
264	0.06	186
265	0.08	173
266	0.11	160
267	0.09	166
268	0.12	186
269	0.05	192
270	0.18	229
271	0.06	172
272	0.26	108
273	0.12	92
274	0.85	99
275	>20	7
276	0.70	117
277	0.66	110
278	1.54	86
279	0.56	119
280	>20	10
281	0.47	154
282	1.86	135
283	1.76	95
284	3.96	40
285	1.13	54
286	0.21	120
287	0.64	199
288	0.29	138
289	0.64	140
290	0.53	189
291	0.67	117
292	7.54	99
293	1.63	115

人類支氣管上皮細胞傳導分析上經上皮箝位電路：

使用初級人類支氣管上皮細胞(hBE)之基於細胞之分析用作測試新穎F508delCFTR矯正劑對具有F508del/F508del CFTR突變之初級

hBE細胞之活性的次級分析。該分析使用TECC-24 (經上皮箝位電路，24孔)儀器，其藉由量測由極化上皮細胞產生之相等短路電流(I*eq*)量測突變通道之功能性。儀器藉由以開路格式量測經上皮電位差(V*t*)及經上皮電阻(R*t*)工作，且I*eq*藉由使用歐姆定律(I*eq* = V*t*/R*t*)計算。分析以24孔格式操作且所有24孔同時量測，得到此分析之更高通量。

來自F508del/F508delCFTR患者之初級人類支氣管上皮(hBE)細胞自1× 10^6擴增至250 × 10^6個細胞(Neuberger T, Burton B, Clark H及VanGoor F; *Cystic Fibrosis*, Methods in Mole Biol 741; Amaral MD及Kunzelmann K編, 2011)。出於此目的，自具有同種接合突變之CF患者分離之細胞接種至用3T3條件培養基塗佈之24孔Corning (目錄號3378)過濾器板上，且使用Ultroser® G補充之分化培養基在空氣-液體界面生長35天。在實驗前72小時，使用含3 mM二硫蘇糖醇(DTT)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)移除頂部表面黏液。在實驗前24小時，使用PBS再次洗滌頂部表面。細胞與所需劑量反應之矯正劑化合物一起在37℃、5% CO_2下培育18-24小時。矯正劑化合物僅僅在上皮細胞之底外側添加。

在量測矯正劑對TECC之活性當天，細胞轉換至不含碳酸氫鹽及血清之F-12 Coon's培養基中且在不含CO_2之培育箱中平衡90分鐘。在量測時，過濾器之頂部側面及底外側浸泡F-12 Coon改良培養基(具有20 mM 4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)，pH 7.4 (使用1 M參(羥甲基)胺基甲烷(Tris))，且在36.5℃下進行量測。使用24通道經上皮電流鉗位(TECC-24)量測經上皮電壓(V*t*)及經上皮電阻(R*t*)。量測對連續添加苯米爾(benzamil) (頂部6 μM添加；抑制上皮ENaC通道)、弗斯可林(頂部及底外側10 μM添加；活化CFTR通道)、對照增效劑(*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-

甲醯胺；頂部及底外側1 μM添加；增強CFTR通道)及布美他尼(底外側20 μM添加；抑制Na:2Cl:K共輸送體(抑制CFTR通道驅動之Cl-分泌的間接量度)的電流反應。

所有板均含有陰性對照(二甲亞碸，DMSO)，其與對照增效劑(*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5*H*-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺)一起，設定零反應；及陽性對照(3 μM 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吃烯-2-基]苯甲酸)，與對照增效劑一起，設定100%反應，以量測突變CFTR通道之校正。最大活性%相對於陽性對照值報導。

在測試化合物6種測試濃度每一者下量測的活性%使用下式相對於板上陽性對照校正：

活性% = [(測試化合物反應- DMSO反應)/(陽性對照反應- DMSO反應)]×100

使用四參數可變斜率之以下log(促效劑)對反應用於計算EC_{50}(Prism *v* 5軟體中4 PL)：

F(x) = D + (A-D) / (1+(x/C)^B)

其中：

「x」為測試藥物之濃度。

「F(x)」為反應。

「A」為最大反應，且「D」為最小反應

「C」為曲線拐點(EC_{50})。亦即「F(x)」為x=C時下漸近線與上漸近線之間的一半。

「B」為斜度因子或希爾係數。當反應隨著劑量增加而增加時B符號為正，且當反應隨著劑量增加而減少時B符號為負(抑制)。

測試矯正劑化合物之最大活性%及EC_{50}值呈現在表2中。

表2. hBE-TECC資料

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
2	0.242	99
6	0.199	103
20	0.011	98
21	0.468	94
37	0.564	70
44	0.246	83
46	0.22	105
47	0.032	100
130	0.067	72
134	0.197	79
135	2.7	62
136	0.745	48
137	2.58	67
144	0.55	78
145	0.000831	91
146	0.16	89
149	0.83	24
150	0.010	94
151	0.0076	93
155	0.020	102
160	0.005	85
162	0.020	86
166	0.011	84
167	0.087	112
168	0.043	101
171	0.352	45
172	0.098	50
174	0.015	94
175	0.043	107
177	0.013	99
178	0.066	108
179	0.147	70
192	0.006	103
197	0.006	105
206	1.028	79
213	0.041	82
214	0.016	88
220	0.010	94
243	0.021	87
248	0.032	105
250	0.001	95
251	0.005	86
252	0.032	106
256	0.010	106
260	0.069	129
261	0.021	104
263	0.004	118

實例	EC_{50} (μM)	最大活性% (%)
281	0.117	134
282	0.282	100

在指定測試濃度下測試化合物實現之最大活性%呈現在表3中。

表3

實例	測試濃度(μM)	最大活性% (%)
11	1	91
25	10	61
27	3	54
30	10	47
32	3	51
35	3	80
36	10	77
39	3	47
83	10	100
89	1	84
90	1	65
95	1	50

應瞭解以上實施方式及隨附實例僅僅為說明性且不應視為限制本發明之範疇，本發明之範疇僅僅由隨附申請專利範圍及其等效物界定。對所描述之實施例之各種改變及修改對於熟習此項技術者顯而易見。包括(但不限於)與化學結構、取代基、衍生物、中間物、合成、調配物或方法相關之改變及修改的此類改變及修改或本發明之用途的此類改變及修改之任何組合可在不背離其精神及範疇下進行。

【符號說明】

無

201713636

發明摘要

※ 申請案號：105122693

※ 申請日：105.7.15

※IPC 分類：C07D 317/40、405/12、407/12 (2006.01)
493/04、519/00 (2006.01)
A61K 31/357、31/397、31/433、31/443 (2006.01)
31/4439、31/4709、31/501 (2006.01)
31/5377 (2006.01)

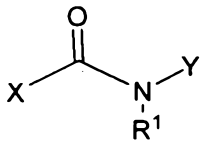
【發明名稱】

經取代之三環化合物及其使用方法

SUBSTITUTED TRICYCLICS AND METHOD OF USE

【中文】

本發明提供式(I)化合物

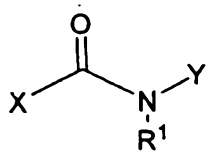


(I)

其中X、Y及R^1具有本說明書中所定義之任一者之值，及其醫藥學上可接受之鹽，其等可用作為經CFTR介導及調節之疾病及病狀的治療中之藥劑，該等疾病及病狀包括囊腫性纖維化、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、胰臟功能不全、慢性阻塞性肺病及慢性阻塞性呼吸道疾病。本發明亦提供包括一或多種式(I)化合物之醫藥組合物。

【英文】

The present invention provides for compounds of formula (I)



(I)

wherein X, Y, and R^1 have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions mediated and modulated by CFTR, including cystic fibrosis, Sjögren's syndrome, pancreatic insufficiency, chronic obstructive lung disease, and chronic obstructive airway disease. Also provided are pharmaceutical compositions comprised of one or more compounds of formula (I).

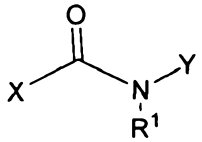
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

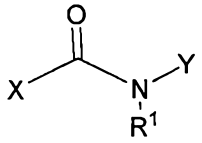
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

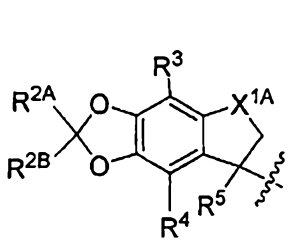


(I)

其中

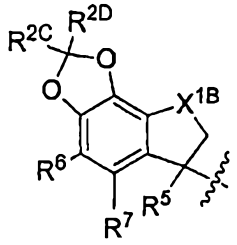
R^1為H或C_1-C_3烷基；

X為式(a)或式(b)



(a)

或



(b)

其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}各獨立地為氫或鹵素；

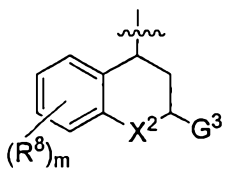
R^3、R^4、R^6及R^7各獨立地為氫、C_1-C_3烷基或鹵素；

R^5在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基或C_1-C_3鹵烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

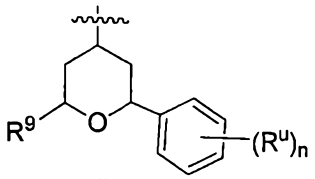
X^{1B}為O或CH_2；

Y為-G^1，或Y為式(c)、(d)、(e)、(f)或(g)；



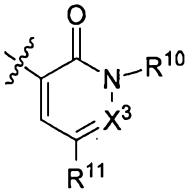
(c)

、



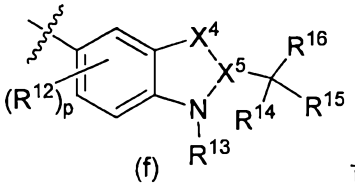
(d)

、



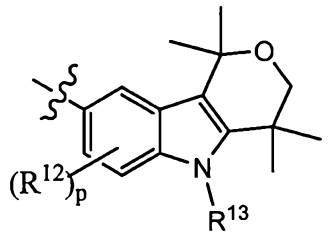
(e)

、



(f)

或



(g)

其中

G^1為苯基或單環雜芳基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代；其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、G^2、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、-C(O)-G^A、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B；其中

R^A在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^B在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1或2個-OH取代的C_1-C_6烷基；

G^A為C_3-C_6環烷基或4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^2為苯基、雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

X^3為N或CH；

X^4-X^5為N=C、C(R^{4x})=C或C(R^{4x})$_2$-C(R^{5x})，其中R^{4x}及R^{5x}在每次出現時各獨立地為氫、鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

R^8基團為苯并環上視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

m為0、1、2、3或4；

G^3為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^g、-(C_1-C_3伸烷基)-G^B、苯基、環烷基、4至6員單環雜環或單環雜芳基；其中該苯基、該環烷基、該4至6員單環雜環及該單環雜芳基各視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；

G^B為苯基、環烷基、4至6員單環雜環或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；

R^9為C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基或苯基；其中該C_3-C_6環烷基及該苯基各視情況經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

n為0、1、2或3；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：鹵素、OH、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基；或R^{10}為苯基、C_3-C_6環烷基或單環雜芳基，其中該苯基、C_3-C_6環烷基及單環雜芳基各視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代；

R^{11}為鹵素、C_1-C_3烷基或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基、4至6員單環雜環、單環雜芳基或苯基；各G^4視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代；

R^{12}為苯并環之視情況存在之取代基，且各獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

p為0、1、2或3；

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}、-O-苯甲基、-$N(R^{13a})_2$、-$N(R^{13a})S(O)_2R^{13b}$及-

$N(R^{13a})C(O)R^{13b}$，其中R^{13a}在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基，且R^{13b}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基，或

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基或含有一個選自由氧及氮組成之群的雜原子的4至6員單環雜環；其中該C_3-C_6環烷基及該4至6員單環雜環各視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{16}為-OH或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、$-OR^j$、-O-苯甲基、$-OC(O)R^k$、$-OC(O)N(R^j)_2$、$-SR^j$、$-S(O)_2R^j$、$-S(O)_2N(R^j)_2$、$-C(O)R^j$、$-C(O)OR^j$、$-C(O)N(R^j)_2$、$-C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)_2$、$-N(R^j)C(O)R^k$、$-N(R^j)S(O)_2R^k$、$-N(R^j)C(O)O(R^k)$及$-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^q為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、$-OR^x$、$-OC(O)R^y$、$-OC(O)N(R^x)_2$、$-SR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、$-C(O)R^x$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、$-C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)_2$、$-N(R^x)C(O)R^y$、$-N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)C(O)O(R^y)$、$-N(R^x)C(O)N(R^x)_2$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、$-OR^x$、$-OC(O)R^y$、$-OC(O)N(R^x)_2$、$-SR^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)_2N(R^x)_2$、$-C(O)R^x$、$-C(O)OR^x$、$-C(O)N(R^x)_2$、$-C(O)N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)_2$、$-N(R^x)C(O)R^y$、$-N(R^x)S(O)_2R^y$、$-N(R^x)C(O)O(R^y)$、$-N(R^x)C(O)N(R^x)_2$及G^{2A}；

R^x在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷

基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

R^y在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、G^{2A}、C_1-C_6鹵烷基或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2A}；

G^{2A}在每次出現時獨立地為苯基或C_3-C_6環烷基；其中之每一者視情況經1、2或3個R^z基團取代；

R^s在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、-OR^j、-OR^h、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-C(O)O(苯甲基)、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^m)(R^n)$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、G^{3A}、-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、-OR^j、-O-苯甲基、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$及G^{3A}；

G^{3A}在每次出現時獨立地為苯基或4至6員單環雜環；各G^{3A}視情況經1、2、3或4個R^c基團取代；

R^g為氫或苯甲基，或R^g為經1或2個-OR^j取代之C_2-C_6烷基；

R^h為苯甲基或R^h為經1或2個-OR^j取代之C_2-C_6烷基；

R^m為G^{3B}或經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-OR^j、-$S(O)_2R^j$、-$C(O)N(R^j)_2$及G^{3B}；

R^n為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯甲基或-(C_2-C_6伸烷基)-OR^j；或

R^m及R^n連同其所連接之氮原子形成4-7員單環雜環，其中該4-7員單環雜環視情況經1、2、3或4個獨立選擇的R^c基團取

代；

G^{3B}在每次出現時獨立地為苯基、4-7員單環雜環或3-10員環烷基，其中之每一者視情況經1、2、3或4個獨立選擇的R^c基團取代；

R^c、R^u、R^v、R^w及R^z在每次出現時各獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、NO_2、-OR^j、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$、-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$或視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基：-CN、NO_2、-OR^j、-$OC(O)R^k$、-$OC(O)N(R^j)_2$、-SR^j、-$S(O)_2R^j$、-$S(O)_2N(R^j)_2$、-$C(O)R^j$、-$C(O)OR^j$、-$C(O)N(R^j)_2$、-$C(O)N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)_2$、-$N(R^j)C(O)R^k$、-$N(R^j)S(O)_2R^k$、-$N(R^j)C(O)O(R^k)$及-$N(R^j)C(O)N(R^j)_2$；

R^j在每次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；及

R^k在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為鹵素。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為鹵素；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；及

R^5為C_1-C_3烷基。

4. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為-G^1；及

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；

其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B。

5. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；及

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為式(d)；

R^9為C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基；及

各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j。

7. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為式(e)；

R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代；及

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基。

8. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為式(f)；

p為0或1；及

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

9. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為-G^1；及

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中各R^p獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、G^2、-C(O)NR^AR^B或-NR^AR^B。

10. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

Y為-G^1；

R^5為甲基；及

G^1為苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或1,3,4-噻二唑基；各G^1經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基。

11. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^2為苯基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基、六氫環戊[c]吡咯-3a(1*H*)-基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、咪唑基或噻吩基，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；及

R^q為-CN、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OR^x、-$S(O)_2R^x$、-$S(O)_2N(R^x)_2$、-C(O)OR^x、-C(O)$N(R^x)_2$、-C(O)$N(R^x)S(O)_2R^y$、G^{2A}或視情況經1或2個獨立地選自由-OR^x及G^{2A}組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

12. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；

G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；及

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；其中一個R^q基團為-C(O)OR^x或-OR^x，且1或2個視情況存在之R^q基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

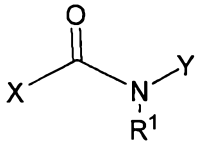
13. 如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^{1A}為O；

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^q基團取代；其中一個R^q基團為-C(O)OR^x，且1或2個視情況存在之R^q基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基，及

R^x為氫或C_1-C_6烷基。

14. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

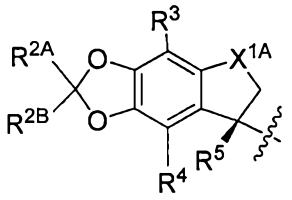


(I)

其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為-G^1；其中G^1為苯基或吡啶基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^p基團取代，其中一個R^p基團為G^2，且1或2個視情況存在之R^p基團獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

G^2為苯基、吡咯啶基或噻吩基，其中之每一者經一個-C(O)OR^x取代；及

R^x為氫或C_1-C_6烷基。

15. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；及

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代。

16. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代；及

各R^s獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$或-SO_2R^j。

17. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代，其中一個R^s基團為-$C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

18. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-$C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

19. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；及

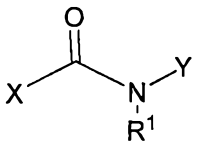
X^{1A}為O。

20. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；及

X^{1A}為CH_2。

21. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

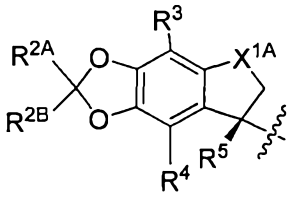


(I)

其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

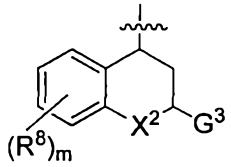
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(c)；



(c)

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

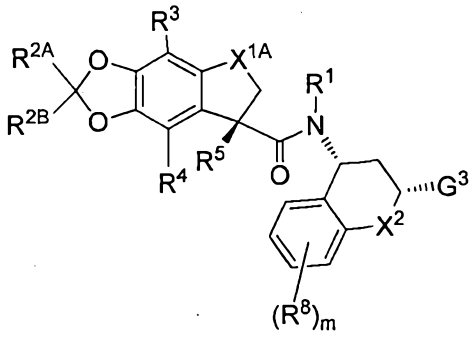
m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

22. 一種式(I-a-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-a-i)

其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為苯基或單環雜芳基；其中之每一者經一個R^s基團取代，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

23. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^5為甲基；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；及

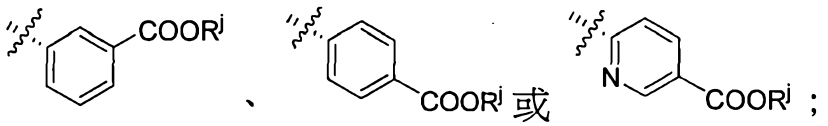
G^3為苯基或吡啶基；其中之每一者經一個R^s基團取代；及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

24. 如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^2為O；及

G^3為



其中各R^j獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

25. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(d)；

n為1、2或3；

R^9為C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基；及

各R^u獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-C(O)OR^j或-OR^j。

26. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(e)；

R^{10}為經1、2或3個獨立地選自由OH及2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基；或R^{10}為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^v基團取代之苯基；及

R^{11}為鹵素或G^4，其中G^4為C_3-C_6環烷基或苯基；其中之每一者視情況經1、2或3個獨立選擇的R^w基團取代。

27. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；及

R^{13}為氫或經1、2或3個獨立地選自由2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基、-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_1-C_6烷基。

28. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{13}為經1、2或3個獨立地選自由-OR^{13a}及-O-苯甲基組成之群的取代基取代之C_2-C_6烷基；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

29. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(f)；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；及

R^{16}為視情況經一個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。

30. 如請求項29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；

p為0或1；及

R^{12}為鹵素。

31. 如請求項29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成C_3-C_6環烷基，或含有一個氧原子之4至6員單環雜環；其中之每一者視情況經取代；

p為0或1；及

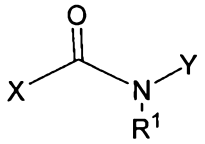
R^{12}為鹵素。

32. 如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^4-X^5為-C(R^{4x})=C；其中R^{4x}為氫；及

R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成未經取代之環丙基、未經取代之環丁基或未經取代之氧雜環丁烷基。

33. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

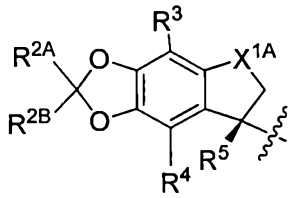


(I)

其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

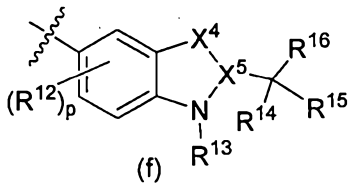
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O；

Y為式(f)；



(f)

其中

X^4-X^5為N=C、C(R^{4x})=C或C(R^{4x})$_2$-C(R^{5x})；其中R^{4x}及R^{5x}為氫；

p為0或1；

R^{12}為鹵素；

R^{14}及R^{15}各獨立地為C_1-C_3烷基；或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成環丙基、環丁基或氧雜環丁烷基；其中之每一者視情況經1或2個獨立地選自由以下各者組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷基、鹵素、C_1-C_3鹵烷基、-OH、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^{13}為經1、2或3個-OR^{13a}取代之C_2-C_6烷基；

R^{13a}為氫；及

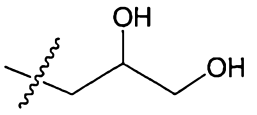
R^{16}為CH_3或-CH_2OH。

34. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{13}為經2個-OH基團取代之正丙基。

35. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

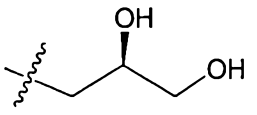
R^{13}為



。

36. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{13}為



。

37. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0、1或2；及

G^3為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基。

38. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；及

G^3為視情況經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基。

39. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^{2C}及R^{2D}為氫或R^{2C}及R^{2D}為F；

R^1、R^3、R^4、R^6及R^7為氫；

R^5為甲基；

Y為式(c)；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基；及

各R^s獨立地為C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-OR^j、-$C(O)OR^j$或-SO_2R^j。

40. 如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^3為經1、2或3個獨立選擇的R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，其中一個R^s基團為-$C(O)OR^j$，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

41. 如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

42. 如請求項41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；及

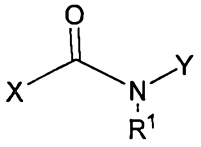
X^{1A}為O。

43. 如請求項41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X為式(a)；及

X^{1A}為CH_2。

44. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

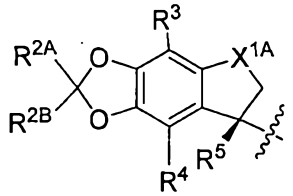


(I)

其中

R^1為H；

X為式(a-i)



(a-i)

其中

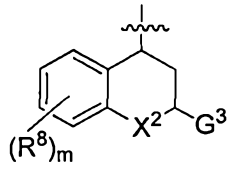
R^{2A}及R^{2B}為F；

R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

Y為式(c)；



(c)

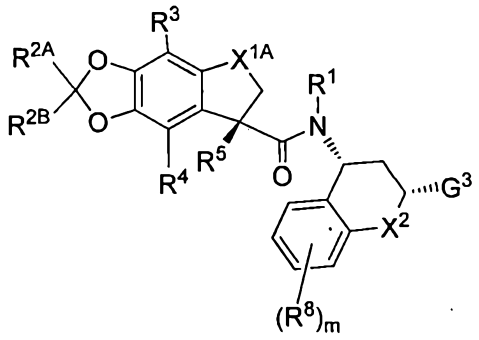
X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；及

G^3為經1、2或3個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，其中一個R^s基團為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基；且視情況存在之R^s基團獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素或C_1-C_3鹵烷基。

45. 一種式(I-a-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-a-i)

其中

R^{2A}及R^{2B}為F；

R^1、R^3及R^4為氫；

R^5為C_1-C_3烷基；

X^{1A}為O或CH_2；

X^2為O或N(R^{2x})，其中R^{2x}為氫；

m為0或1；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為經一個R^s基團取代之C_3-C_6環烷基，及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

46. 如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^{1A}為O；

R^5為甲基；

R^8為苯并環上視情況存在之取代基，且為C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷氧基；

G^3為環丙基或環己基；其中之每一者經一個R^s基團取代；及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

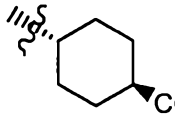
47. 如請求項46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^2為O；

G^3為經一個R^s基團取代之環己基；及

R^s為-C(O)OR^j，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

48. 如請求項47之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G^3為  ，其中R^j為氫或C_1-C_6烷基。

49. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下各者組成之群：

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸第三丁酯；

3-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸；

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯；

3-(6-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁酯；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸甲酯；

(3*R*)-1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-甲酸；

(3*R*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸甲酯；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基}苯甲酸甲酯；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基}苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基}苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

N-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸甲酯；

3-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸；

4-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸；

4-[3-環丙基-5-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-

基]苯甲酸；

4-[3-環丙基-5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯及4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸甲酯；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸及4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

2'-甲基-5'-[(6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-3-甲酸；

2'-甲基-5'-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

2'-甲基-5'-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

4-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-6-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-e][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-6-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

3-{3-環丙基-5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基}苯甲酸甲酯；

(7*S*)-*N*-(2-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*S*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸及4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-甲基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-6-苯基氧雜環己烷-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[(6*R*)-6-甲基-7,8-二氫-2*H*,6*H*-茚并[4,5-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸；

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-{6-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-3-甲基吡啶-2-基}苯甲酸；

3-{(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸甲酯；

4-{5-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3,4-噻二唑-2-基}苯甲酸；

N-([1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-(6-苯基吡啶-2-基)-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

5'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-3-甲酸；

1-{4-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]苯基}氮雜環丁烷-3-甲酸；

1-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-4-(三氟甲基)苯基}-5-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸；

N-[4-(4-氰基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸甲酯；

6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯；

2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸；

3'-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二

氧雜環戊烯-7-羰基)胺基][1,1'-聯苯]-4-甲酸；

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸甲酯；

1-{6-[(2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

N-[6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-{6-[3-(二甲基胺甲醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{5-甲基-6-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[6-(3-氰基苯基)-5-甲基吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯

并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[2-(羥甲基)嗎啉-4-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*S*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

(3*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*R*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲

基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(6-{[(2*S*)-2,3-二羥丙基]胺基}吡啶-2-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)吡咯啶-3-甲酸；

3-(3-氯-6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)苯甲酸；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸；

4-[5-溴-3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{5-溴-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[3-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-2-側氧基-5-苯基吡啶-1(2*H*)-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-2-側氧基-5-苯基-1,2-二氫吡啶-3-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[6-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(5-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡嗪-2-基)脯胺酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸；

(7*R*)-*N*-(2-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-{3-側氧基-6-苯基-2-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-三羥基丁基]-2,3-二氫噠嗪-4-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-2-羥乙基}-3-側氧基-6-苯基-2,3-二氫噠嗪-4-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

2,2-二氟-7-甲基-*N*-{6-[5-(2-甲基丙基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基]吡啶-2-基}-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(氯甲基)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[(3*R*)-3-(甲磺醯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-

基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(3*R*,4*S*)-1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-苯基吡咯啶-3-甲酸甲酯；

(7*R*)-*N*-[6-(3-苯甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4,4-二甲基吡咯啶-3-甲酸；

1-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基吡咯啶-3-甲酸；

2-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)六氫環戊并[c]吡咯-3a(1*H*)-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-甲基苯甲酸；

(7*R*)-*N*-[5-(3R,4R)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-

甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺及(7*R*)-*N*-[5-(3S,4S)-二羥基吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸；

4-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-3-氟苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(環丙基胺磺醯基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-2-氟苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{6-[3-(1,2-二羥乙基)苯基]-5-甲基吡啶-2-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

5-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3-甲基吡啶-2-基)噻吩-3-甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-氟苯甲酸；

3-(6-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-第三丁基-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-第三丁基-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-第三丁基-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[1-(羥甲基)環丙基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

(7*R*)-*N*-[(2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-(6-{4-[(甲磺醯基)胺甲醯基]苯基}-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-2-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-

3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二

氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

順-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

順-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯；

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸乙酯；

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*R*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-[4-(羥甲基)氧雜環己烷-4-基]-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{6-氟-2-[1-(羥甲基)環丁基]-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-二羥乙基)吡嗪-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-溴吡啶-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(羥甲基)吡啶-2-基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{1-[(2*S*)-3-氰基-2-羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙醯基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧

基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯；

{4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸第三丁酯；

{4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-基}乙酸；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-二羥丙基]哌啶-4-基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-乙烯基吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*S*)-1,2-二羥乙基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-氯吡嗪-2-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸丙-2-酯；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-氯噠嗪-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

{反-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯；

{反-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-

3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己基}胺基甲酸第三丁酯；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*S*,4*R*)-7-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-(1*H*-四唑-5-基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*S*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-[1-(苯甲氧基)-2-甲基丙-2-基]-6-氟-1*H*-吲哚-5-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{5-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(5-{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}-7-氟-1,1,4,4-四甲基-1,3,4,5-四氫哌喃并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基苯基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-丙基吡啶-3-甲醯胺；

N-苯甲基-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-苯基乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4-羥基哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-(1,1-二側氧基-1λ~6~-噻烷-4-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-(2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-2-基]-*N*-[2-羥基-1-(2-甲氧基苯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌嗪-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯；

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(1-{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

N-(4-胺基-4-側氧基丁基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

N-(4-胺基-4-側氧基丁-2-基)-6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[2-(甲磺醯基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-側氧基哌啶-4-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[5-(4-胺磺醯基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-乙基-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N,N*-雙(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[2-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-羥基-3-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡啶-2-

基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2,3-二羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-[(反-3-羥基環丁基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-*N*-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基}哌啶-4-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-

6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]吡啶-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]吡嗪-2-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{6-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-二羥基丙氧基]噠嗪-3-基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[乙基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*R*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯

胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2,3-二羥丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基苯基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥乙基)(丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[苯甲基(2-羥乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4-羥基哌啶-1-羰基)環己基]-

7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(2-羥基-1-苯基乙基)胺甲醯基]環己基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[反-4-(嗎啉-4-羰基)環己基]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[6-(苯甲氧基)噠嗪-3-基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]甲基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(羥甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(苯甲氧基)甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[雙(2-羥乙基)胺甲醯基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{反-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環己基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-

6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]環丙基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-苯甲基-1*H*-四唑-5-基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基]-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-2,2-二氟-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-2-[(6-側氧基噠嗪-1(6*H*)-基)甲基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-4-基}-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(苯甲氧基)-2-羥丙基]-2-{1-[(苯甲氧基)甲基]環丙基}-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-甲醯胺；

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]-1-(羥甲基)環己烷-1-甲酸；

1-(胺基甲基)-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-6-溴-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-4-碘-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；及

4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*S*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸。

50. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑的組合。

51. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項50之醫藥組合物，其用於藥物。

52. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項50之醫藥組合物，其用於治療囊腫性纖維化。

53. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造治療囊腫性纖維化之藥物。

54. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一種增效劑及一或多種其他矯正劑。

55. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造治療囊腫性纖維化之藥物，其中該藥物用於與一種增效劑及一或多種其他矯正劑組合使用。

56. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，及一或多種其他治療劑。

57. 如請求項56之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由CFTR調節劑及CFTR擴增劑組成之群。

58. 如請求項56之醫藥組合物，其中該等其他治療劑為CFTR調節劑。

59. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造治療囊腫性纖維化之藥物，其中該藥物用於與一或多種其他治療劑組合使用。

60. 如請求項59之用途，其中該等其他治療劑係選自由CFTR調節劑及CFTR擴增劑組成之群。

61. 如請求項59之用途，其中該等其他治療劑為CFTR調節劑。