I731899

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I731899 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：105138486　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl.：　*C07D307/93 (2006.01)*　*C07D333/78 (2006.01)*
C07D491/048(2006.01)　*C07D491/153(2006.01)*
C07D491/16 (2006.01)　*C07D491/20 (2006.01)*
C07D498/14 (2006.01)　*C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/4706(2006.01)　*A61K31/4709(2006.01)*
A61K31/5377(2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/11/25　美國　62/259,828
2016/05/10　美國　62/334,149

(71)申請人：美商伊凡克特治療公司 (美國) EFFECTOR THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：恩斯特　賈斯汀 ERNST, JUSTIN T. (US)；瑞區　席格弗里德 REICH, SIEGFRIED H. (US)；斯潘格勒　保羅 SPRENGELER, PAUL A. (US)；珍　欽 TRAN, CHINH (US)；帕卡得　嘉瑞克 PACKARD, GARRICK KENNETH (US)；向　新 XIANG, ALAN XIN (US)；尼爾斯基　克里斯蒂安 NILEWSKI, CHRISTIAN (DE)；米歇爾斯　西奧多 MICHELS, THEODORE (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

Bruce I, et al. "Synthesis of the carbocyclic analogue of (+/-)-rocaglamide" Tetrahedron Letters 1999;40(22):4279-4282

Min Li-Weber, "Molecular mechanisms and anti-cancer aspects of the medicinal phytochemicals rocaglamides (=flavaglines)" International Journal of Cancer 2015;137(8):1791-1799. doi: 10.1002/ijc.29013. Epub 2014 Jun 11.

審查人員：楊婷雅

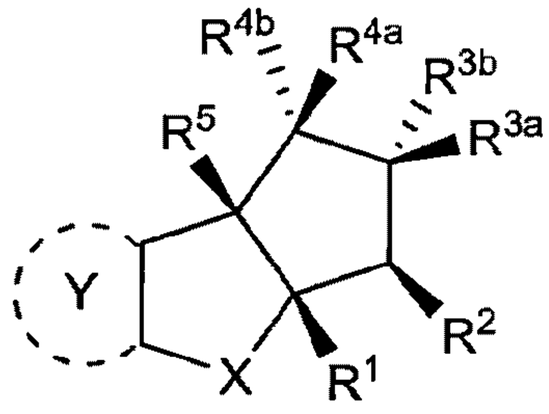
申請專利範圍項數：17 項　圖式數：0　共 830 頁

(54)名稱

EIF4A-抑制化合物及其相關方法

(57)摘要

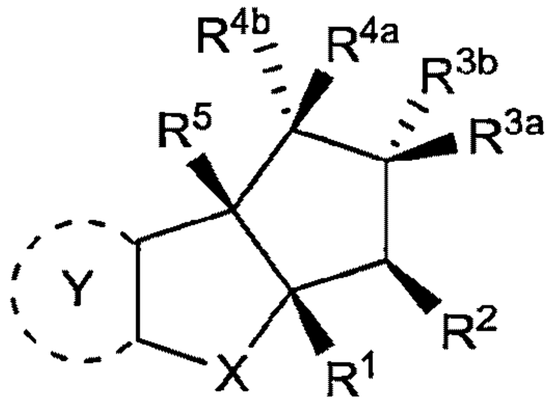
本發明係提供式 I 化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽之合成、醫藥上可接受調配物及用途。



(I)

就式 I 化合物，X、Y、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b} 和 R^5 係如說明書中所定義。本發明之式 I 化合物為 eIF4A 之抑制劑且可用於許多治療應用，包括(但不限於)治療發炎和各種癌症。

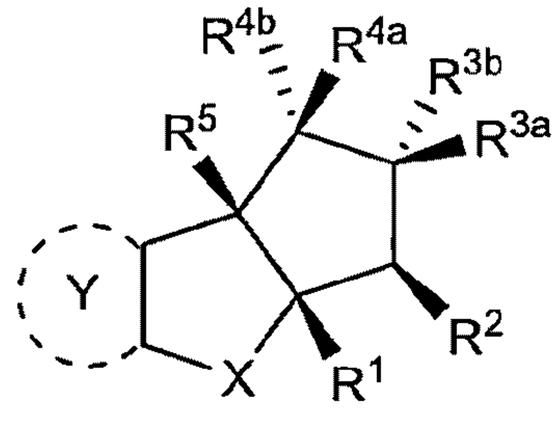
The present invention provides synthesis, pharmaceutically acceptable formulations and uses of compounds in accordance with Formula I, or a stereoisomer, tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.



(I)

For Formula I compounds X, Y, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} and R^5 are as defined in the specification. The inventive Formula I compounds are inhibitors of eIF4A and find utility in any number of therapeutic applications, including but not limited to treatment of inflammation and various cancers.

特徵化學式：



I

公告本

I731899

專利申請案第 105138486 號
ROC Patent Appln. No. 105138486
修正之中文說明書替換頁－附件(五)
Amended Spec. Page in Chinese－Encl.(V)
(民國 110 年 1 月 8 日送呈)
(Submitted on January 8, 2021)

發明摘要

※ 申請案號：105138486

※ 申請日：105年11月23日

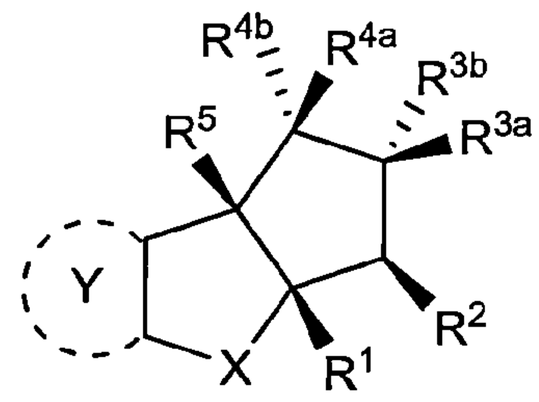
【發明名稱】(中文/英文)

EIF4A-抑制化合物及其相關方法

EIF4A-INHIBITING COMPOUNDS AND METHODS RELATED THERETO

【中文】

本發明係提供式 I 化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽之合成、醫藥上可接受調配物及用途。

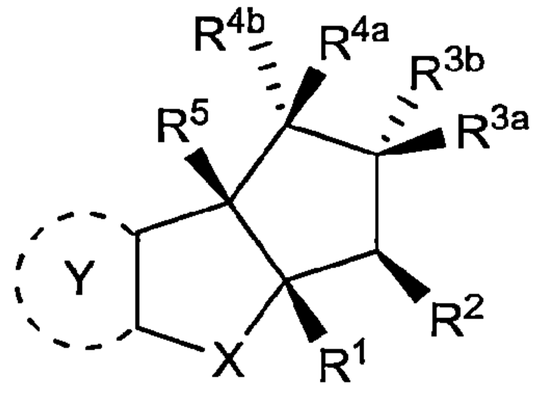


(I)

就式 I 化合物，X、Y、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b} 和 R^5 係如說明書中所定義。本發明之式 I 化合物為 eIF4A 之抑制劑且可用於許多治療應用，包括(但不限於)治療發炎和各種癌症。

【英文】

The present invention provides synthesis, pharmaceutically acceptable formulations and uses of compounds in accordance with Formula I, or a stereoisomer, tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.



(I)

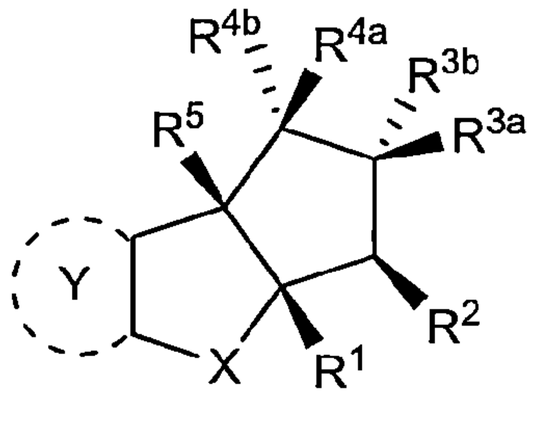
For Formula I compounds X, Y, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} and R^5 are as defined in the specification. The inventive Formula I compounds are inhibitors of eIF4A and find utility in any number of therapeutic applications, including but not limited to treatment of inflammation and various cancers.

【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

110年1月8日修正

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

EIF4A-抑制化合物及其相關方法

EIF4A-INHIBITING COMPOUNDS AND METHODS RELATED THERETO

【技術領域】

【0001】 本發明一般係關於具有作為真核起始因子 4A(eIF4A)，例如 eIF4AI 和 eIF4AII 之抑制劑活性的化合物，以及有關利用本發明化合物作為治療 eIF4A 依賴疾病，包括治療癌症之治療劑的組合物和方法。

【先前技術】

【0002】 轉譯為其中一 mRNA 之序列導向特定蛋白之合成的程序。大多數細胞 mRNA 的轉譯，及特別是含有高結構 5'-UTR 或 IRES 元件，係依賴功能性 eIF4F(真核起始因子 4F)複合物的形成，其係由 eIF4A、eIF4E 和 eIF4G 所組成。A. Marintchev et al., *Cell*, 2009; 136, 447-460。這些 eIF4 蛋白係涉及轉譯的起始階段並幫助催化 mRNA 招募至 40S 核糖體亞單位，形成 48S 起始複合物。eIF4F 經由 eIF4E 辨識 mRNA 之 5'-端的帽結構，經由 eIF4A 的螺旋酶活性展開 5'-UTR 區之二級結構，並經由 eIF4G 和 eIF3 間的相互作用與 43S 複合物結合。A. Parsyan et al., Nature Reviews, *Molecular Cell Biology*, 2011; 12, 235-245。

【0003】 轉譯起始因子 eIF4A 為 ATP-依賴的螺旋酶之「DEAD box」家族成員，其係作為 RNA 依賴的 ATP 酶和 ATP-依賴的 RNA 螺旋酶，幫助 mRNA 與核糖體結合作為 eIF4F 複合物的部份。eIF4A 係由二個經由短的連接子相連接的不同區所組成，二者皆為功能所需。eIF4A 的酵素活性係藉由與 eIF4G 形成一穩定的複合物所激發。單獨或作為 eIF4F 複合物部分之 eIF4A 的螺旋酶活性係經由與 eIF4B 的過渡性相互作用而增加。eIF4A 係以游離的形式($eIF4A_f$)存在及為 eIF4F ($eIF4A_c$)之亞單位，且被認為是在起始期間經由 eIF4F 複合物循環。當以 eIF4F 複合物結合時，$eIF4A_c$ 作為 RNA 螺旋酶之效率比單獨時大~20-倍，其導致了 $eIF4A_c$ 為轉譯起始之功能性螺

旋酶的提議。eIF4F 之螺旋酶活性(經由 eIF4A$_c$)被認為展開了 mRNA 之 5'UTR 中的局部二級結構，而增進帽-依賴的核糖體招募。參見，例如 U. Harms et al., *Nucleic Acids Research*, 2014; 1-12; A. Andreou et al., *RNA Biology*, 2013; 10, 19-32。

【0004】 有三種 eIF4A 家族成員：eIF4AI、eIF4AII 和 eIF4AIII。eIF4AI 和 eIF4AII 在胺基酸程級上顯示 90–95%相似性，且係涉及轉譯並為生長和發育所必須。除了其在轉譯開始中的角色外，同功型 eIF4AII 亦牽涉 microRNA 媒介的 mRNA 靜默。eIF4AIII 與其他二種同功型為 65%相似性且係涉及無義媒介的降解。全部三種 eIF4A 同功型皆為 DEAD-box 推定的 RNA 螺旋酶蛋白家族之成員，其特徵為七個高保守胺基酸序列模組係牽涉 RNA 重塑。這些蛋白實際上涉及各方面的細胞 RNA 代謝，包括核糖體生物合成、剪接、轉譯和 mRNA 降解。

【0005】 eIF4A 選擇性調節 mRNA 亞群的轉譯。此選擇性為 mRNA 之 5'-UTR 內所發現的結構元件和序列辨識模組之結果。轉譯抑制亦可受到腫瘤抑制劑計畫性細胞死亡 4 (PDCD4)之調節。PDCD4 為一種結合和隔離 eIF4A 之轉譯負調節劑。PDCD4 與 eIF4A 之結合引發了構形改變，其阻止了 eIF4G 與 eIF4A 結合，抑制轉譯啟動。C. Suzuki et al., *PNAS*, 2008; 105, 3274-3279。

【0006】 轉譯調節為一重要性漸增的領域，因為其牽涉一範圍內的疾病。轉譯起始為速率限制的且係依賴真核起始因子。改變其活性之 eIF4A 或因子(亦即 eIF4E、eIF4B 和 PDCD4)表現的改變，已在許多癌症中觀察到。eIF4E 為一既定的致癌基因，其係調節帶有長的或結構性 5'-UTR 之致癌基因 mRNA 的轉譯。eIF4A、eIF4E 和 eIF4B 的過度表現係與疾病適應症中預後不良有關，其包括淋巴瘤、肺癌、大腸癌、肝癌、卵巢癌和乳癌。PDCD4 的表現降低係與數種癌症類型之發展和惡化有關，其包括肺癌、大腸癌和肝癌。高量的 PDCD4 係與特定乳癌類型中良好的結果有關。參見 M. Bhat, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014; 14 261-278; A Modelska et al., *Cell Death and Disease*, 2015; 6, e1603。

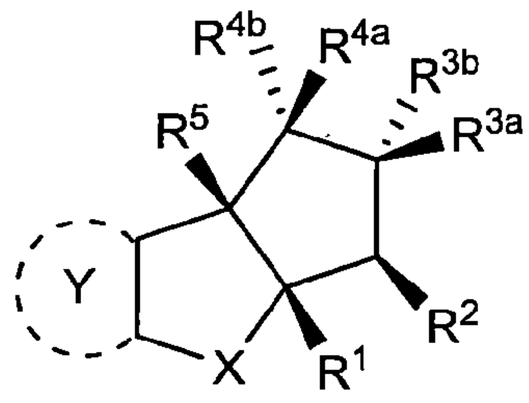
【0007】 因此，當在此領域取得進展時，在本項技術中對於具體上抑

制eFI4A活性之化合物，特別是有關eIF4A在癌症路徑調節上的角色，以及相關的組成物和方法仍有明顯需求。本發明滿足此需求並提供進一步的相關利益。

【發明內容】

【0008】 本發明係關於抑制或調節eIF4A活性之化合物，以及此等化合物之立體異構物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。本發明亦關於含有此等化合物之醫藥組成物以及用於治療從eIF4A抑制可得利的症狀，例如癌症之方法。

【0009】 在一實施例中，本發明係關於式I之化合物



I，

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中：

X為CR^6R^7、O、S、NH、$N(C_1\text{-}C_8)$烷基、C(O)、$C{=}CR^6R^7$、$N(CO)R^8$、S(O)或$S(O)_2$；

Y為5-員雜芳基或6-員芳基或雜芳基；

R^1和R^2獨立地為芳基、雜環基、雜芳基或環烷基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}獨立地為H、鹵素、CN、$C_1\text{-}C_8$(烷基)、$(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、$C_2\text{-}C_8$(烯基)、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、OR^9、NHR^9、NR^9R^9、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]OR^9$、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NHR^9$、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(O)R^8$、$C(O)NHR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NHR^9$、$C(O)[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、CO_2R^9、$C(S)NHR^9$、$C(S)NR^9R^9$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、$NH(CO)R^8$、$NR^9(CO)R^8$、$NH(CO)NHR^9$、$NH(CO)NR^9R^9$、$NR^9(CO)NHR^9$、$NR^9(CO)NR^9R^9$、$P(O)(OH)(OR^9)$、$P(O)(OR^9)(OR^9)$、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R^{3a}和R^{3b}，及R^{4a}和R^{4b}獨立地組合形成側氧基或烯基，或環烷基或雜環基環；或

R^{3a}和R^{4a}，R^{3b}和R^{4b}或R^{4a}和R^{5}係與其相連的碳原子共同形成一環烷基或雜環基環；或

R^{2}和R^{3a}係與其相連的碳原子共同形成雙環系；

R^{5}為 H、鹵素、OH、CN、N_3、SR^9、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、$NHC(O)(C_1\text{-}C_8)$烷基或雜芳基；

R^{6}和R^{7}獨立地為H、CN、鹵素、OR^9、SR^9、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$NH(R^9)$或NR^9R^9；

R^{8}為H、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、環烷基、O(環烷基)、雜環基、O(雜環基)、芳基、O(芳基)、雜芳基或O(雜芳基)；

R^{9}為H、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、環烷基、雜環基、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基] 雜環基、芳基、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基] 芳基或雜芳基；

其中二個R^{9}係與其連接NR^9R^9、$[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)[(C_1\text{-}C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(S)NR^9R^9$、$SO_2NR^9R^9$、$NH(CO)NR^9R^9$或$NR^9(CO)NR^9R^9$的氮原子共同，視需要形成一雜環基環；

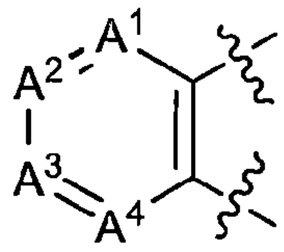
其中任何烷基、烯基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基視需要係經1、2或3個選自下列之基團取代：OH、CN、SH、SO_2NH_2、$SO_2(C_1\text{-}C_4)$烷基、$SO_2NH(C_1\text{-}C_4)$烷基、鹵素、NH_2、$NH(C_1\text{-}C_4)$烷基、$N[(C_1\text{-}C_4)$烷基$]_2$、$C(O)NH_2$、COOH、COOMe、乙醯基、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$烷基、$O(C_1\text{-}C_8)$鹵烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、鹵烷基、硫烷基、氰基伸甲基、烷基胺基、$NH_2\text{-}C(O)$-伸烷基 、$NH(Me)\text{-}C(O)$-伸烷基、$CH_2\text{-}C(O)$-低碳烷基、C(O)-低碳烷基、烷基羰基胺基、$CH_2\text{-}[CH(OH)]_m\text{-}(CH_2)_p\text{-}OH$、$CH_2\text{-}[CH(OH)]_m\text{-}(CH_2)_p\text{-}NH_2$或$CH_2$-芳基-烷氧基；

或其中任何烷基、環烷基或雜環基係視需要經側氧取代；

「m」和「p」為1、2、3、4、5或6；及

其中當Y為6-員芳基時，則X不為O。

【0010】 在一實施例中，6-員芳基或雜芳基為



其中

A^1為N或CR^{10}；

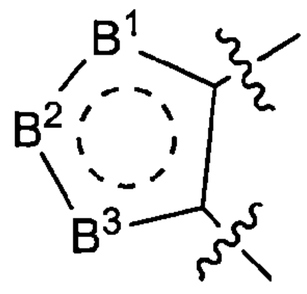
A^2為N或CR^{11}；

A^3為N或CR^{12}；

A^4為N或CR^{13}；及

R^{10}、R^{11}、R^{12}和R^{13}獨立地為H、鹵素、C_1-C_8(烷基)、(C_1-C_8)鹵烷基、C(O)O(C_1-C_8)烷基、C(O)(C_1-C_8)烷基、SO_2(C_1-C_8)烷基、C_2-C_8(烯基)、(C_2-C_8)炔基、OR^9、NHR^9、NR^9R^9、CN、[(C_1-C_8)伸烷基]OR^9、[(C_1-C_8)伸烷基]NHR^9、[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9、C(O)R^8、C(O)NHR^9、C(O)NR^9R^9、C(O)[(C_1-C_8)伸烷基]NHR^9、C(O)[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9、CO_2R^9、C(S)NHR^9、C(S)NR^9R^9、SR^9、S(O)R^9、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、NH(CO)R^8、NR^9(CO)R^8、NH(CO)NHR^9、NH(CO)NR^9R^9、NR^9(CO)NHR^9、NR^9(CO)NR^9R^9、P(O)(OH)(OR^9)、P(O)(OR^9) (OR^9)、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。

【0011】 在一實施例中，5-員雜芳基為



其中任二個B^1、B^2和B^3為CR^{14}和N而其餘的B環原子為N(R^{15})或S，其中R^{14}為H、CN、鹵素、OR^9、SR^9、(C_1-C_8)烷基、C(O)O(C_1-C_8)烷基、C(O)(C_1-C_8)烷基、SO_2(C_1-C_8)烷基、$SO_2NR^9R^9$、C(O)NR^9R^9、NR^9R^9或NR^9C(O)R^8，及R^{15}為H或(C_1-C_8)烷基。

【0012】 本發明亦提供包括(i)一治療上有效量之至少一種式I化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽；(ii)與醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合之醫藥組成物。

【0013】 本發明亦提供用於至少一過度表現 eIF4A 之細胞中削弱或抑制 eIF4A 活性之方法，其係包括將至少一細胞與請求項 1 之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽接觸。

【0014】 根據本發明方法，至少一細胞為大腸癌細胞；胃癌細胞、甲狀腺癌細胞、肺癌細胞、白血病細胞、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、髮細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤細胞、非霍奇金氏淋巴瘤細胞、勃氏(Burkitt's)淋巴瘤細胞、胰臟癌細胞、黑色素瘤細胞、多發性黑色素瘤細胞、腦癌細胞、CNS 癌細胞、腎臟癌細胞、前列腺癌細胞、卵巢癌細胞或乳癌細胞。

【0015】 根據另外的實施例，本發明係於一有此需要的哺乳動物中提供治療 eIF4A 依賴的症狀，其包括投予該哺乳動物(i)一治療上有效量之至少一種如請求項 1 之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽，或(ii)依據本發明之醫藥組成物。

【0016】 依據本發明之化合物和醫藥上可接受調配物可用於治療 eIF4A 依賴的症狀，例如大腸癌、大腸直腸癌、胃癌、甲狀腺癌、肺癌、白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、髮細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、勃氏淋巴瘤、胰臟癌細胞、黑色素瘤、多發性黑色素瘤、腦癌、CNS 癌、腎臟癌、前列腺癌、卵巢癌或乳癌。

【0017】 上述實施例及本發明其他方面已明顯詳細說明於下。各種參照已陳述於文中，其係更詳細地描述特定的背景資料、製程、化合物及/或組成物，且其各自特此係以全文引用的方式併入。

【實施方式】

【0018】 在下列說明中，係描述某些特定的詳情以便提供本發明各種實施例之全盤了解。然而，熟習技術者應了解，本發明可在無這些詳情下施行。除非內文中需要，否則在整個本說明書和申請專利範圍中，「包括」一詞及其各種變化，係以開放、包容性意義來解釋(亦即「包括但不限於」)。

【0019】 整個說明書中有關「一實施例」係指與此實施例相關聯描述之特定的內容、結構或特徵係包括在至少一個本發明之實施例中。因此，在整個說明書之不同地方中詞語「在一實施例中」的出現並非全部一定係

指相同的實施例。再者，此特定的內容、結構或特徵可以任何適合的方式組合於一或多個實施例組合中。

定義

【0020】 如文中所用，及除非表明為相反，否則下列術語和語詞係具有下述之意義。

【0021】 「胺基」係指-NH_2取代基。

【0022】 「胺基羰基」係指–$C(O)NH_2$取代基。

【0023】 「羧基」係指–CO_2H取代基。

【0024】 「羰基」係指–C(O)–、–(CO)–或–C(=O)–基團。所有的標記在說明書中可交換使用。

【0025】 「氰基」係指–C≡N取代基。

【0026】 「氰基伸烷基」係指-(伸烷基)C≡N取代基。

【0027】 「乙醯基」係指–$C(O)CH_3$取代基。

【0028】 「羥基」係指-OH取代基。

【0029】 「羥基伸烷基」係指-(伸烷基)OH取代基。

【0030】 「側氧」係指=O取代基。

【0031】 「硫基」係指–SH取代基。

【0032】 「烷基」係指單獨由碳和氫原子所組成之飽和、直鏈或支鏈烴鏈基，其具有1至12個碳原子(C_1-C_{12}烷基)，1至8個碳原子(C_1-C_8烷基)或1至6個碳原子(C_1-C_6 烷基)，且其係藉由單鍵與分子的其餘部份相連接。烷基基團的實例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(正丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等等。

【0033】 「低碳烷基」具有如同上述烷基之相同意義，但具有1至4個碳原子(C_1-C_4烷基)。

【0034】 「烯基」係指具有至少一個雙鍵及2至12個碳原子(C_2-C_{12}烯基)，2至8個碳原子(C_2-C_8烯基)或2至6個碳原子(C_2-C_6烯基)之不飽和烷基基團，且其係藉由單鍵與分子的其餘部份相連接，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

【0035】 「炔基」係指係指具有至少一個叁鍵及 2 至 12 個碳原子(C_2-C_{12}炔基)，2 至 10 個碳原子(C_2-C_{10}炔基)，2 至 8 個碳原子(C_2-C_8炔基)或 2 至 6 個碳原子(C_2-C_6炔基)之不飽和烷基基團，且其係藉由單鍵與分子的其餘部份相連接，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等等。

【0036】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子的其餘部份與一基團相連接之直鏈或支鏈二價烴(烷基)鏈基，其係單獨分別由碳和氫原子所組成。伸烷基可具有 1 至 12 個碳原子，例如伸甲基、伸乙基、伸丙基、正伸丁基等。伸烷基鏈係經由單鍵或雙鍵與分子的其餘部份相連接。伸烷基鏈與分子的其餘部份的連接點可經由鏈內一個碳或任二個碳。「視需要經取代之伸烷基」係指伸烷基或經取代之伸烷基。

【0037】 「伸烯基」係指二價烯。伸烯基之實例包括(不限於)伸乙烯(-CH=CH-)其所有立體異構形式及其構形異構型。「經取代伸烯基」係指二價經取代之烯。「視需要經取代伸烯基」係指伸烯基或經取代伸烯基。

【0038】 「伸炔基」係指二價炔基。伸炔基之實例包括(不限於)伸乙炔、伸丙炔。「經取代伸炔基」係指二價經取代的炔基。

【0039】 「烷氧基」係指式-OR_a之基，其中 R_a為具有所指碳原子數目如上所定義之烷基。烷氧基基團之實例包括(不限於)–O-甲基(甲氧基)、-O-乙基(乙氧基)、-O-丙基(丙氧基)、-O-異丙基(異丙氧基)等。

【0040】 「烷基胺基」係指式-NHR_a或-NR_aR_a之基，其中各 R_a為，獨立地，具有所指碳原子數目如上所定義之烷基。

【0041】 「環烷基胺基」係指式-NHR_a或-NR_aR_a之基，其中 R_a為如上所定義之環烷基。

【0042】 「烷基羰基胺基」係指式-$NHC(O)R_a$或-$NR_aC(O)R_a$之基，其中 R_a為具有所指碳原子數目如上所定義之烷基。

【0043】 「環烷基羰基胺基」係指式-$NHC(O)R_a$或-$NR_aC(O)R_a$之基，其中 R_a為如上所定義之環烷基。

【0044】 「烷基胺羰基」係指式-$C(O)NHR_a$或-$C(O)NR_aR_a$之基，其中各 R_a係獨立地為具有所指碳原子數目如上所定義之烷基。

【0045】 「環烷基胺羰基」係指式-C(O)NHR$_a$之基，其中 R$_a$為如上所定義之環烷基。

【0046】 「芳基」係指包括氫、6 至 18 個碳原子及至少一個芳香環之烴環系。例示的芳基有包括氫和 6 至 9 個碳原子及至少一個芳香環之烴環系；包括氫和 9 至 12 個碳原子及至少一個芳香環之烴環系；包括氫和 12 至 15 個碳原子及至少一個芳香環之烴環系；或包括氫和 15 至 18 個碳原子及至少一個芳香環之烴環系。就本發明之目的，芳基可為單環、雙環、三環或四環系，其可包括稠合或橋連環系。芳基包括(但不限於)衍生自苊蒽烯、苊烯萘、苊菲、蒽、䓛、苯、䓛(chrysene)、茀蒽、茀、as-苯并二茚、s-苯并二茚、二氫茚、茚、萘、䓛、菲、卜(pleiadene)、芘(pyrene)和聯伸三苯之芳基。「視需要經取代芳基」係指芳基基團或經取代之芳基基團。

【0047】 「伸芳基」係指二價芳基，及「經取代伸芳基」係指二價經取代之伸芳基。

【0048】 「芳烷基」或「伸芳烷基」可交換使用且係指式-R$_b$-R$_c$之基，其中R$_b$為如文中所定義之伸烷基鏈而R$_c$為一或多個如文中所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基等。

【0049】 「環烷基」係指單獨由碳和氫原子所組成之穩定非芳香單環或多環烴基，其可包括稠合或橋連環系，係具有 3 至 15 個碳原子，較佳地具有 3 至 10 個碳原子，3 至 9 個碳原子，3 至 8 個碳原子，3 至 7 個碳原子，3 至 6 個碳原子，3 至 5 個碳原子，帶有 4 個碳原子之環或帶有 3 個碳原子之環。環烷基環可為飽和或不飽和，且係經由一單鍵與分子的其餘部份相連接。單環基包括，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環壬基。多環基包括，例如金剛烷基、降莰基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基等。

【0050】 「環烷基伸烷基」或「環烷基烷基」可交換使用且係指式-R$_b$R$_e$之基，其中 R$_b$為如文中所定義之伸烷基鏈而 R$_e$為如文中所定義之環烷基。在特定的實施例中，R$_b$ 係進一步經一環烷基基團取代，使得此環烷基伸烷基包括二個環烷基基團。環丙基伸烷基和烷丁基伸烷基為例示的環烷基伸烷基基團，其分別包括至少一個環丙基或至少一個環丁基基團。

【0051】 「稠合」係指文中所述的任何環結構其在本發明化合物中係與一現存環結構稠合。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，存在環結構上的任何碳原子(其變成稠合雜環基環或稠合雜芳基環之部份)可經氮原子取代。

【0052】 「鹵基」或「鹵素」係指溴基(溴)、氯基(氯)、氟基(氟)或碘基(碘)。

【0053】 「鹵烷基」係指具有所指碳原子數如文中所定義之烷基，其中一或多個烷基之氫原子係經如上所定義之鹵素(鹵基)取代。鹵素原子可相同或不同。例示的鹵烷基有三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

【0054】 「雜環基」或「雜環」係指由 2 至 12 個碳原子及 1 至 6 個雜原子，例如 1 至 5 個雜原子，1 至 4 個雜原子，1 至 3 個雜原子或 1 至 2 個由氮、氧和硫組成之群中選出的雜原子所組成之穩定 3-至 18-員飽和或不飽和基。例示的雜環包括(不限於)穩定的 3-15 員飽和或不飽和基，穩定的 3-12 員飽和或不飽和基，穩定的 3-9 員飽和或不飽和基，穩定的 8-員飽和或不飽和基，穩定的 7-員飽和或不飽和基，穩定的 6-員飽和或不飽和基，或穩定的 5-員飽和或不飽和基。

【0055】 除非說明書中另有特別指出，否則雜環基可為單環、雙環、三環或四環，其可包括稠合環、螺環或橋連環系；且雜環基中的氮、碳或硫原子可視需要氧化；氮原子可視需要四級化；且該雜環基可部份或完全飽和。非芳香雜環基之實例包括(但不限於)四氫氮唉基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二硫雜環已基、十氫異喹啉基, 咪唑啉基, 咪唑啶基、異噻唑啶基、異㗁唑啶基、嗎福啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧哌咁基、2-哌啶基、2-吡咯啶基、㗁唑啶基、、哌啶基、哌咁基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、□昆啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、噻咀基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎福啉基、噻嗎福啉基、1-側氧-硫嗎福啉基及 1,1-二側氧-硫嗎福啉基。雜環基係包括如文中所定義之雜芳基，及芳香雜環基之實例係列於下文雜芳基之定義中。

【0056】 「雜環基烷基」或「雜環基伸烷基」係指式-R_bR_f之基，其中R_b為如文中所定義之伸烷基鏈而R_f為如上所定義之雜環基，且若此雜環基為含氮的雜環基時，則此雜環基可在氮原子與烷基相連接。

【0057】 「雜芳基」或「伸雜芳基」係指包括氫原子、1至13個碳原子、1至6個選自氮、氧和硫組成之群之雜原子及至少一個芳香環的5-至14-員環系基。就本發明之目的，此雜芳基可為穩定的5-12員環、穩定的5-10員環、穩定的5-9員環、穩定的5-8員環、穩定的5-7員環或穩定的6員環，其係包括至少1個雜原子，至少2個雜原子，至少3個雜原子，至少4個雜原子，至少5個雜原子或至少6個雜原子。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環，其可包括稠合或橋連環系；且雜芳基中的氮、碳或硫原子可視需要氧化；氮原子可視需要四級化。雜原子可為芳香或非芳香環的成員，其限制條件為至少一個雜芳基中的環為芳香系。實例包括(但不限於)，氮呯基、吖啦基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二噁呃基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁呃基、苯并二噁咁基、苯并吡喃基、苯并吡酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并噻吩酮基、苯并噻吩并[4,6]咪唑并[1,2-a] 吡啶基、咔唑基、□辛啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噁唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、異吲咁基、異噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-側氧氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡咁基、1-氧化嗒咁基、1-苯基-1H-吡咯基、啡咁、啡噻咁基、啡噁咁基、呔咁基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡咁基、嘧啶基、嗒咁基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、□昆啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、三咁基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三咁基和噻吩基。

【0058】 「雜芳基烷基」或「雜芳基伸烷基」係指式-R_bR_g之基，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈而R_g為如上所定義之雜芳基。

【0059】 「硫烷基」係指式-SR_a之基，其中R_a為含有1至12個碳原子，至少1-10個碳原子、至少1-8碳原子、至少1-6個碳原子、至少1-4個碳原子之如上所定義的烷基。

【0060】 「雜環基胺基」係指式–NHR_f之基，其中R_f為如上所定義之雜環基。

【0061】 「硫酮」係指與飽和或不飽和(C_3-C_8)環狀或(C_1-C_8)非環狀基團相連接之=S基團。

【0062】 「亞碸」係指–S(O)-基團，其中該硫原子係共價與二個碳原子相連接。

【0063】 「碸」係指–$S(O)_2$–或–(SO_2)–基團，其中六價硫係與各二個氧原子經由雙鍵相連接且另外係經由單價鍵與二個碳原子相連接。

【0064】 術語「肟」係指–$C(R_a)$=N-OR_a基，其中R_a為氫、低碳烷基、如上所定義之伸烷基或伸芳基基團。

【0065】 本發明化合物可以各種異構型以及一或多種互變異構存在，包括單一互變異構物或互變異構物之混合物。術語「異構物」希望涵蓋所有的本發明化合物之異構型，包括化合物的互變異構物。

【0066】 某些文中所述的化合物可具有不對稱中心且因此係以不同的鏡像異構物和非對應異構物形式存在。本發明化合物可為光學異構物或非對應異構物之形式。因此，本發明係涵蓋本發明化合物及其如文中所述以其光學異構物、非對應異構物及其混合物形式，包括外消旋混合物之用途。本發明化合物之光學異構物可藉由已知的技術，例如不對稱合成、對掌層析或經由應用光學活性解析劑之立體異構物的化學分離來製得。

【0067】 除非另有指出，否則「立體異構物」係指一化合物之立體異構物，其實質上並無該化合物之另外的立體異構物。因此，具有一對掌中心之立體異構上純的化合物，應實質上無此化合物之相反的鏡像異構物。具有二對掌中心之立體異構上純的化合物，應實質上無其他化合物之非對映異構物。典型的立體異構上純的化合物係包括大於約 80%重量比之化合物的一立體異構物及少於約 20%重量比之化合物的另一種立體異構物，例如大於約 90%重量比之化合物的一立體異構物及少於約 10%重量比之化合

物的另一種立體異構物，或大於約 95%重量比之化合物的一立體異構物及少於約 5%重量比之化合物的另一種立體異構物，或大於約 97%重量比之化合物的一立體異構物及少於約 3%重量比之化合物的另一種立體異構物。

【0068】 若所描繪的結構和給予此結構命名之間有差異，則以所描繪之結構為主。另外，若結構或結構的部份並無例如以加黑或虛線指出，則此結構或結構之部分則被解釋為涵蓋所有的立體異構物。在某些情況下，當有一個以上的對掌中心存在時，結構和名稱可以單一鏡像異構物代表，以幫助描述相對的立體化學。熟習有機化學合成之技術者應了解，化合物是否係由用於製備此化合物之方法製備成單一鏡像異構物形式。

【0069】 在此說明書中，「醫藥上可接受鹽」為本發明化合物之醫藥上可接受、有機或無機酸或鹼鹽。代表性醫藥上可接受鹽類包括，例如鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、水溶性和水不可溶鹽類，例如乙酸鹽、安索酸鹽(amsonate)(4,4-二胺基二苯乙烯-2,2-二硫酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、月桂酸鹽、乙磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基胺基苯肿酸鹽、六氟磷酸鹽、己基雷索辛酸鹽、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、硝酸甲酯鹽、硫酸甲酯、粘酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、思波酸鹽(1,1-伸甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、einbonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽(sulfosaliculate)、蘇拉明酸鹽（suramate)、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘和戊酸鹽。醫藥上可接受鹽可在其結構中具有一個以上的帶電原子。就此，醫藥上可接受鹽可具有多個相反離子。因此，醫藥上可接受鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相反離子。

【0070】 術語「治療」係指改善或根除疾病或與疾病有關的癥狀。在特定的實施例中，此術語係指因投予一或多種預防性或治療性藥劑給帶有此疾病的病患而將疾病的傳播或惡化減至最小。在本發明的內文中，術語「治療」亦指：

(i) 防止發生於哺乳動物中的疾病或症狀，特別是，當此哺乳動物有此症狀之傾向但尚未被診斷出具有此症狀；

(ii) 抑制疾病或症狀，亦即抑制其發展；

(iii) 減緩疾病或症狀，亦即使疾病或症狀恢復；或

(iv) 減緩由疾病或症狀所造成的癥候，亦即在無針對潛藏的疾病或症狀下減緩疼痛。如文中所用，術語「疾病」和「症狀」可交換使用或可為不同，其中，特定的病或症狀可能不具有已知的病因(所以尚未找出病因)且因此尚未辨認為疾病但僅為一不欲的症狀或癥狀，其中或多或少特定症候群已由臨床醫師鑑定出。

術語「有效量」係指本發明化合物之量或其他活性成份之量在治療或預防疾病上係足以提供治療上或預防上利益，或延緩或減低與疾病相關的症候群。再者，有關本發明化合物之治療上有效量係指治療劑單獨或與其他治療劑組合之量，其在治療或防止疾病上提供了治療利益。與本發明化合物聯合使用，此術語可涵蓋改善整體治療、降低或避免疾病之癥狀或成因，或增進治療效用或與另外治療劑協同之量。

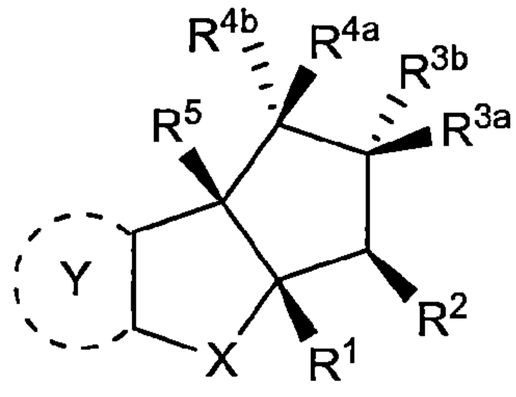
【0071】 術語「調節」及其類似術語係指化合物增加或降低，例如真核起始因子 4A (eIF4A)，例如 eIF4AI 和 eIF4AII 之功能或活性。「調節」及其各種形式，希望係涵蓋抑制、拮抗、部分拮抗、活化、增效及/或部分增效與 eIF4A 有關的活性。eIF4A 抑制劑為結合、部分或完全阻斷刺激、降低、防止、延緩活化、失活、去敏化或下調傳導。化合物調節 eIF4A 之能力可藉由酵素性分析或細胞為基準的分析來驗證。

【0072】 「病患」或「患者」包括動物，例如人類、牛、馬、綿羊、羔羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠。動物可為哺乳動物，例如非靈長類和靈長類(例如猴子和人類)。在一實施例中，病患為人類，例如人類嬰兒、孩童、青少年或成人。

【0073】 術語「前藥」係指藥物之前驅物，在投予病患後，化合物必須藉由代謝程序經歷化學轉化，之後變成活性藥劑。例示的示I化合物之前藥為酯類、乙醯胺類和醯胺類。

本發明化合物

【0074】 本發明係關於式I之化合物，



或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

【0075】 在一實施例中，X為CR^6R^7或O。在另外的實施例中，X為CH_2或O。

【0076】 在一實施例中，Y為6-員雜芳基，其中A^1為N，A^2為CR^{11}，A^3為CR^{12}而A^4為CR^{13}，其中R^{11}、R^{12}和R^{13}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9。

【0077】 在另外的實施例，Y為6-員雜芳基，其中A^2為N，A^1為CR^{10}，A^3為CR^{12}而A^4為CR^{13}，其中R^{10}，R^{12}和R^{13}獨立地為H，CN，鹵素或OR^9。在另外的實施例中，Y為6-員雜芳基，其中A^3為N，A^1為CR^{10}，A^2為CR^{11}而A^4為CR^{13}，其中R^{10}，R^{11}和R^{13}獨立地為H，CN，鹵素或OR^9。

【0078】 在另外的實施例中，Y為a 6-員雜芳基，其中A^4為N，A^1為CR^{10}，A^2為CR^{11}而A^3為CR^{12}，其中R^{10}，R^{11}和R^{12}獨立地為H，CN，鹵素或OR^9。

【0079】 在另外的實施例中，Y為6-員雜芳基，其中A^2和A^4為N，A^1為CR^{10}而A^3為CR^{12}，其中R^{10}和R^{12}獨立地為H，CN，鹵素或OR^9。

在一實施例中，Y為5-員雜芳基，其中B^1和B^3為N或S而B^2為CR^{14}，其中R^{14}為H，CN，鹵素或OR^9。

【0080】 在另外的實施例中，Y為5-員雜芳基，其中B^1為N，B^2為NR^{15}而B^3為CR^{14}，其中R^{14}為H而R^{15}為OR^9或C_1-C_6(烷基)。

【0081】 在另外的實施例中，R^1和R^2為芳基。

【0082】 在另外的實施例中，R^{3a}，R^{3b}，R^{4a}和R^{4b}獨立地為H、鹵素、C_1-C_8(烷基)、(C_1-C_8)鹵烷基、OH、CN、[(C_1-C_8)伸烷基]OR^9、[(C_1-C_8)伸烷基]NHR^9、[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)R^9$、CO_2R^9、$C(S)NH_2$、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、雜芳基或環烷基，其中R^9為C_1-C_8(烷基)或(C_1-C_8)鹵烷基，或其中二個R^9係與其相連接的[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9，$C(O)NR^9R^9$或$SO_2NR^9R^9$之氮原子共同視需要形成一雜環基環。

【0083】 在另外的實施例中，R^{3b}為[(C_1-C_8)伸烷基]NHR^9或[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9，其中R^9為C_1-C_8(烷基)或(C_1-C_8)鹵烷基，或其中二個R^9係與其相連接的[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9之氮原子共同視需要形成一雜環基環。

【0084】 在另外的實施例中，R^{4b}為OH。

【0085】 在另外的實施例中，R^{4a}和R^{4b}組合形成側氧或烯基。

【0086】 在另外的實施例中，R^{3a}和R^{4a}，R^{3b}和R^{4b}或R^{4a}和R^5係與其相連的碳原子共同形成一環烷基或雜環基環；

【0087】 在另外的實施例中，R^5為OH。

【0088】 在另外的實施例中，R^6和R^7為H或C_1-C_8(烷基)。

【0089】 在另外的實施例中，R^9為H或C_1-C_8(烷基)。在另外的實施例中，R^9為CH_3。

【0090】 在另外的實施例中，式I之化合物係選自

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 1F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺 (化合物編號 2F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 3F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號

4F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 5F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 6F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(對甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 7F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 8F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 9F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 10F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 11F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 12F)，

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-氰基-3a-(4-氰基苯基)-1,8b-二羥基-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-甲醯胺(化合物編號 13F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 14F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 15F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號16F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號17F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 18F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 19F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 20F)，

外消旋-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(化合物編號 21F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號22F)，

(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 23F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 24F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 25F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號26F)，

110年1月8日修正

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號 27F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號 28F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-2-(三氟甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 29F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 30F)，

外消旋-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6H)-甲醯胺(化合物編號 31F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 32F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fa)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fb)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 34F)，

外消旋-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 35F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氯-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 36F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號

37F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-6,7-二氫螺基[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,2'-氧呾]-8a(5a*H*)-醇*(*化合物編號 38F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 39F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fa)、*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fb)，及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fc)

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fa)、*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fb)，及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fc)，

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-疊氮基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3-二氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 42F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-氟-8-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 43F)，

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 44F)，

110年1月8日修正

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-乙醯胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 45F)，

外消旋-二甲基 2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-*b*]吡啶-7-基]甲基]丙二酯(化合物編號 46F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 47F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 48F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 49F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 50F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 51F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 52F)，

外消旋-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-溴苯基)-6-氯-3b-羥基-9-苯基-1,3a,3b,8a,9,9a-六氫-2*H*-茚并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-酮(化合物編號 53F)，

外消旋-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-氯-3b-羥基-2-側氧-9-苯基-1,2,3a,3b,9,9a-六氫-8a*H*-茚并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-基)苯甲腈(化合物編號 54F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 55F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號56F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 57F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 58F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 59F)，

外消旋-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號60F)，

外消旋-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號61F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲氧基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號62F)，

外消旋-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2",3":1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶(化合物編號 63F)，

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號64F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(胺甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號65F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號66F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啡-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號67F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號68F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號69F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)環己-1,3-二烯-1-甲腈(化合物編號70F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(吖咀-1-基甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號71F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號72F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號73F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號74F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號75F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化

合物編號 76F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 77F)，

外消旋-4-((5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 78F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 79F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 80F)，

4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-羥基-9-甲氧基-2-側氧-4-苯基-2,3,3a,4,9b,9c-六氫-4a*H*-唔唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4a-基)苯甲腈(化合物編號 81F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氰基-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 82F)，

4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 83F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 84F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 85F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基

-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 86F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 87F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 88F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 89F)，

外消旋-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 90F)，

外消旋-(5*aR*,6*S*,8*S*,8*aS*)-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-5*a*,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8*a*-二醇(化合物編號 91F)，

外消旋-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫螺基[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7,1'-環丙]-8,8a(8*H*)-二醇(化合物編號 92F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 93F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 94F)，

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 95F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氰基-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 96F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯

基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號97F)，

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氯-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號98F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號99F)，

外消旋-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號100F)，

外消旋-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號101F)，

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號102F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號103F)，

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號104F)，

(5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8*a*-二羥基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈(化合物編號105F)，

(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號106F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)

苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號107F)，

(*5aR,6S,7R,8R,8aS*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號108F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號109F)，

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號110F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 111F)，

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 112F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 113F)，

外消旋-((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 114F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 115F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 116F)，

外消旋-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 117F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 118F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 119F)，

4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 120F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 121F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基) 苯甲腈(化合物編號 122F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 123F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 124F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 125F)，

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7S,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 126F)，

110年1月8日修正

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 127F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 128F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(化合物編號 129F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 130F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 131F)，

外消旋-*N*'-((5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-亞基)-4-甲基苯磺醯肼(化合物編號 132F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 133F)，

外消旋-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 134F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 135F)，

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 136F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 137F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物

編號 138F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 139F)，

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 140F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 141F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 145F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 147F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-

110年1月8日修正

甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 148F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 149F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-3-(甲基胺基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 150F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 151F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 153F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 154F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((tert-丁基胺基)甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 155F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 156bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 159bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈

(化合物編號 159cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160aF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160bF)，

外消旋-甲基(1a*S*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2",3":1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸酯(化合物編號 161F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 162F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 163F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 164F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 165)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 166F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 167F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 168F)，

外消旋-(2a*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-8b-羥基-3-苯基-3,3a,8b,8c-四氫氧雜環丁烷并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2(2a*H*)-酮(化合物編號 169F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號170F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(胺甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號171F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號172F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5-(胺甲基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號173F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號174F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(胺甲基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號175F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈(化合物編號176F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號177F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號178F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號179F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號180F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號181F)，

110年1月8日修正

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基-甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 182F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 183F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基-哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 184F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 185F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)-苯甲腈(化合物編號 186F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 187F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 188F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 189F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 190F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺

(化合物編號 191F)，

外消旋-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 192F)，

外消旋-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7a*R*)-4b,5-二羥基-7a-(4-碘苯基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 193F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 194F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 195F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 196F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 197F)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 198aF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 198bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8a-醇(化合物編號 199F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基

-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 200F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 201F)，

外消旋- 4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 202F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 203F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 204F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-5-((二甲基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 205F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 206F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 207aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 207bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 208aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 208bF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((二甲基胺基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8a-醇(化合物編號 209F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-氰基苯基)-8-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 210F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 211aF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 211bF)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 212F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-氰基苯基)-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 213F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二甲基嗎福啉基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 214F)，

外消旋-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 215F)，

外消旋-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-

基)甲酮(化合物編號 216F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 217F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 218F)，

外消旋-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-基)(1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲酮(化合物編號 219F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 220F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 221F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 222F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 223F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 224F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 225F)，

外消旋-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-5-((tert-丁基胺基)甲基)-6-(羥基甲

基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號226F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號227F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號228F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號229F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號230F)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號231F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號232F)，

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號233F)，

外消旋-(4*bR*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(胺甲基)苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*-醇(化合物編號234F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮(化合物編號235F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4*b*,5-二

羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號236F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(氧呾-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號237F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號238F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(氧呾-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號239F)，

外消旋-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號240F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號241F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號242F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*tert*-丁基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號243F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((環丙基胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號244F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號245F)，

外消旋-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號 246F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 247F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 248F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 249F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 250F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 251F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 252F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 253F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 254F)，

外消旋-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對甲苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號

255F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對甲苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號256F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號257F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號258F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號259F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號260F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號261F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號262F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈鹽酸鹽(化合物編號263F)，

外消旋-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5] 呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號264F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲

基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊 [4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號 265F)，

外消旋-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 266F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 267F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 268F)，

外消旋-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-(二氟甲基)苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-喔唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(化合物編號 269F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-胺基-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 270F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 271F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 272F)，

外消旋-(6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 273F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 274F)，

110年1月8日修正

外消旋-(3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-呋喃并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(化合物編號 275F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 276F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-*N*-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 277F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 278F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(化合物編號 279F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 280F)，

外消旋-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 281F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 282F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 283F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇*(*化合物

編號 284F)，

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 285F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 286F)，

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 287F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 288F)，

外消旋-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 289F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((第三丁基胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 290F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 291F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 292F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈*(*化合物編號 293F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基

-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號294F)，及

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(化合物編號 295F)。

【0091】 在另外的實施例中，式 I 之化合物係選自

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 147F)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 198aF)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 212F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 145F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 196F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 139F)，

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 207bF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 231F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 159bF)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 140F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編

號151F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號197F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號207aF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號157cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號153F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號159cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號158cF)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號180F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號206F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號66F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基

-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號272F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號106F)，及

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號107F).

【0092】 在另外的實施例中，式I化合物係選自表1所示之化合物。

【0093】 式 I 之本發明化合物可經具有一或多個原子其係被具有不同原子量或質量數之原子所取代之原子同位素標定。可併入式I化合物之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯或碘之同位素。此等同位素之例證分別有 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I 和 ^{125}I。這些同位素標定化合物可用於測量生物分布、組織濃度及從生物組織(包括投予此標定化合物的患者)轉運和排泄之動力學。標定的化合物亦可用於側定治療效用、作用位置或模式，以及候選治療劑與藥學上重要目標之結合親和力。特定的式I之放射性標定化合物因此可用於藥物及/或組織分布研究。放射活性同位素氚亦即 ^{3}H，和碳-14 亦即 ^{14}C 就此目的有鑑於其併入的容易性和現有的偵測方法，為特別有用的。

【0094】 經較重的同位素，例如氘，亦即 ^{2}H 取代係提供因較佳的代謝穩定性，例如增加活體內含氘化合物的半衰期所產生之利益。以氘取代氫可降低治療效用所需的劑量，及因此在恢復或臨床設置上可能較佳。經正子放射同位素，例如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 和 ^{13}N 取代，提供本發明化合物之標定的類似物，其可用於正子放射造影(PET)研究，例如用於檢驗物質受體佔有率。同位素標定的式I化合物一般可藉由本項技術中已知的習用技術，或藉由下文提出之製備和實例部分中所描述的類似方法使用同位素標定的試劑來製備。

【0095】 揭示於文中之本發明實施例亦指涵蓋活體內化合物之代謝產物。此等產物可由，例如氧化、還原、水解、醯胺化、酯化等程序所產

生，主要係由於在投予本發明化合物後的酵素活性。因此，本發明係包括其係在此一化合物投予一哺乳動物一段足以產生代謝產物的時間後，於本發明化合物上所產生的酵素或非酵素活性之副產物的化合物。代謝產物，特別是醫藥上活性代謝物典型地係藉由將一可偵測劑量的放射性標定之本發明化合物投予一患者，例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子或人類歷經一段發生代謝的足夠時間來鑑定，並從得自接受此放射性標定化合物的患者之尿液、血液或其他生物樣本中分離。

【0096】 本發明亦提供式I化合物的醫藥上可接受鹽形式。涵蓋在本發明範圍內的為酸和鹼加成鹽，其係藉由將一醫藥上適合的酸或一醫藥上適合的鹼與本發明化合物接觸所形成。

【0097】 為此，「醫藥上可接受酸加成鹽」係指該等保留游離鹼之生物效用及性質的鹽類，其並非生物上或其他所不欲的，且其係與無機酸，例如，但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，及有機酸，例如，但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸，藻酸，抗壞血酸，天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺磺酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、延胡索酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧-戊二酸、甘油磷酸、甘醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、帕莫酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等所形成的鹽類。

【0098】 同樣地，「醫藥上可接受酸加成鹼」係指該等保留游離酸之生物效用及性質的鹽類，其並非生物上或其他所不欲的。這些鹽類係藉由將無機鹼或有機鹼添加到游離酸中所製備。衍生自無機鹼的鹽類包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽等。較佳的無機鹽類為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽和鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽類包括(但不限於)一級、二及和三級胺之鹽類、經取代胺，包括天然

生成的經取代胺、環胺和鹼離子交換樹脂，例如氨、異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、 二乙醇胺、乙醇胺、二甲胺乙醇、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環已基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、苄乙胺、苄乙二胺、乙二胺、葡糖胺、甲基葡萄胺、可哥鹼、三乙醇胺、胺丁三醇、嘌呤、吡咔、吡啶、N-乙基吡啶、聚胺樹脂等。特佳的有機鹼為異丙胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二環已基胺、膽鹼和咖啡因。

【0099】 通常結晶係產生本發明之溶劑化物。如文中所用，術語「溶劑化物」係指包括一或多個本發明分子與一或多個溶劑分子之聚集物。此溶劑可為水，在此情況下溶劑化物可為水合物。另一種選擇，此溶劑可為有機溶劑。因此，本發明之化合物可以水合物，包括單水合物、二水合物、半水合物、單水合物、單水合物、單水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及對應的溶劑化物形式。本發明化合物可為真實的溶劑化物，當在其他情況下，本發明化合物可儘保留不定的水或水加上某些不定溶劑之混合物。

【0100】 「立體異構物」係指由某些與相同的鍵但具有不同三維結構結合之相同原子所組成的化合物，其為不可交換的。本發明考量各種立體異構物及其混合物並包括「鏡像異構物」，其係指二種立體異構物其分子彼此為不能重疊的鏡像。

【0101】 本發明之化合物或其醫藥上可接受鹽類可含有一或多個不對稱中心且因此可產生鏡像異構物、非對映異構物和其他的立體異構型，其可以術語絕對立體化學如 (R)-或(S)-，或如胺基酸之(D)-或(L)-。本發明係包括所有可能的此等可能異構物，以及其外消旋和光學上純的形式。光學活性(+)和(-)，(R)-和(S)-，或(D)-和(L)-異構物可使用對掌合成組元或對掌試劑，或使用習用技術，例如層析和部份結晶解析，加以製備。用於製備/分離個別的鏡像異構物之習用技術包括來自適合光學上純的前驅物之對掌合成，或使用例如對掌高壓液相層析(HPLC)之外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)解析。當文中所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，及除非另有指出，否則希望化合物係包括 E 和 Z 二種幾何異構物。同樣地，亦希望包括所有的互變異構物形式。

【0102】 術語「互變異構物」係指質子從分子之一原子移位到相同分子的另一原子上。

【0103】 本發明化合物係使用習用的合成方法，及更特言之係使用下文所示之通用方法來合成。

醫藥調配物

【0104】 在一實施例中，式I化合物係調配成醫藥上可接受組成物，其係含有在此醫藥組成物投予一哺乳動物後有效治療特定所指疾病或症狀之式I化合物。本發明之醫藥組成物可包括式I化合物與醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合。

【0105】 就此，「醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合」包括，不限於任何經美國食品藥物管理局核准為人類或家庭動物使用上可接受之佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染劑/色劑、風味增進劑、介面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等張劑、溶劑或乳化劑。

【0106】 再者，「哺乳動物」係包括人類和家畜，例如實驗動物和家庭寵物(例如，貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔)，非家畜例如野生動物等。

【0107】 本發明之醫藥組成物可藉由將本發明化合物與適合的醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合組合來製備，及可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製備物，例如錠劑、膠囊、散劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球和噴霧劑劑。投予此等醫藥組成物之典型路徑包括，不限於口服、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、頰內、直腸、陰道和鼻內。術語非經腸，如文中所用係包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。本發明之醫藥組成物係經調配而得以讓活性成份包含在其中，在將組成物投予病患後為生物可利用的。投予患者或病患之組成物係採一或多劑量單位形式，其中例如，錠劑可為單一劑量單位，及噴霧劑形式的本發明化合物容器可包含多數個劑量單位。此等劑型之實際的製備方法已為所知，或為熟習本項技術者所了解；例如，參見：The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition(Philadelphia College

of Pharmacy and Science, 2000)。欲投予的組成物，無論如何，將含有治療上有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受鹽，依照本發明教導供治療所指之疾病或症狀。

【0108】 本發明之醫藥組成物可為固體或液體形式。在一方面，載劑為微粒，使得組成物，例如為錠劑或散劑形式。載劑可為液體，其中組成為，例如口服糖漿、可注射液體或噴霧劑，其可用於，例如吸入性給藥。當希望以口服給藥時，醫藥組成物較佳地係為固體或液體形式，其中半固體、半液體懸浮液和凝膠形式係包括在文中所視為固體或液體的形式中。

【0109】 作為口服給藥之固體組成物，此醫藥組成物可調配成散劑、顆粒、壓製錠劑、片劑、膠囊、口嚼劑、薄片或其類似形式。此一固體組成物典型地將含有一或多種惰性稀釋劑或可食用載劑。此外，可存有一或多種下列試劑：結著劑例如，羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑例如，澱粉、乳醣或糊精，崩解劑例如，藻酸、藻酸鈉、Primogel、玉米澱粉等；潤滑劑例如，硬脂酸鎂或 Sterotex；助流劑例如，膠體二氧化矽；甜味劑例如，蔗糖或醣類；風味劑例如，椒薄荷、水楊酸甲酯或柳橙調味劑；及調色劑。

【0110】 當醫藥組成物為膠囊形式，例如明膠膠囊時，其除了上述物質類型之外可含有液體載劑，例如聚乙二醇或油。

【0111】 醫藥組成物可為液體形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液。液體可用於口服給藥或以注射遞送，為二種實例。當希望用於口服給藥時，較佳的組成物，除了本發明化合物之外，係含有一或多種甜味劑、防腐劑、染劑/色劑和風味增進劑。在希望以注射給藥的組成物中，可包括一或多種界面活性劑、防腐劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、安定劑和等張劑。

【0112】 在本發明之液體醫藥組成物中，無論其為溶液、懸浮液或其他類似形式，可包括一或多種下列佐劑：無菌稀釋劑，例如注射用水、食鹽水溶液，較佳地生理食鹽水、林格氏液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、不揮發油類例如合成的單或二甘油酯(其可作為溶劑或懸浮媒劑)、聚乙二醇、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑例如，苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化

劑例如，抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑例如，乙二胺四乙酸；緩衝劑例如，乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽和用於調整滲透性之試劑，例如氯化鈉或右旋糖。非經腸製備物可密封在玻璃或塑膠所製造的安瓿、可丟棄注射器或多劑量小瓶中。生理食鹽水為較佳的佐劑。可注射的醫藥組成物最好為無菌的。

【0113】 希望用於非經腸或口服給藥之本發明液體醫藥組成物應含有一定量之本發明化合物，以得到適合的劑量。

【0114】 本發明之醫藥組成物可希望用於局部給藥，在該情況下載劑適合地可包括溶液、乳液、軟膏或凝膠基底。此基底，例如，可包括一或多種下列物質：礦物脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油，稀釋劑例如，水和醇，及乳化劑和安定劑。增稠劑可存在局部給藥的醫藥組成物中。若希望用於經皮給藥，此組成物可包括經皮貼片或離子電滲裝置。

【0115】 本發明之醫藥組成物可希望以栓劑之形式用於直腸給藥，其將溶於直腸中並釋放藥物。直腸給藥之組成物可含有油質的基底作為適合的無刺激性賦形劑。此基底包括，不限於羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。

【0116】 本發明之醫藥組成物可包括修飾固體或液體劑量單位之物理形式之各種物質。例如，此組成物可包括在活性成份周圍形成塗層殼之物質。形成塗層殼之物質典型地為惰性的，且可選自，例如糖、蟲膠和其他腸膜試劑。另一種選擇，此活性成分可包入明膠膠囊中。

【0117】 固體或液體形式的本發明醫藥組成物可包括與本發明化合物結合且因此幫助化合物遞送之試劑。可用於此能力之適合的試劑包括單株或多株抗體、蛋白或微脂體。

【0118】 本發明之醫藥組成物可由以噴霧劑給藥之劑量單位所組成術語噴霧劑係用來指範圍從膠體性質之各種系統到由加壓封裝所組成之系統。遞送可藉由分散活性成份之液化或加壓氣體或藉由適合的幫浦系統。本發明化合物之噴霧劑可以單相、雙相或三相系統來遞送，用以遞送活性成份。噴霧劑之遞送包括必須的容器、活化劑、閥、子容器等，其共同可形成一套組。熟習本項技術者，在無過度的實驗下，可決定較佳的噴霧劑。

【0119】 本發明之醫藥組成物可藉由醫藥技術中熟知的方法來製備。例如，希望以注射給藥之醫藥組成物可藉由將本發明化合物與無菌、蒸餾水組合以形成一溶液來製備。可加入界面活性劑以幫助形成均質的溶液或懸浮液。界面活性劑為與本發明化合物非共價相互作用之化合物，而得以幫助化合物溶解或均勻懸浮於水性遞送系統中。

【0120】 在特定的實施例中，包括式I化合物之醫藥組成物係以投予後足以抑制 eIF4A 活性之量來給藥，且較佳地對彼等具有可接受的毒性。式I化合物之 eIF4A 活性可由熟習本項技術者來測定，例如，如下列實例中所述。適合的濃度和劑量可容易地由熟習本項技術者來決定。

治療用途

【0121】 本發明化合物或其醫藥上可接受鹽類，係以治療上有效量給藥，其將依照各種因子而定，包括所用的特定化合物之活性；化合物之代謝穩定性和作用效期；病患的年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食；給藥模式和時間；排泄率；藥物組合；特定病症或症狀之嚴重度；及該進行治療的患者。

【0122】 「有效量」或「治療上有效量」係指本發明化合物之量，當投予哺乳動物，較佳的人類時，係足以在哺乳動物，較佳的人類中發揮治療如下所定義之 eIF4A 相關症狀或疾病作用。構成「治療上有效量」之本發明化合物之量將依照化合物、症狀及其嚴重度、給藥方法和所欲治療哺乳動物之年齡而變，但可例行上由具有相關其自我知識及本揭示文之熟習本項技術的一般技術者來決定。

【0123】 本發明化合物或其醫藥上可接受鹽亦可在投予一或多種其他的治療劑的同時、之前或之後給藥。此組合治療包括投予含有本發明化合物或一或多種另外的活性劑之單一醫藥劑量調配物，以及以各自分開的醫藥劑量調配物投予本發明化合物和各活性劑。例如，本發明之化合物和其他活性劑可以單一口服劑量組成物，例如錠劑或膠囊共同投予病患，或以分開的口服劑量調配物投予各試劑。當使用分開的劑量調配物時，本發明化合物及一或多種另外的活性劑基本上可在相同時間，亦即同時，或於分開的參差時間，亦即先後給藥；組合治療請了解係包括所有的這些療法。

【0124】 在特定的實施例中，所揭示的化合物可用於抑制 elF4A 活性及/或可用於模型系統中分析 elF4A 訊號傳遞活性及/或防止、治療或改善與涉及 elF4A 之疾病、病症或病理症狀有關的癥狀，較佳地罹病的人類。抑制 elF4A 活性之化合物將可用於防止、治療、改善或降低不受控制細胞生長、增生及/或存活、不適當的免疫反應或不適當的細胞發炎反應之癥狀或疾病惡化，或伴隨不受控制細胞生長、增生及/或存活及/或不適當的免疫反應或不適當的細胞發炎反應之疾病，特別是其中不受控制細胞生長、增生及/或存活、不適當的免疫反應或不適當的細胞發炎反應係由 elF4A 所媒介，例如血液學腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，包括白血病和骨髓化生不良症候群、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)和惡性淋巴瘤，例如 B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、髮細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤細胞、非霍奇金氏淋巴瘤細胞和勃氏淋巴瘤細胞，頭頸腫瘤，包括腦腫瘤和腦轉移癌，胸腔腫瘤，包括非小細胞和小細胞腫瘤、胃腸腫瘤、內分泌腫瘤、乳房和其他婦科腫瘤，泌尿腫瘤，包括腎、膀胱和前列腺腫瘤、皮膚腫瘤和惡性肉瘤及/或其轉移。

【0125】 再者，本發明化合物及其醫藥組成物為預防及/或治療細胞激素相關疾病，例如發炎疾病、過敏或與前發炎細胞激素有關的其他症狀之候選治療劑。例示的發炎疾病包括，不限於慢性或急性發炎，關節發炎例如慢性發炎性關節炎、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、骨性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、雷德氏症候群(Reiter's syndrome)、類風濕性創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎和痛風性關節炎；發炎性皮膚疾病例如曬傷、乾癬、紅皮性乾癬、膿皰性乾癬、濕疹、皮膚炎、急性或慢性接片形成、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、蕁麻疹和硬皮病；胃腸道發炎，例如發炎性腸疾病、克隆氏症和相關症狀、潰瘍性結腸炎、結腸炎和憩室炎；腎炎、尿道炎、輸卵管炎、卵巢炎、子宮肌內膜炎、脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡和相關病症、多發性硬化症、氣喘、腦膜炎、脊髓炎、腦脊髓炎、腦炎、靜脈炎、血栓性靜脈炎，呼吸疾病例如，氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、發炎性肺疾病和成人呼吸窘迫症侯群和過敏性鼻炎；心內膜炎、骨髓炎、風濕熱、風濕性心包炎、風濕性心內膜炎、風濕

性心肌炎、風濕性二尖瓣疾病、風濕性主動脈瓣疾病、前列腺炎、前列腺膀胱炎、脊柱關節病變僵直性脊椎炎、滑膜炎、腱鞘炎、肌炎、咽炎、風濕性多肌痛、肩部腱炎或黏液囊炎、痛風、假痛風、血管炎、選自肉芽肺性甲狀腺炎、淋巴細胞性甲狀腺炎、侵襲性纖維性甲狀腺炎、急性甲狀腺炎之甲狀腺發炎疾病；橋本氏甲狀腺炎、川崎氏症、雷諾現象(Raynaud's phenomenon)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、神經發炎疾病、敗血症、結膜炎、角膜炎、虹膜睫狀體炎、視神經炎、耳炎、淋巴結炎(lymphoadenitis)、鼻齶炎(nasopaharingitis)、鼻竇炎、咽炎、扁桃體炎、喉炎、會厭炎、支氣管炎、肺炎、口腔炎、牙齦炎、食道炎、胃炎、腹膜炎、肝炎、膽結石、膽囊炎、腎小球腎炎、古帕斯捷氏疾病(goodpasture's disease)、新月體性腎小球腎炎、胰腺炎、子宮肌內膜炎、子宮肌炎、子宮炎、子宮頸炎、子宮頸內膜炎、外宮頸炎、子宮旁炎、結核病、陰道炎、外陰炎、矽肺病、結節病、肺塵症、胃灼熱、發炎性多發性關節病變、乾癬性關節病變、腸纖維化、支氣管擴張症和腸病變關節病。

【0126】 又另外，本發明化合物及其醫藥組成物為預防及/或治療纖維化疾病之候選治療劑，例如各種形式的纖維化、纖維瘤或任何導致纖維化之疾病，無論為主要和次要癥狀。例示的纖維化疾病包括，不限於病毒性肝炎、肝纖維病變、肝纖維化、腎纖維化、血吸蟲病、脂肪肝炎(酒精性或非酒精性(NASH))、肝硬化、特發性肺纖維化(IPF)、全身性硬化(硬皮病)、腎因性全身性纖維化(NSF)、糖尿病、未治療高血壓、心臟病發作、高血壓、動脈硬化、再狹窄、黃斑部退化、視網膜和玻璃體視網膜病變、瘢痕、肥厚性瘢痕、克隆氏症和阿茲海默症。

【0127】 雖然發炎為這些疾病的統一致病過程，但目前的治療僅治療疾病癥狀而並非其潛藏的發炎原因。本發明組成物可用於治療及/或預防發炎疾病和相關的併發症及病症。

【0128】 因此，特定的實施例係關於在一有此需要的哺乳動物中治療eIF4A 依賴的症狀之方法，該方法包括將一有效量之如上述醫藥組成物(亦即包括任何一或多種式I化合物之醫藥組成物)投予哺乳動物。

【0129】 如上述，蛋白合成不受調控為人類癌症中常見的事件。轉譯控制之關鍵調節劑為 eIF4E，其活性為腫瘤發生之關鍵決定因素。eIF4A 抑制劑為治療細胞增生病症，例如癌症之適合的候選治療劑。廣泛的各種癌症，包括實體腫瘤、淋巴瘤和白血病應能順應文中所揭示的組成物和方法。可治療的癌症類型包括(但不限於)：乳房、前列腺和大腸之腺癌；所有形式的肺支氣管上皮癌；骨髓；黑色素瘤；肝腫瘤；神經母細胞瘤；乳頭狀瘤；胺前體攝取與脫羧細胞瘤(apudoma)；迷芽瘤；鰓瘤；惡性類癌症候群；類癌性心臟病；及癌(例如例如 Walker 癌、基底細胞癌、基底鱗狀細胞癌、布朗一皮西二氏上皮癌(Brown-Pearce)、導管癌、埃利希腫瘤(Ehrlich tumor)、Krebs 2、默克爾細胞癌、 黏蛋白癌、非小細胞肺癌、燕麥細胞癌、乳頭狀癌、硬癌、支氣管癌、支氣管原癌、鱗狀細胞癌和移行細胞癌)。可治療的另外癌症類型包括：組織細胞病症；白血病；惡性組織細胞病；霍奇金氏症；免疫增生性小；非霍奇金氏淋巴瘤；T-細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、髮細胞淋巴瘤、勃氏淋巴瘤、漿細胞瘤；網狀內皮組織增殖；黑色素瘤；軟骨母細胞瘤；軟骨瘤；軟骨肉瘤；纖維瘤；纖維肉瘤；巨細胞瘤；組織細胞瘤；脂肪瘤；脂肪肉瘤；間皮瘤；粘液瘤；黏液肉瘤；骨瘤；骨肉瘤；脊索瘤；顱咽管瘤；無性胚胎瘤；缺陷腫；間質瘤；中腎瘤；肌肉瘤；造釉細胞瘤；牙骨質瘤；牙瘤；崎胎瘤；胸腺瘤；滋養細胞腫瘤。

【0130】 可使用本發明化合物治療的其他癌症包括(不限於)腺瘤；膽管瘤；膽脂瘤；圓柱瘤；囊腺癌；囊腺瘤；顆粒層細胞瘤；兩性母細胞瘤；肝腫瘤；汗腺瘤；胰島細胞腫瘤；支持間質細胞瘤；乳頭狀瘤；支持細胞瘤；卵巢鞘細胞瘤；平滑肌瘤、平滑肌惡性肉瘤、肌母細胞瘤、肌瘤、肌肉瘤；橫紋肌瘤；橫紋肌肉瘤；室管膜細胞瘤；神經節細胞瘤；神經膠質瘤；神經管母細胞瘤；腦脊膜瘤；神經稍瘤；神經母細胞瘤；神經上皮瘤；神經纖維瘤；神經瘤；副神經節瘤；非嗜絡副神經節瘤。

【0131】 在一實施例中，本發明化合物為治療癌症之候選治療劑，例如血管角質瘤；嗜酸性細胞增多性血管淋巴樣增生；血管瘤硬化；多發性血管瘤；血管球瘤；血管內皮瘤；肝臟血管瘤；血管外皮細胞瘤；血管肉瘤；淋巴管瘤；淋巴管肌瘤；淋巴管肉瘤；松果體瘤；癌肉瘤；軟骨肉瘤；

葉狀囊肉瘤；纖維肉瘤；血管肉瘤；平滑肌肉瘤；白血病性肉瘤；脂肪肉瘤；淋巴管肉瘤；肌肉瘤；黏液肉瘤；卵巢癌；橫紋肌肉瘤；肉瘤；腫瘤；多發性神經纖維瘤；和子宮頸上皮分化不良。

【0132】 在一特別的實施例中，本揭示文係提供治療大腸癌、大腸直腸癌、胃癌、甲狀腺癌、肺癌、白血病、急性骨髓性白血病、胰臟癌、黑色素瘤、多發性黑色素瘤、腦癌、原發性和續發性 CNS 癌，包括惡性膠質瘤、膠質母細胞瘤、腎臟癌、前列腺癌，包括去勢療法阻抗的前列腺癌、卵巢癌或乳癌，包括三陰性、HER2 陽性和荷爾蒙受體陽性的乳癌之方法。根據此一方法，治療上有效量之至少一種式 I 化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽可投予經診斷患有增生性疾病，例如癌症的患者。另一種選擇，包括至少一種式 I 化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽的醫藥組成物可投予經診斷患有癌症的患者。

【0133】 在特定的實施例中，本發明化合物係與其他習用的癌症治療，例如放射線治療或手術結合投予患有癌症的患者。放射線治療已為本項技術所熟知且包括 X-射線治療，例如 γ-照射和放射性醫藥治療。

【0134】 在特定的實施例中，本發明 eIF4A 抑制劑化合物係與至少一種抗癌劑一起使用。抗癌劑包括化療藥物。化療劑包括(但不限於)染色質絲之抑制劑、拓樸異構酶抑制劑、微小管抑制藥物、DNA 損傷劑、抗代謝物(例如葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物和糖-修飾的類似物)、DNA 合成抑制劑、DNA 交互活性劑(例如插入劑)及 DNA 修復抑制劑。

【0135】 例示性化療劑包括，不限於下列族群：抗代謝物/抗癌劑，例如嘧啶類似物(5-氟尿嘧啶、5-氟去氧尿苷(floxuridine)、截瘤達(capecitabine)、健擇(gemcitabine)和阿糖胞苷(cytarabine))及嘌呤類似物、葉酸拮抗劑和相關的抑制劑(巰嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他丁(pentostatin)和 2-氯去氧腺苷(2-chlorodeoxyadenosine)(克拉屈濱(cladribine))；抗增生/抗有絲分裂劑，包括天然產品例如長春花生物鹼類(例如長春鹼（vinblastine)、長春新鹼（vincristine)和長春瑞濱(vinorelbine))，微小管擾亂劑，例如紫杉烷(taxane)(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel))、長春新鹼(vincristin)、長春花鹼(vinblastin)、諾考達唑(nocodazole、

埃坡黴素(epothilones)和溫諾平(navelbine)、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxins)(依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))， DNA損傷劑(放線菌素(actinomycin)、安吖啶(amsacrine)、蒽環類(anthracyclines)、博萊黴素(bleomycin)、硫酸布他(busulfan)、喜樹鹼(camptothecin)、卡鉑(carboplatin)、苯丁氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、Cytoxan、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin、阿黴素(doxorubicin)、艾黴素(epirubicin)、六甲三聚氰胺奧沙利鉑(hexamelamineoxaliplatin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法侖(melphalan、墨羅他敏(merchlorehtamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲(nitrosourea)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、泰素(taxol)、泰索帝(taxotere)、替莫唑胺(temozolamide)、替尼泊苷(teniposide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramide)和依託泊苷(VP16))；抗生素如更生黴素(放線菌素 D)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)(阿黴素)、伊達比星(idarubicin)、蒽環類、米托蒽醌(mitoxantrone)、博來黴素、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))和絲裂黴素(mitomycin)；酵素(L-天冬醯胺酶，其係全身性代謝 L-天冬醯胺並剝奪不具有自身合成天冬醯胺能力的細胞)；抗血小板藥物；抗增生/抗有絲分裂烷化劑，例如氮芥類(甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺及類似物、美法侖、苯丁酸氮芥)、乙烯亞胺和甲基三聚氰胺(六甲嘧胺和噻替派(thiotepa)、烷基磺酸鹽-白消安(busulfan)、亞硝基脲(卡莫司汀 carmustine (BCNU)及類似物、鏈佐星(streptozocin)、Trazenes-達卡巴嗪(dacarbazinine)(DTIC)；抗增生/抗有絲分裂代謝拮抗劑，例如葉酸類似物(甲氨蝶呤 methotrexate))；鉑配位錯合物(順鉑、卡鉑)、丙卡巴肼(procarbazine)、羥基脲、米托坦(mitotane)、胺魯米特(glutethimide)；荷爾蒙、荷爾蒙類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide))和芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)；抗凝劑(肝素、合成肝素鹽類和其他凝血酶抑制劑)；纖維蛋白溶解劑(例如組織纖維溶酶原活化劑、鏈激酶和尿激酶)、阿斯匹靈(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹啶(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、阿昔單抗(abciximab)；抗遷移劑；抗

分泌劑(Breveldin)；免疫抑制劑(環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)(FK-506)、西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil))；抗血管生成化合物(TNP-470、染料木黃酮(genistein)和生長因數抑制劑(血管內皮生長因數(VEGF)抑制劑、纖維母細胞生長因數(FGF)抑制劑)；血管收縮素受體阻斷劑；一氧化氮供體；反義寡核苷酸；抗體(曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab))；嵌合抗原受體；細胞週期抑制劑和分化誘導劑(維甲酸 tretinoin))；mTOR 抑制劑、拓撲異構酶抑制劑(多柔比星(阿黴素)、安吖啶、喜樹鹼、道諾黴素、更生黴素、艾黴素、表柔比星、依託泊苷、伊達比星和米托蒽醌、拓撲替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan))、皮質類固醇(可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲基強的松龍(methylpednisolone)、潑尼松(prednisone)、和潑尼松龍(prenisolon)；粒線體功能障礙誘發劑，毒素例如，霍亂毒素、蓖麻毒蛋白(ricin)、綠膿桿菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、百日咳桿菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素或白喉毒素(diphtheria toxin)和凋亡蛋白酶(caspase)活化劑；及染色質絲擾亂劑。

【0136】 在特定的實施例中，本發明之 eIF4A 抑制劑係與作為組合治療療法之另外的藥劑，以相同的調配物或分開的調配物，同時或先後使用。

【0137】 本發明之 eIF4A 抑制劑，包括其對應的鹽類和式 I 化合物之醫藥上可接受組成物亦為治療或預防細胞激素媒介病症，例如病患(較佳地為人類)之發炎的有效治療劑。在一實施例中，本發明之化合物或組成物特別可用於治療或預防選自慢性或急性發炎、慢性發炎性關節炎、類風濕性關節炎、乾癬、COPD、發炎性腸疾病、敗血性休克、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症和氣喘之疾病。

【0138】 本發明化合物其對應的鹽類和醫藥上可接受組成物為用於治療腦相關病症之候選治療劑，該病症包括(不限於)自閉症、X 染色體脆折症、帕金森氏症和阿茲海默症。治療係藉由於有此需要的患者中投予式 I

化合物、其醫藥上可接受鹽形式，或式I化合物或其鹽之醫藥上可接受組成物來作用。

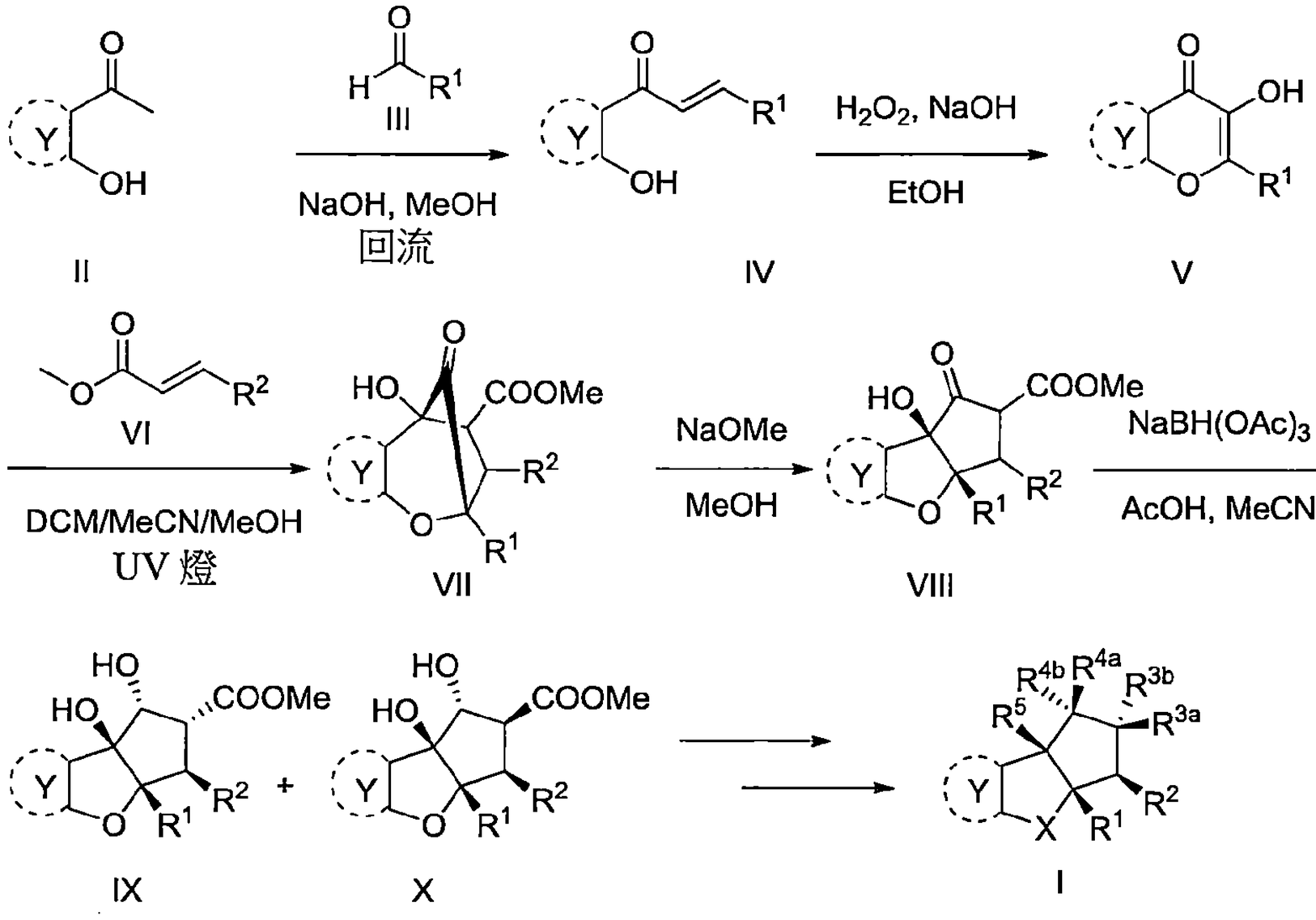
【0139】 本發明亦支持本發明化合物或本發明之醫藥上可接受調配物做為 eIF4A 活性抑制劑之用途。此抑制作用係藉由將表現 eIF4A 之細胞與化合物或醫藥上可接受調配物接觸，而達到降低或抑制 eIF4A 活性，用以在有此需要的哺乳動物中對 eIF4A 依賴的症狀提供治療效用。

【0140】 式I化合物或式I化合物之組成物的治療上有效劑量一般範圍係從約 1 至 2000 mg/天、從約 10 至約 1000 mg/天、從約 10 至約 500 mg/天、從約 10 至約 250 mg/天、從約 10 至約 100 mg/天，或從約 10 至約 50 mg/天。治療上有效劑量可以一或多劑來給藥。然而，應了解，用於任何特定病患之本發明化合物的特定劑量將依照各種因素而定，例如年齡、性別、體重、一般健康狀況、飲食、病患個體對治療的反應、給藥時間、所治療疾病的嚴重度、所用之特定化合物的活性、劑型、施用模式和伴隨用藥。就特定狀況之治療上有效量可容易地藉由例行的實驗來測定且係在一般臨床醫師或醫師的技術和判斷內。在任何情況下，化合物或組成物將以劑量及以病患獨特的症狀為基準能遞送治療上有效劑量之方式來給藥。

通用合成方法

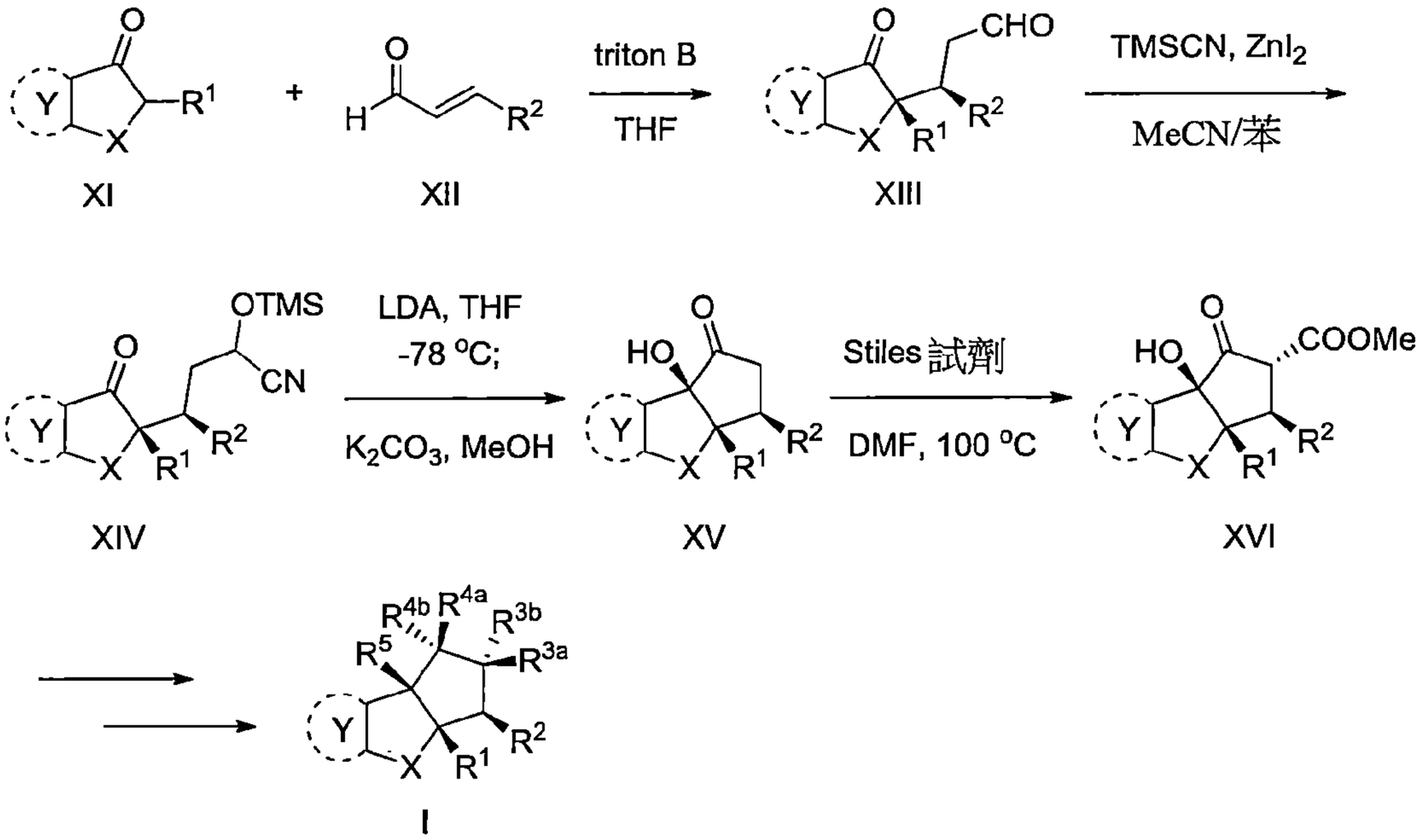
通用方法(“GM”) 1：

110 年 1 月 8 日修正



【0141】 形成 I(X 為 O)係藉由多步驟合成程序以化合物 II 為起始物來進行。將化合物 II 和 III 縮合，接著以過氧化氫和氫氧化鈉於乙醇中處理，得到中間物 V。將羥基黃酮 V 進行一系列光致環加成作用、酮醇重排和直接立體選擇性還原，得到 flavagline IX 和 X 之非對映異構性混合物。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(X 為 O)經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

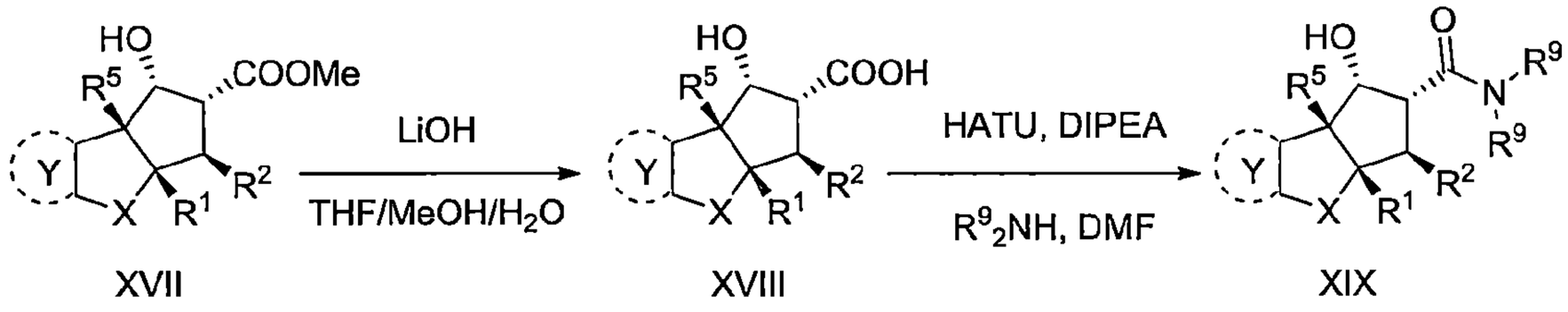
通用方法 2：



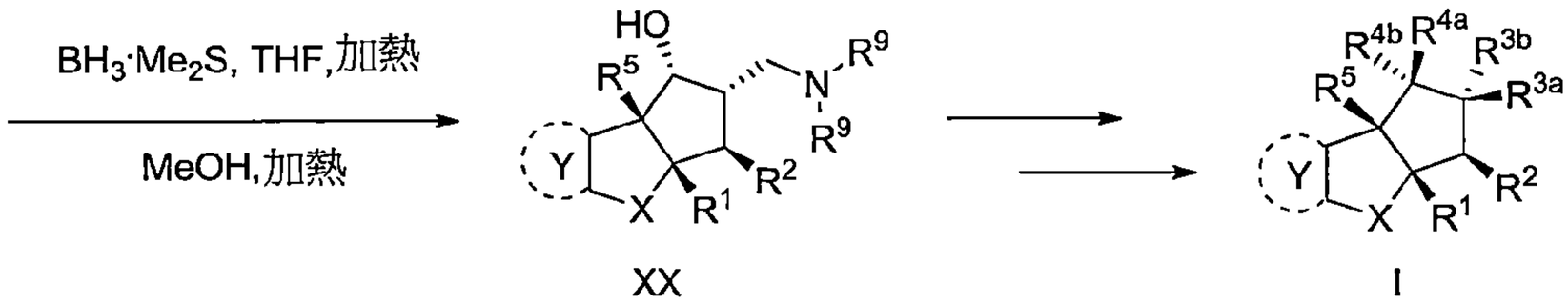
XI　　XII　　XIII　　XIV　　XV　　XVI　　I

【0142】　另一種選擇，形成化合物 I(X 係如說明書中所定義)係藉由上文所述之合成程序來進行。在此合成中化合物 XI 與化合物 XII 之麥可加成(Michael addition)產生所欲的同-排列產物 XIII。將醛 XIII 以氰基三甲基矽烷處理，產生氰氰醇 XIV。形成醯偶姻(acyloin)XV 係藉由將二異丙醯胺鋰加到 XIV 中開始，接著將生成的混合物以碳酸鈉去保護。以過量的 Stiles 試劑於二甲基甲醯胺中在 100°C 處理 XV，使酮酯 XVI 形成。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

通用方法 3：



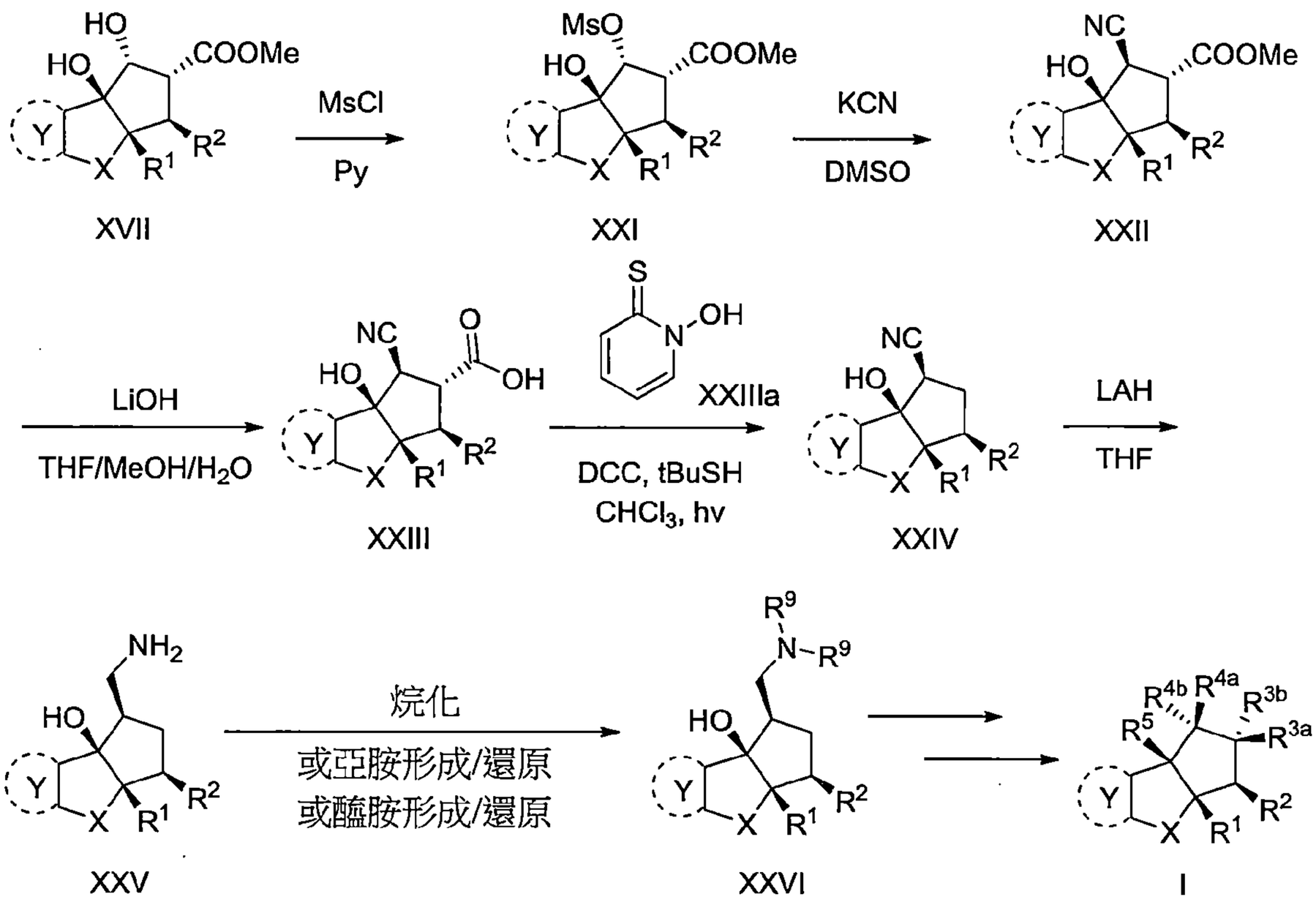
XVII　　XVIII　　XIX



XX　　I

【0143】 形成 I(R^{3a}=H，而 R^{3b}=-$CH_2NR^9_2$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XV II 為起始物來進行。化合物 XVII 之酯水解，接著與 NHR^9_2 之醯胺偶合得到中間物 XIX。以硼烷在加熱下將醯胺 XIX 還原，得到胺 XX。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a} =H，而 R^{3b}=-$CH_2NR^9_2$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

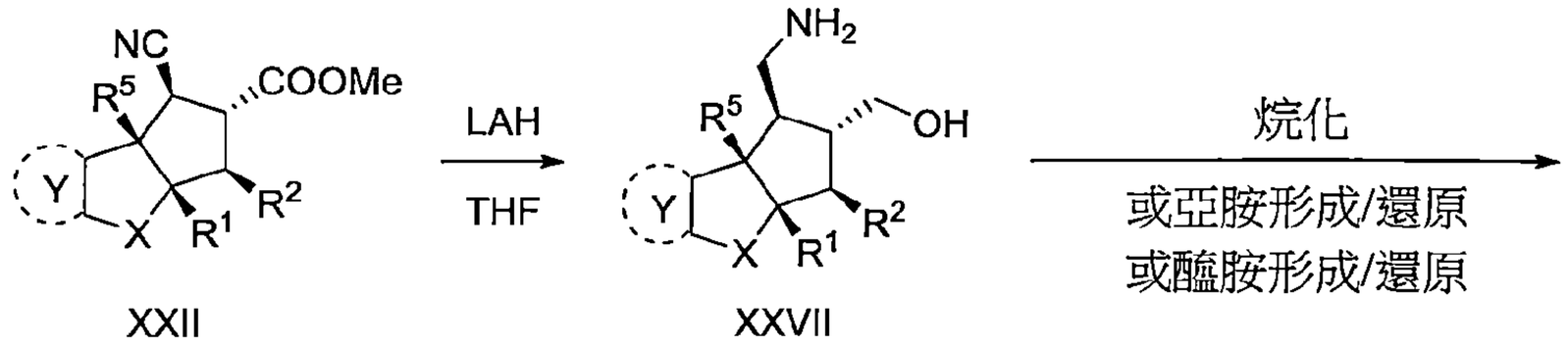
通用方法 4：

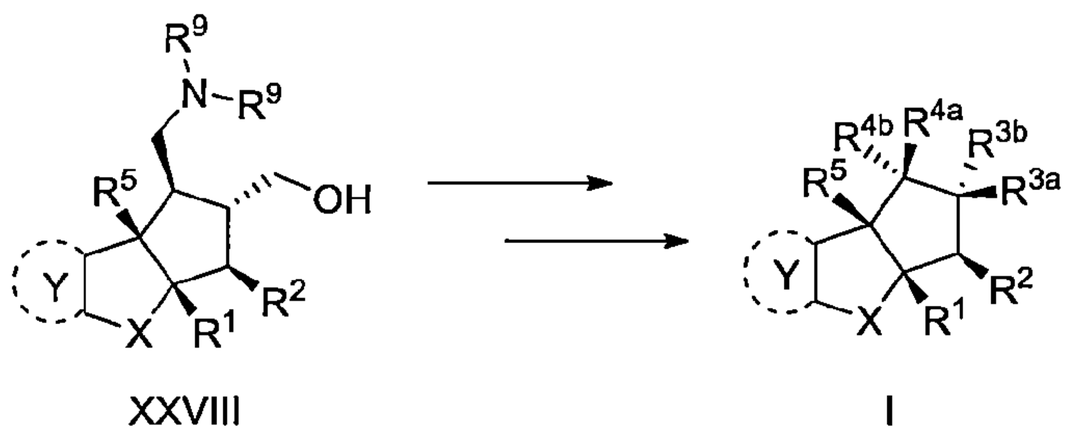


【0144】 形成 I(R^{3a}、R^{3b} 和 R^{4b}=H，而 R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XVII 為起始物來進行。將化合物 XVII 以甲磺醯氯於吡啶中處理，形成甲磺酸酯 XXI。以氰化鉀進行甲磺酸酯基團之氰基基團的立體選擇性置換。將生成的氰基酯 XXII 水解，接著 Barton's 自由基脫羧，產生腈 XXIV。將氰基基團以氫化鋰鋁還原成一級胺。一級胺基團功能基化產生胺 XXVI 係經由標準的烷化、亞胺形成/還原或醯胺形成/還原法來進行。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}、R^{3b} 和 R^{4b}=H，而 R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

110年1月8日修正

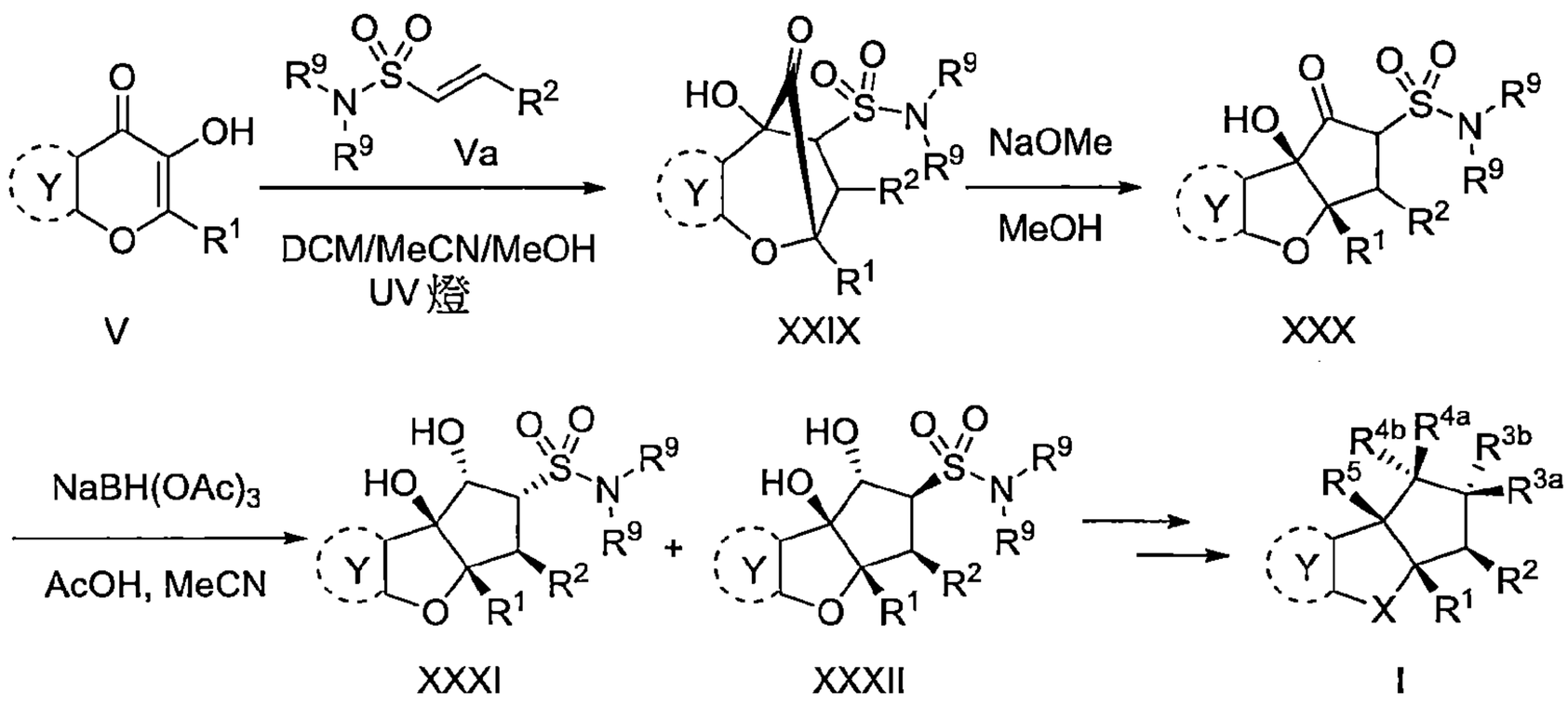
通用方法5：





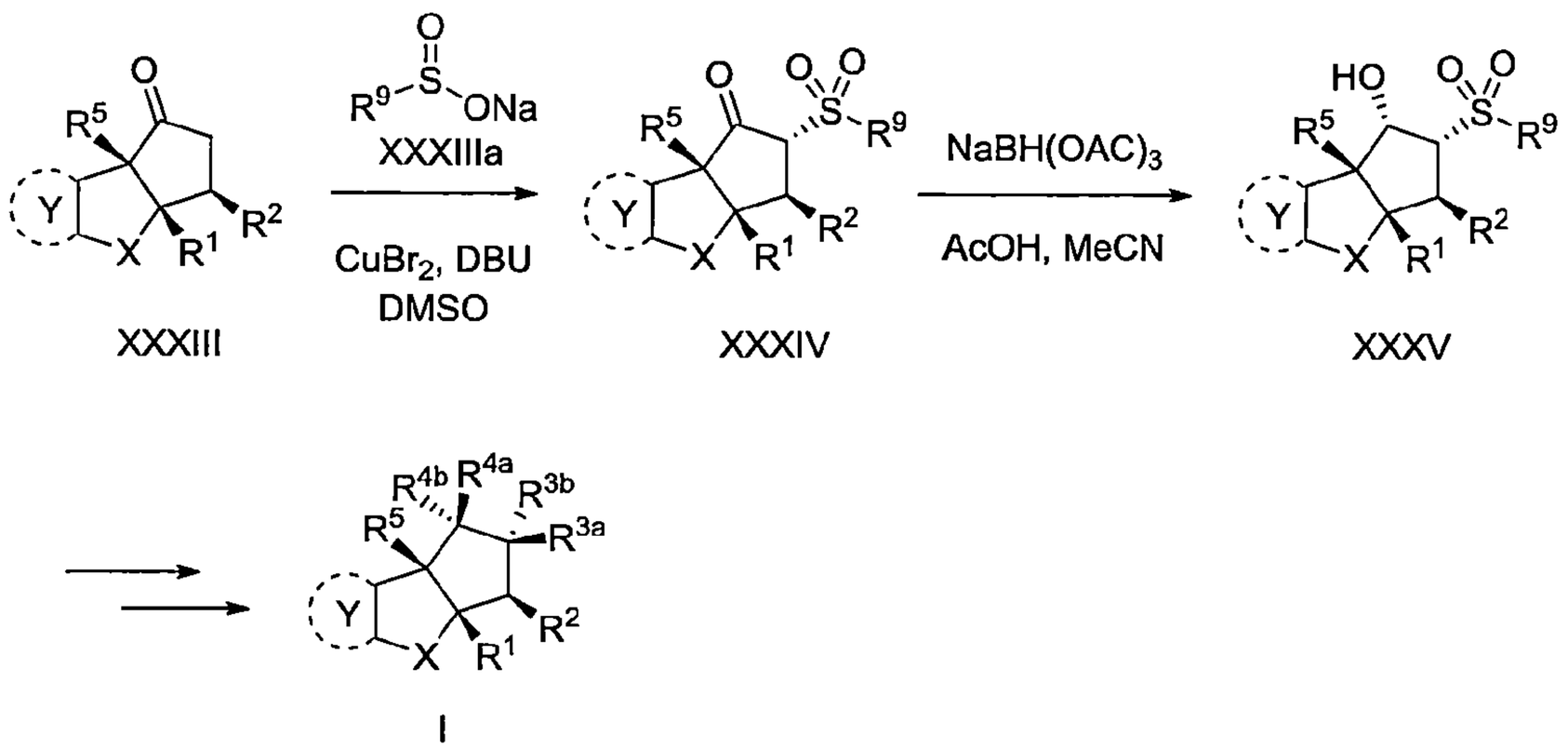
【0145】 形成 I(R^{3a}和 R^{4b}=H，R^{3b}=-CH_2OH 及 R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXII 為起始物來進行。將化合物 XXII 以氫化鋰鋁還原，產生化合物 XXVII。一級胺基團功能基化產生胺 XXVIII 係經由標準的烷化、亞胺形成/還原或醯胺形成/還原法來進行。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a} 和 R^{4b}=H，R^{3b}=-CH_2OH 及 R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

通用方法6：



【0146】 形成 I(R^{3a}或 R^{3b}=-$SO_2NR^9R^9$)係藉由多步驟合成程序以羥基黃酮 V 為起始物來進行。將 V 進行一系列光致環加成作用、酮醇重排和直接立體選擇性還原，得到 flavagline XXXI 和 XXXII 之非對映異構性混合物。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}或 R^{3b}=$SO_2NR^9R^9$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

通用方法 7：

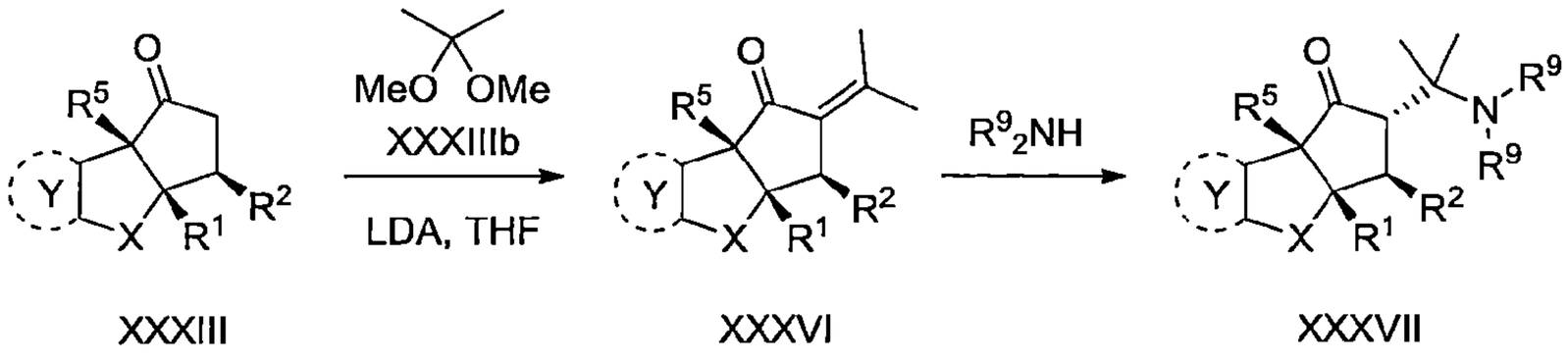


【0147】 形成化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-SO_2R^9)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXXIII 為起始物來進行。將 XXXIII 在溴化銅(II)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯的存在下以磺酸鈉 XXXIIIa 處理並得到 XXXIV。將 XXXIV 經由三乙醯基硼氫化鈉還原，得到 XXXV。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=SO_2R^9)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

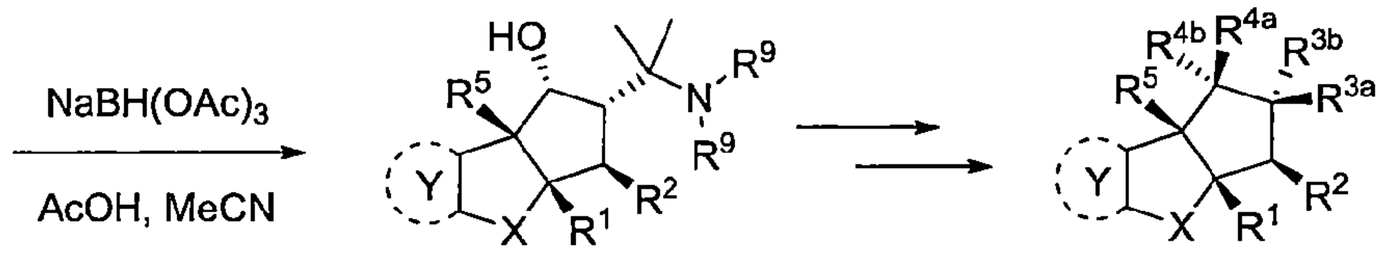
【0148】 化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-SO_2R^9)亦可使用化學技術中習知的方法用於形成化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-$SO_2NR^9R^9$)。

通用方法 8：

110年1月8日修正



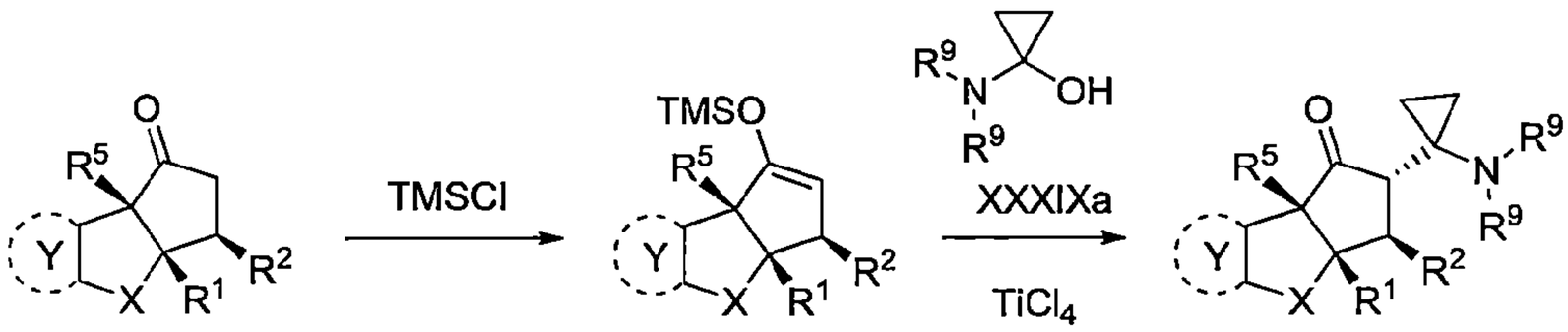
XXXIII　　XXXVI　　XXXVII



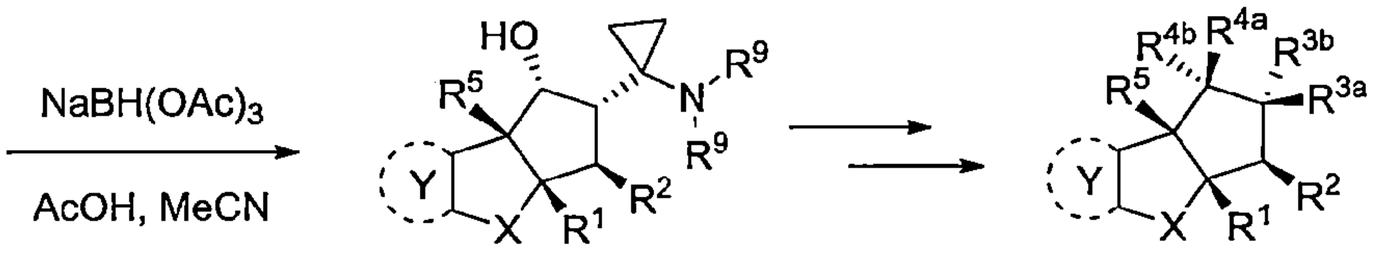
XXXVIII　　I

【0149】　形成化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-$C(CH_3)_2NR^9_2$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXXIII 為起始物來進行。將 XXXIII 以二異丙醯胺鋰處理，接著以二甲基縮醛 XXXIIIb 處理，產生醯酮 XXXVI。然後將 XXXVI 以親核劑處理，得到麥可加合物(Michael adduct)XXXVII。將酮基團經由三乙醯基硼氫化鈉還原，產生化合物 XXXVIII。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=$C(CH_3)_2NR^9_2$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

通用方法 9：



XXXIII　　XXXIX　　XL

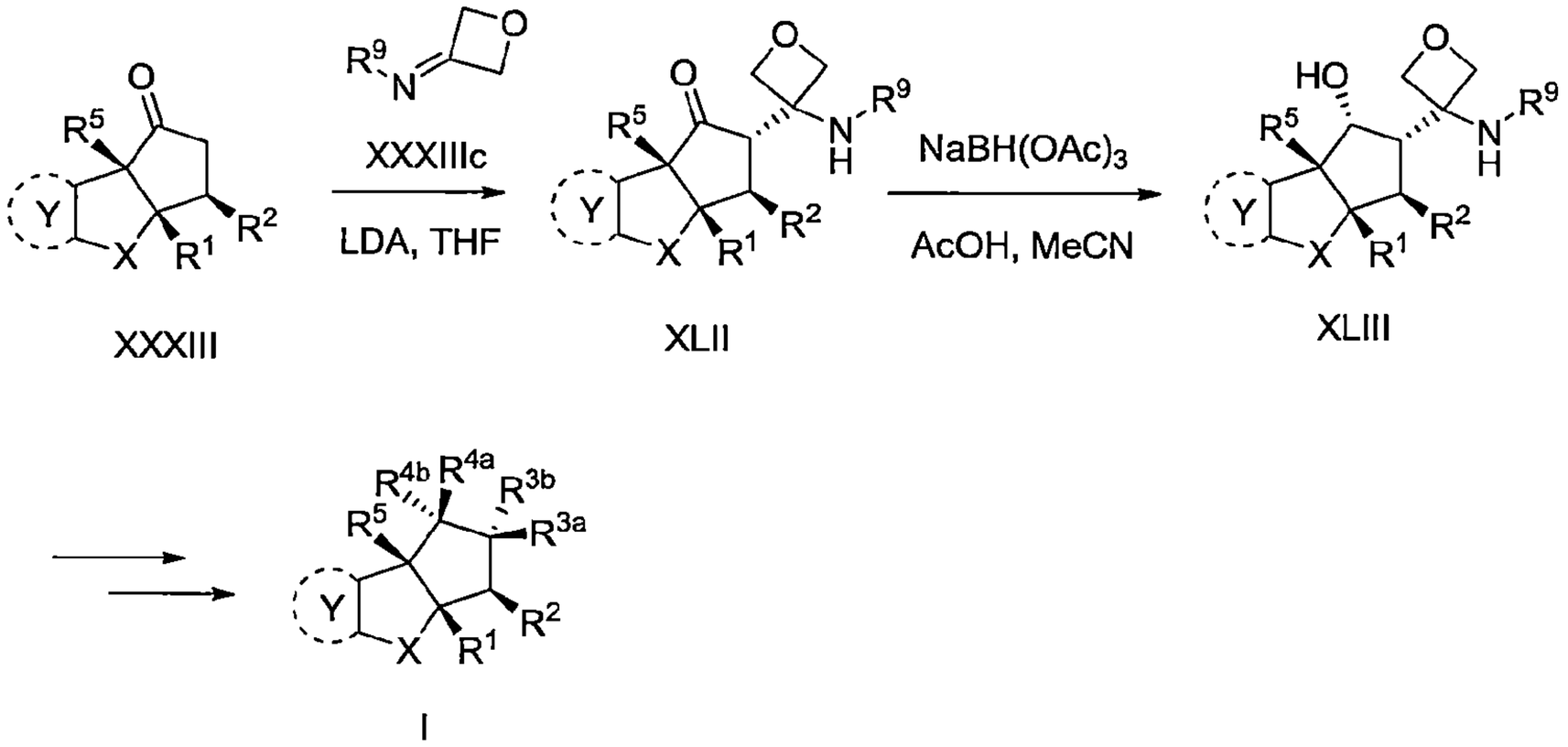


XLI　　I

【0150】　形成化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-$C(CH_2)_2NR^9_2$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXXIII 為起始物來進行。將 XXXIII 之三甲基矽烯醇醚與化合物 XXXIXa 在四氯化鈦之存在下反應，產生化合物 XL。將 XL 經由三乙

醯基硼氫化鈉還原，產生化合物 XLI。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=$C(CH_2)_2NR^9_2$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

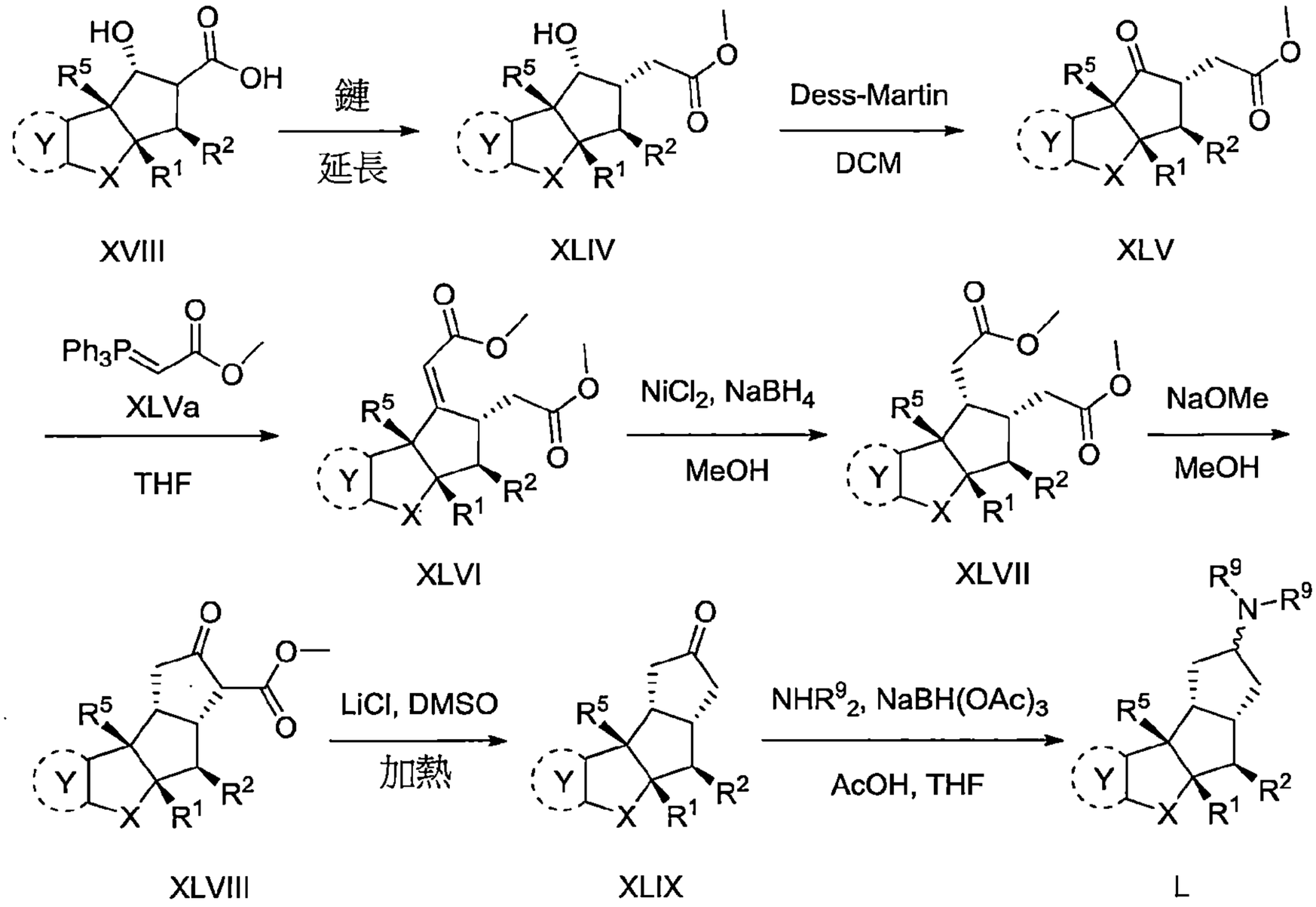
通用方法 10：



【0151】 形成化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=-$C(CH_2OCH_2)NHR^9$)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXXIII 為起始物來進行。將 XXXIII 之烯醇酯與化合物 XXXIIIc 反應，產生化合物 XLII。將 XLII 經由三乙醯基硼氫化鈉還原，產生化合物 XLIII。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I(R^{3a}=H 及 R^{3b}=$C(CH_2OCH_2)NHR^9$)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

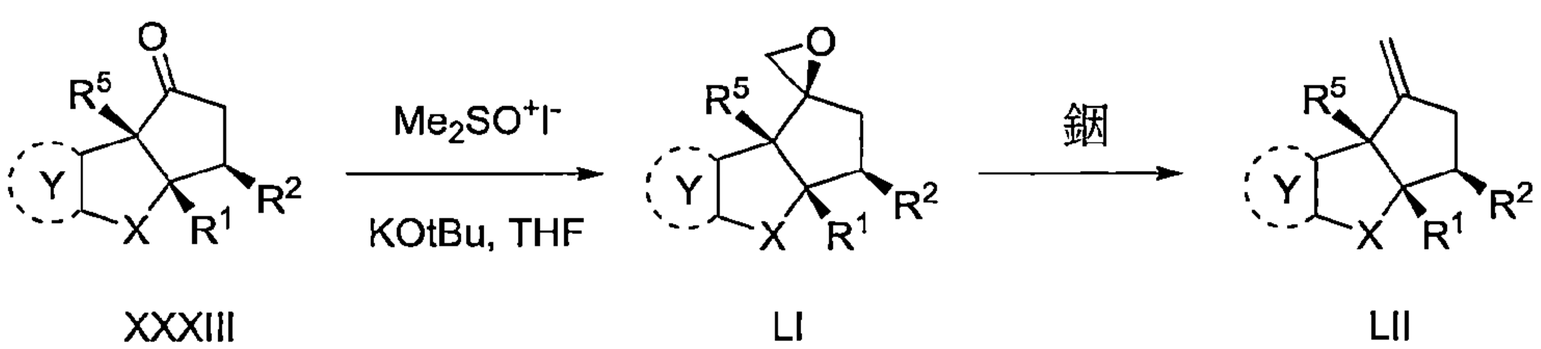
通用方法 11：

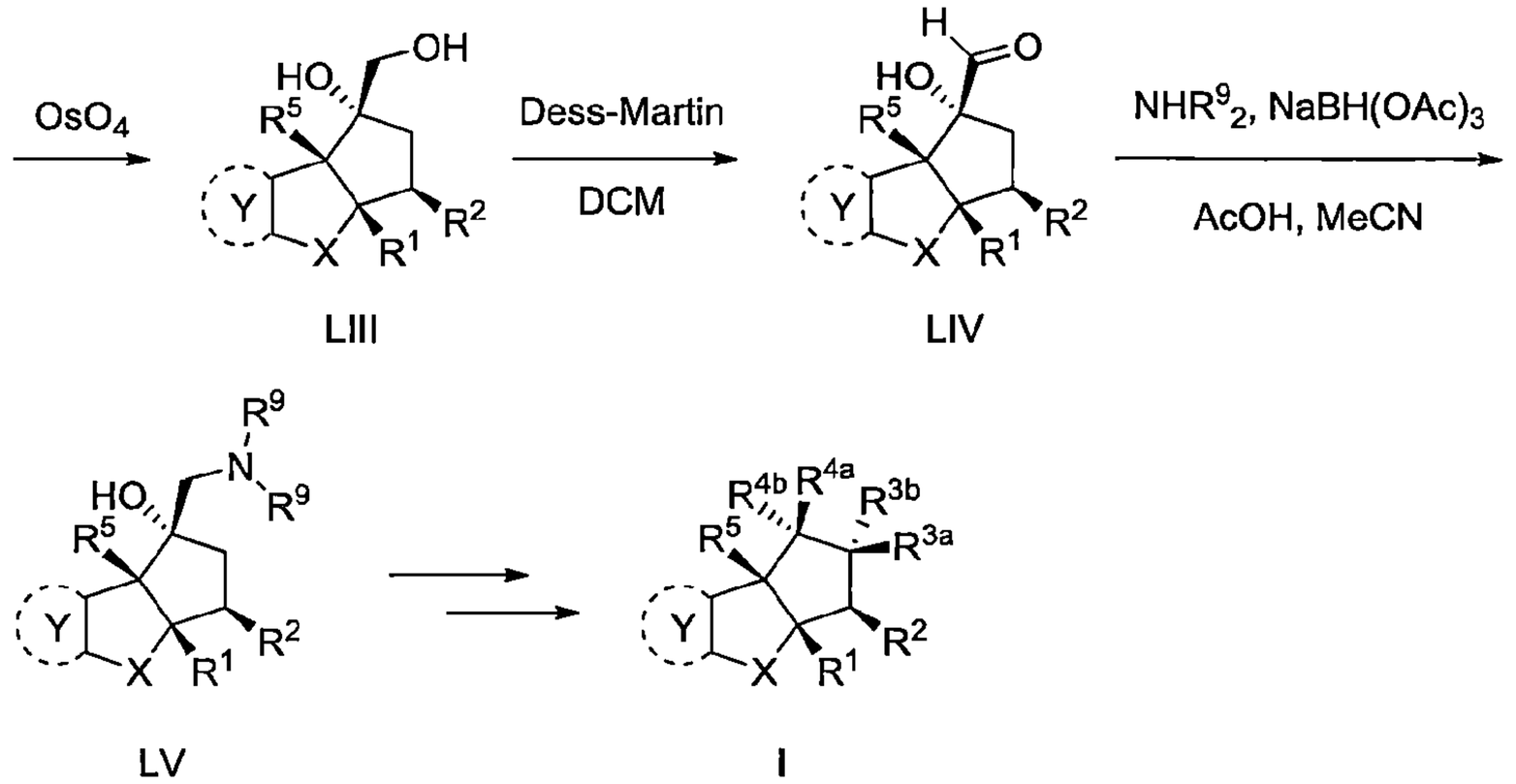
110 年 1 月 8 日修正



【0152】 形成化合物 L 係藉由多步驟合成程序以化合物 XVIII 為起始物來進行。經由標準製程將 XVIII 進行一碳鏈延長，產生酯 XLIV。將 XLIV 氧化，接著以鎓內鹽 XLVa 處理，產生烯烴 XLVI。將烯烴還原，接著狄克曼縮合(Dieckmann condensation)，得到化合物 XLVIII。將 XLVIII 脫羧，接著還原性胺化，產生化合物 L。經由逆相 HPLC 和對掌 HPLC 分離最終得到其非對映異構上和鏡像異構上純形式的化合物 L。

通用方法 12：





【0153】 形成化合物 I($R^{4a=}$-$CH_2NR^9_2$及 R^{4b}=OH)係藉由多步驟合成程序以化合物 XXXIII 為起始物來進行。將 XXXIII 轉變為烯烴 LII，接著在四氧化鋨的存在下二羥基化，產生 LIII。將 LIII 之一級羥基基團選擇性氧化，接著還原性胺化作用，產生胺 LV。若需要，去保護及/或進一步功能基處理，產生化合物 I($R^{4a=}$-$CH_2NR^9_2$及 R^{4b}=OH)。經由對掌 HPLC 分離最終得到其鏡像異構上純形式的式 I 化合物。

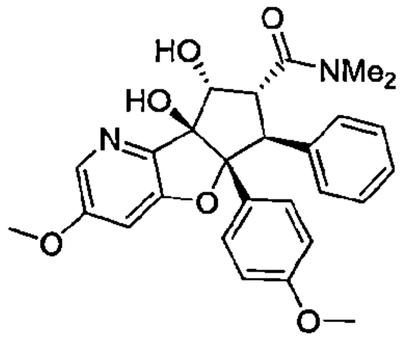
【0154】 在上述的方法中，請了解若保護基團係在中間物的合成期間使用，或若式 I 化合物含有一或多個保護基團，則此等保護基團係藉由化學技術中已知的方法來移除。其他的功能基團轉移，例如原子 X 從 S 轉變成 $S(O)_2$，從 C=O 轉變成 $C=CR^6R^7$，從 NH 轉變成 $N(C_1$-$C_8)$烷基，及中間物或式 I 化合物轉變成醫藥上可接受鹽係使用化學技術中已知的習用方法來進行。

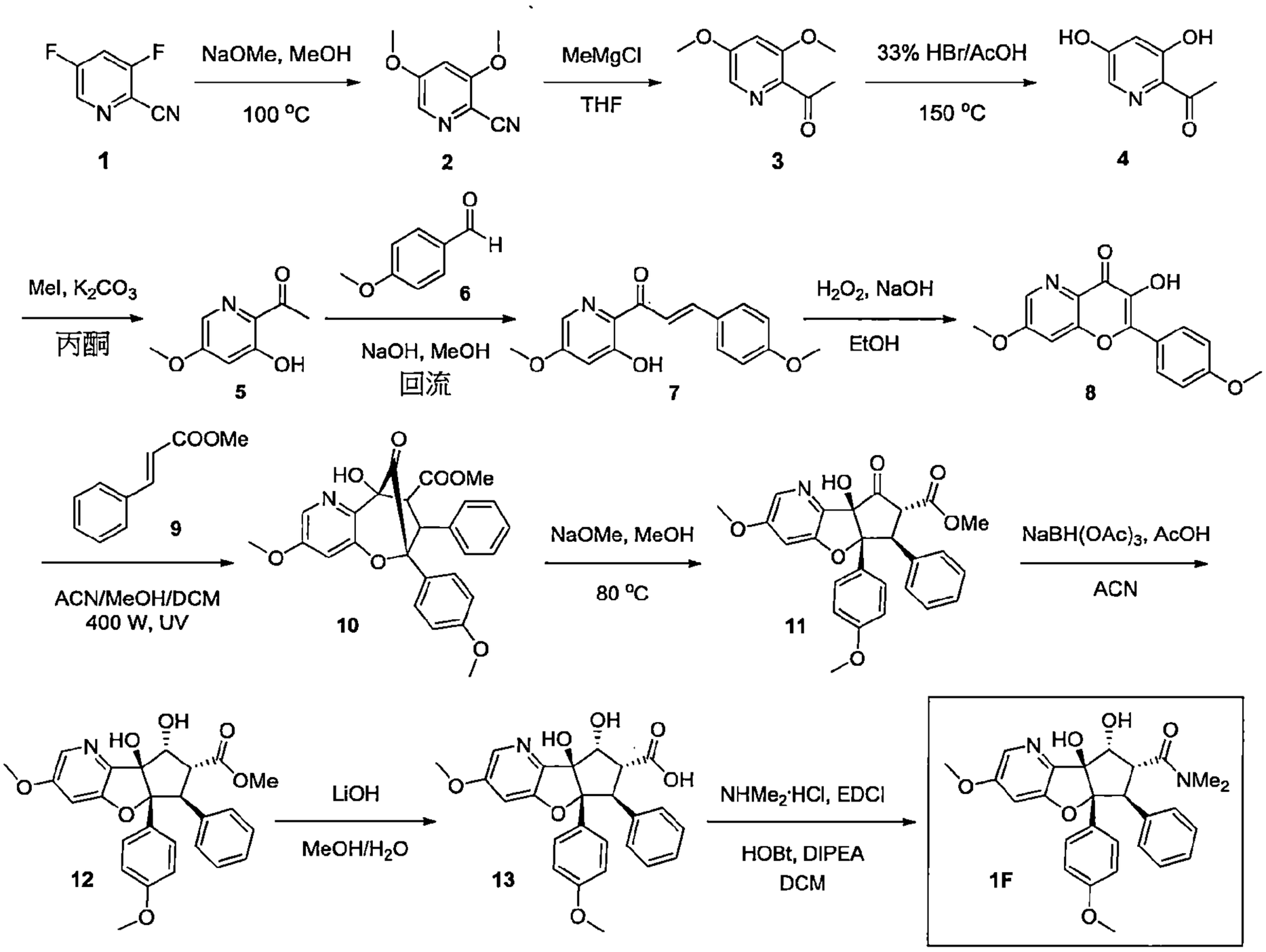
實例

實例 1

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化**

合物編號 1F)





合成 3,5-二甲氧基吡啶甲腈(2)

【0155】 於 3,5-二氟吡啶甲腈(**1**, 50 g, 0.36 mol)之甲醇(80 mL)溶液中，加入甲醇鈉(30%之甲醇溶液, 150 mL, 0.83 mol)。將反應混合物於 100°C 回 12 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗物產物以飽和的氯化銨溶液(50 mL)處理，得到沉澱。將沉澱的固體過濾，以水清洗並於真空下乾燥，得到 3,5-二甲氧基吡啶甲腈(**2**)為白色固體。產率：42 g, 72%；MS(ESI) *m/z* 165.23$[M+1]^+$.

合成 1-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(3)

【0156】 於 3,5-二甲氧基吡啶甲腈(**2**, 42 g, 256 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中於-20°C 於 30 min.的期間內逐滴加入甲基氯化鎂(255.8 mL, 767.53 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 12 h。完成後，將反應物質以 6 M 鹽酸進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1 M 氫氧化鈉溶液和水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**)為黃色油狀物。 產率：30.0 g, 64.72%；MS(ESI) *m/z* 181.61$[M+1]^+$.

合成 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(4)

【0157】 於密封試管中裝入 1-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**, 30.0 g, 165.9 mmol)及加入氫溴酸(33%之乙酸溶液, 300 mL)，並將反應於 150°C 加熱 16 h。完成後，於減壓下移除揮發物並將粗產物使用 10%氫氧化鈉中和至 pH~ 8 及加入乙酸乙酯(300 mL)。將溶液通過一矽藻土床，並以乙酸乙酯(100 mL)清洗矽藻土床。將有機層從混合的濾液中分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**4**)為棕色油狀物。產率：9.0 g, 35%；MS(ESI) *m/z* 152.0$[M-1]^-$.

合成 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(5)

【0158】 於 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**4**, 9.0 g, 58.8 mmol)之丙酮(100 mL)溶液中於 0°C 加入碳酸鉀(24.3 g, 176.4 mmol)，接著加入碘甲烷。將反應混合物於室溫下攪拌 6 h。完成後，蒸發溶劑並加入水(20 mL)。將反應物質以 5%甲醇之二氯甲烷溶液(100 mL)萃取。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**5**)為灰白色固體。產率：8.5 g，粗產物。

合成(E)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(7)

【0159】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**5**, 8.5 g, 50.8 mmol)和氫氧化鈉(6.1 g, 152.0 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中加入 4-甲氧基苯甲醛(**6**, 6.9 g, 50.8 mmol)。將反應加熱回流 4 h。完成後，將反應物質冷卻至室溫。過濾固體，以水清洗及然後於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(**7**)為黃色固體。產率：9.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 286.23$[M+1]^+$.

合成3-羥基-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(8)

【0160】 於(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(**7**, 9.0 g, 31.5 mmol)和氫氧化鈉(3.78 g, 94.7 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中於0°C加入過氧化氫(10.73 mL, 94.7 mmol)。將反應物質於室溫攪拌6 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6 M氯化氫中和至pH~7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 3-羥基-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**8**)為黃色固體。產率：3.5 g, 37%；MS(ESI) *m/z* 452.19$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-9-羥基-3-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(10)

【0161】 將3-羥基-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**8**, 3.5 g, 11.3 mmol)和肉桂酸甲酯(**9**, 19 g, 111.7 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶。將反應混合物以400瓦UV光照射15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-9-羥基-3-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**10**). 產率：3.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-8a-羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(11)

【0162】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-9-羥基-3-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**10**, 3.0 g))懸浮於甲醇(30 mL)並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(30 mL)處理。將反應於80°C加熱2 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-8a-羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**11**, 3.0 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯

基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(12)

【0163】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(8.27 g, 3.9 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-8a-羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**11**, 3.0 g, 6.5 mmol)之乙腈(50 mL)溶液中加入乙酸(3.9 g, 66.5 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**12**)。產率：1.2 g, 39.86%；MS(ESI) *m/z* 464.29$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(13)

【0164】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**12**, 1.2 g, 2.5 mmol)之甲醇和水(3：1, 20 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.49 g, 62.2 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH 2-3。將沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**13**)為灰白色固體。產率：0.9 g, 77.33%；MS(ESI) *m/z* 450.28$[M+1]^+$.

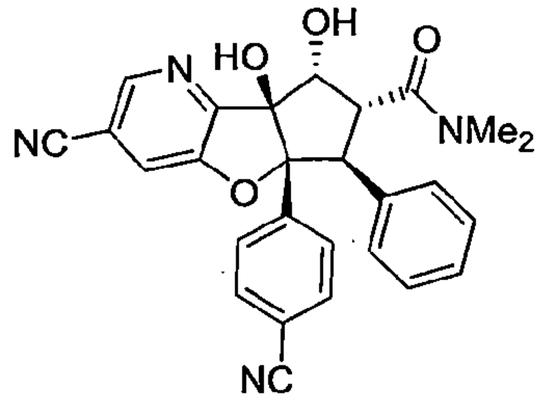
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 1F)

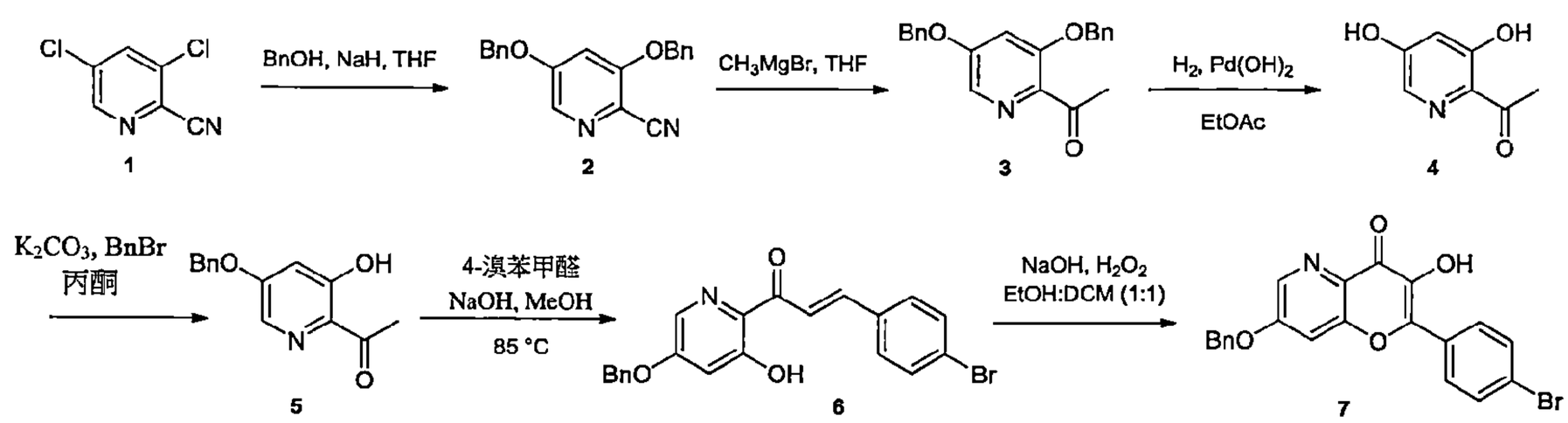
【0165】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**13**, 0.9 g, 2.0 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(1.15 g, 6.0 mmol)、羥基苯并三唑(0.8 g, 6.0 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(1.55 g, 12.0 mmol)，並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的

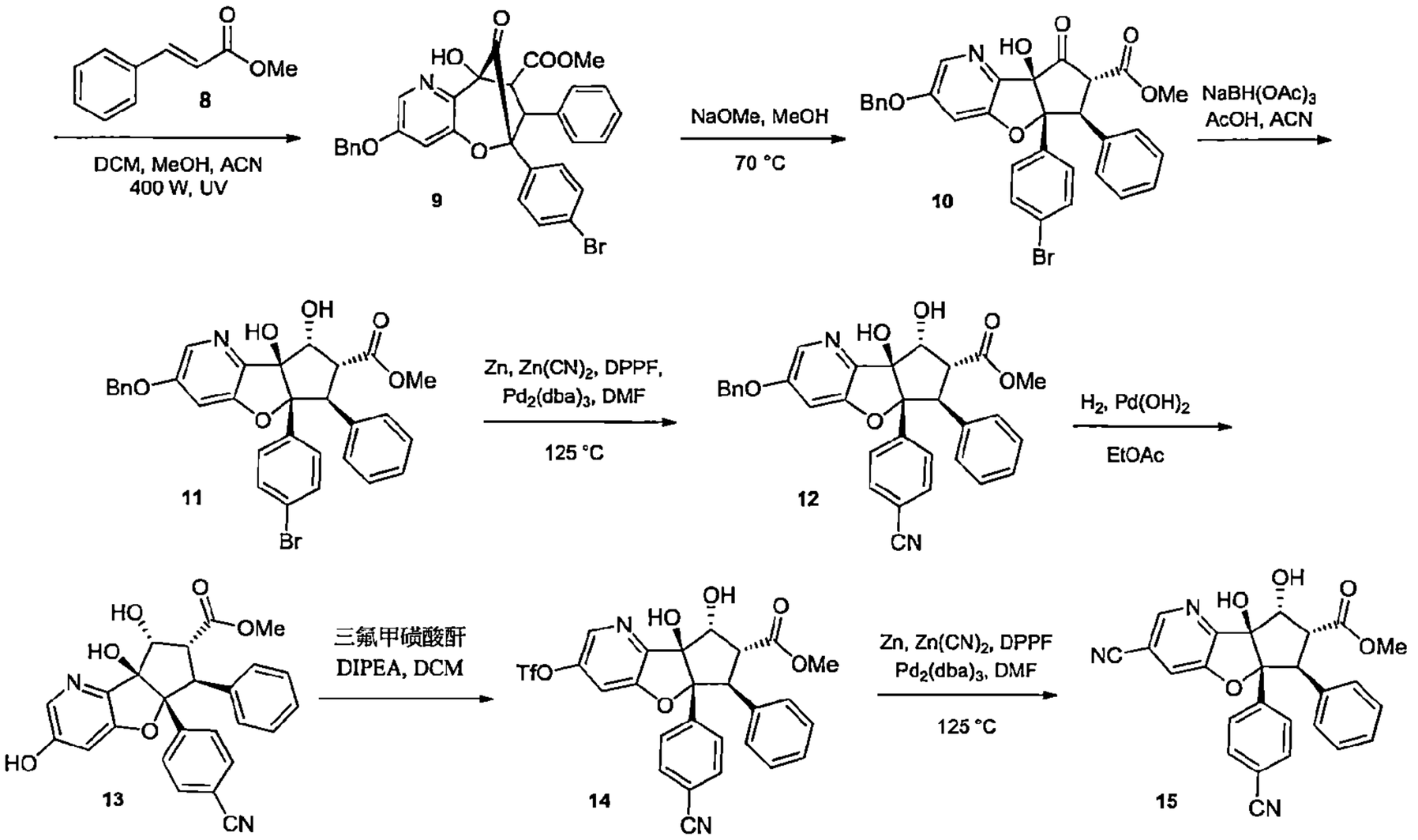
溫度下加入二甲基胺鹽酸鹽(0.814 g, 10.02 mmol)並將反應於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70-90% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 1F)為灰白色固體。產率：0.077 g, 7.33%；MS(ESI) *m/z* 477.22$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.20(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.09−7.00(m, 4H), 6.94−6.98(m, 1H), 6.86(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.64(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.61(s, 1H), 5.05(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.84(t, *J*=6 Hz, 1H), 4.31(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.09(dd, *J*=13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

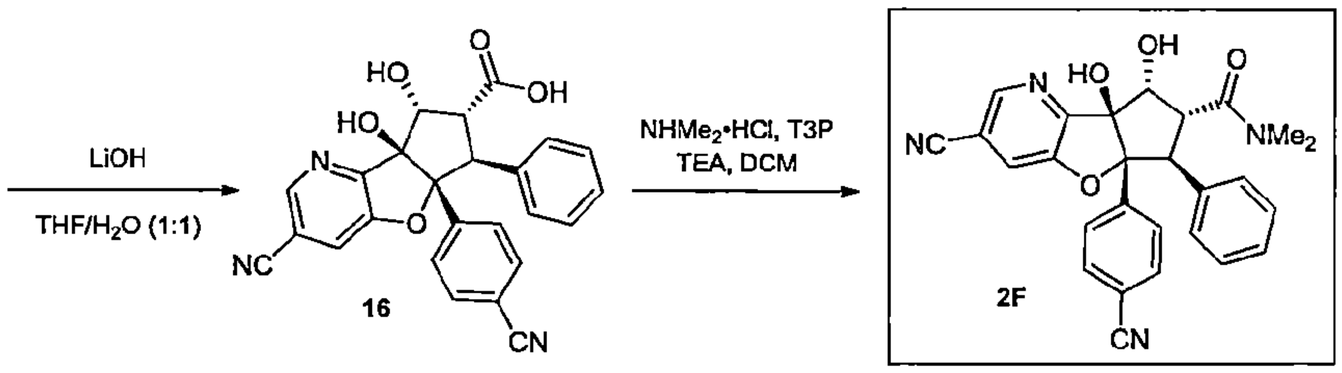
實例 2

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 2F)









合成 3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶甲腈(2)

【0166】 於 3,5-二氯吡啶甲腈(1, 65.0 g, 377.2 mmol)之四氫呋喃(500 mL)溶液中於氮氣下於 0°C 加入氫化鈉(27.2 g, 1.13 mol)。將懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘。加入苯甲基醇(81.37 mL, 755 mmol)並將反應另再攪拌 3 h。完成後，將反應物質以飽和的氯化銨溶液於 0°C 處理。將殘餘物溶於乙酸乙酯(1000 mL)，分離有機層並以水清洗(2 × 200 mL)然後以鹽水(100 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾及以戊烷濕磨。

將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶甲腈(**2**)為灰白色固體。產率：130.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 317.21$[M+1]^+$.

合成 1-(3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶-2-基)乙-1-酮(3)

【0167】 於 3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶甲腈(**2**, 70.0 g, 221.5 mmol)之四氫呋喃(500 mL)溶液中於 30 min 期間內於-30°C 逐滴加入甲基溴化鎂(78.37 mL, 664.5 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 2 h。完成後，將反應物質以 6M 氯化氫處理並攪拌 2 h。將粗產物以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1M 氫氧化鈉溶液、水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**)為黃色油狀物。產率：82.0 g, 93.75%；MS(ESI) *m/z* 334.16$[M+1]^+$.

合成 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(4)

【0168】 於 1-(3,5-雙(苯甲基氧基)吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**, 82.0 g, 246.2 mmol)之乙酸乙酯(500 mL)溶液中加入氫氧化鈀(34.47 g, 246.2 mmol, 50% wet)。將反應通入氫氣二次並於室溫氫氣壓下攪拌 16 h。完成後，將反應物質通過矽藻土床並將濾液於減壓下濃縮，得到 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**4**)為棕色油狀物。產率：40.0 g, 88.8%；MS(ESI) *m/z* 152.13$[M-1]^-$.

合成 1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(5)

【0169】 於 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**4**, 40.0 g, 261.4 mmol)之丙酮(250 mL)溶液中於氮氣下加入碳酸鉀(72.15 g, 522.8 mmol)。加入苯甲基溴(21.7 mL, 182.9 mmol)並將反應另再攪拌 3 h。完成後，於減壓下移除揮發物並將粗殘餘物溶於乙酸乙酯(200 mL)及以水(2 × 150 mL)和鹽水(150 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾及以戊烷濕磨。過濾固體並於真空下乾燥，得到 1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**5**)為棕色固體。產率：50.0 g, 94.1%；MS(ESI) *m/z* 244.04$[M+1]^+$.

合成(E)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(6)

【0170】 於 1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**5**, 50.0 g, 205.6 mmol)和氫氧化鈉(24.69 g, 617.28 mmol)之甲醇(100 mL)溶液中加入 4-溴苯甲醛(38.06 g, 205.7 mmol)並將反應於 85°C 加熱 2 h。完成後，將反應物質冷卻並過濾固體，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-(苯甲基

氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(**6**)為黃色固體。產率：50.2 g, 59.64%；MS(ESI) *m/z* 410.05$[M+1]^+$.

合成 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(7)

【0171】 於(*E*)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(**6**, 20.0 g, 48.8 mmol)和氫氧化鈉(13.7 g, 342.2 mmol)之乙醇：二氯甲烷(1：1, 100 mL)溶液中於室溫加入過氧化氫(15.11 mL, 684.5 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**7**)為黃色固體。產率：11.0 g, 53%；MS(ESI) *m/z* 424.03$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(9)

【0172】 將 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**7**, 11.0 g, 25.94 mmol)和肉桂酸甲酯(**8**, 42.28 g, 259.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**9**, 11.2 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(10)

【0173】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**9**, 11.2 g)懸浮於甲醇(100 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(110 mL)處理及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-

溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**)。產率：11.0 g，粗產物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(11)

【0174】 將上述的粗化合物(**10**, 11.0 g，粗產物)裝載入三乙醯氧基硼氫化鈉(23.4 g, 112.4 mmol)之乙腈(80 mL)和乙酸(11.3 mL, 188.33 mmol)溶液中並將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗化合物。將粗化合物以矽膠管柱層析以 50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**11**)為淡黃色固體。產率：5.7 g, 51.77%；MS(ESI) *m/z* 588.38$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(12)

【0175】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**11**, 5.0 g, 8.50 mmol)之二甲基甲醯胺溶液中於室溫加入氰化鋅(6.12 g, 52.0 mmol)和鋅(0.055 g , 0.84 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.124 g, 0.169 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.233 g, 0.254 mmol)加到反應中，持續脫氣 5 min 並將反應混合物於 125°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過一矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將沉澱的固體過濾及於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**12**)為黃色固體。產率：4.4 g, 96.9%；MS(ESI) *m/z* 535.13$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(13)

【0176】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**12**, 2.5 g, 4.61 mmol)之乙酸乙酯(50 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鈀(1.66 g, 11.6 mmol, 50%重量)。將反應通入氫氣二次並於室溫氫氣壓下攪拌 16 h。完成後，將反應物質通過矽藻土床並將濾液於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**13**)為棕色油狀物。產率：2.01 g, 96.9%；MS(ESI) *m/z* 443.15[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(14)

【0177】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**13**, 2.01 g, 4.52 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中於氮氣下，於–78°C 加入 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.57 g, 4.41 mmol)，接著加入三氟甲磺酸酐(0.765 mL, 3.78 mmol)。將反應於–78°C 攪拌 45 min。完成後，將反應物質於 0°C 以飽和的碳酸氫鈉溶液處理。將粗產物以二氯甲烷(100 mL)萃取並將有機層以水(2 × 50 mL)清洗及然後以鹽水(50 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾及以戊烷濕磨。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**14**)為黃色固體。產率：2.01 g, 77.9%；MS(ESI) *m/z* 577.1[M+1]⁺.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(15)

【0178】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**14**, 2.0 g, 3.48 mmol)之二甲基甲醯胺溶液中於室溫加入氰化鋅(2.4 g, 20.09 mmol)和鋅(0.027 g , 0.418 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(51.0 mg, 0.006 mmol)和叁(二

苯亞甲基丙酮)二鈀(95 mg, 0.104 mmol)加到反應中，持續脫氣 5 min 並將反應混合物於 125°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將沉澱的固體過濾及於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**15**)為黃色固體。產率：1.9 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 454.38[M+1]$^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(16)

【0179】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**15**, 1.9 g, 3.29 mmol)之四氫呋喃：水(3：1, 12 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鋰(0.237 g, 9.87 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1M 氯化氫酸化至 pH~3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**16**)為黃色固體。產率：0.55 g, 31%；MS(ESI) *m/z* 438.32[M-1]$^-$.

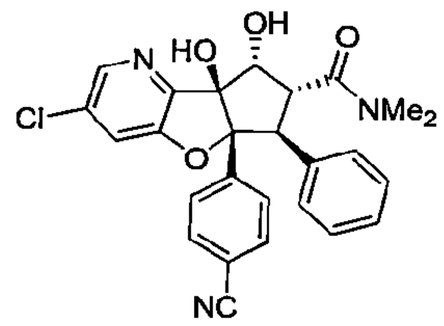
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 2F)

【0180】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**16**, 0.5 g, 1.1 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入三乙胺(0.46 mL, 3.4 mmol)和二甲胺•鹽酸鹽(0.139 g, 1.17 mmol)。將混合物攪拌 5 min 及於相同的溫度以丙基膦酸酐(0.139 mL, 1.7 mmol, 50%溶於乙酸乙酯)處理，並將反應於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70-90% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 2F)為白色固體。將

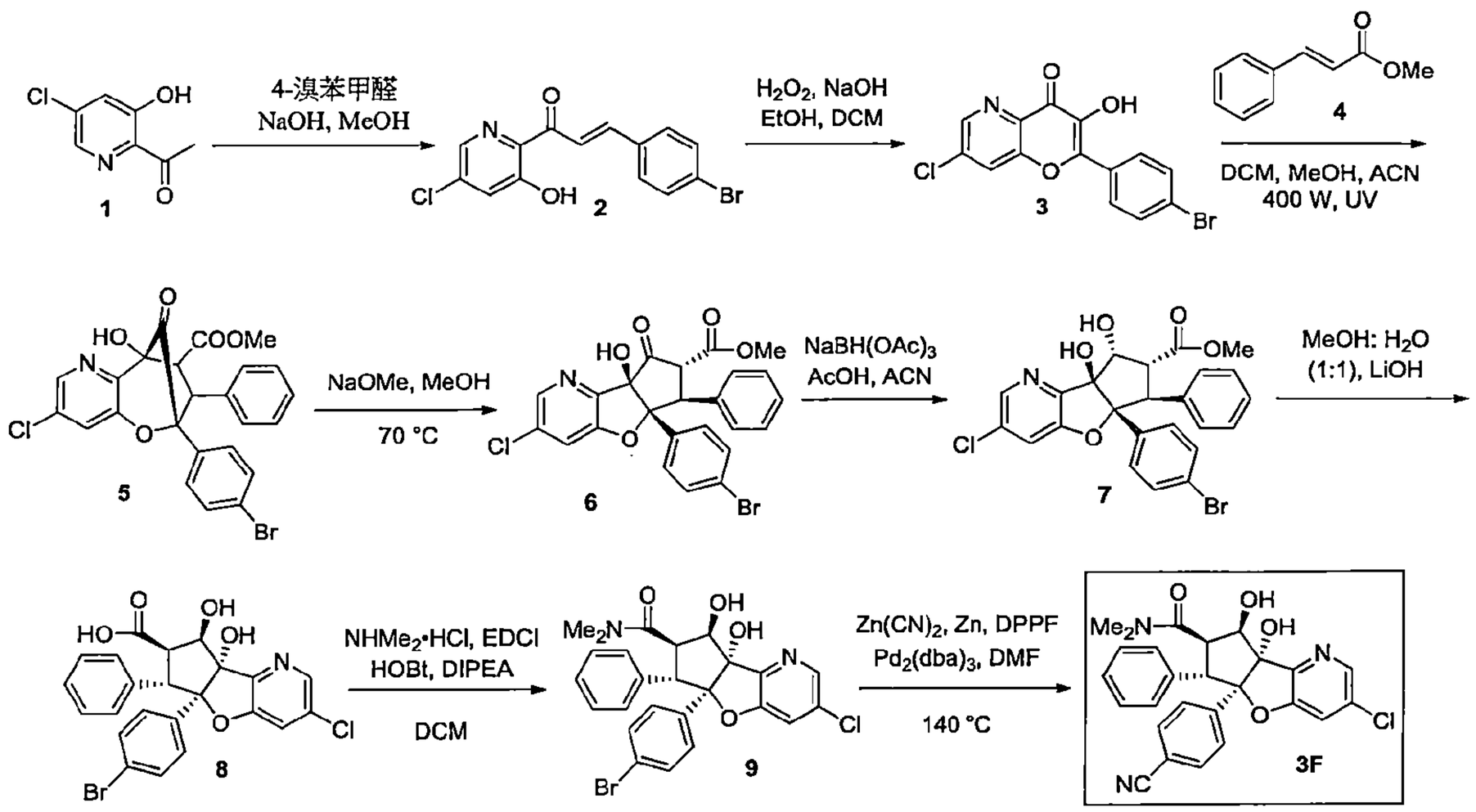
鏡像異構物以對掌製備式 HPLC 分離[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]. 產率：160 mg, 30%；波峰 1(化合物編號 2F, 35 mg), $[\alpha]_D$ -202.0°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=5.99 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 467.37$[M+1]^+$；UPLC：98.66%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.05(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.5(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.95(t, *J*=8.8 Hz, 3H), 6.37(s, 1H), 5.45(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.70(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.36(dd, *J*=13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.79(s, 3H)；波峰-2(26 mg), $[\alpha]_D$ +242°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=8.46 min, ee >95%；MS(ESI) *m/z* 467.37$[M+1]^+$；UPLC：99.95%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.05(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.5(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.95(t, *J*=9.2 Hz, 3H), 6.37(s, 1H), 5.46(d, *J*=6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.70(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.37(dd, *J*=13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

實例 3

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 3F)



110 年 1 月 8 日修正



合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(2)

【0181】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 10.0 g, 58.47 mmol)和氫氧化鈉(7.0 g, 175.0 mmol)之甲醇(100 mL)溶液中加入 4-溴苯甲醛(10.75 g, 58.47 mmol)並將反應加熱回流 30 分鐘。完成後，將反應物質冷卻並過濾固體，以水清洗並於高真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(**2**)為黃色固體。產率：12.0 g, 63%；MS(ESI) *m/z* 338.95$[M+1]^+$.

合成 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(3)

【0182】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(12.0 g, 35.3 mmol)和氫氧化鈉(10.0 g, 249.3 mmol)之乙醇 l(120 mL)和二氯甲烷(40 mL)溶液中於室溫加入過氧化氫(8.97 mL, 94.7 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**3**)為淡黃色固體。產率：4.0 g, 33%；MS(ESI) *m/z* 354.10$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-6-(4-溴苯基)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(5)

【0183】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**3**, 4.0 g, 11.39 mmol)和肉桂酸甲酯(**4**, 18.46 g, 113.9 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-溴苯基)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**5**, 6.0 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0184】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-溴苯基)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**5**, 6.0 g)懸浮於甲醇(30 mL)中並以 5%甲醇鈉之甲醇溶液(30 mL)處理及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 5.0 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0185】 將上述粗化合物(**6**, 5.0 g, 9.74 mmol)載入三乙醯氧基硼氫化鈉(12.6 g, 58.4 mmol)之乙腈(30 mL)和乙酸(3.6 mL, 97.2 mmol)溶液中，及將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為灰白色固體。產率：3.3 g, 66%；MS(ESI) *m/z* 516.01[M-1]$^-$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基

-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(8)

【0186】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(7, 3.3 g, 6.4 mmol)之甲醇：水(3：1, 11 mL)溶液中加入氫氧化鋰(3.68 g, 153.6 mmol)並將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 5M 氯化氫酸化至 pH~3。將固體沉澱濾出並於高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**8**)為灰白色固體。產率：3.2 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 502.02$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(9)

【0187】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**8**, 3.2 g, 6.39 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.6 g, 19.16 mmol)、羥基苯并三唑(2.8 g, 19.16 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(7.3 mL, 41.9 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲胺•鹽酸鹽(2.8 g, 34.9 mmol)及將反應於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70-90% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**9**)為白色固體。產率：2.9 g, 76%；MS(ESI) *m/z* 529.05$[M+1]^+$.

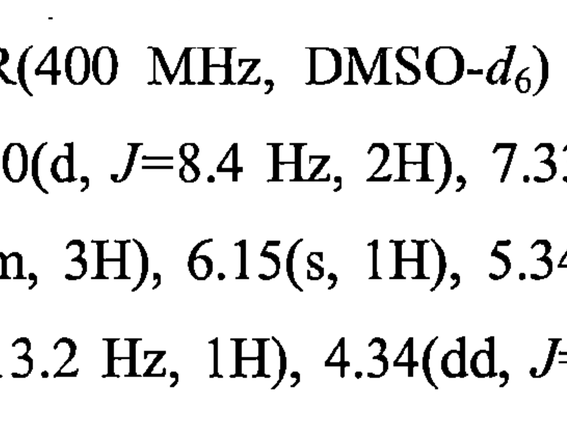
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 3F)

【0188】 於(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**9**, 1.5 g, 2.84 mmol)之二甲基甲醯胺(25 mL)溶液中加入氰化鋅(6.0 g, 17.0 mmol)和鋅(0.022 g , 0.34 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二

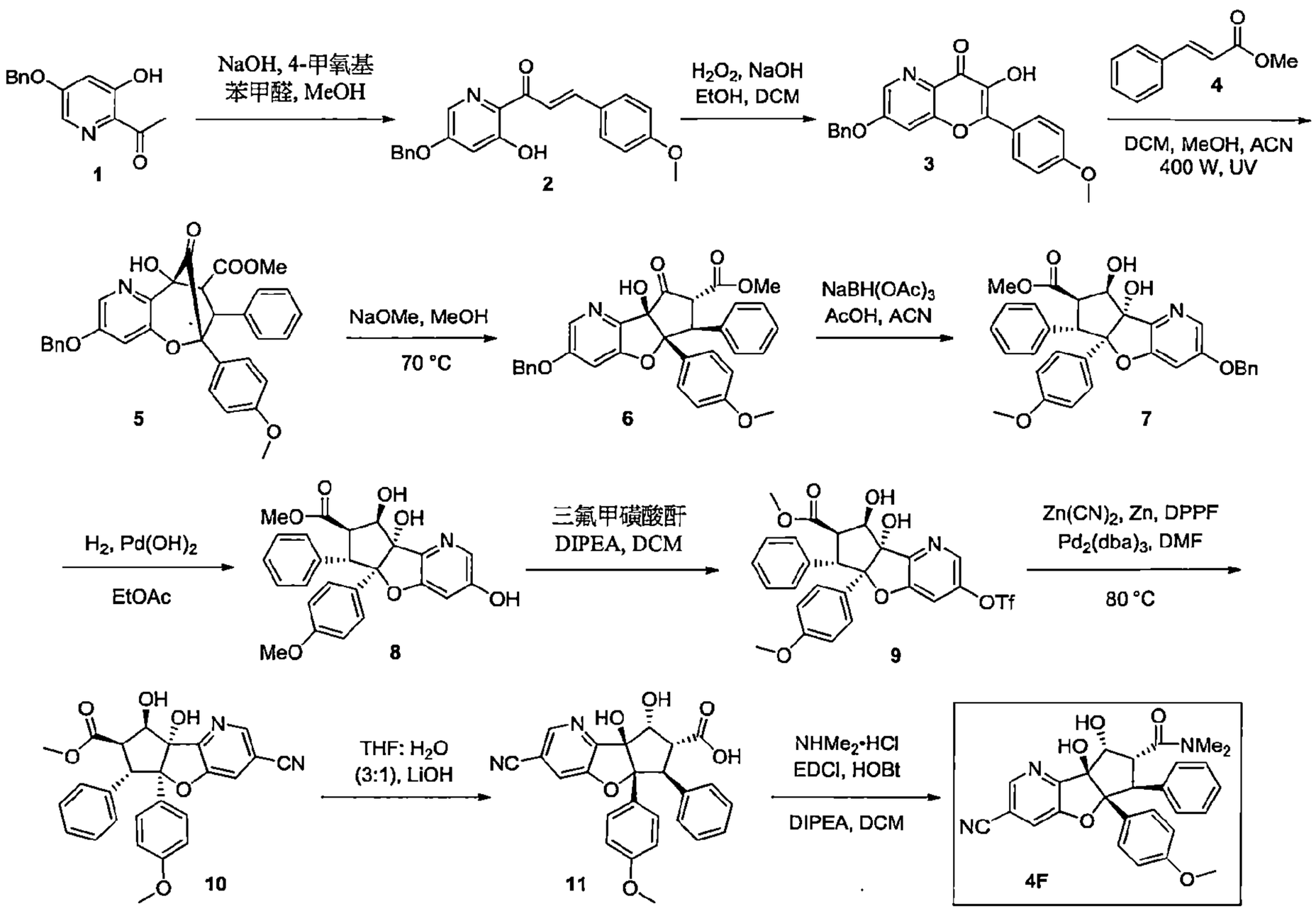
苯基膦)二茂鐵(0.041 g, 0.056 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.078 g, 0.085 mmol)加到上述反應中並另再持續脫氣 5 min，接著將反應混合物於 140°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過一矽藻土床。將濾液濃縮並以冰冷水處理，將沉澱的固體過濾及將粗產物以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份於真空下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 3F)為灰白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。 產率：1.1 g(85%)；波峰 1(化合物編號 3F, 40 mg), $[\alpha]_D$ -180.5°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=7.95 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 476.35$[M+1]^+$；UPLC：98.31%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.03(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.15(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.73(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.66(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.34(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)。 波峰 2(41 mg), $[\alpha]_D$ +180°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=15.19 min, ee >98.5%；MS(ESI) *m/z* 476.35$[M+1]^+$；UPLC：98.76%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.03(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.15(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.73(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.66(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.34(dd, *J*=13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

實例 4

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 4F)



110年1月8日修正



合成(E)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(2)

【0189】 於1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(42.0 g, 172.8 mmol)和氫氧化鈉(20.97 g, 518.5 mmol)之甲醇(200 mL)溶液中加入4-甲氧基苯甲醛(31.97 g, 172.8 mmol)並將反應加熱回流30分鐘。完成後，將反應物質冷卻並過濾固體，以水清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮為黃色固體。產率：62.3 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 362.32$[M+1]^+$.

合成7-(苯甲基氧基)-3-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(3)

【0190】 於(*E*)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(**2**, 54.0 g, 149 mmol)和氫氧化鈉(47.8 g, 1.19 mol)之乙醇(300 mL)溶液中於室溫加入過氧化氫(27.6 mL, 747 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由於 0°C 加入 6M 氯化氫中

和至 pH~7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 7-(苯甲基氧基)-3-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮為淡黃色固體。產率：20.5 g, 36%；MS(ESI) *m/z* 376.11$[M+1]^+$.

合成 外消旋-甲基(7S,8S,9R)-3-(苯甲基氧基)-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(5)

【0191】 將 7-(苯甲基氧基)-3-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(18.0 g, 48.0 mmol)和肉桂酸甲酯(**4**, 77.8 g, 480.0 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**5**, 15.0 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-(苯甲基氧基)-8a-羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0192】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**5**, 15.0 g)懸浮於甲醇(30 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(30 mL)處理及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(苯甲基氧基)-8a-羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 12.5 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0193】 將上述粗化合物(**6**, 12.5 g, 6.0 mmol)加到三乙醯氧基硼氫化鈉(14.8 g, 4.21 mmol)之乙腈(130 mL)和乙酸(13.93 mL, 23.27 mmol)溶液中

並將生成的混合物於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 50%-70%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為淡棕色固體。產率：4.5 g, 35%；MS(ESI) *m/z* 540.25$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-三羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)*

【0194】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 3.0 g, 5.55 mmol)之乙酸乙酯(300 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鈀(0.195 g, 2.78 mmol, 50% wet)。將反應通入氫氣二次並於室溫氫氣壓下攪拌 16 h。完成後，將反應物質通過矽藻土床並將濾液於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3,8,8a-三羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為棕色固體。產率：2.8 g, 94%；MS(ESI) *m/z* 450.17$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**9**)*

【0195】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3,8,8a-三羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 2.2 g, 4.8 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.94 g, 7.3 mmol)之二氯甲烷(300 mL)溶液中於–78°C 氮氣下緩慢加入三氟甲磺酸酐(1.79 g, 6.36 mmol)。將反應於-78°C 攪拌 30 min 及回到室溫並攪拌 1 h。完成後，將反應物質於 0°C 以飽和的碳酸氫鈉溶液處理。將粗產物溶於二氯甲烷(300 mL)，分離有機層及以水 (2 × 50 mL)清洗然後以鹽水溶液(50 mL)清洗。 將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾。將固體以戊烷濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-

苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**)為棕色固體。產率：2.5 g, 87.8%；MS(ESI) *m/z* 582.05$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**10**)*

【0196】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 0.5 g, 0.86 mmol)之二甲基甲醯胺溶液中於室溫加入氰化鋅(0.6 g, 5.13 mmol)和鋅(0.067 g , 0.10 mmol)並將反應以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.023 g, 0.025 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.025 g, 0.034 mmol)加到反應中並持續以氬氣脫氣 5 min，接著於 85°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過一矽藻土床。將濾液濃縮並以冰-冷水處理。將沉澱的固體過濾並以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份於真空下濃縮至乾，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**)為黃色固體。產率：150 mg, 38%；MS(ESI) *m/z* 459.19$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**11**)*

【0197】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 0.42 g, 0.91 mmol)之四氫呋喃：水(3：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.066 g, 2.75 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1M 的檸檬酸酸化至 pH~5。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**)為灰白色固體。產率：0.3 g, 73.7%；MS(ESI) *m/z* 445.19$[M+1]^+$.

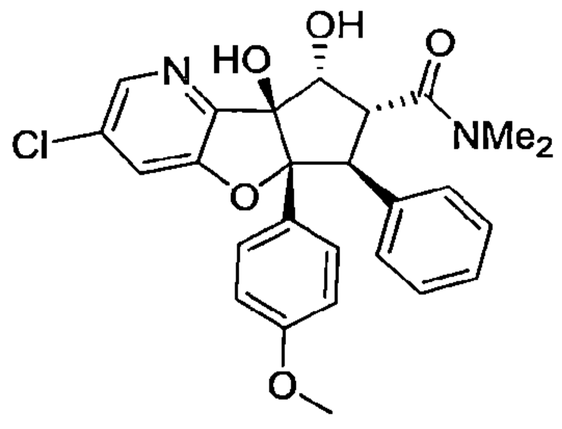
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編

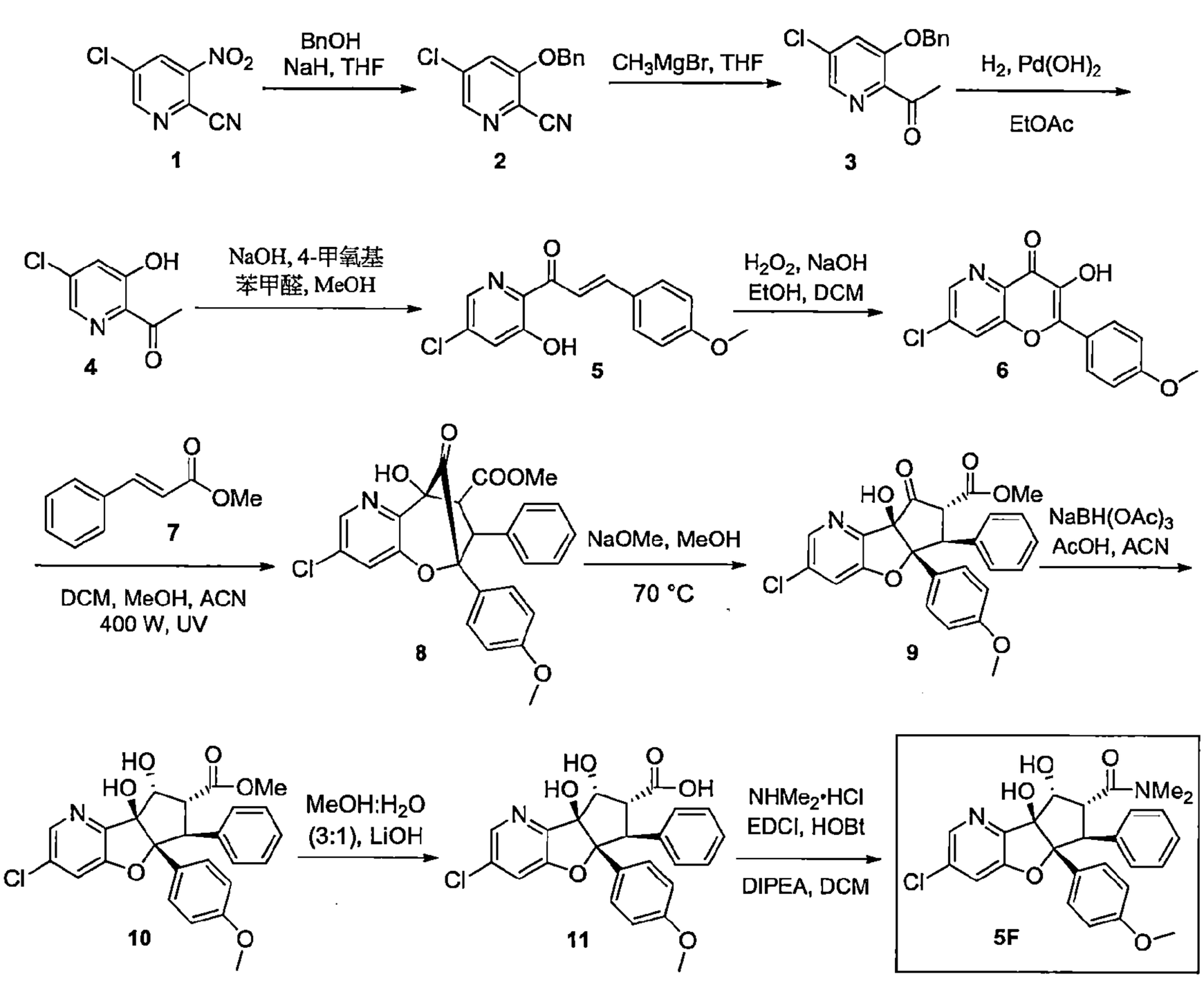
號4F)

【0198】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**, 0.3 g, 0.67 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.388 g, 2.02 mmol)、羥基苯并三唑(0.27 g, 2.02 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(0.52 mg, 4.05 mmol)並 將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲胺•鹽酸鹽(0.274 g, 3.78 mmol)並將混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70-90%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號4F)為白色固體。以對掌製備式HPLC分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：250 mg, 75.9%；波峰1(化合物編號4F, 35 mg), $[\alpha]_D$ -172.0°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=6.54 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 472.33$[M+1]^+$；UPLC：98.98%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.07-7.00(m, 4H), 6.97(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.60(d, *J*=8.8 Hz), 6.09(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.54(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)；波峰-2(35 mg), $[\alpha]_D$ +152.0°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=10.65 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 472.34$[M+1]^+$；UPLC：99.58%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.00(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.05−7.01(m, 4H), 6.97(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.61(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.09(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.54(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例5

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號5F)





合成 3-(苯甲基氧基)-5-氯吡啶甲腈(2)

【0199】 於 5-氯-3-硝基吡啶甲腈(**1**, 25.0 g, 273.2 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中於室溫氮氣下加入氫化鈉(11.0 g, 273.2 mmol)。將懸浮液攪拌 30 分鐘及然後加入苯甲醇(29.5 mL, 273.2 mmol)並另再持續攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以飽和的氯化銨溶液處理。將混合物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，及將有機層分離出，以水(2 × 50 mL)和鹽水(50 mL)清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下移除溶劑得到粗產物。將粗產物以戊烷(100 mL)處理得到固體，將其濾出並於真空下乾燥，得到 3-(苯

甲基氧基)-5-氯吡啶甲腈(**2**)為近棕色固體。產率：28.0 g, 84%；MS(ESI) *m/z* 245.09[M+1]$^+$.

合成 1-(3-(苯甲基氧基)-5-氯吡啶-2-基)乙-1-酮(3)

【0200】 於 3-(苯甲基氧基)-5-氯吡啶甲腈(**2**, 28.0 g, 114.0 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中於 30 min 的期間內於-30°C 逐滴加入甲基溴化鎂(114.0 mL, 344.0 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以 6M 氯化氫處理(pH~ 3)並另再攪拌 2 h。以乙酸乙酯(200 mL)萃取混合物並分層。將有機層以 1M 氫氧化鈉溶液(50 mL)、水(50 mL)清洗，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到 1-(3-(苯甲基氧基)-5-氯吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**)為黃色油狀物。產率：19.0 g, 29.9%；MS(ESI) *m/z* 262.10[M+1]$^+$.

合成 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(4)

【0201】 於 1-(3-(苯甲基氧基)-5-氯吡啶-2-基)乙-1-酮(19.0 g, 72.7 mmol)之乙酸乙酯溶液中於室溫加入氫氧化鈀(50%濕)(10.0 g, 36.3 mmol)。將反應通入氫氣二次並於氫氣壓下攪拌 16 h。完成後，將反應物質通過矽藻土床並將濾液於減壓下濃縮，得到 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮為棕色油狀物。產率：8.0 g, 64.5%；MS(ESI) *m/z* 170.03[M-1]$^-$.

合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(5)

【0202】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**4**, 8.0 g, 46.3 mmol)和氫氧化鈉(5.6 g, 140.0 mmol)之甲醇(50 mL), mmol)溶液中加入 4-甲氧基苯甲醛(6.9 mL, 56.1 mmol)並將反應加熱回流 30 分鐘。完成後，將反應物質冷卻並過濾固體，以水清洗及然後於高真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(**5**)為黃色固體。產率：10.5 g, 77.7%；MS(ESI) *m/z* 290.02[M+1]$^+$.

合成 7-氯-3-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(6)

【0203】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(**5**, 10.5 g, 36.3 mmol)和氫氧化鈉(10.0 g, 254.3 mmol)之乙醇(100 mL)溶液中於室溫加入過氧化氫(10.73 mL, 94.7 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 1 h (觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 7-氯-3-羥基-2-(4-甲氧基苯

基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**6**)為磚紅色固體。產率：6.5 g, 59%；MS(ESI) *m/z* 304.17$[M+1]^+$

合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-3-氯-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呯并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(8)

【0204】 將 7-氯-3-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**6**, 6.5 g, 21.4 mmol)和肉桂酸甲酯(**7**, 34.7 g, 214.5 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置於 UV 反應器中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呯并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**8**, 4.0 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(9)

【0205】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-6-(4-甲氧基苯基)-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呯并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**8**, 4.0 g)懸浮於甲醇(30 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(30 mL)處理，及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並以氯化銨溶液處理粗產物及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 2.8 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(10)

【0206】 將上述粗化合物(**9**, 2.8 g, 6.0 mmol)加到三乙醯氧基硼氫化鈉(8.9 g, 42.1 mmol)之乙腈(30 mL)和乙酸(3.6 mL, 60.2 mmol)混合物之溶液中，將生成的反應物質於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**)為黃色固體。產率：0.7 g, 25%；MS(ESI) *m/z* 468.11[M+1]$^+$

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**11**)*

【0207】 *於外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 0.7 g, 1.48 mmol)之甲醇：水(3：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.539 g, 22.48 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1M 氯化氫酸化至 pH~3。將固體沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**)**為灰白色固體**。產率：0.4 g, 58.9%；MS(ESI) *m/z* 452.11[M-1]$^-$.

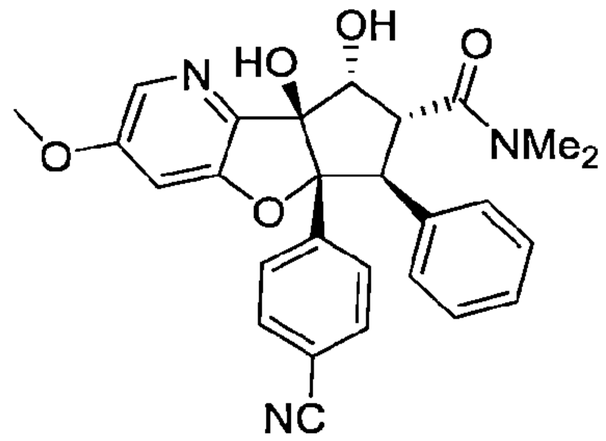
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 5F)

【0208】 *於外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**, 0.4 g, 0.88 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中，於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.508 g, 2.6 mmol)、羥基苯并三唑(0.35 g, 2.6 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.9 mL, 5.29 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲胺•鹽酸鹽(0.357 g, 4.41 mmol)並將反應於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(25 mL)稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗化合物。將粗化合物以矽膠管柱層析以 70-90%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 5F)為白色固體。使用 chiralpak IB(4.6 × 250) mm 管柱分離鏡像異構物。產率：100 mg, 23.5%；波峰 1(化合物編號 5F, 30 mg), $[\alpha]_D$ -179.0°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=6.87 min, ee

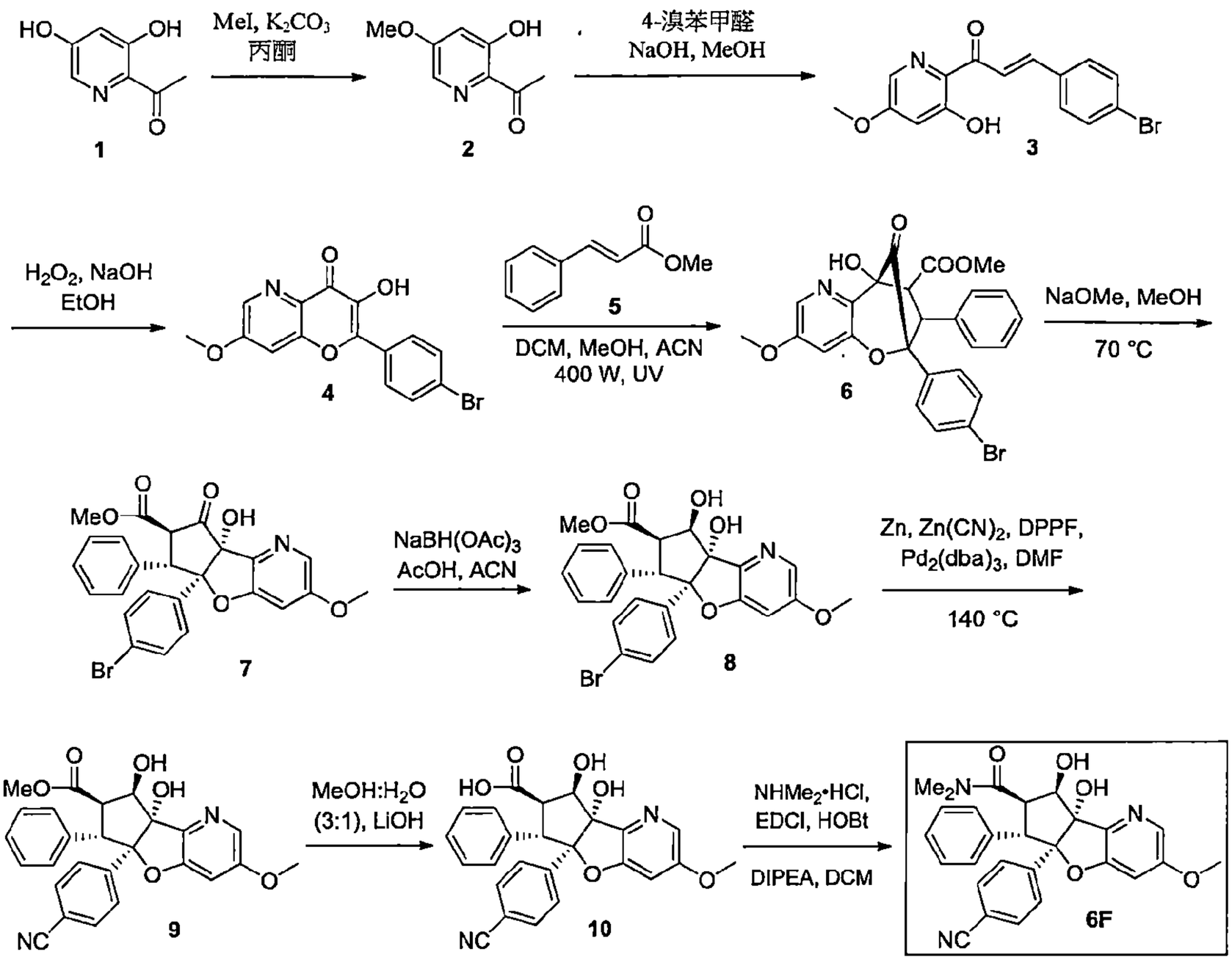
>99%；MS(ESI) *m/z* 481.33[M+1]$^+$；UPLC：99.92%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.68(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.04–7.02(m, 4H), 6.95(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.61(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.87(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.75(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.19(dd, *J*=13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.25(s, 3H), 2.76(s, 3H)。波峰-2(50 mg), $[\alpha]_D$ +180.0°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=12.16 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 481.33[M+1]$^+$；UPLC：99.26%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.68(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.04–7.02(m, 4H), 6.95(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.61(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.88(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.75(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.18(dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.25(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

實例 6

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號6F)



110 年 1 月 8 日修正



合成 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(2)

【0209】 於 1-(3,5-二羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 14.0 g, 92.2 mmol)之丙酮(50 mL)溶液中於氮氣壓下加入碳酸鉀(12.7 g, 276.3 mmol)。將碘甲烷(13.07 g, 92.10 mmol)加到上述懸浮液中並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，移除揮發物並將粗殘餘物溶於乙酸乙酯(100 mL)並以水(2 × 50 mL)和鹽水溶液(50 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥。將粗產物以戊烷濕磨。將沉澱的固體濾出並於真空下乾燥，得到 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**2**)為近棕色固體。產率：8.0 g, 52%.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0210】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(**2**, 8.0 g, 47.8 mmol)和氫氧化鈉(5.74 g, 143.6 mmol)之甲醇(120 mL)溶液中加入 4-溴苯甲醛(8.85 g, 47.8 mmol)並將混合物加熱回流 2 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：14.0 g, 87.7%；MS(ESI) *m/z* 334.01$[M+1]^+$.

合成2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0211】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 14.0 g, 36.3 mmol)和氫氧化鈉(11.73 g, 126.1 mmol)之乙醇(200 mL)溶液中於室溫加入過氧化氫(23.25 mL, 126.1 mmol)。將反應物質攪拌1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6M氯化氫中和至pH~7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：12.0 g, 82.53%；MS(ESI) *m/z* 348.05$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-3-甲氧基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(6)

【0212】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**4**, 6.0 g, 17.24 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 27.9 g, 172.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-3-甲氧基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**6**, 3.5 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-3-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0213】 將粗化合物*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-3-甲氧基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**6**, 3.5 g)懸浮於甲醇(20 mL)並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(20 mL)處理及將混合物加熱至70°C歷時1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-3-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 3.5 g，粗產物)。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(8)

【0214】 將上述粗化合物(7, 3.5 g, 7.6 mmol)載入三乙醯氧基硼氫化鈉(9.72 g, 4.58 mmol)之乙腈(30 mL)和乙酸(4.57 mL, 60.2 mmol)溶液中，並將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為淡黃色固體。產率：0.8 g, 23.5%；MS(ESI) *m/z* 510.03[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(9)

【0215】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 0.8 g, 1.56 mmol)溶於二甲基甲醯胺的混合物中於室溫加入氰化鋅(1.123 g, 9.59 mmol)和鋅(0.022 g, 0.18 mmol)，並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.041 g, 0.313 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.078 g, 0.470 mmol)加到上述反應中並將混合物以氬氣脫氣 5 min 及然後於 140°C 加熱 2h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過一矽藻土床。將濾液濃縮並以冰-冷水處理。將沉澱的固體過濾及以正戊烷濕磨粗產物。過濾固體並於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**)為棕色固體。產率：0.75 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 459.35[M+1]$^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**10**)*

【0216】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 0.75 g, 1.63 mmol)之甲醇：水(3：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.411 g, 9.81 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並

以 1M 的檸檬酸酸化至 pH~5。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**10**)為灰白色固體。產率：0.6 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 445.35$[M+1]^+$.

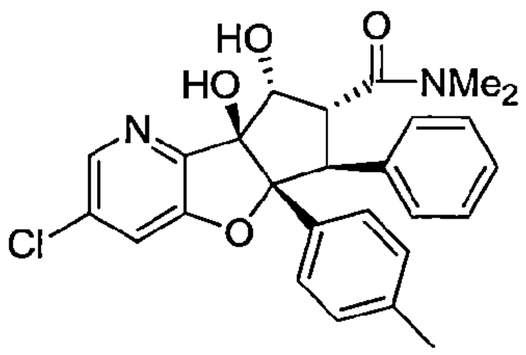
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 6F)

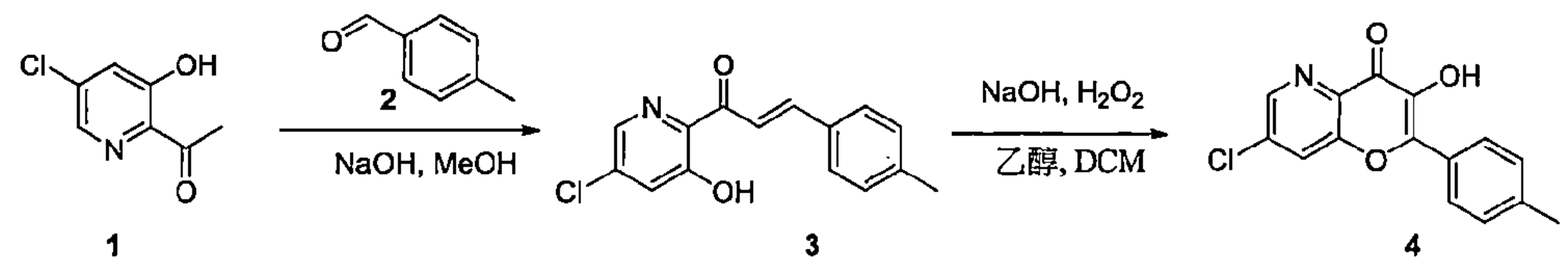
【0217】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**10**, 0.6 g, 1.35 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.77 g, 4.05 mmol)、羥基苯并三唑(0.54 g, 4.05 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.04 g, 8.10 mmol)，並將混合物攪拌 5 min。然後加入二甲基胺鹽酸鹽(0.55 g, 6.75 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-3-甲氧基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 6F)為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：110 mg, 17%；波峰 1(化合物編號 6F, 54 mg), $[\alpha]_D$ -106°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=6.86 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 472.37$[M+1]^+$；UPLC：96.33%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.21(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.02(d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.90(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.88(s, 1H), 5.16(brs, 1H), 4.77(brs, 1H), 4.54(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.8 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。波峰 2(45 mg), $[\alpha]_D$ +147.1°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=12.85 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 472.37$[M+1]^+$；UPLC：99.95%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.03(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.97(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.88(s, 1H), 5.17(brs, 1H),

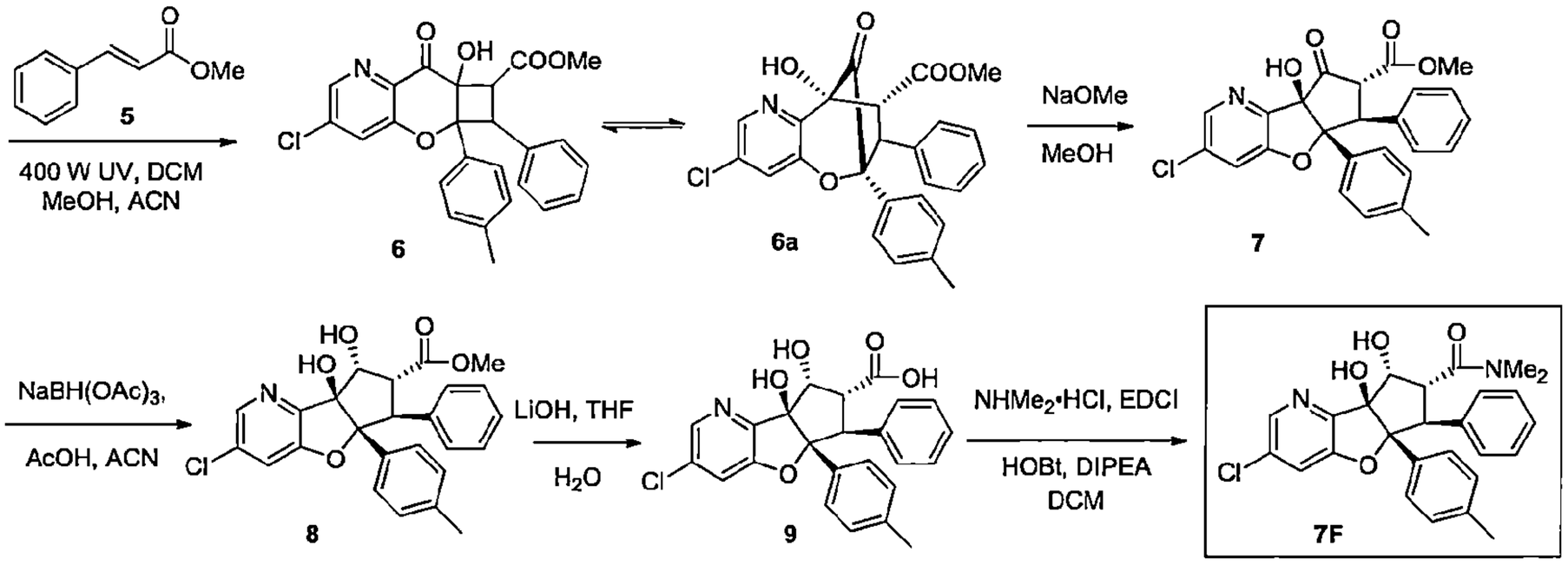
4.78(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.55(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.27(dd, *J*=13.2, 5.6 Hz 1H), 3.86(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例 7

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(對甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號7F)







合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(對甲苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0218】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 6.0 g, 34.9 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中加入氫氧化鈉(4.19 g, 104.9 mmol)和 4-甲基苯甲醛(**2**, 4.19 g, 34.9 mmol)。將反應於 85°C 加熱 2 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(對甲苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：5.0 g, 52.08%；MS(ESI) *m/z* 274.13$[M+1]^+$.

合成 7-氯-3-羥基-2-(對-甲苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0219】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(*對-甲苯基*)丙-2-烯-1-酮(**3**, 5.0 g, 18.3 mmol)之乙醇/二氯甲烷(1：1, 20 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鈉(6.45 g, 161.15 mmol)，接著加入 30%過氧化氫(4.8 mL, 161.15 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 7-氯-3-羥基-2-(*對-甲苯基*)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**4**)為棕色固體。產率：1.66 g, 25%；MS(ESI) *m/z* 288.14$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(對-甲苯基)-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**6/6a**)*

【0220】 將 7-氯-3-羥基-2-(*對-甲苯基*)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**4**, 1.3 g, 4.5 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 6.99 g, 45.1 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物使用乙酸乙酯作為溶離劑以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基 3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6/6a**)。產率：1.1 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(對-甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0221】 將粗*外消旋*-甲基 3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 1.1 g)懸浮於甲醇(10 mL)中並加入甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 10 mL)。將反應混合物加熱至 90°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨進行驟冷及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**)。產率：0.9 g；粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(對-甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)*

【0222】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(7, 0.9 g)之乙腈(10 mL)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2.54 g, 11.9 mmol)和乙酸(1.1 mL, 20.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep管柱)使用70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為淡黃色固體。產率：0.25 g, 27%；MS(ESI) *m/z* 452.33$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(對-甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(9)

【0223】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 0.25 g, 0.55 mmol)之四氫呋喃和水(3：1, 4.0 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.26 g, 11.0 mmol)並將反應於室溫攪拌6 h。完成後，將反應物質冷卻至0°C並以1M氯化氫酸化至pH~ 3。將沉澱的固體過濾並以水清洗及於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**9**)為黃色固體。產率：0.13 g, 54.0%；MS(ESI) *m/z* 438.32$[M+1]^+$.

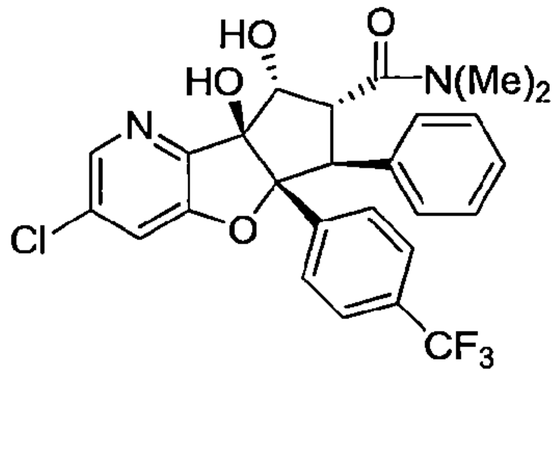
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(對-甲苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號7F)

【0224】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**9**, 0.13 g, 29.7 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.046 g, 0.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.067 g, 0.49 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.49 mmol)，並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.032 g, 0.34 mmol)並將混合

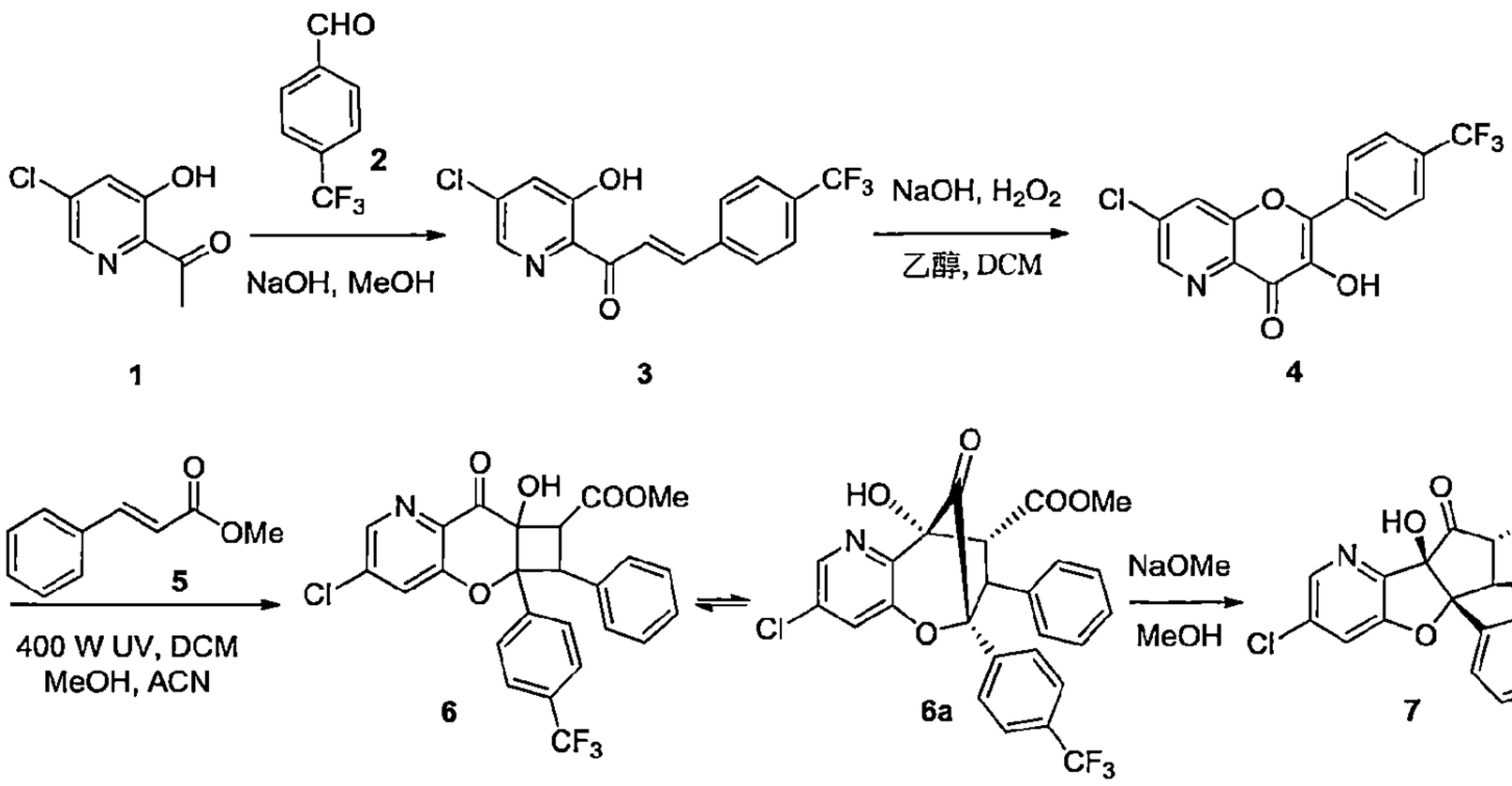
物於室溫下攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(*對-甲苯基*)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 7F)為白色固體。產率：0.07 mg, 50%, MS(ESI) *m/z* 465.32$[M+1]^+$。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。波峰 1(13 mg)；$[\alpha]_D$ +212.0°(c 0.1, $CHCl_3$)；R_t=10.18 min, ee >95%；MS(ESI) *m/z* 465.32$[M+1]^+$；UPLC 97.1%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.11-6.94(m, 5H), 6.90(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.86(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.88(s, 1H), 5.23(t, *J*=5.5, 1H), 4.77(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.51(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18(dd, *J*=13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 2.76(s, 3H), 2.11(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 7F, 9 mg)；$[\alpha]_D$ -191.1°(c 0.1, $CHCl_3$)；R_t=22.4 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 465.32$[M+1]^+$；UPLC 99.8%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 5H), 6.90(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.86(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.88(s, 1H), 5.23(d, *J*=5.6, 1H), 4.77(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.50(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18(dd, *J*=13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 2.76(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

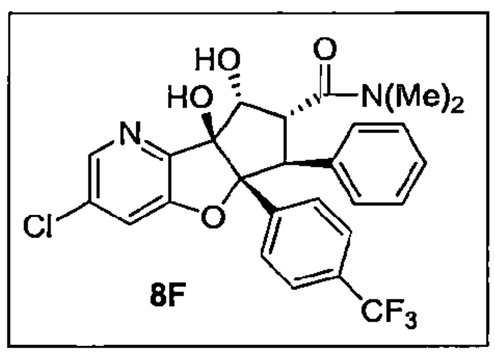
實例 8

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 8F)



110年1月8日修正





合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0225】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 6.0 g, 35.08 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中加入氫氧化鈉(4.2 g, 105.24 mmol)和 4-(三氟甲基)苯甲醛(**2**, 6.1 g, 35.8 mmol)。將反應於 90°C 加熱 1 h。完成後，將反應物質冷卻並將沉澱的固體濾出，以水清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：6.0 g, 55%；MS(ESI) *m/z* 328.26$[M+1]^+$.

合成 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0226】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 6.0 g, 18.3 mmol)之乙醇/二氯甲烷(1：1, 200 mL)溶液中於室溫加入 10% 氫氧化鈉(50.1 mL, 128.4 mmol)，接著加入 30% 過氧化氫(12.5 mL, 128.4 mmol)。將反應物質攪拌 30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷

卻並以6M氯化氫中和至pH~7，然後將二氯甲烷蒸餾出並將沉澱的固體濾出及以乙醇和正戊烷清洗。於真空下乾燥固體，得到 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**4**)為淡橙色固體。產率：3.5 g, 56%；MS(ESI) *m/z* 342.06$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(6R,7S,8S,9R)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**)*

【0227】 將 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮 (**4**, 3.0 g, 8.79 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 14.2 g, 87.9 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以Combi-flash(24 g RediSep管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**)為棕色黏稠固體。產率：3.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 504.39$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0228】 將粗*外消旋*-甲基(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**, 3.0 g, 5.96 mmol)懸浮於甲醇(30 mL)並以甲醇鈉(25%甲醇溶液, 30 mL)處理及將混合物於90°C加熱3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為棕色黏稠固體。產率：2.5 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 504.10$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)*

【0229】 *於外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯 (7, 2.5 g, 4.97)之乙腈(250 mL)溶液中於 0°C 加入三乙醯氧基硼氫化鈉(6.0 g, 29.82 mmol)和乙酸(3.0 mL, 49.7 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 10 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為灰白色固體。產率：1.1 g, 44%；MS(ESI) *m/z* 506.8$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(9)

【0230】 *於外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 1.1 g, 2.1 mmol)之甲醇和水(3：1, 13 mL)溶液中加入氫氧化鋰(2.19 g, 52.2 mmol)並將將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 6M 氯化氫酸化至 pH~ 6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(***9***)為灰白色固體。產率：900 mg, 85%；MS(ESI) *m/z* 492.5$[M+1]^+$

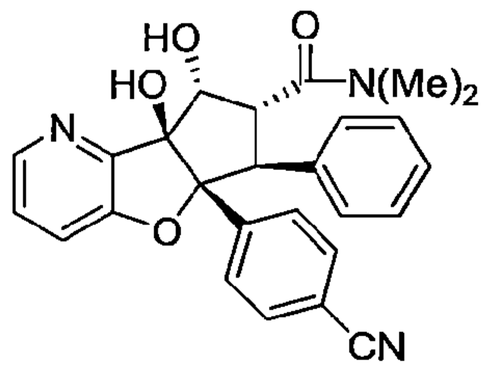
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 8F)

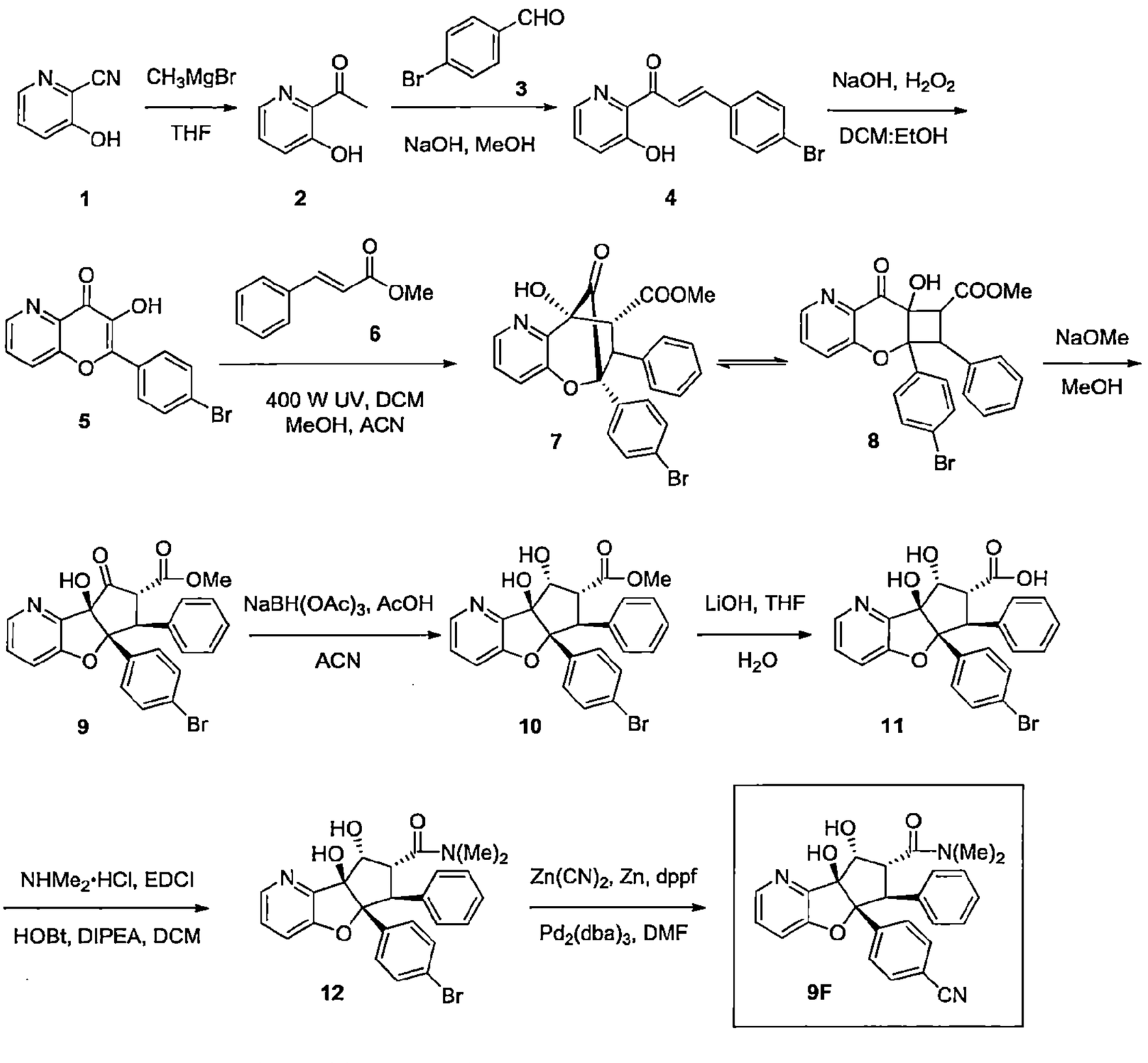
【0231】 *於外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸 (**9**, 0.90 g, 1.83 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.0 g, 5.4 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.74 g, 5.4 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.9 mL, 10.9 mmol)，並將混合物攪拌 5

min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.74 g, 9.1 mmol)並將混合物於室溫攪拌 20 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g RediSep 管柱)使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 8F)為灰白色固體。產率：0.5 g, 53%；以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak ID(4.6 × 250) mm]。波峰 1(50 mg)；$[\alpha]_D$ +212.0°(c 0.1, $CHCl_3$)；R_t=6.26 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 519.30$[M+1]^+$；UPLC 97%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=13.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.96-6.91(m, 3H), 6.13(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.34(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 8F, 50 mg)；$[\alpha]_D$ -194.5°(c 0.1, $CHCl_3$)；R_t=12.49 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 519.31$[M+1]^+$；UPLC 99%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=13.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.96-6.91(m, 3H), 6.13(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.34(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

實例 9

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 9F)





合成1-(3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(2)

【0232】 於3-羥基吡啶甲腈(**1**, 7.0 g, 58.2 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中於30 min的期間於0°C逐滴加入3 M甲基溴化鎂之乙醚溶液(58.0 mL, 174.84 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌2 h。完成後，將反應物質以6M氯化氫處理至pH~3並攪拌2h。然後以乙酸乙酯萃取粗產物。將有機層以氫氧化鈉水溶液清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到1-(3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**2**)為黃色固體。產率：6.5 g, 81.3%，粗產物.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(4)

【0233】 於1-(3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**2**, 6.5 g, 47.4 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中加入氫氧化鈉(5.7 g, 142.1 mmol)，接著加入4-溴苯甲醛(**3**, 10.5 g, 56.8 mmol)並將反應於90°C加熱1 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥

基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：10.2 g, 70.7%；MS(ESI) *m/z* 304.09$[M+1]^+$.

合成 2-(4-溴苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(5)

【0234】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(**4**, 10.0 g, 46.03 mmol)之二氯甲烷和乙醇(1：1, 50 mL)溶液中於室溫加入 10%氫氧化鈉(92.0 mL, 322.2 mmol)，接著加入 30%過氧化氫(25 mL, 322.2 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並以 6M 氯化氫中和至 pH~7。將溶劑濃縮至一半的體積，將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**5**)為黃色固體。產率：3.7 g, 26.4%；MS(ESI) *m/z* 318.19$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7/8)

【0235】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**5**, 3.7 g, 11.6 mmol)和肉桂酸甲酯(**6**, 13.2 g, 81.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(50 mL)和甲醇(50 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以 Combi-flash(24 g, RediSep 管柱)使用 80%乙酸乙酯之已烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7/8**)為黃色固體。產率：3.5 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(9)

【0236】 將粗*外消旋*-甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7/8**, 3.5 g)懸浮於甲醇(20 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 13.1 mL)處理及將混合物加熱至 90°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑，以氯化銨溶液稀釋混合物並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四

氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**)為黃色固體。產率：3.0 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**10**)*

【0237】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(5.6 g, 31.2 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 2.5 g)之乙腈(30 mL)溶液中加入乙酸(3.13 g, 52.05 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 50%-70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**)為黃色固體。產率：0.9 g, 37%；MS(ESI) *m/z* 482.19$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**11**)*

【0238】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 0.9 g, 1.87 mmol)之四氫呋喃和水(3：1, 30 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.80 g, 37.3 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 6M 氯化氫酸化至 pH~3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**)為淡黃色固體。產率：0.75 g, 86%；MS(ESI) *m/z* 466.15$[M-1]^-$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**12**)*

【0239】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**, 0.75 g, 1.60 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)

碳化二亞胺鹽酸鹽(0.614 g, 3.2 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.43 g, 3.20 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.85 mL, 4.8 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.21g, 3.20 mmol)並將混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**12**)為淡黃色固體。產率：0.450 g, 56%；MS(ESI) *m/z* 495.21$[M+1]^+$.

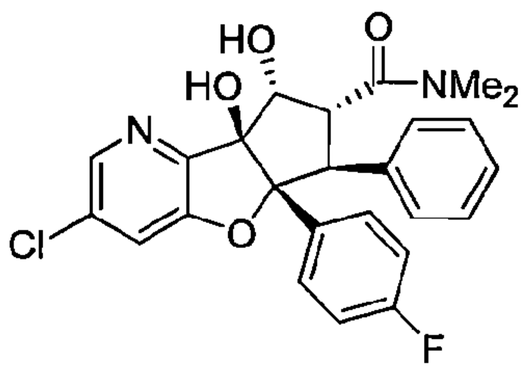
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 9F)

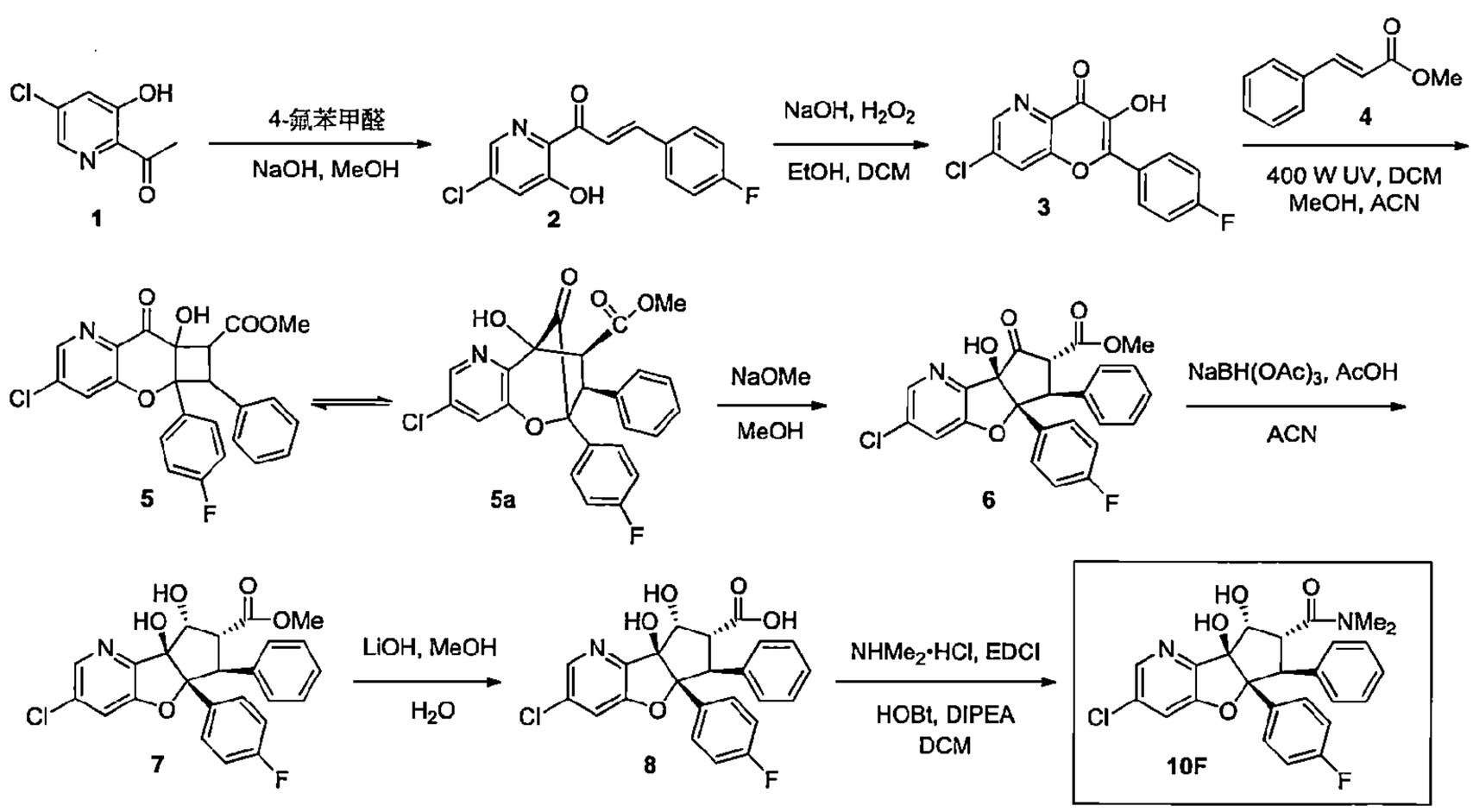
【0240】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**12**, 0.25 g, 0.504 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(20.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.335 g, 3.24 mmol)和鋅(0.001 g , 0.014 mmol)，並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.007 g, 0.010 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.014 g, 0.015 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 5h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。以乙酸乙酯稀釋濾液並以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 80%-100%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 9F)為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]。 產率：210 mg, 93%；波峰 1(25 mg), $[\alpha]_D$ +136 °(c 0.23, $CHCl_3$), R_t=7.70 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 442.40$[M+1]^+$；UPLC：98.86%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.05(s, 1H), 5.25(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.79(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.58(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.30(dd, *J*=13.2,

5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.77(s, 3H)；波峰-2(化合物編號 9F, 38 mg), $[\alpha]_D$ -166°(c 0.24, $CHCl_3$), R_t=13.92 min, ee >95%；MS(ESI) *m/z* 442.4$[M+1]^+$；UPLC：98.93%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.05(s, 1H), 5.25(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.79(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.58(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.30(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例 10

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 10F)





合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(2)

【0241】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 5.0 g, 29.23 mmol)之甲醇(25 mL)溶液中加入氫氧化鈉(3.5 g, 87.71 mmol)，接著加入 4-氟苯甲醛(4.35 g, 35.08 mmol)並將反應於 80°C 加熱 1 h。完成後，將反應物質冷卻並將沉澱的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶

-2-基)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(**2**)為淡黃色固體。產率：4.2 g, 51.8%；MS(ESI) *m/z* 276.16[M-1]⁻.

合成 7-氯-2-(4-氟苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(3)

【0242】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(**2**, 3.0 g, 10.81 mmol)之乙醇/二氯甲烷(1：1, 100 mL)溶液中於室溫加入 10 %氫氧化鈉溶液(30.0 mL, 75.81 mmol)，接著加入過氧化氫(30%溶液, 6.7 mL, 54.1 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質倒在冰冷的水上並藉由加入 6M 氯化氫中和及以二氯甲烷(100 mL)萃取。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以乙醚和正戊烷濕磨，得到 7-(氯)-2-(4-氟苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**3**)為黃色固體。產率：2.5 g, 79.6%；MS(ESI) *m/z* 290.07[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基 3-氯-5a-(4-氟苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(5/5a)

【0243】 將 7-(氯)-2-(4-氟苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**3**, 2.5 g, 8.59 mmol)和肉桂酸甲酯(**4**, 13.9 g, 85.7 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將殘餘物以 Combi-flash(24 g, RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基 3-氯-5a-(4-氟苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**5/5a**)。產率：2.5 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0244】 將粗*外消旋*-甲基 3-(氯)-5a-(4-氟 o 苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**5**, 1.3 g)懸浮於甲醇(15 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 15 mL)處理及將混合物於 80°C 加熱 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-

甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6**)。產率：1.4 g，粗化合物。

合成 外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0245】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(1.8 g, 2.86 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(氯)-5a-(4-氟苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 1.3 g)之乙腈(50 mL)溶液中加入乙酸(1.7 mL, 28.69 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為淡黃色固體。產率：0.32 g, 24.6 %；MS(ESI) *m/z* 456.17$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(8)

【0246】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟 o 苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 0.30 g, 0.65 mmol)之甲醇和水(3：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.158 g, 6.59 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 6M 氯化氫酸化至 pH~3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**8**)為黃色固體。產率：0.25 g, 86.2%；MS(ESI) *m/z* 442.20$[M+1]^+$.

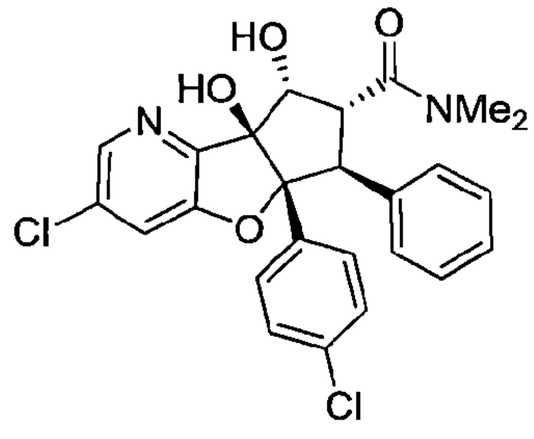
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 10F)

【0247】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**8**, 0.25 g, 0.566 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基

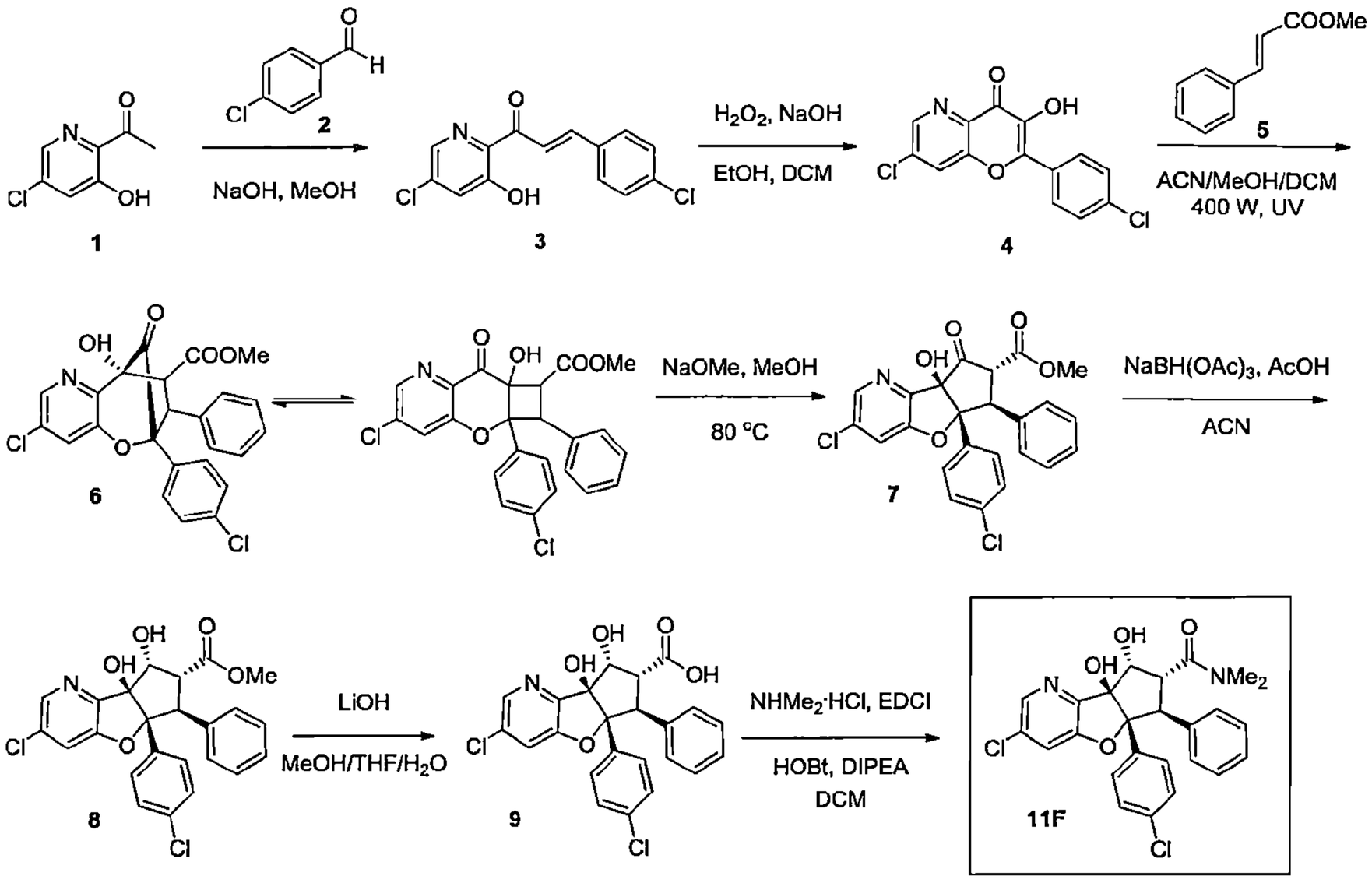
丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.32 g, 1.70 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.23 g, 1.70 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.6 mL, 3.4 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.23 g, 2.83 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氟苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 10F)。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak ID(4.6 × 250) mm]。產率：100 mg, 38%；波峰 1(26 mg)；$[\alpha]_D$ +182.2°(c 0.3, $CHCl_3$)；R_t=5.88 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 469.34$[M+1]^+$；UPLC：99.07%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.02(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.97-6.93(m, 1H), 6.90-6.87(m, 4H), 6.01(s, 1H), 5.28(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.75(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.53(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.22(dd, *J*=13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 10F, 34 mg)；$[\alpha]_D$ -201.4°(c 0.29, $CHCl_3$)；R_t=10.86 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 469.34 $[M+1]^+$；UPLC：99.78%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.03(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.97-6.82(m, 4H), 6.01(s, 1H), 5.28(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.75(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.53(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.22(dd, *J*=13.3, 5.4 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例 11

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 11F)



110 年 1 月 8 日修正



合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0248】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 4.0 g, 23.4 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中加入氫氧化鈉(2.8 g, 70.2 mmol)，接著加入 4-氯苯甲醛(**2**, 3.3 g, 23.4 mmol)。將反應加熱回流 10 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並以水(20 mL)稀釋。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗，並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：6.1 g, 89.0%；MS(ESI) *m/z* 292.15[M-1]$^-$.

合成 7-氯-2-(4-氯苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0249】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 7.0 g, 23.9 mmol)之乙醇(400 mL)和二氯甲烷(66 mL)溶液中於 0°C，加入 10%氫氧化鈉水溶液(6.7 g, 167.2 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(37.5 mL, 334.4 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~7。將混合物以乙酸乙酯(100 mL)萃取並將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將得到的固體以乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到 7-氯-2-(4-氯苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：2.81 g, 38.2%；MS(ESI) *m/z* 308.04[M+1]$^+$.

合成外消旋-甲基 3-氯-5a-(4-氯苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0250】 將 7-氯-2-(4-氯苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**, 2.8 g, 9.12 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 14.7 g, 91.2 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射8 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基 3-氯-5a-(4-氯苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**6**)為棕色固體。產率：3.1 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0251】 將粗*外消旋*-甲基 3-氯-5a-(4-氯苯基)-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 3.1 g, 6.6 mmol)懸浮於甲醇(30 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(20 mL)處理。將反應於80°C加熱2h。完成後，於減壓下移除溶劑並以氯化銨水溶液稀釋粗產物及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**)。產率：2.35 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(8)

【0252】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(6.23 g, 29.4 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 2.3 g, 4.9 mmol)之乙腈(60 mL)溶液中加入乙酸(3.0 g, 49.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌18 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 60%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-

二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為白色固體。產率：1.1 g, 25.6%；MS(ESI) *m/z* 472.15$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(9)

【0253】 *於外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 1.0 g, 2.12 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(3：2：1, 18 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.89 g, 21.2 mmol)並將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~2-3。將沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)為白色固體。產率：0.55 g, 56.7%；MS(ESI) *m/z* 458.14$[M+1]^+$.

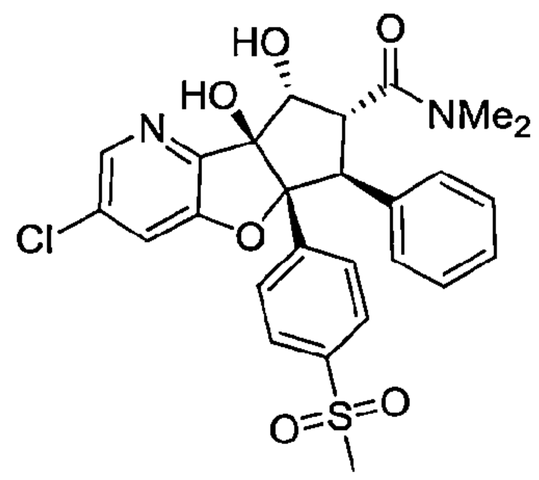
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 11F)

【0254】 *於外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**, 0.3 g, 0.65 mmol)之二氯甲烷(8 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(0.30 g, 1.95 mmol)、羥基苯并三唑(0.29 g, 1.95 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(0.51 g, 3.94 mmol)，並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.27 g, 3.2 mmol)並將反應於室溫攪拌48 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%二氯甲烷之甲醇溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 11F)為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。波峰 1(64 mg), $[\alpha]_D$ +212.3°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=9.727 min, ee >99% ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.14(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.05(m, 4H), 6.95(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.4

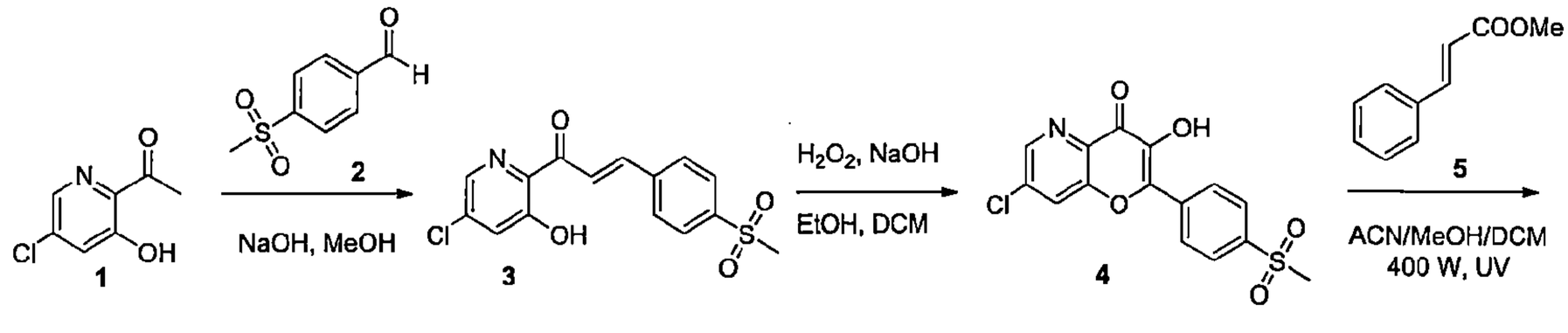
Hz, 2H), 6.04(s, 1H), 5.28(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.7(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.57(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 529.35 $[M+1]^+$；UPLC：99.92%。波峰-2(化合物編號 11F, 68 mg), $[\alpha]_D$ -209.6°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=23.133 min, ee >99%.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：：8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.13(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.03(m, 4H), 6.95(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.04(s, 1H), 5.29(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.73(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.57(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 529.34 $[M+1]^+$；UPLC：99.83%.

實例 12

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 12F)



110年1月8日修正



合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0255】 於1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 4.0 g, 23.4 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中加入氫氧化鈉(2.8 g, 70.2 mmol)，接著加入4-(甲基磺醯基)苯甲醛(**2**, 4.3 g, 23.4 mmol)。將反應加熱回流30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並以水(20 mL)稀釋。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：5.3 g, 68.0%；MS(ESI) *m/z 338.15*$[M+1]^+$.

合成7-氯-3-羥基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0256】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 5.3 g, 15.7 mmol)之乙醇(30 mL)和二氯甲烷(6 mL)溶液中於0°C加入10%氫氧化鈉水溶液(4.4 g, 110.1 mmol)，接著加入30%過氧化氫(11.3 mL, 110.1 mmol)。將反應物質於室溫攪拌30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6M氯化氫中和至pH~7。將混合物以乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將得到的固體以正戊烷和乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到 7-

氯-3-羥基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**)為淡棕色固體。產率：0.80 g, 15.3%；MS(ESI) *m/z* 352.13[M+1]$^+$.

合成外消旋-甲基 3-氯-7a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0257】 將 7-氯-3-羥基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**, 1.9 g, 5.4 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 8.8 g, 54.1 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 8 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基 3-氯-7a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**6**)為棕色固體。產率：2.5 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0258】 將粗*外消旋*-甲基 3-氯-7a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 2.5 g, 4.8 mmol)懸浮於甲醇(30 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(15 mL)處理，接著於 80°C 加熱 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**)。產率：1.6 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(8)

【0259】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(3.96 g, 18.8 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7, 1.6 g, 3.1 mmol)之乙腈(30 mL)溶液中加入乙酸(1.87 g, 31.2 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯

間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%二氯甲烷之甲醇溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為棕色固體。產率：0.6 g, 37.5%；MS(ESI) *m/z* 516.1[M+1]$^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(9)

【0260】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 0.6 g, 1.16 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(2：1：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.27 g, 11.16 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)為灰白色固體。產率：0.45 g, 77.5%；MS(ESI) *m/z* 502.04[M+1]$^+$.

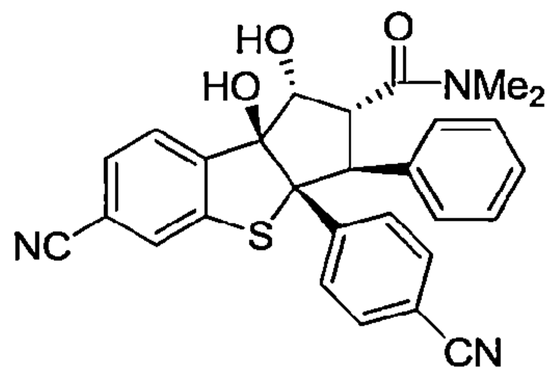
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 12F)

【0261】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**, 0.3 g, 0.59 mmol)之二氯甲烷(8 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.28 g, 1.79 mmol)、羥基苯并三唑(0.27 g, 1.79 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.46 g, 3.59 mmol)並將混合物攪拌 10 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.24 g, 2.99 mmol)並將反應於室溫攪拌 32 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%二氯甲烷之甲醇溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-5a-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲

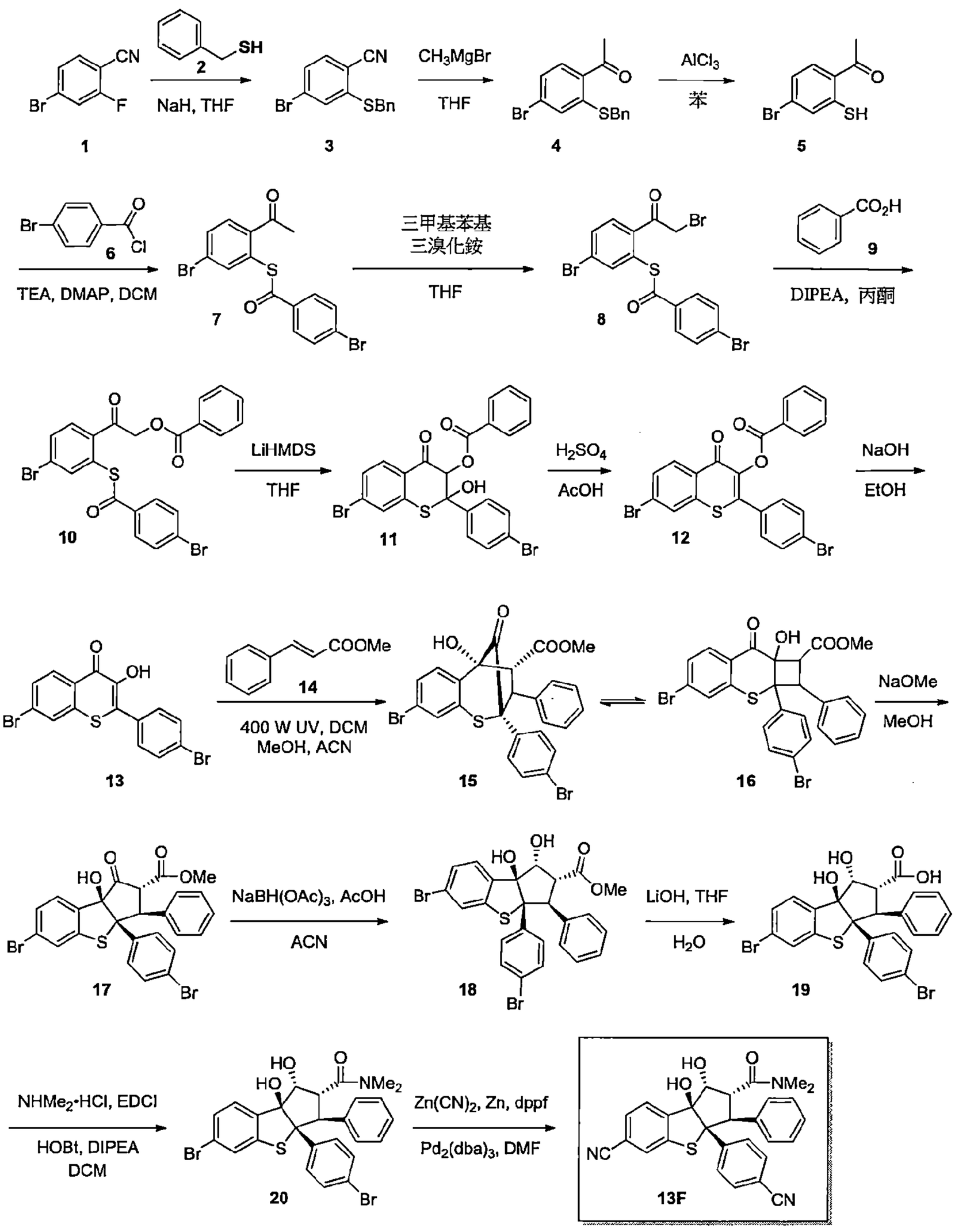
醯胺(*外消旋*-化合物編號 12F)為灰白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：0.16 g,(外消旋混合物)。波峰 1(47 mg), $[\alpha]_D$ +196.1°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=8.089 min, ee >99%.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.04(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.96(t, *J*=9.6 Hz, 3H), 6.16(bs, 1H), 5.38(bs, 1H), 4.77(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.35(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.03(s, 3H), 2.78(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 529.35$[M+1]^+$；UPLC：99.92%。波峰-2(化合物編號 12F, 44 mg), $[\alpha]_D$ -173.2°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=16.147 min, ee >99%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.04(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.96(t, *J*=9.6 Hz, 3H), 6.18(bs, 1H), 5.36(bs, 1H), 4.77(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.35(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.03(s, 3H), 2.98(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 529.34$[M+1]^+$

實例 13

***外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-氰基-3a-(4-氰基苯基)-1,8b-二羥基-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-甲醯胺(化合物編號 13F)**



110 年 1 月 8 日修正



合成 2-(苯甲基硫基)-4-溴苯甲腈(3)

【0262】 於經攪拌的氫化鈉(30.15 g, 753.7 mmol)之四氫呋喃(1500 mL)懸浮液中於 0°C 緩慢加入苄硫醇(**2**, 62.4 g, 502.6 mmol)並攪拌 15 min。於相同的溫度緩慢加入 4-溴-2-氟苯甲腈(**1**, 100.0 g, 502.6 mmol)及然後將反應混合物於室溫下攪拌 1h。完成後，將反應物質以飽和的氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓

下濃縮，得到2-(苯甲基硫基)-4-溴苯甲腈(**3**)為黃色固體。產率：19.3 g, 62%；MS(ESI) *m/z* 302.01[M-1]⁻.

合成1-(2-(苯甲基硫基)-4-溴苯基)乙-1-酮(4)

【0263】 於2-(苯甲基硫基)-4-溴苯甲腈(**3**, 90.0 g, 297.0 mmol)之四氫呋喃(1000 mL)溶液中於-10°C 逐滴加入 3 M 甲基溴化鎂之乙醚溶液(290.4 mL, 891.0 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 16 h。完成後，將反應物質以飽和的 6M 氯化氫溶液酸化及然後以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(2-(苯甲基硫基)-4-溴苯基)乙-1-酮(**4**)為棕色固體。產率：74.0 g，粗產物

合成1-(4-溴-2-巰基苯基)乙-1-酮(5)

【0264】 於三氯化鋁(74.79 g, 562.50 mmol)之苯(1200 mL)溶液中於0°C 加入 1-(2-(苯甲基硫基)-4-溴苯基)乙-1-酮(**4**, 60.0 gm, 187.5 mmol)。將反應物質緩慢回到室溫並攪拌 2 h。完成後，將反應物質以 1 N 氫氧化鈉溶液鹼化至 pH~ 8-9 及然後以乙酸乙酯清洗。然後將水層以 1 M 氯化氫溶液酸化至 pH~ 5-6 及然後以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(4-溴-2-巰基苯基)乙-1-酮(**5**)為黃色固體。產率：31.5 g, 73.2 %；MS(ESI) *m/z* 229.09[M-1]⁻.

合成S-(2-乙醯基-5-溴苯基) 4-溴硫代苯甲酸酯(7)

【0265】 於 1-(4-溴-2-巰基苯基)乙-1-酮(**5**, 21.5 g, 93.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)溶液中於 0°C 加入三乙胺(39.2 g, 28.04 mmol)和 *N,N*-二甲基胺基吡啶(1.1 g, 9.3 mmol)，接著緩慢加入 4-溴化苯甲醯氯(**6**, 30.7 g, 140.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 1h。完成後，將反應物質以冷水進行驟冷並二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，將得到的固體以戊烷濕磨，得到*S*-(2-乙醯基-5-溴苯基) 4-溴硫代苯甲酸酯(**7**)為棕色固體。產率：27.9 g, 72.4 %；MS(ESI) *m/z* 411.04[M-1]⁻.

合成S-(5-溴-2-(2-溴乙醯基)苯基)-4-溴硫代苯甲酸酯(8)

【0266】 於 *S*-(2-乙醯基-5-溴苯基)4-溴硫代苯甲酸酯(**7**, 27.0 g, 67.0 mmol)之四氫呋喃(300 mL)溶液中於室溫加入三甲基苯基三溴化銨(33.2 g, 88.0 mmol)。將反應物質於 60°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻並加

入水，接著以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*S*-(5-溴-2-(2-溴乙醯基)苯基)4-溴硫代苯甲酸酯(**8**)為黃色固體。產率：12.5 g，粗化合物。

*合成 2-(4-溴-2-((4-溴苯甲醯基)硫基)苯基)-2-側氧乙基苯甲酸酯(**10**)*

【0267】 於苯甲酸(**9**, 2.98 g, 24.48 mmol)之丙酮(750 mL)溶液中加入*N,N*-二異丙基乙基胺(3.15 g, 24.48 mmol)並將混合物於室溫下攪拌 15 min。將混合物冷卻至 0°C 並加入 *S*-(5-溴-2-(2-溴乙醯基)苯基)-4-溴硫代苯甲酸酯(**8**, 12.0 g, 24.48 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以水稀釋及以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以管柱層析於矽膠上(100-200 mesh)使用 10%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到 2-(4-溴-2-((4-溴苯甲醯基)硫基)苯基)-2-側氧乙基苯甲酸酯(**10**)為黃色固體。產率：4.0 g，粗化合物。

*合成 7-溴-2-(4-溴苯基)-2-羥基-4-側氧硫□克-3-基苯甲酸酯(**11**)*

【0268】 於 2-(4-溴-2-((4-溴苯甲醯基)硫基)苯基)-2-側氧乙基苯甲酸酯(**10**, 4.0 g, 7.53 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中於-78°C 加入 1 M 雙(三甲基矽基)醯胺鋰之四氫呋喃(22.5 ml, 3.0 mmol)溶液。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 30 min。完成後，將反應混合物以飽和的氯化銨溶液進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 7-溴-2-(4-溴苯基)-2-羥基-4-側氧硫□克-3-基苯甲酸酯(**11**)為棕色固體。產率：3.2 g，粗化合物。

*合成 7-溴-2-(4-溴苯基)-4-側氧-4H-硫□克烯-3-基苯甲酸酯(**12**)*

【0269】 於 7-溴-2-(4-溴苯基)-2-羥基-4-側氧硫□克-3-基苯甲酸酯(**11**, 3.2 g, 6.2 mmol)之乙酸(6.4 mL, 2 volumes)溶液中逐滴加入硫酸(3.2 mL, 1 volumes)並將混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將碎冰加到反應中並將沉澱的固體過濾出，以冷水清洗及於減壓下乾燥，得到 7-溴-2-(4-溴苯基)-4-側氧-4*H*-硫□克烯-3-基苯甲酸酯(**12**)為棕色固體。產率：3.0 g，粗化合物。

*合成 7-溴-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4H-硫□克烯-4-酮(**13**)*

【0270】 於 7-溴-2-(4-溴苯基)-4-側氧-4*H*-硫□克烯-3-基苯甲酸酯(**12**, 3.0 g, 5.8 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中加入 10%氫氧化鈉溶液(8.9 g, 2.4 mmol)並將反應混合物於 90°C 攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至室溫並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 7-溴-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-硫□克烯-4-酮(**13**)為棕色固體。產率：0.8 g, 34%；MS(ESI) *m/z* 408.98[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基(2S,3S,4S,5R)-8-溴-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[b]噻呼-4-羧酸酯 (15/16)

【0271】 將 7-溴-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-硫□克烯-4-酮(**13**, 0.8 g, 1.95 mmol)和肉桂酸甲酯(**14**, 3.16 g, 19.5 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 15 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-溴-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[*b*]噻呼-4-羧酸酯(**15/16**)。產率：0.6 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(2R,3S,3aR,8bS)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-8b-羥基-1-側氧-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-苯并[b]環戊[d]噻吩-2-羧酸酯 (17)

【0272】 將粗甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-溴-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[*b*]噻呼-4-羧酸酯(**15**, **16**, 0.60 g)懸浮於甲醇(6 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(6 mL)處理。然後將混合物於 90°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-8b-羥基-1-側氧-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸酯(**17**)。產率：450 mg，粗化合物。

合成外消旋-甲基(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-苯并[b]環戊[d]噻吩-2-羧酸酯(18)

【0273】 於*外消旋*-甲基(2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-8b-羥基-1-側氧-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸酯(**17**, 0.45 g,

0.78 mmol)之乙腈(10.0 mL)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.99 g, 4.71 mmol)和乙酸(0.47 mL, 7.85 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 6 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep管柱)使用30-40%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸酯(**18**)。產率：0.12 g, 26%, MS(ESI) *m/z* 572.98[M-1]⁻.

合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-苯并[b]環戊[d]噻吩-2-羧酸(19)

【0274】 於*外消旋*-甲基(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸酯(**18**, 0.12 g, 0.2 mmol)之四氫呋喃：水(7：3, 10 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.10 g, 4.18 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~3。將固體沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸(**19**)為白色固體。產率：0.10 g, 86%, MS(ESI) *m/z* 559.05[M-1]⁻.

合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-N,N-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-苯并[b]環戊[d]噻吩-2-甲醯胺(20)

【0275】 於*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-羧酸(**19**, 0.10 g, 0.17 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.133 g, 0.69 mmol)、羥基苯并三唑(0.095 g, 0.7 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.8 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.10 g, 1.16 mmol)並將反應於室溫下攪拌 12 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(25 mL)稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以 Combi-flash(4 g,

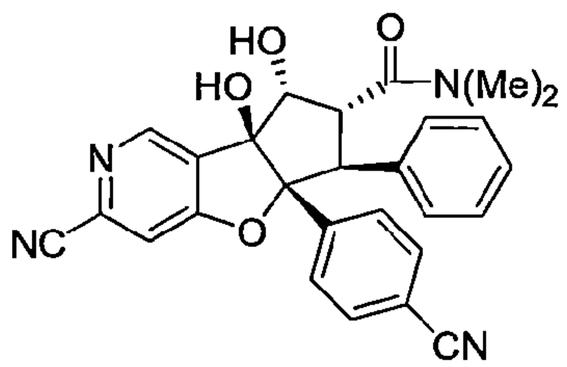
RediSep 管柱)使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將適當的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-甲醯胺(**20**)為白色固體。產率：80.0 mg, 77%, MS(ESI) *m/z* 588.10$[M+1]^+$.

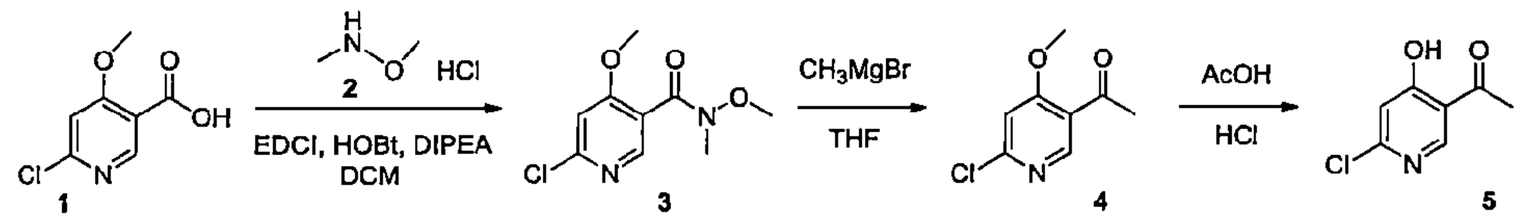
合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-氰基-3a-(4-氰基苯基)-1,8b-二羥基-N,N-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-苯并[b]環戊[d]噻吩-2-甲醯胺(化合物編號 13F)

【0276】 於*外消旋-(*1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-溴-3a-(4-溴苯基)-1,8b-二羥基-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-甲醯胺(**20**, 0.07 g, 0.11 mmol)之二甲基甲醯胺(2 mL)的混合物中於室溫加入氰化鋅(0.083 g, 0.71 mmol)和鋅粉(0.011 g, 0.017 mmol)，並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(0.013 g, 0.002 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.032 g, 0.003 mmol)加到上述反應中並另再持續脫氣 5 min，接著將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液於減壓下濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出及以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 40%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-氰基-3a-(4-氰基苯基)-1,8b-二羥基-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊[*d*]噻吩-2-甲醯胺(化合物編號 13F)為白色固體。產率：0.018 mg, 31%. MS(ESI) *m/z* 482.38$[M+1]^+$；UPLC 95.7%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：7.90(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.82(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.57(m, 3H), 7.26(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07-7.06(m, 3H), 6.78-6.76(m, 2H), 6.08(s, 1H), 5.91(d, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.00(dd, *J*=8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.32(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.13(s, 3H), 2.69(s, 3H)。

實例 14

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 14F)**





合成 6-氯-N,4-二甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(3)

【0277】 於 6-氯-4-甲氧基菸鹼酸(**1**, 25.0 g, 133.6 mmol)之二氯甲烷(300 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(38.44 g, 200.5 mmol)、1-羥基苯并三唑(30.40 g, 200.4 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(69.8 mL, 400.8 mmol)，並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入 *N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(**2**, 19.56 g, 200.53 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以乙醇再結晶，得到 6-氯-*N*,4-二甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(**3**)為白色固體。產率：19.3 g, 62%；MS(ESI) *m/z* 231.17 $[M+1]^+$.

合成 1-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(4)

【0278】 於6-氯-*N*,4-二甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(**3**, 17.0 g, 73.9 mmol)之四氫呋喃(200 mL)溶液中於 30 min 的期間於 0°C 逐滴加入甲基溴化鎂(26.43 mL, 221.7 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 2 h。完成後，將反應物質以飽和的氯化銨溶液處理及然後以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 1-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**4**)為黃色固體。產率：12.0 g, 87%；MS(ESI) *m/z* 186.17$[M+1]^+$.

合成 1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮(5)

【0279】 於 1-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**4**, 10.0 g, 54.0 mmol)之乙酸(30.0 mL)溶液中加入 6 M 氯化氫(60.0 mL)。將反應混合物於 100°C 回流 16 h。完成後，將反應物質於減壓下濃縮並以水稀釋，冷卻至 0°C 及以 10%NaOH 溶液鹼化至 pH~9-10 並以乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮以回收起始物。將水層冷卻至 0°C 並以 6 M 氯化氫酸化。將沉澱的固體過濾並乾燥，得到 1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮(**5**)為棕色固體。產率：6.3 g, 68.4%；MS(ESI) *m/z* 170.08 $[M-1]^-$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(6)

【0280】 於 1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮(**5**, 5.5 g, 32.0 mmol)之甲醇：二氯甲烷(50：20 mL)溶液中加入氫氧化鈉(3.84 g, 96.0 mmol)，接著加入 4-溴苯甲醛(6.5 g, 35.0 mmol)並將反應於 90°C 加熱 1 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**)為黃色固體。產率：10.5 g, 95%；MS(ESI) *m/z* 338.08 $[M+1]^+$.

合成 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(7)

【0281】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**, 10.0 g, 29.0 mmol)之甲醇(150 mL)溶液中於室溫加入 10%氫氧化鈉(36 mL, 88.0 mmol)，接著加入過氧化氫(6.57 mL, 58.0 mmol)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並以 6M 氯化氫中和至 pH~7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**7**)為黃色固體。產率：3.1 g, 30%；MS(ESI) *m/z* 350.08$[M-1]^-$.

合成外消旋-甲基(2S,3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(9)

【0282】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**7**, 3.1 g, 8.5 mmol)和肉桂酸甲酯(**8**, 13.82 g, 85.0 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**9**)。產率：3.1 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(10)

【0283】 將粗*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**9**, 3.1 g)懸浮於甲醇(30 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 20 mL)處理及將混合物加熱至90°C歷時3 h。完成後，於減壓下移除溶劑，將混合物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**10**)。產率：2.2 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(11)

【0284】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(5.2 g, 24.0 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 2.1 g)之乙腈(50 mL)溶液中加入乙酸(2.4 mL, 40.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以30%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫

-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**11**)為灰白色固體。產率：1.21 g, 57.6%；MS(ESI) *m/z* 516.22 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(12)

【0285】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**11**, 1.2 g, 2.3 mmol)之四氫呋喃和水(3：1, 15 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.55 g, 23.0 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1M 氯化氫酸化至 pH~3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**12**)為灰白色固體。產率：1.05 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 502.06$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(13)

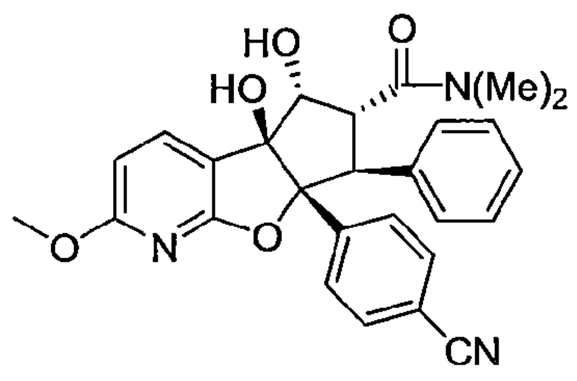
【0286】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**12**, 0.7 g, 13.9 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.8 g, 4.17 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.63 g, 4.17 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.43 mL, 8.3 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.56 g, 6.9 mmol)並於 40°C 將混合物攪拌 16h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**13**)為白色固體。產率：0.52 g, 71%；MS(ESI) *m/z* 523.21 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 14F)

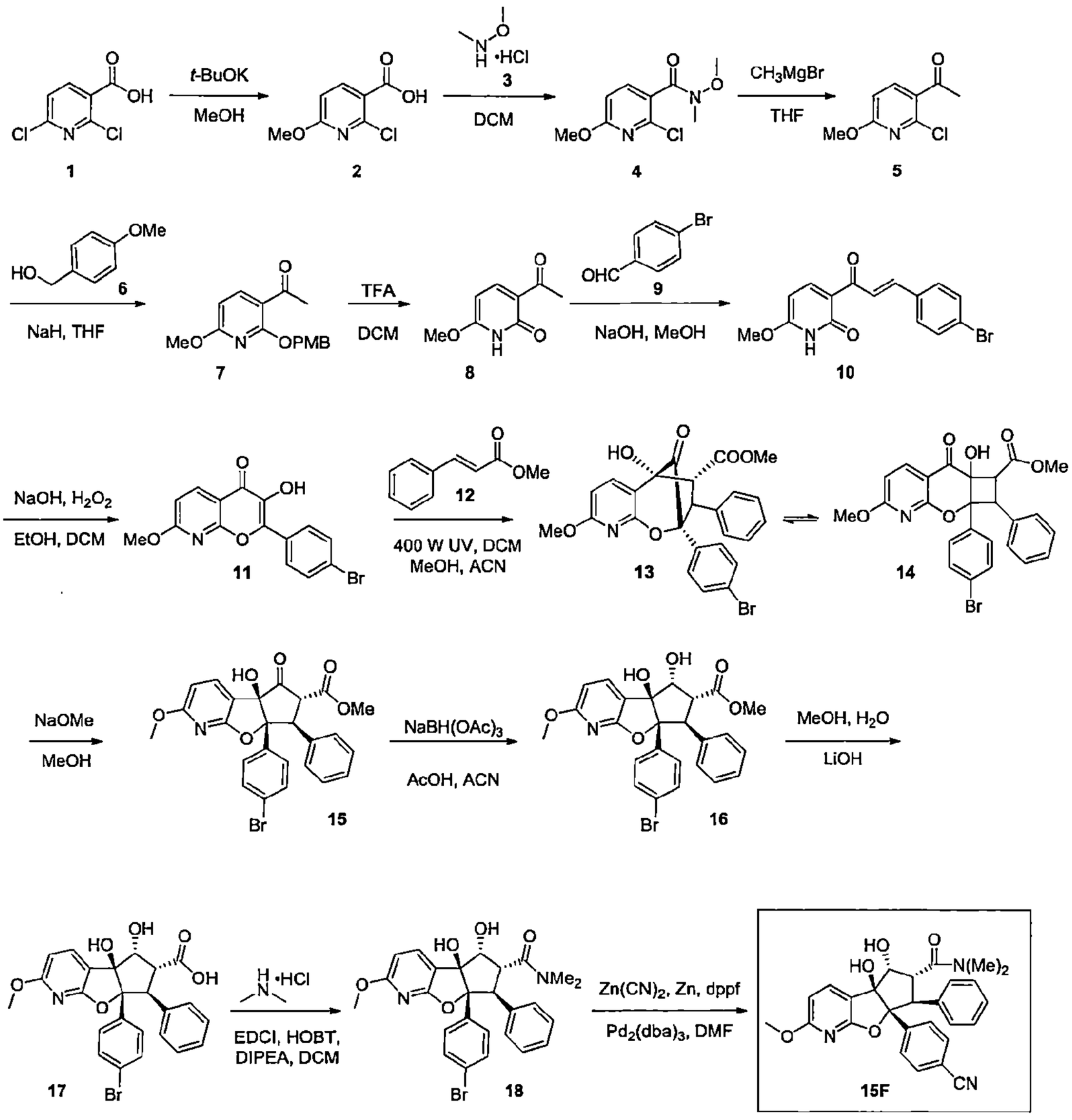
【0287】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**13**, 0.5 g, 0.94 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.66 g, 5.6 mmol)和鋅(0.007 g , 0.11mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.013 g, 0.018 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.026 g, 0.028 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 150°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋及以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 70%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 14F)為白色固體。產率：0.15 g, 34%；MS(ESI) *m/z* 467.20 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.60(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.06-6.98(m, 3H), 6.84(d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.13(s, 1H), 5.98(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.95(t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.27-4.14(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

實例 15

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 15F)**



110年1月8日修正



合成 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸(2)

【0288】 於 2,6-二氯菸鹼酸(**1**, 20.0 g, 105.2 mmol)之甲醇(250 mL)溶液中於室溫氮氣下加入第三丁醇鉀(35.0 g, 316.0 mol)。將反應混合物於 80°C 攪拌 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並以 6 M 氯化氫處理粗產物。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸(**2**)為白色固體。產率：20.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 188.06$[M+1]^+$.

合成 2-氯-N,6-二甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(4)

【0289】 於 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸(**2**, 20.0 g, 107.52 mmol)之二氯甲烷(400 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(30.6 g, 161.0 mmol)、1-羥基苯并三唑(21.6 g, 161.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(46.6 mL, 322.5 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加

入*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(**3**, 12.4 g, 129.0 mmol)並將反應於室溫下攪拌4 h。完成後，將反應物質 以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到2-氯-*N*,6-二甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(**4**)為黃色固體。產率：18.0 g, 58.3%；MS(ESI) *m/z* 231.15$[M+1]^+$.

合成1-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(5)

【0290】 於2-氯-*N*,6-二甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(**4**, 18.0 g, 78.2 mmol)之四氫呋喃(200 mL)溶液中於30 min的期間於0°C逐滴加入3 M甲基溴化鎂之乙醚溶液(52.0 mL, 156.5 mmol)。將反應物質緩慢回到室溫並攪拌2 h。完成後，將反應物質以飽和的氯化銨溶液處理及然後以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到1-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**5**)為黃色固體。產率：14.0 g，粗化合物；MS(ESI) *m/z* 186.14$[M+1]^+$.

合成1-(6-甲氧基-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)乙-1-酮(7)

【0291】 於1-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮 (**5**, 14.0 g, 75.6 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中在0°C氮氣下加入氫化鈉(4.5 g, 113.4 mol)並攪拌10 min。於30 min的期間在0°C逐滴加入4-甲氧基苯甲醇(**6**, 11.0 mL, 75.6 mmol)並於室溫下攪拌2 h。完成後，將反應物質以水(200 mL)稀釋及然後以乙酸乙酯萃取(2×150 mL)。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以純化管柱層析於矽膠上(100-200 網孔)使用20%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到1-(6-甲氧基-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)乙-1-酮(**7**)為黃色固體。產率：10.5 g, 48.3%；MS(ESI) *m/z* 288.23$[M+1]^+$.

合成3-乙醯基-6-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(8)

【0292】 於冷卻的 1-(6-甲氧基-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)乙-1-酮(**7**, 10.5 g, 36.6 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中於0°C加入三氟乙酸(2.0 mL)並將反應混合物於室溫下攪拌2 h。完成後，飽和的碳酸氫鈉溶液加到反應混合物中並以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到 3-乙醯基-6-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮(**8**)為黃色固體。產率：5.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 168.17$[M+1]^+$.

合成(E)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯醯基)-6-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(10)

【0293】 於3-乙醯基-6-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮(**8**, 4.5 g, 26.4 mmol)之甲醇(30.0 mL)溶液中加入氫氧化鈉(3.17 g, 79.4 mmol)和4-溴苯甲醛(**9**, 5.3 g, 29.1 mmol)。將反應於80°C加熱2 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯醯基)-6-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮(**10**)為黃色固體。產率：8.5 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 332.11[M-1]$^-$.

合成2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-酮(11)

【0294】 於(*E*)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯醯基)-6-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮(**10**, 6 g, 17.8 mmol)之乙醇/二氯甲烷(1：1, 200 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鈉(10%, 50mL, 124.6 mmol)，接著加入30%過氧化氫(14.1 mL, 124.6 mmol)。將反應物質攪拌2 h(觀察到過度放熱，所以須採防護措施)。完成後，將反應物質 冷卻至0°C並使用6 M鹽酸將pH調整至8。於減壓下移除溶劑並過濾固體。將固體懸浮於乙醇中並於0°C加入6 M氯化氫中和(pH~ 6)。將沉澱的固體過濾及於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*b*]吡啶-4-酮(**11**)為黃色固體。產率：3.2 g, 41%；MS(ESI) *m/z* 348.16[M+1]$^+$.

合成外消旋-甲基(2S,4R,5R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-8-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-b]吡啶-4-羧酸酯(13/14)

【0295】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-7-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*b*]吡啶-4-酮(**11**, 3.0 g, 8.6 mmol)和肉桂酸甲酯(**12**, 1.4 g, 86.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以Combi-flash(12 g, RediSep)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-8-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*b*]吡啶-4-羧酸酯(**13/14**)為黃色固體。產率：1.3 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 508.33[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-2-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯(15)

【0296】 將粗*外消旋*-甲基(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-8-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*b*]吡啶-4-羧酸酯(**13/14**, 1.3 g)懸浮於甲醇(13.0 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 13.0 mL)處理及將混合物加熱至 80°C 歷時 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-2-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸酯(**15**)為棕色固體。產率：1.1 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 508.33[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯(16)

【0297】 於*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-2-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸酯(**15**, 1.0 g, 2.1 mmol)之乙腈(20.0 mL)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2.7 g, 12.9 mmol)和乙酸(1.23 mL, 22.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸酯(**16**)為白色固體。產率：120 mg, 12%；MS(ESI) *m/z* 512.32$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-b]吡啶-6-羧酸(17)

【0298】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸酯(**16**, 110 mg, 0.21 mmol)之甲醇和水(2：1, 6.0 mL)溶液中加入氫氧化鋰(20.0 mg, 0.86 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~ 3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基

-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸(**17**)為棕色固體。產率：100 mg, 93%；MS(ESI) *m/z* 496.16[M-1]$^-$.

*合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(**18**)*

【0299】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-羧酸(**17**, 100 mg, 0.20 mmol)之二氯甲烷(10.0 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(96.0 mg, 0.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(76.0 mg, 0.50 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.213 mL, 1.2 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(81.0 mg, 1.0 mmol)並將混合物於室溫攪拌6 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep)使用70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醯胺(**18**)為灰白色固體。產率：40.0 mg, 37.9%；MS(ESI) *m/z* 525.28[M+1]$^+$.

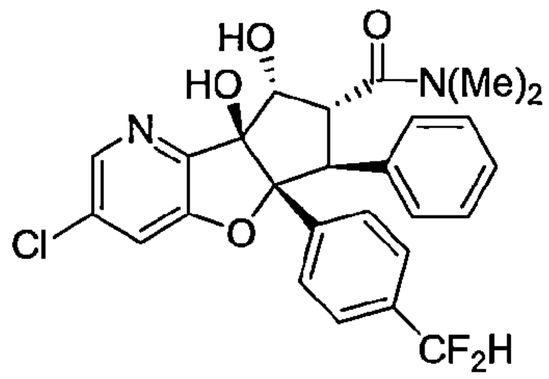
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號15F)

【0300】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醯胺(**18**, 40.0 mg, 0.076 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(18.0 mg, 0.152 mmol)和鋅(25.0 mg, 0.38 mmol)並將混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(4.0 mg, 0.015 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(7.1 mg, 0.015 mmol)加到反應中並另再持續脫氣5 min。將反應於140°C加熱6 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相 HPLC 純化及將所欲

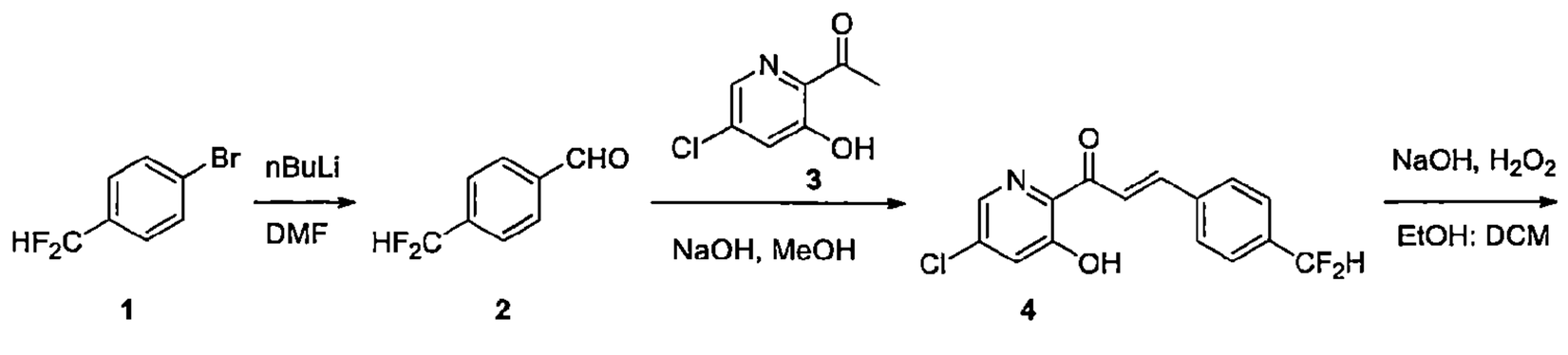
的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 15F)為灰白色固體。產率：8.0 mg, 23%；MS(ESI) *m/z* 472.44$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.06-6.97(m, 3H), 6.85(d, *J*=7.12 Hz, 2H), 6.46(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.69(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 4.92(t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.26(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.12(dd, *J*=13.0, 8.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.72(s, 3H)。

實例 16

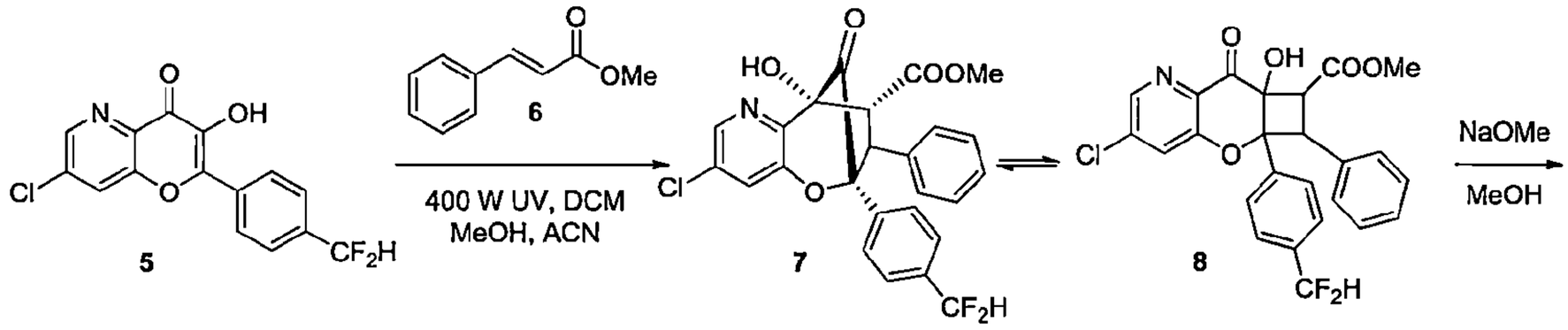
(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 16F)

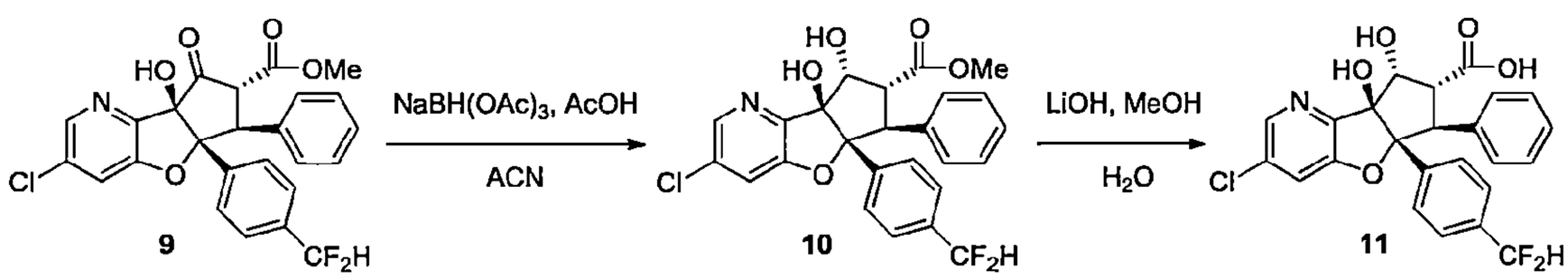


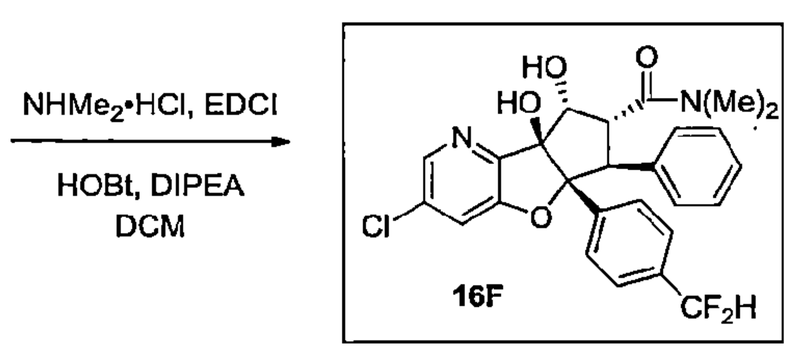
110年1月8日修正



1 2 4







合成4-(二氟甲基)苯甲醛(2)

【0301】 於 1-溴-4-(二氟甲基)苯(1, 20.0 g, 96.6 mmol)之四氫呋喃(200 mL)溶液中於 30 min 的期間於-78°C 逐滴加入正丁基鋰之己烷溶液(2.5 M, 38.6 mL, 96.6 mmol)。將反應物質於-78 °C 攪拌 1 h 及於相同的溫度加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(35.3 mL, 579.6 mmol)並將反應攪拌 1 h。完成後，讓反應物質回到 0°C 並以飽和的氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 2%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於 30°C 以下減壓下濃縮，得到 4-(二氟甲基)苯甲醛(**2**)淡黃色液體(使用新鮮製備化合物，高不穩定性)。產率：9.0 g, 59.7%；MS(ESI) *m/z*：離子化差。

合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(二氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(4)

【0302】 於1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**3**, 10.4 g, 60.8 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中加入氫氧化鈉(7.3 g, 182.4 mmol)和4-(二氟甲基)苯甲醛(**2**, 9.5 g, 60.8 mmol)並將反應於90°C加熱1 h。完成後，將反應物質冷卻並將得到的固體濾出，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(二氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**4**)為黃色固體。產率：20.0 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 308.3[M-1]⁻.

合成7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(5)

【0303】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(二氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**4**, 20.0 g, 64.7 mmol)之乙醇：二氯甲烷(150 mL)溶液中於室溫加入10%氫氧化鈉(129 mL, 323.6 mmol)，接著加入過氧化氫(26.5 mL, 226.4 mmol)。將反應物質攪拌1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應混合物冷卻並以6M氯化氫中和至pH~ 7。蒸發溶劑並將沉澱的固體濾出並於真空下乾燥，得到 7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**5**)為黃色固體。產率：3.0 g, 13%；MS(ESI) *m/z* 322.17[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基(6S,7S,8S,9R)-3-氯-6-(4-(二氟甲基)苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(7/8)

【0304】 將 7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**5**, 3.0 g, 8.5 mmol)和肉桂酸甲酯(**6**, 13.82 g, 85.0 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以Combi-flash(12 g, RediSep管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-6-(4-(二氟甲基)苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**7/8**)為棕色固體。產率：3.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(9)

【0305】 將粗甲基(6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-6-(4-(二氟甲基)苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-*b*]吡啶-8-羧酸酯(**7**, **8**, 3.0 g)懸浮於甲醇(30 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 25 mL)處理及將混合

物加熱至 90°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將混合物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**)為棕色固體。產率：2.5 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**10**)*

【0306】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(5.2 g, 24.0 mmol)、甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 2.5 g)之乙腈(50 mL)溶液中加入乙酸(2.4 mL, 40.0 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 4h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**)為灰白色固體。產率：1.0 g, 33%；MS(ESI) *m/z* 486.29[M-1]$^-$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**11**)*

【0307】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 1.2 g, 2.3 mmol)之甲醇和水(3：1, 16 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.55 g, 23.0 mmol)並將反應於室溫下攪拌 16 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~ 3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**)為灰黃色固體。產率：1.05 g, 93%；MS(ESI) *m/z* 472.2[M-1]$^-$.

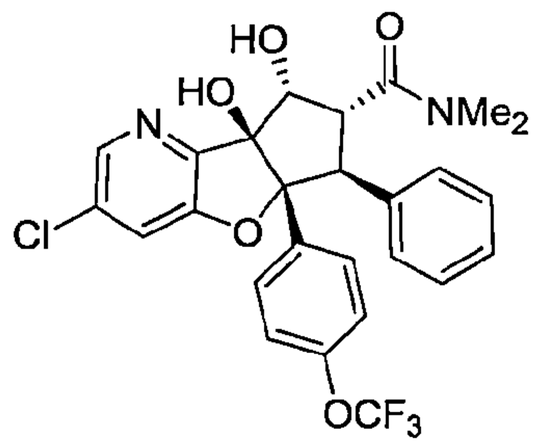
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號16F)

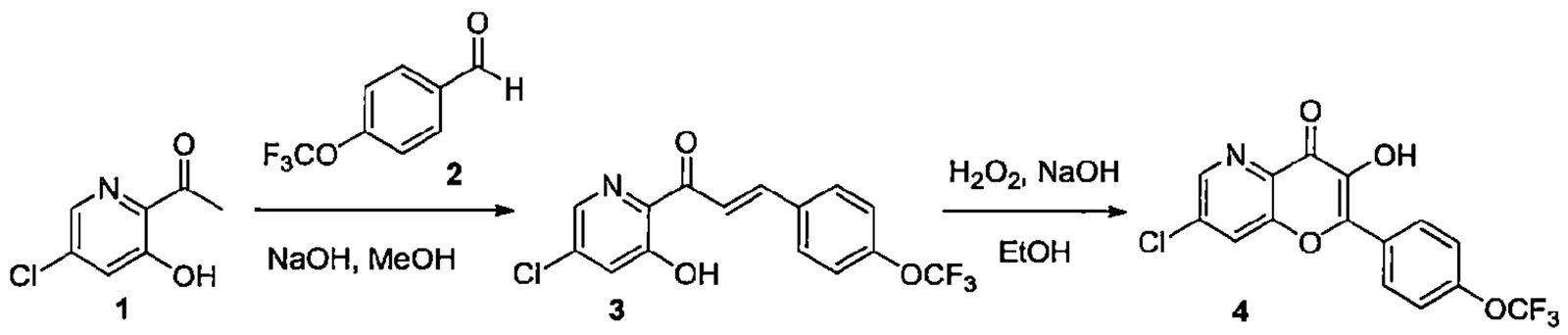
【0308】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**11**, 0.6 g, 13.9 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.72 g, 3.7 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.513 g, 6.33 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.34 mL, 7.59 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.514 g, 6.33 mmol)並將混合物於40°C攪拌16 h。完成後，將反應物質 以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep)使用70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 16F)為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak ID(4.6 × 250) mm]。產率：400 mg, 63.5%；波峰1(116 mg), $[\alpha]_D$ +218.2°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=8.37 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 501.40$[M+1]^+$；UPLC：99.38%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 4H), 7.03-6.91(m, 5H), 6.85(t, *J*=56.0 Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 5.30(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.30(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.78(s, 3H)；波峰-2(化合物編號 16F, 129 mg), $[\alpha]_D$ -190°(c 0.28, $CHCl_3$), R_t=18.28 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 501.40$[M+1]^+$；UPLC：99.29%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.28(dd, *J*=16.8 Hz, 8.4 Hz, 4H), 7.03-6.91(m, 5H), 6.85(t, *J*=56.0 Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 5.30(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.30(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

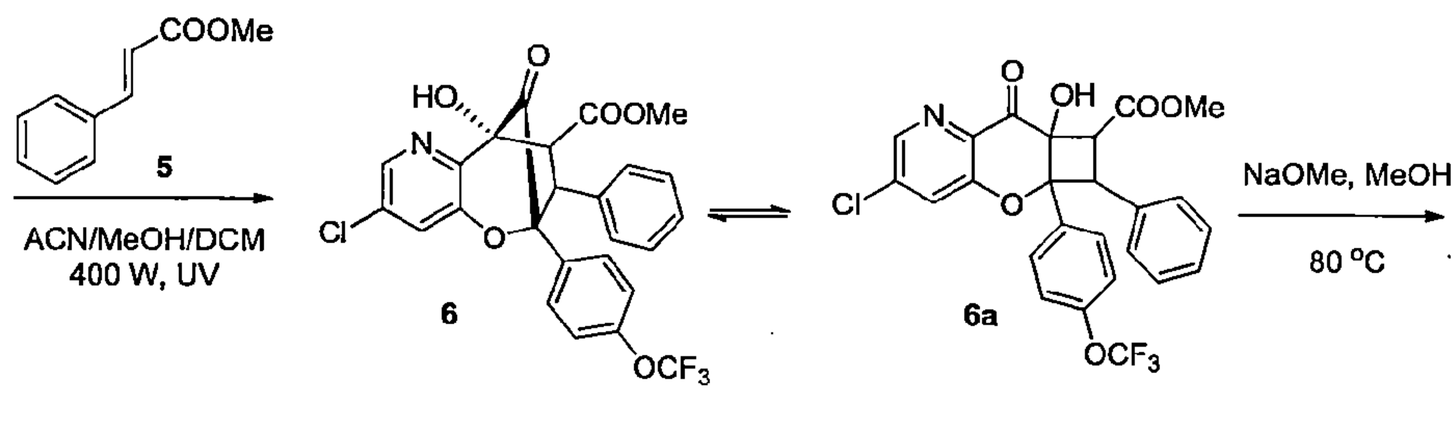
實例 17

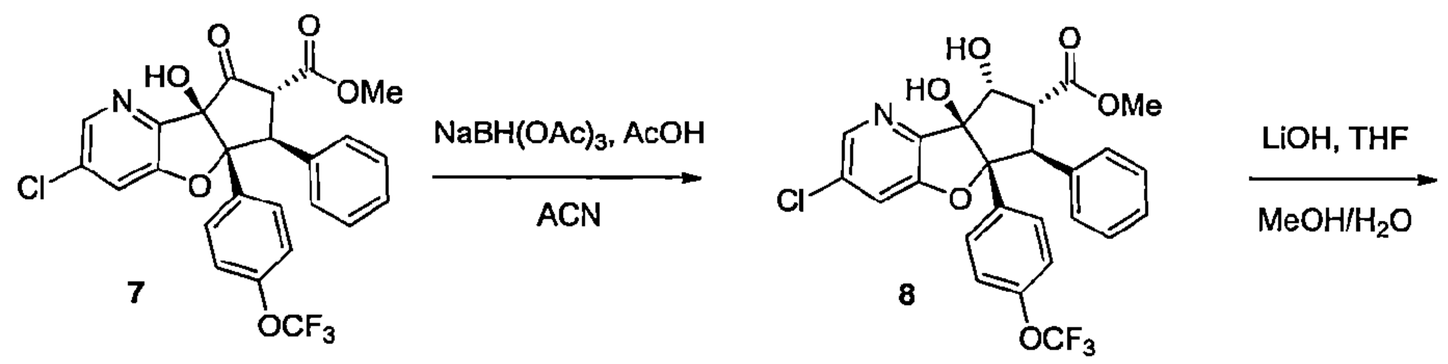
110年1月8日修正

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 17F)









合成(E)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0309】 於 1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 7.0 g, 40.7 mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲醛(**2**, 7.75 g, 40.7 mmol)之甲醇(35 mL)溶液中加入氫氧化鈉(4.89 g, 122.3 mmol)並將混合物加熱回流 30 min。完成後，將反應物質

冷卻至室溫並以水(50 mL)稀釋。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：7.1 g, 50.0%；MS(ESI) *m/z* 342.18[M-1]⁻.

合成 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0310】 於(*E*)-1-(5-氯-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 5.0 g, 14.5 mmol)之乙醇(50 mL)溶液中於 0°C 加入 10%氫氧化鈉水溶液(4.01 g, 101.5 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(11.15 mL, 101.5 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6 M 氯化氫中和至 pH~ 7。將得到的固體過濾，以乙醇、戊烷清洗並於真空下乾燥，得到 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**)為白色固體。產率：2.8 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 356.14$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(7S,8S,9R)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**)*

【0311】 將 7-氯-3-羥基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**, 2.8 g, 7.8 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 12.69 g, 7.8 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**)為棕色固體。產率：3.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0312】 將粗*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-氯-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6/6a**, 3.0 g, 5.7 mmol)懸浮於甲醇(60 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(12.4 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 4 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並

於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為棕色固體。產率：3.0 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)*

【0313】 將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7, 3.0 g, 5.7 mmol)之乙腈(60 mL)溶液中於 0°C 冷卻，於此溶液中加入乙酸(3.46 g, 57.7 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(7.3 g, 34.6 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為白色固體。產率：0.6 g, 20.0 %；MS(ESI) *m/z* 522.2$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)*

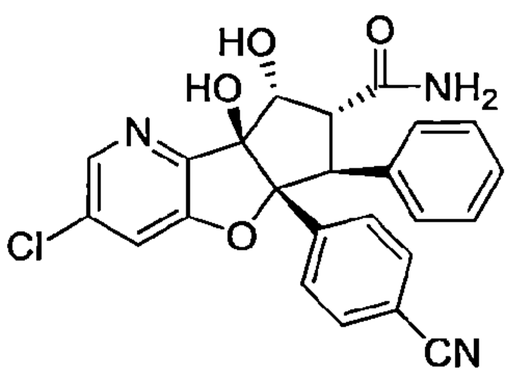
【0314】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 0.6 g, 1.15 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(2：1：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.27 g, 11.5 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質濃縮並冷卻至 0°C 及以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)為灰白色固體。產率：0.45 g, 77%；MS(ESI) *m/z* 506.19$[M-1]^-$.

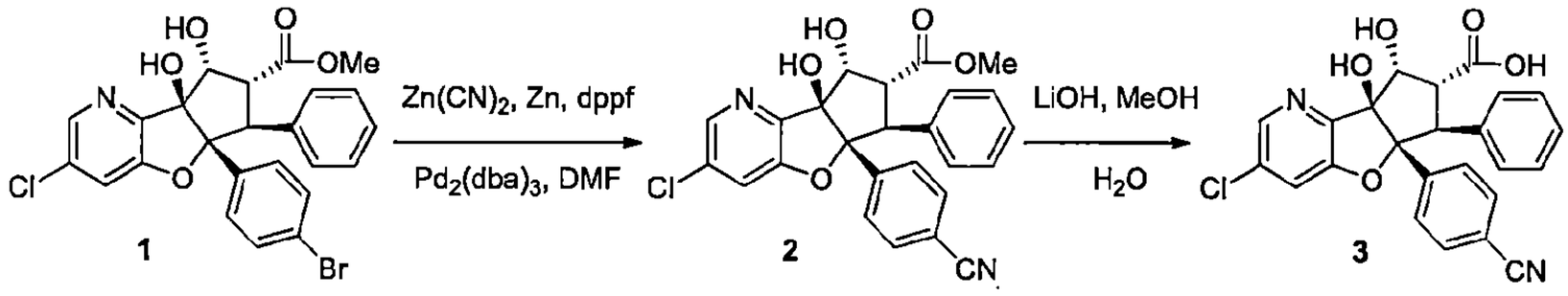
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 17F)

【0315】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**, 0.3 g, 0.59 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.275 g, 1.77 mmol)、羥基苯并三唑(0.271 g, 1.77 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.58 mL, 3.54 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.241 g, 2.95 mmol)並將混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 17F)為灰白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：0.15 g,(外消旋混合物)。波峰 1(79 mg), $[\alpha]_D$ +211°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=5.982 min, ee >99%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98(m, 4H), 6.94(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.10(s, 1H), 5.31(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.55(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 535.36 $[M+1]^+$；UPLC：98.9%. 波峰-2(化合物編號 17F, 67 mg), $[\alpha]_D$ -217.4°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=12.093 min, ee >99%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98(m, 4H), 6.95(t, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.10(s, 1H), 5.31(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.55(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 535.39$[M+1]^+$；UPLC：99.57%.

實例 18

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 18F)





合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0316】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 0.45 g, 0.87 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.113 g, 0.96 mmol)和鋅(0.28 g , 0.43 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.012 g, 0.017 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.023 g, 0.026 mmol)加到反應中並持續脫氣 5 min。將反應於 125°C 加熱 3 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**)為白色固體。產率：0.31 g, 77.5%；MS(ESI) *m/z* 463.15$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(3)

【0317】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 0.3 g, 0.649 mmol)之甲醇和水(3：1, 10 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.077 g, 3.246 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 5%檸檬酸酸化至 pH~ 6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**3**)為白色固體。產率：0.21 g, 72.4%；MS(ESI) *m/z* 449.0$[M+1]^+$.

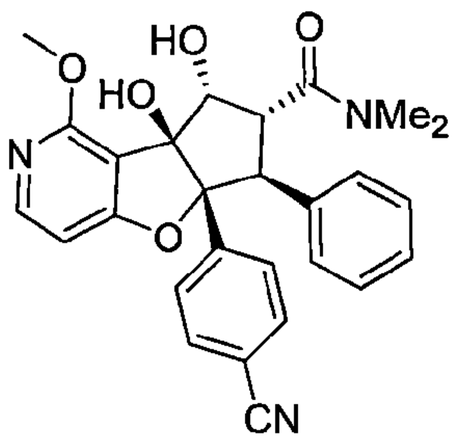
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 18F)

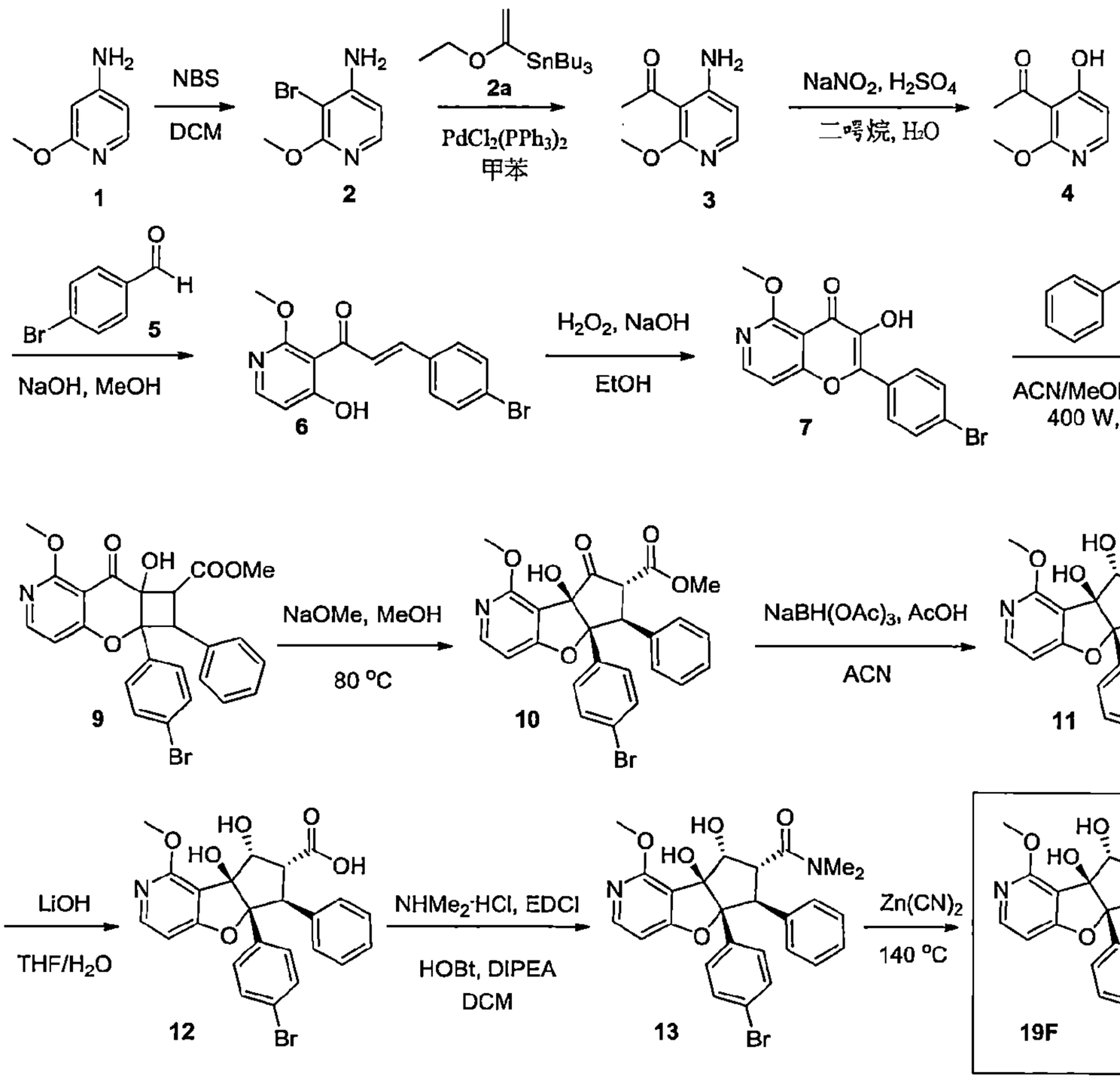
【0318】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**3**, 0.18 g, 0.401 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.16 g, 0.803 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.108 g, 0.803 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.2 mL, 1.20 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入氯化銨(0.21 g, 4.01 mmol)並將混合物於室溫下攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺*(外消旋*-化合物編號 18F)為灰白色固體。產率：0.14 g, 78.2%；MS(ESI) *m/z* 448.12$[M+1]^+$。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：140 mg, 78%；波峰-1 (化合物編號 18F, 5 mg)；$[\alpha]_D$ -184.2°(c 0.27, DMSO)；R_t=6.41 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 448.38$[M+1]^+$；UPLC 97.6%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.25(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10-6.96(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.31(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.58-4.55(m, 1H), 3.97(dd, *J*=14.0, 4.1 Hz, 1H)。波峰-2(7 mg)；$[\alpha]_D$ +128.8°(c 0.26, DMSO)；R_t=11.06 min, ee >99%；MS(ESI)

m/z 448.37[M+1]$^+$；UPLC 99.2%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.09-6.96(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.31(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.57(m, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.97(dd, *J*=13.8, 4.2 Hz, 1H)。

實例 19

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 19F)**





合成 3-溴-2-甲氧基吡啶-4-胺(2)

【0319】 於2-甲氧基吡啶-4-胺(**1**, 20.0 g, 161.2 mmol)之二氯甲烷(200 mL)溶液中於0°C加入*N*-溴琥珀醯亞胺 e(26.6 g, 161.2 mmol)並將反應混合物於0°C攪拌30 min。完成後，將混合物以冰冷水(100 mL)進行驟冷並以二氯甲烷(300 mL)萃取反應物質。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以正戊烷和乙醚濕磨，得到 3-溴-2-甲氧基吡啶-4-胺(2)為黃色固體。產率：30.0 g, 92%；MS(ESI) *m/z* 203.09$[M+1]^+$.

*合成1-(4-胺基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**3**)*

【0320】 於 3-溴-2-甲氧基吡啶-4-胺(**2**, 25.0 g, 123.7 mmol)之甲苯(250 mL)溶液中於室溫加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(**2a**, 67.01 g , 185.0 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(8.6 g, 12.3 mmol)加到反應中，持續脫氣5 min並將反應混合物於100°C加熱16 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯(300 mL)稀釋及以水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 1N 鹽酸(100 mL)處理並將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。然後將混合物以碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH~7 及以乙酸乙酯萃取(300 mL)和以水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 10%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 1-(4-胺基-2-甲氧基吡啶-3-基) 乙-1-酮(**3**)為灰白色固體。產率：10.0 g, 65%；MS(ESI) *m/z* 167.16$[M+1]^+$.

*合成1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**4**)*

【0321】 於 1-(4-胺基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**3**, 10.0 g, 59.8 mmol)之1,4-二㗁烷(250 mL)溶液中於0°C於30 min的期間逐滴加入50%硫酸水溶液(117.3 g, 1196.9 mmol)。於0°C逐滴加入亞硝酸鈉水溶液(16.5 g, 239.5 mmol)並將反應混合物於50°C加熱1 h。完成後，將反應物質以10%氫氧化鈉溶液進行驟冷至 pH~7 並以乙酸乙酯萃取(200 mL)。將有機層分離出並以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析以 5%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**4**)為黃色固體。產率：3.7 g, 37.2%；MS(ESI) *m/z*：無離子化

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(6)

【0322】 於1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**4**, 3.7 g, 22.1 mmol)之甲醇(40 mL)溶液中加入氫氧化鈉(2.6 g, 66.3 mmol)，接著加入4-溴苯甲醛(**5**, 4.0 g, 22.1 mmol)。將反應加熱回流30 min，完成後，將反應物質冷卻至室溫並將混合物以水(20 mL)稀釋。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**)為黃色固體。產率：5.0 g, 68.0%；MS(ESI) *m/z 334.10*$[M+1]^+$.

合成2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(7)

【0323】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**, 6.0 g, 18.0 mmol)之乙醇(60 mL)和二氯甲烷(10 mL)溶液中於0°C加入10%氫氧化鈉水溶液(50 mL, 126.6 mmol)，接著加入30%過氧化氫水溶液(4.2 mL, 126.6 mmol)。將反應物質於室溫攪拌30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6M氯化氫中和至pH~ 7。將混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL)並有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將得到的固體以正戊烷和乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**7**)為黃色固體。產率：2.0 g, 32.2%；MS(ESI) *m/z* 348.07 $[M+1]^+$.

合成甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(9)

【0324】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**7**, 2.0 g, 5.7 mmol)和肉桂酸甲酯(**8**, 9.34 g, 50.7 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射8 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**9**)為黃色黏稠團塊。產率：1.7 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(10)

【0325】 將粗甲基 5a-(4-溴苯基)-7a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**9**, 1.7 g, 3.3 mmol)懸浮於甲醇(20 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(15 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**10**)。產率：1.6 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**11**)*

【0326】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(3.99 g, 18.8 mmol)、*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**10**, 1.6 g, 3.1 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中加入乙酸(1.77 g, 31.5 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。分離有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以純化製備式 HPLC 純化並凍乾，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**11**)為近黃色固體。產率：0.03 g, 2.0%；MS(ESI) *m/z* *512*.1[M+1]$^{+}$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**12**)*

【0327】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**11**, 0.03 g, 0.06 mmol)之四氫呋喃和水(3：1, 4 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.015 g, 0.06 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-

四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**12**)為黃色固體。產率：0.02 g, 69.3%；MS(ESI) *m/z* 498.24$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**13**)*

【0328】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**12**, 0.02 g, 0.04 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.019 g, 0.12 mmol)、羥基苯并三唑(0.018 g, 0.12 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.04 g, 0.24 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.016 g, 0.20 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%二氯甲烷之甲醇溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**13**)為黃色黏稠團塊。產率：0.02 g, 95%；MS(ESI) *m/z* 525.15$[M+1]^+$；

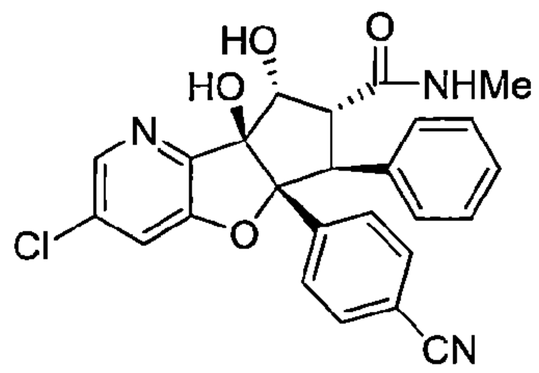
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 19F)

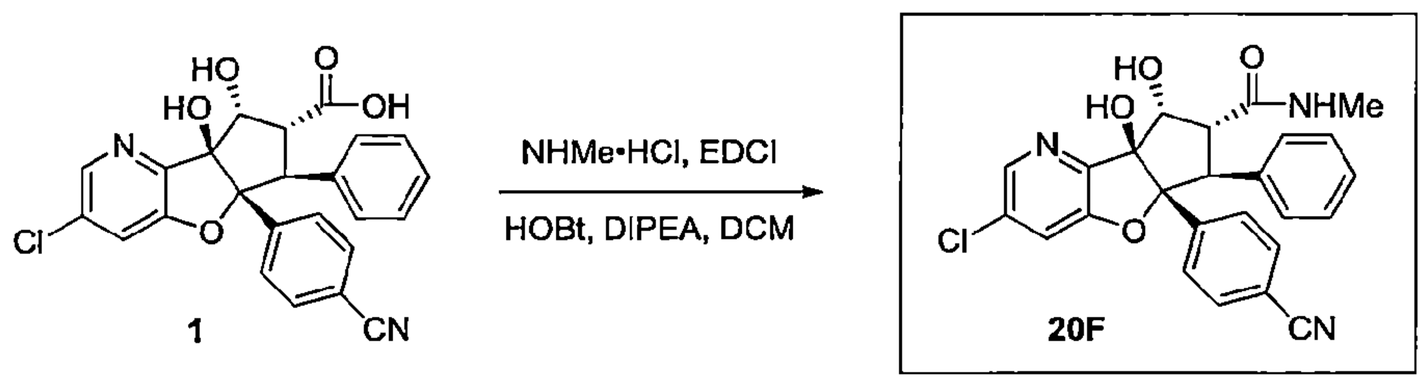
【0329】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**13**, 0.02 g, 0.04 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.026 g, 0.22 mmol)和鋅(0.001 g , 0.004 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.5 mg, 0.0001 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(1.0 mg, 0.0001 mmol)加到反應中，持續脫氣 5 min 及將反應混合物於 140°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化並凍乾，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環

戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 19F)為白色固體。產率：3.5 mg, 20%；MS(ESI) *m/z* 472.44$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.96(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.90(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.83(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.61(s, 1H), 5.10(bs, 1H), 4.75(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.26(dd, *J*=13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.28(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例 20

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 20F)





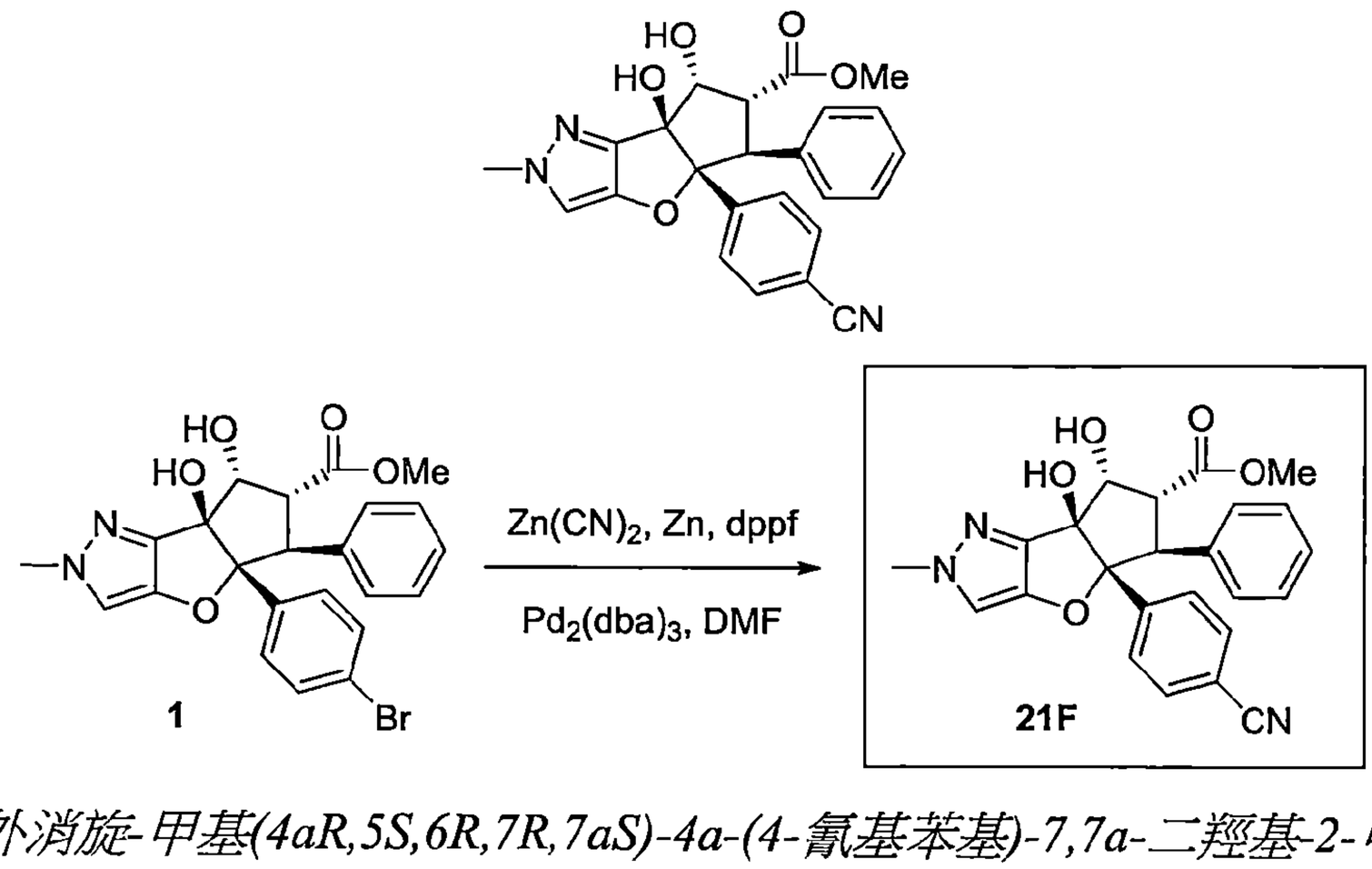
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺 化合物編號 20F)

【0330】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.13 g, 0.29 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.13 g, 0.87 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.12 g, 0.87 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.5 mL, 2.9 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入甲胺鹽酸鹽(0.097 g, 1.45 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋

喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 20F)為棕色固體。產率：120 mg, 90%.以對掌製備式HPLC分離鏡像異構物[chiralpak IC(4.6 × 250) mm]。波峰 1(22 mg)；$[\alpha]_D$ +51.4°(c 0.14, $CHCl_3$)；R_t=5.66 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 462.41$[M+1]^+$；UPLC：99.09%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.17(q, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96(m, 5H), 6.19(s, 1H), 5.29(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.52(t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.55(d, *J*=4.5 Hz, 3H)。波峰-2(化合物編號 20F, 18 mg)；$[\alpha]_D$ -178°(c 0.13, $CHCl_3$)；R_t=7.24 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 462.42$[M+1]^+$；UPLC：99.61%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.17(q, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96(m, 5H), 6.19(s, 1H), 5.29(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.52(t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.96(dd, *J*=14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.56(d, *J*=4.6 Hz, 3H)。

實例 21

***外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(化合物編號 21F)**

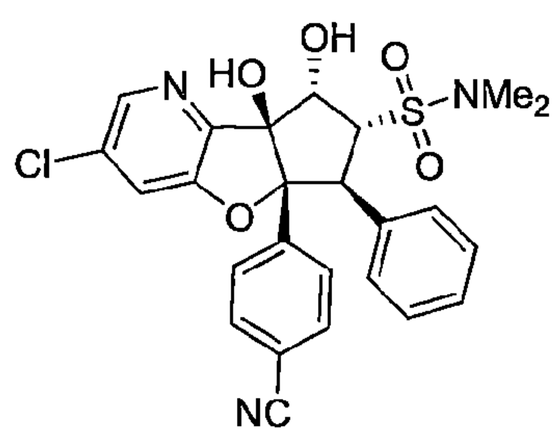


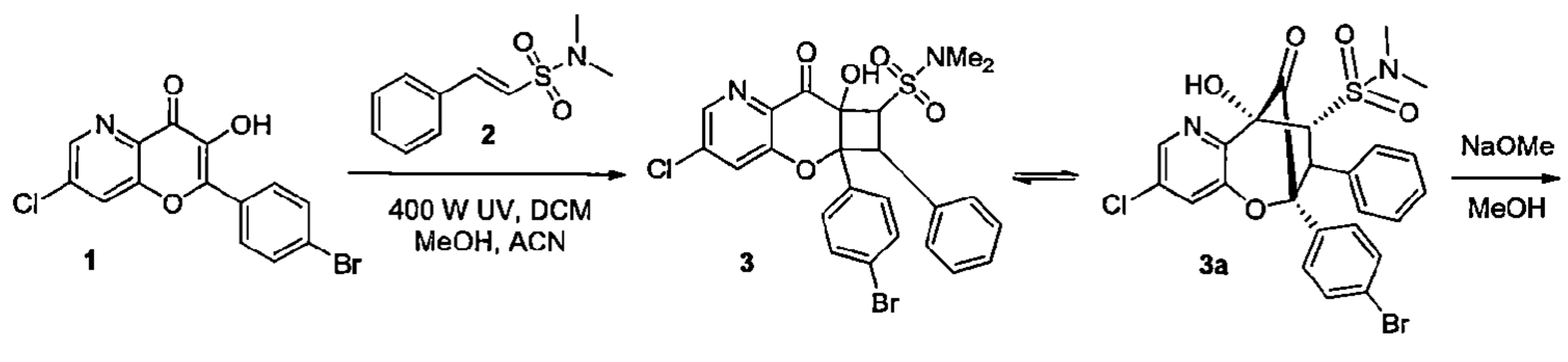
合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(化合物編號 21F)

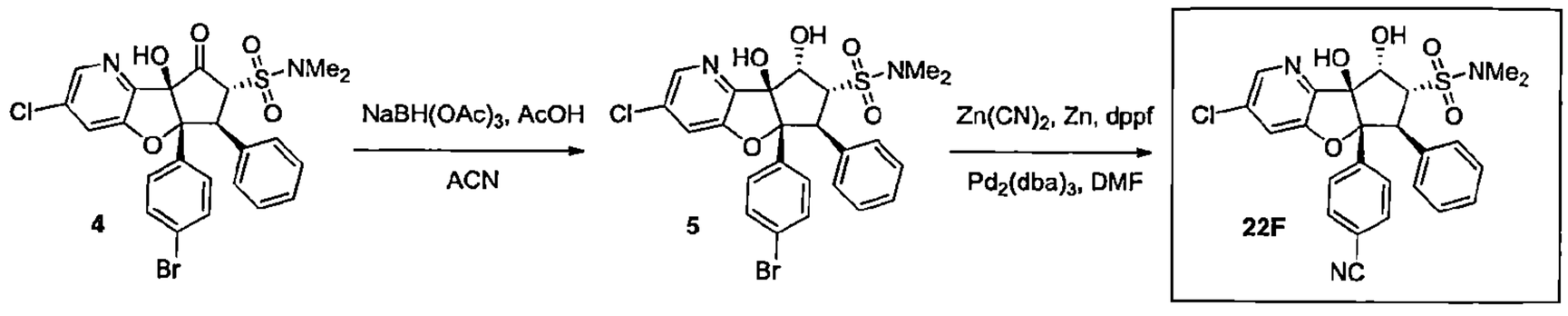
【0331】 於*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**1**, 0.018 g, 0.037 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.026 g, 0.22 mmol)和鋅(0.001 g , 0.004 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.001 g, 0.0007 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.002 g, 0.0009 mmol)加到反應中及另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 2 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氯-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 21F)為白色固體。產率：0.004 g, 25%；(外消旋混合物)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32(s, 1H), 7.27(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98(m, 3H), 6.87(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.77(s, 1H), 5.71(brs, 1H), 4.66(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.35(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.05(dd, *J*=14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.54(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 432.4$[M+1]^+$.

實例 22

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 22F)**







合成外消旋-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(**3/3a**)

【0332】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**1**, 1.5 g, 4.27 mmol)和(*E*)-*N*,*N*-二甲基-2-苯乙烯-1-磺醯胺(**2**, 4.50 g, 21.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 3 天。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**3/3a**)為棕色固體。產率：0.7 g，粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(4)

【0333】 將粗*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**3**, 0.7 g)懸浮於甲醇(20 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 10 mL)處理及將混合物加熱至 80°C 歷時 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**4**)為棕色固體。產率：0.35 g，粗產物

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(5)

【0334】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(1.27 g, 3.73 mmol)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**4**, 0.35 g, 0.622 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中加入乙酸(4.0 mL, 6.22 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 15 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將得到的化合物以逆相 HPLC 純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**5**)為淡黃色固體。產率：0.04 g, 10%. MS(ESI) *m/z* 565.06$[M+1]^+$.

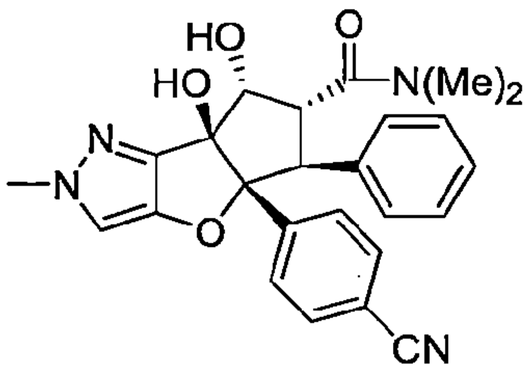
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號22F)

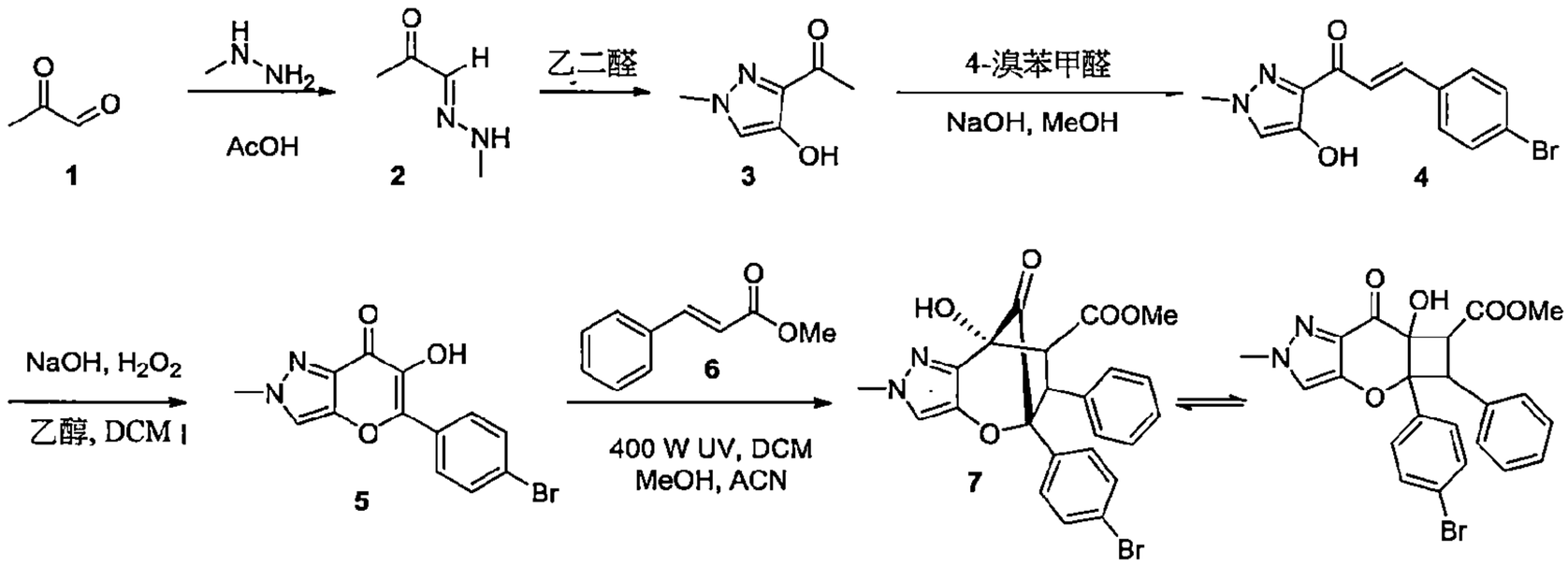
【0335】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(0.03 g, 0.053 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺溶液中於室溫加入氰化鋅(0.005 g, 0.063 mmol)和鋅(0.001 g, 0.0053 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.001 g, 0.001 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.002 g, 0.002 mmol)加到反應中並持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。最後經由逆相 HPLC 純化化合物。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號22F)為灰白色固體。產率：0.002 g, 7.3%；MS(ESI) *m/z* 512.45$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.69(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.49(dd,

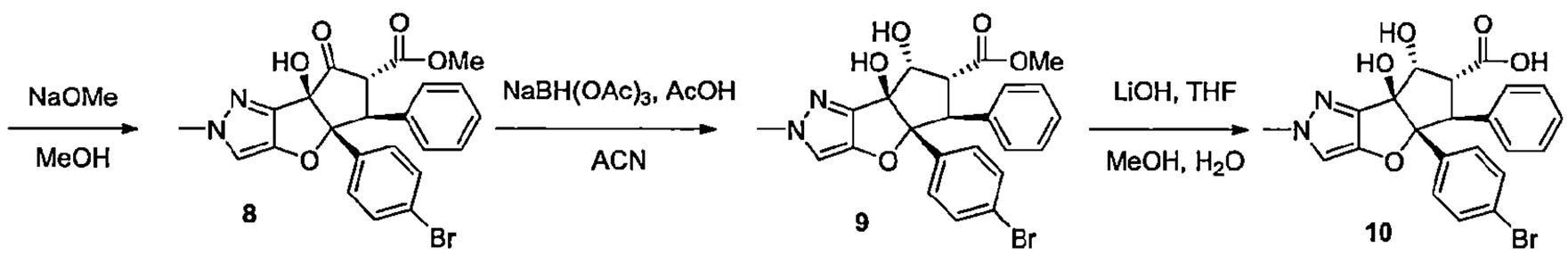
J=14.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.14(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.08-6.99(m, 3H), 6.44(s, 1H), 5.97(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.95(dd, *J*=13.8, 4.0 Hz, 1H), 4.65(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.58(d, *J*=13.6, Hz, 1H), 2.46(s, 6H)。

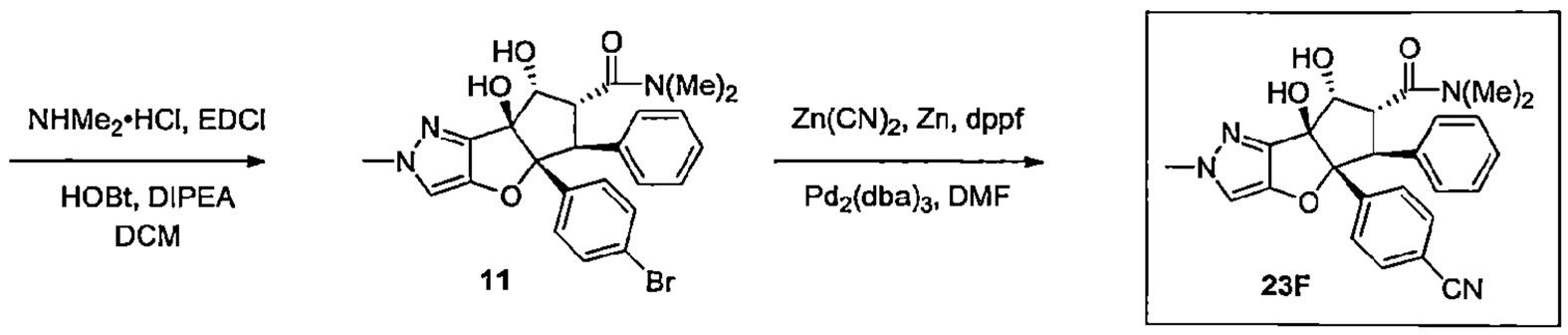
實例 23

(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 23F)









合成(E)-1-(2-甲基亞肼基)丙-2-酮(2)

【0336】 於 2-側氧丙醛(1, 56.0 g, 777.3 mmol, 35%水溶液)之乙酸(100 mL)溶液中於 0°C 加入甲肼(36.0 g, 777.3 mmol, 80%水溶液)。將反應於室溫下攪拌 16 h 及然後於 100°C 加熱 6 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙

酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 20%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到(*E*)-1-(2-甲基亞肼基)丙-2-酮(**2**)為棕色固體。產率：13.0 g, 16.8%；MS(ESI) *m/z* 101.02$[M+1]^+$.

合成 1-(4-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(3)

【0337】 於乙二醛(38.0 mL, 260.0 mmol, 40%水溶液)中加入(*E*)-1-(2-甲基亞肼基)丙-2-酮(**2**, 13.0 g, 130.0 mmol)並將混合物於 110°C 攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 1-(4-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮(**3**)為棕色固體。產率：12.0 g, 65.9%；MS(ESI) *m/z* 141.04$[M+1]^+$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(4)

【0338】 於 1-(4-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮 (**3**, 12.0 g, 85.7 mmol)之甲醇(70 mL)溶液中加入氫氧化鈉(10.28 g, 257.1 mmol)，接著加入4-溴苯甲醛(15.77 g, 85.7 mmol)並將反應於 90°C 加熱 30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並將沉澱的固體過濾，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**4**)為黃色固體。產率：24.5 g, 98%；MS(ESI) *m/z* 307 $[M+1]^+$.

合成 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-甲基吡喃并[3,2-c]吡唑-7(2H)-酮(5)

【0339】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**4**, 24.0 g, 78.4 mmol)之乙醇(240 mL)和二氯甲烷(100 mL)溶液中於室溫加入 10%氫氧化鈉水溶液(219 mL, 549.0 mmol)，接著加入過氧化氫(62.57 mL, 549.0 mmol, 30%)。將反應物質攪拌 1 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並以 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-甲基吡喃并[3,2-c]吡唑-7(2*H*)-酮(**5**)為棕色固體。產率：11.1 g, 44.4%；MS(ESI) *m/z* 319.09$[M-1]^-$.

合成外消旋-甲基(6S,7S,8R)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-甲基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2H-5,8-甲橋氧呼并[3,2-c]吡唑-7-羧酸酯(7)

【0340】 將5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-甲基吡喃并[3,2-c]吡唑-7(2*H*)-酮(**5**, 11.0 g, 34.3 mmol)和肉桂酸甲酯(**6**, 55.6 g, 34.3 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射8 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-甲基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-c]吡唑-7-羧酸酯(**7**)。產率：18.1 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-甲基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**8**)*

【0341】 將粗*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-甲基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-c]吡唑-7-羧酸酯(**7**, 18.0 g)懸浮於甲醇(100 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 90 mL)處理及將混合物加熱至90°C歷時3 h。完成後，於減壓下移除溶劑，以氯化銨溶液稀釋混合物及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-甲基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**8**)。產率：14.0 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**9**)*

【0342】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(18.4 g, 87.1 mmol)、*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-甲基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**8**, 7.0 g)之乙腈(100 mL)溶液中加入乙酸(9 mL, 145.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌18 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 80%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯

基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**9**)為灰白色固體。產率：1.4 g, 20.0%；MS(ESI) *m/z* 485.06$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸(**10**)*

【0343】 於*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**9**, 1.3 g, 2.68 mmol)之甲醇：四氫呋喃：水(3：2：1, 18 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.12 g, 23.0 mmol)並將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~ 3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸 (**10**)為白色固體。產率：1.21 g, 95.4%；MS(ESI) *m/z* 471.19$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(**11**)*

【0344】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(**10**, 1.2 g, 2.55 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.18 g, 7.65 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.17 g, 7.65 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.45 mL, 15.3 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(1.04 g, 12.7 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(**11**)為白色固體。產率：1.0 g, 78.7%；MS(ESI) *m/z* 498.09$[M+1]^+$.

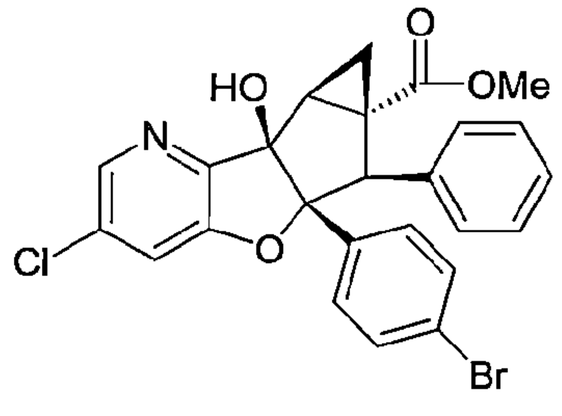
合成(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 23F)

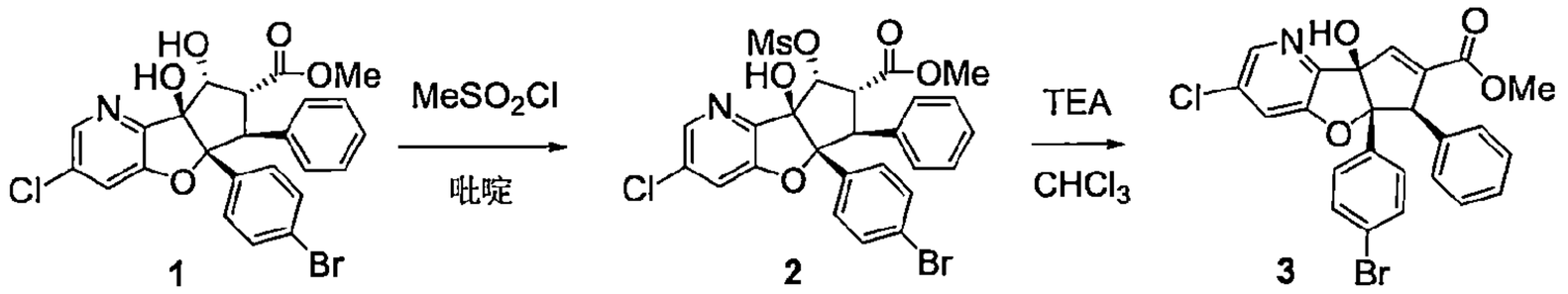
【0345】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(**11**, 0.5 g, 1.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.71 g, 6.0 mmol)和鋅(0.008 g , 0.12 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.011 g, 0.012 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.027 g, 0.03 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 23F)為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：0.26 g,(外消旋混合物)。波峰 1(化合物編號 23F, 100 mg), $[\alpha]_D$ -100.5°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=4.419 min, ee >99%.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：7.53(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.32(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03-6.94(m, 3H), 6.80(d, *J*=6.8 Hz, 2H), 5.64(s, 1H), 5.21(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.81(t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.42(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.07(dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.73(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 445.5$[M+1]^+$. 波峰-2(95 mg), $[\alpha]_D$ +95.5°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=7.878 min, ee >99%.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：7.53(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.32(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.99(m, 3H), 6.80(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.64(s, 1H), 5.21(d, *J*=6.28 Hz, 1H), 4.81(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.42(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.07(dd, *J*=13.3, 7.6 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.73(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 445.5$[M+1]^+$.

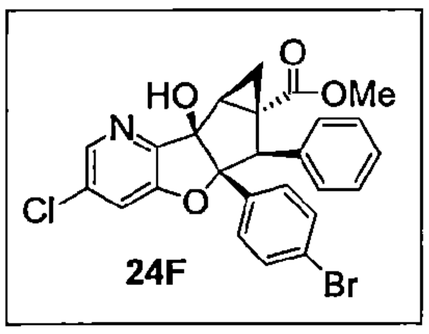
實例 24

***外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 24F)**

110年1月8日修正







合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0346】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 1.3 g, 2.5 mmol)之吡啶(5 mL)溶液中於室溫氮氣下加入甲磺醯氯(0.3 mL, 3.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 6 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋及以水(20 mL)和鹽水(20 mL)清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以正戊烷和乙醚濕磨。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**)為黃色固體。產率：1.4 g, 93.5%；MS(ESI) *m/z* 594.18$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0347】 *於外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 1.3 g, 2.18 mmol)之氯仿(10 mL)溶液中於室溫加入三乙胺(5 mL)。將反應混合物於85°C攪拌16 h。反應完成後，加入水(50 mL)及然後以乙酸乙酯萃取(60 mL)。將有機層以鹽水清洗及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**3**)為白色固體。產率：0.65 g, 60%；MS(ESI) *m/z* 498.18$[M+1]^+$.

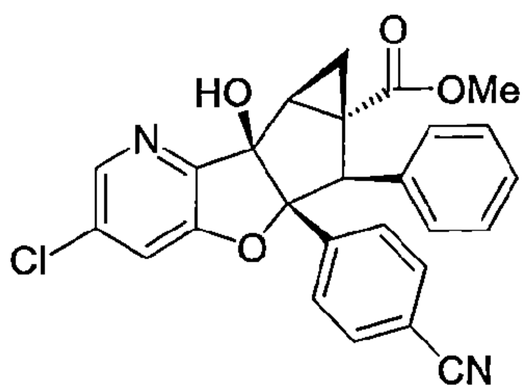
合成外消旋-甲基(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-6a(6H)-羧酸酯(化合物編號24F)

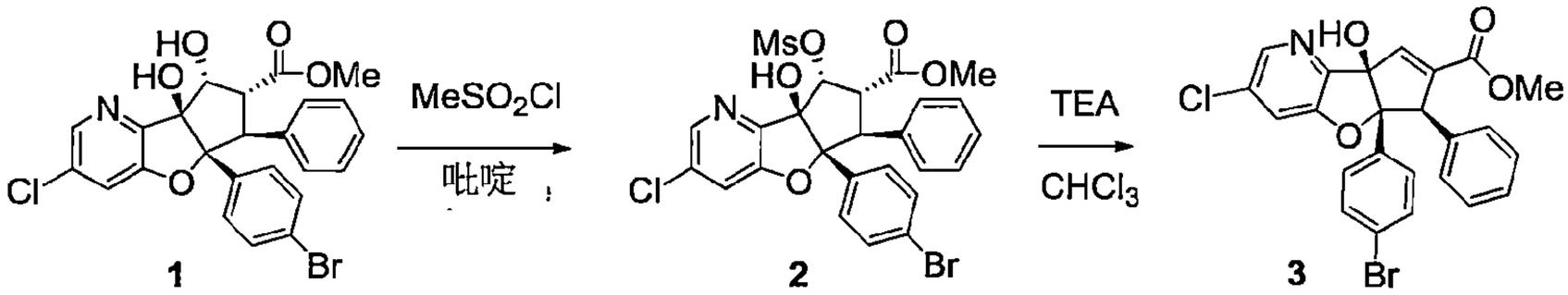
【0348】 於氫化鈉(72 mg, 1.8 mmol)之二甲基亞碸(15 mL)溶液中於室溫氮氣下加入三甲基碘化亞碸鎓(0.42 g, 1.92 mmol)並於室溫攪拌1 h。然後將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(600 mg, 1.2 mmol)溶於二甲基亞碸：四氫呋喃(1：1)於0°C加到上述懸浮液中並將反應混合物於室溫攪拌16 h。完成後，加入水(30 mL)及然後以乙酸乙酯萃取(50 mL)。將有機層以鹽水清洗及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將含有起始物和所欲的產物之粗產物以相同的滯留因子(R_f)於TLC和LCMS上，以逆相HPLC純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 24F)為白色固體。產率：58 mg, 10%；MS(ESI) *m/z* 512.34$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.26(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11(m, 5H), 7.02(d, *J*=8.24 Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 4.53(s, 1H), 3.48(s, 3H), 2.58(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 1.94(t, *J*=8 Hz, 1H), 1.87(t, *J*=3.76 Hz, 1H)。

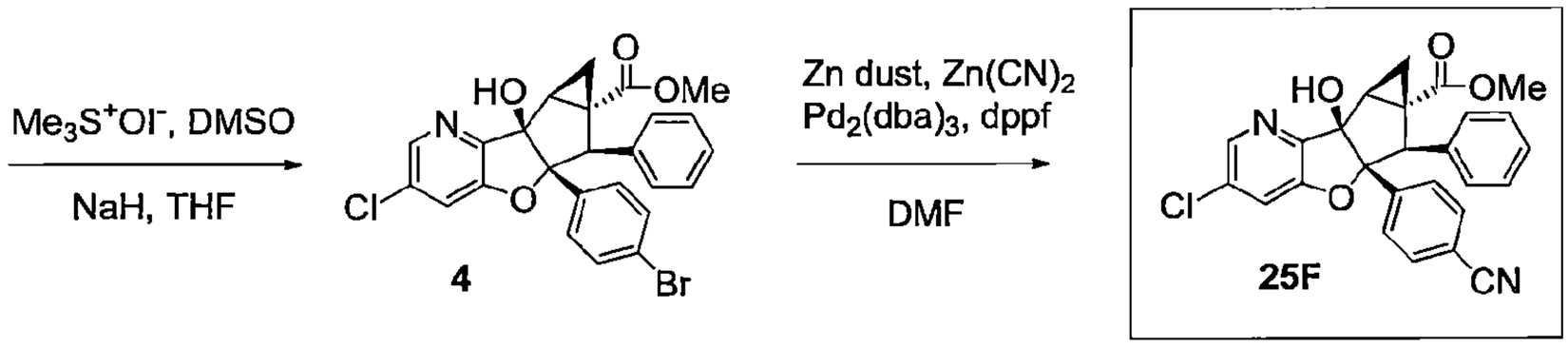
實例 25

110年1月8日修正

外消旋-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 25F)







合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0349】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(1, 1.3 g, 2.5 mmol)之吡啶(5 mL)溶液中於室溫氮氣下加入甲磺醯氯(0.3 mL, 3.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 6 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋並以水(20 mL)和鹽水(20 mL)清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以正戊烷和乙醚濕磨。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**)為黃色固體。產率：1.4 g, 93.5%；MS(ESI) *m/z* 594.18$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0350】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 1.3 g, 2.18 mmol)之氯仿(10 mL)溶液中於室溫加入三乙胺(5 mL)。將反應混合物於 85 °C 攪拌 16 h。反應完成後，加入水(50 mL)及然後以乙酸乙酯萃取(60 mL)。將有機層以鹽水清洗及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**3**)為白色固體。產率：0.65 g, 60%；MS(ESI) *m/z* 498.18$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2'：4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-6a(6H)-羧酸酯(4)

【0351】 於氫化鈉(72 mg, 1.8 mmol)之二甲基亞碸(15 mL)溶液中於室溫氮氣下加入三甲基碘化亞碸鎓(0.42 g, 1.92 mmol)並於室溫攪拌 1 h。然後將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(600 mg, 1.2 mmol)溶於二甲基亞碸：四氫呋喃(1：1)於 0°C 加到上物懸浮液中並將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。完成後，加入水(30 mL)及然後以乙酸乙酯萃取(50 mL)。將有機層以鹽水清洗及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將含有起始物和所欲的產物之粗產物以相同的滯留因子(R_f)於 TLC 和 LCMS 上，以逆相 HPLC 純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2'：4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(**4**)為白色固體。產率：58 mg, 10%；MS(ESI) *m/z* 512.34$[M+1]^+$；UPLC：99.85%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.26(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11(m,

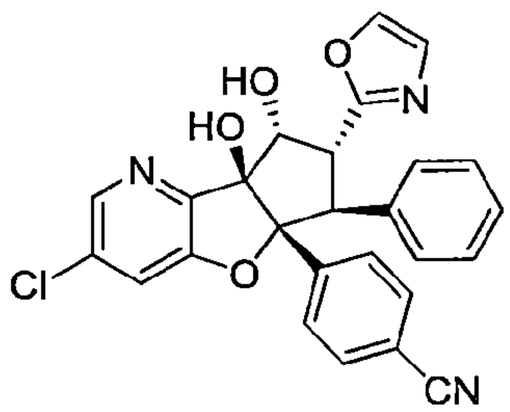
5H), 7.02(d, *J*=8.24 Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 4.53(s, 1H), 3.48(s, 3H), 2.58(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 1.94(t, *J*=8 Hz, 1H), 1.87(t, *J*=3.76 Hz, 1H)。

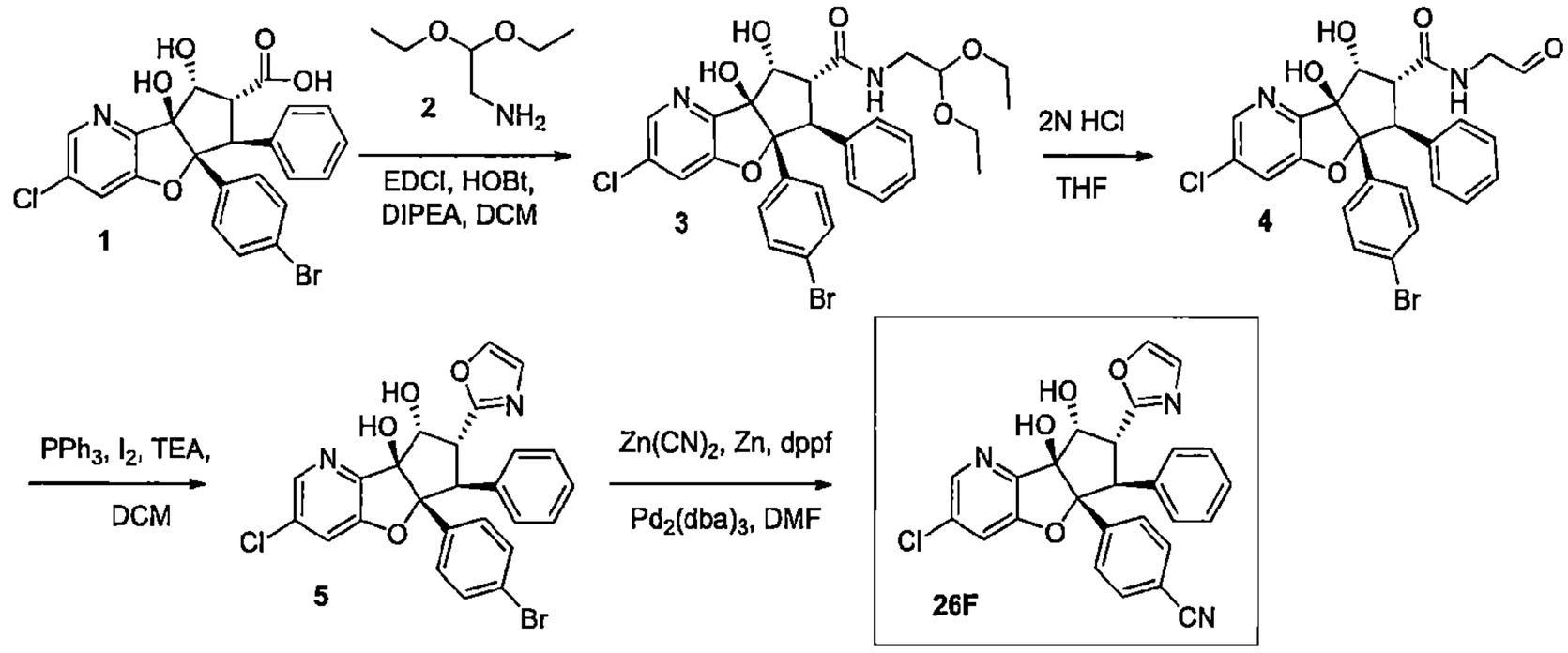
合成外消旋-甲基(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2'：4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-6a(6H)-羧酸酯(化合物編號25F)

【0352】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(4, 20 mg, 0.039 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(10 mg, 0.156 mmol)和鋅(9 mg, 0.078 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(1.0 mg, 0.018 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮) 二鈀(1.0 mg, 0.00078 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 130°C 加熱 6 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋及以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到含有所欲產物和二氰基(副產物)之粗產物。將粗產物以逆相 HPLC 純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2'：4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(化合物編號 25F)為白色固體。產率：3 mg, 15.7%；MS(ESI) *m/z* 459.40[M+1]$^+$；UPLC：97.51%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.82(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.55(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.19-7.09(m, 5H), 6.28(s, 1H), 4.59(s, 1H), 3.48(s, 3H), 3.17(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 1.98(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.90(t, *J*=8.7 Hz, 1H)。

實例 26

***外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(㗁唑-2-基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 26F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二乙氧基乙基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(3)

【0353】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**1**, 1.4 g, 2.7 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.6 g, 8.3 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.13 g, 8.3 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.88 mL, 16.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入2,2-二乙氧基乙-1-胺(**2**, 2.35 g, 13.0 mmol)並將反應於35°C攪拌 16h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-*N*-(2,2-二乙氧基乙基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**3**)為淡棕色油狀物。產率：1.1 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 617.12$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N-(2-側氧乙基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(4)

【0354】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-*N*-(2,2-二乙氧基乙基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**3**, 1.0 g, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5.0 mL)溶液中加入2N鹽酸(5.0 mL)。將反應混合物於室溫攪拌4h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*-(2-側氧乙基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**4**)為白色固體。產率：0.91 g，粗化合物, MS(ESI) *m/z* 543.23$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(5)

【0355】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*-(2-側氧乙基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**4**, 0.9 g, 1.6 mmol)之二氯甲烷(20.0 mL)溶液中加入三苯基膦(0.87 g, 3.0 mmol)、碘(0.83 g, 3.3 mmol)和三乙胺(0.86 mL, 6.4 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並將有機層以水(2 × 20 mL)和鹽水(20 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾。將粗產物以Combi-flash(4 g, RediSep管柱)使用2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**5**)為灰白色固體。產率：0.18 g, 20%, MS(ESI) *m/z* 525.15$[M+1]^+$.

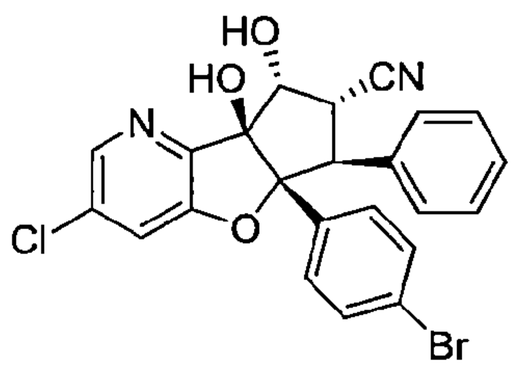
合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號26F)

【0356】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**5**, 0.06 g, 0.095 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅

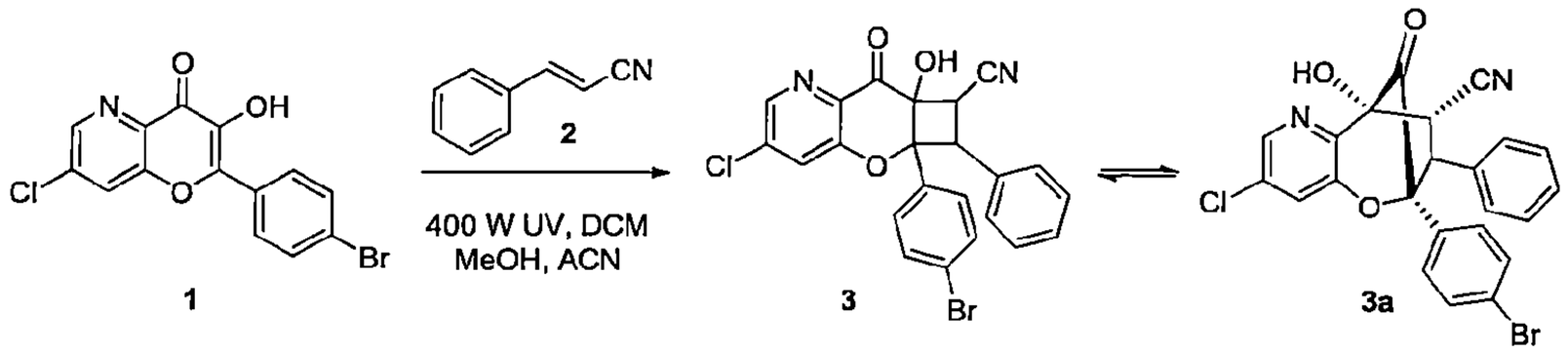
(0.012 g, 0.1 mmol)和鋅(0.014 g , 0.19 mmol)並將混合物以氬氣脫氣15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0013 g, 0.0019 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.0026 g, 0.0028 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於150°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋及以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。將得到的化合物進一步進行逆相 HPLC。收集所欲的溶離份並凍乾，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(噁唑-2-基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 26F)為白色固體。產率：0.012 g, 27%；MS(ESI) *m/z* 472.40[M+1]$^+$. UPLC：99.63%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.74(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.04-6.94(m, 6H), 6.36(brs, 1H), 5.60(brs, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.85(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.68(dd, , *J*=14.0, 4.2 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=4.1 Hz, 1H)。

實例 27

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號 27F)**



110年1月8日修正



合成外消旋-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(3/3a)

【0357】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**1**, 5.0 g, 14.25 mmol)和肉桂腈(**2**, 18.3 g, 142.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以 Combi-flash(24 g RediSep 管柱)使用乙酸乙酯溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**3/3a**)為棕色固體。產率：6.0 g；粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(4)

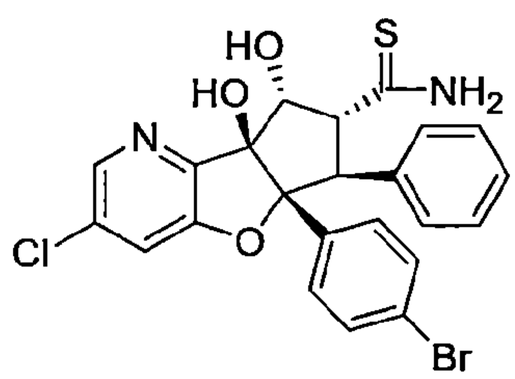
【0358】 將粗*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**3**, 6.0 g)懸浮於甲醇(60 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 60 mL)處理及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨進行驟冷及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**4**)為棕色固體。產率：6.0 g，粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(化合物編號27F)

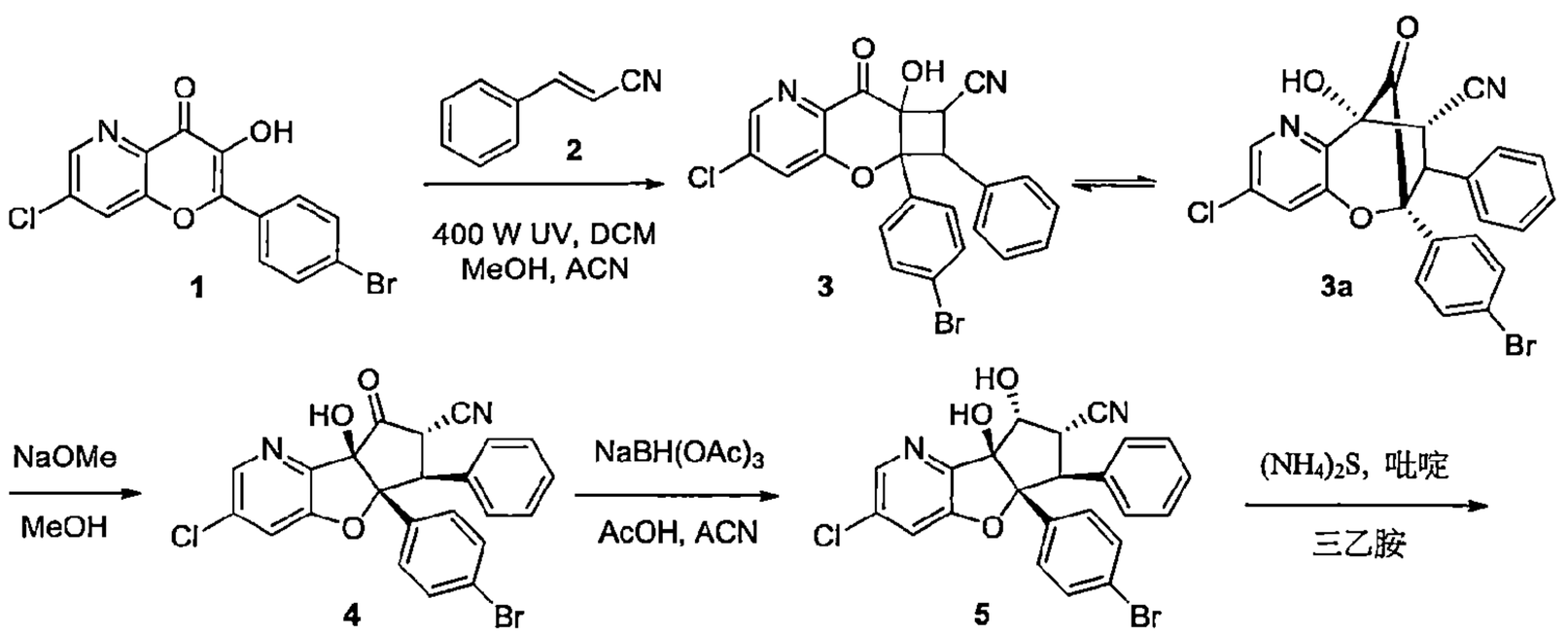
【0359】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(7.95 g, 37.5 mmol)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈羧酸酯(4, 6.0 g)之乙腈(70 mL)溶液中加入乙酸(7.5 mL, 125 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相HPLC純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(化合物編號 27F)為淡黃色固體。產率：4.6 g, 76.0%；MS(ESI) *m/z* 483.35$[M+1]^+$. UPLC 97.0%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.23(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14(m, 4H), 7.12-7.06(m, 3H), 6.43(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.58(t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.49(dd, *J*=14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39(d, *J*=14.0 Hz, 1H)。

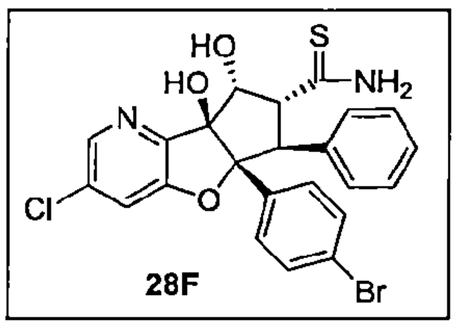
實例 28

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號28F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(3/3a)

【0360】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**1**, 5.0 g, 14.25 mmol)和肉桂腈(**2**, 18.3 g, 142.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以 Combi-flash(24 g RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**3/3a**)為棕色固體。產率：6.0 g；粗化合物.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(4)

【0361】 將粗*外消旋*-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**3**, 6.0 g)懸浮於甲醇(60 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 60 mL)處理及將混合物加熱至 70°C 歷時 1 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將反應以氯化銨進行驟冷及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫

-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**4**)為棕色固體。產率：6.0 g，粗化合物。

*合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲腈(**5**)*

【0362】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(7.95 g, 37.5 mmol)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**4**, 6.0 g)之乙腈(70 mL)溶液中加入乙酸(7.5 mL, 125 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相 HPLC 純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**5**)為淡黃色固體。產率：4.6 g, 76.0%；MS(ESI) *m/z* 483.35$[M+1]^+$. UPLC 97.0%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.23(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14(m, 4H), 7.12-7.06(m, 3H), 6.43(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.58(t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.49(dd, *J*=14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39(d, *J*=14.0 Hz, 1H)。

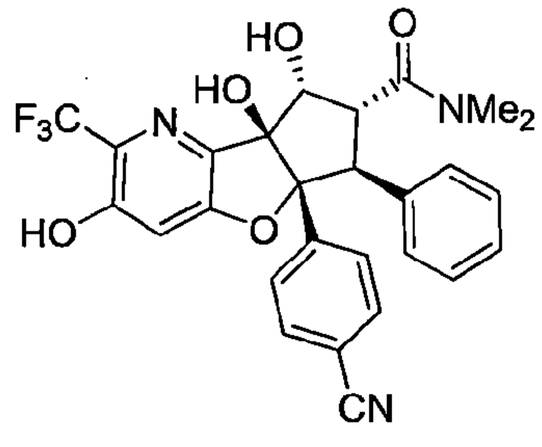
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號28F)

【0363】 將含有吡啶(3 mL)之燒瓶裝入*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲腈(**5**, 0.5 g, 1.03 mmol)並於室溫加入三乙胺(0.15 mL,1.14 mmol)。將混合物冷卻至 0°C 及加入硫化銨(40-48%重量比之水溶液)(0.2 mL, 1.14 mmol)並攪拌 5 min。將反應於 50°C 加熱 7 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋及以 1 M 氯化氫清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 70-90%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基

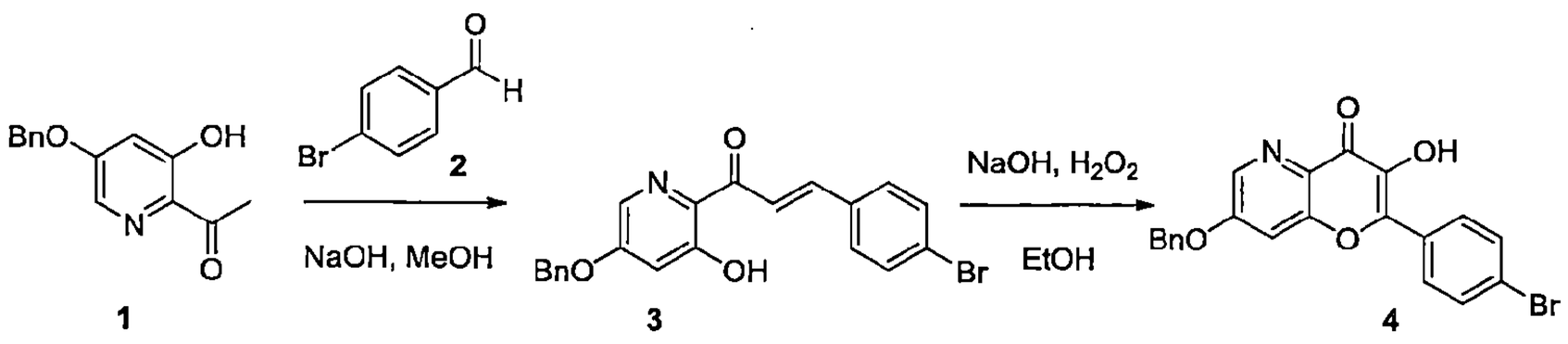
-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-硫代甲醯胺(化合物編號28F)為白色固體。產率：76 mg, 14.2%；MS(ESI) *m/z* 517.31$[M+1]^+$；UPLC 97.3%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.19(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.21(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.09-6.99(m, 7H), 6.20(brs, 1H), 5.56(brs, 1H), 4.79(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.37(dd, *J*=14.2, 3.9 Hz, 1H)。

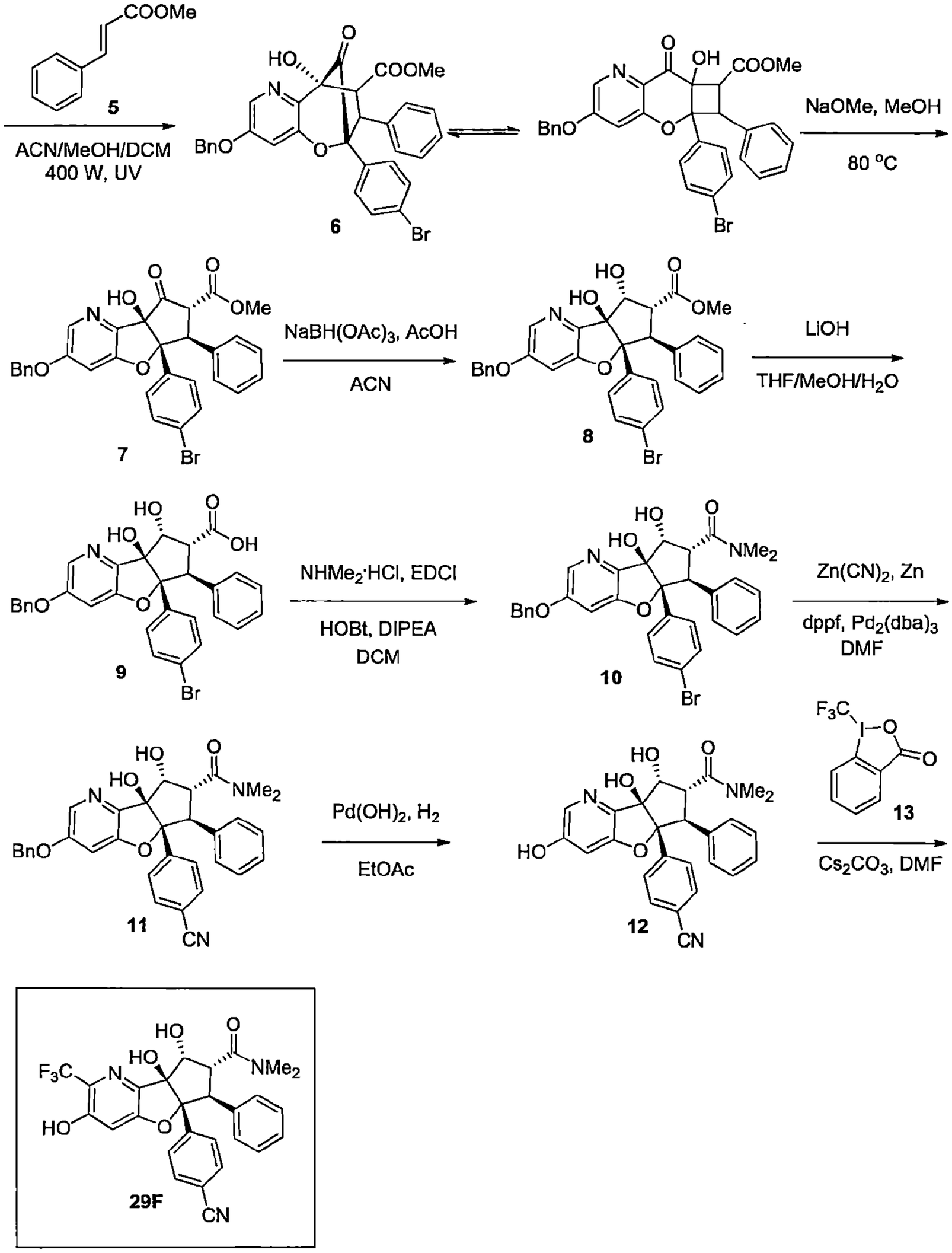
實例 29

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-2-(三氟甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 29F)**



110年1月8日修正





*合成(E)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)*

【0364】 於 1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮(**1**, 7.80 g, 32.06 mmol)和 4-溴苯甲醛(**2**, 5.83 g, 32.06 mmol)之甲醇(40 mL)溶液中加入氫氧化鈉(3.84 g, 96.18 mmol)。將反應加熱回流 30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並以水(50 mL)稀釋。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：12.0 g, 89.21%；MS(ESI) *m/z* 408.30[M-1]⁻.

合成 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(4)

【0365】 於(*E*)-1-(5-(苯甲基氧基)-3-羥基吡啶-2-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-酮 (**3**, 12.0 g, 29.33 mmol)之乙醇(100 mL)溶液中於 0°C 加入 10%氫氧化鈉水溶液(8.21 g, 205.3 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(23.26 mL, 205.3 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將得到的固體過濾，以乙醇、戊烷清洗並於真空下乾燥，得到 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**)為白色固體。產率：5.0 g, 40%；MS(ESI) *m/z* 424.14$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(7S, 8S, 9R)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(6)

【0366】 將 7-(苯甲基氧基)-2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-酮(**4**, 5.0 g, 11.78 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 19.11 g, 117.8 mmol)之二氯甲烷(250 mL)、乙腈(125 mL)和甲醇(125 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6**)為棕色固體。產率：6.4 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0367】 將粗*外消旋*-甲基(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(苯甲基氧基)-6-(4-溴苯基)-9-羥基-10-側氧-7-苯基-6,7,8,9-四氫-6,9-甲橋氧呼并[3,2-b]吡啶-8-羧酸酯(**6**,

6.4 g, 10.91 mmol)懸浮於甲醇(120 mL)中並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(23.57 mL)處理。將反應於80°C加熱4 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為棕色固體。產率：5.3 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)*

【0368】 將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 5.3 g, 9.03 mmol)之乙腈(110 mL)溶液於0°C冷卻，加入乙酸(5.42 g, 90.37 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(11.49 g, 54.22 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為白色固體。產率：2.5 g, 47.0%；MS(ESI) *m/z* 588.2$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)*

【0369】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 0.5 g, 0.849 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(2：1：1, 10 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.20 g, 8.49 mmol)並將反應於室溫攪拌6 h。完成後，蒸發溶劑並將粗產物冷卻至0°C，接著以1 M鹽酸酸化至pH 2-3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**)為白色固體。產率：0.42 g, 86%；MS(ESI) *m/z* 572.14$[M-1]^-$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(10)

【0370】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**9**, 0.42 g, 0.73 mmol)之二氯甲烷(8 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.34 g, 2.19 mmol)、羥基苯并三唑(0.33 g, 2.19 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.78 mL, 4.38 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.298 g, 3.65 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**10**)為黃色固體。產率：0.35 g, 79.7%；MS(ESI) *m/z* 601.3$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(11)

【0371】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**10**, 0.35 g, 0.582 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(7.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.409 g, 3.49 mmol)和鋅(0.0045 g , 0.06 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.008 g, 0.0116 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.015 g, 0.0174 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環

戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**11**)為白色固體。產率：0.26 g, 81.76%；MS(ESI) *m/z* 548.29$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(12)

【0372】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(苯甲基氧基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**11**, 0.26 g, 0.474 mmol)之乙酸乙酯(6.0 mL)溶液中加入氫氧化鈀(0.13 g, 0.949 mmol, 50%濕式)。將反應通入氫氣二次並於室溫氫氣壓下攪拌 16 h。完成後，將反應物質通過矽藻土床並將濾液於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**12**)為灰白色固體。產率：0.17 g, 78.34 %；MS(ESI) *m/z* 456.32$[M-1]^-$.

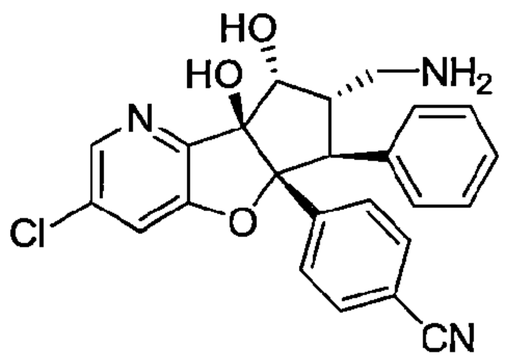
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-N,N-二甲基-6-苯基-2-(三氟甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 29F)

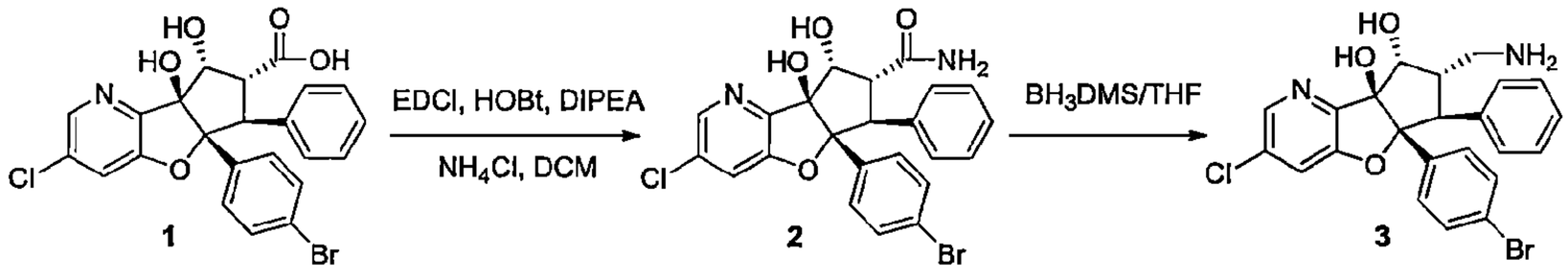
【0373】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**12**, 0.15 g, 0.327 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入碳酸銫(0.27 g, 0.819 mmol)和 1-(三氟甲基)-1-苯并[d][1,2]碘噚-3(1*H*)-酮(**13**, 0.31 g , 0.393 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-3,8,8a-三羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-2-(三氟甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 29F)為黃色固體。產率：0.18 g, 10%；MS(ESI) *m/z* 526.4$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16(s, 1H), 7.48(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.31(d, *J* =7.4 Hz, 2H), 7.03-7.06(m, 3H), 6.90-6.98(m, 3H), 6.03(s, 1H), 5.32(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.64-4.71(m, 2H), 4.34(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

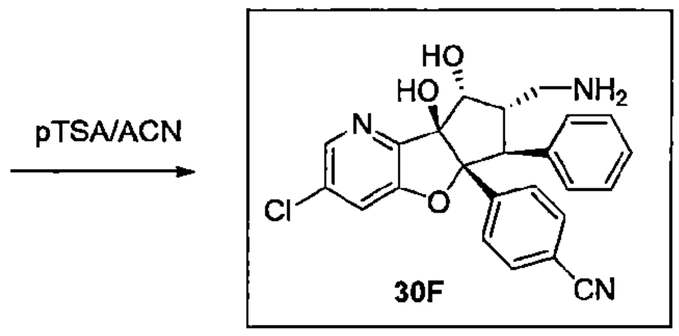
110年1月8日修正

實例 30

***外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 30F)**







*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**2**)*

【0374】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**1**, 1.80 g, 3.50 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(1.33 g, 7.00 mmol)、羥基苯并三唑(1.06 g, 7.00 mmol)和二異丙基乙基胺(1.80 mL, 10.00 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入氯化銨(1.90 g, 3.50 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由以乙醇和正戊烷濕磨固體加以純化，過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基

-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**2**)為白色固體。產率：1.10 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 501.26$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0375】 *於外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 0.60 g, 1.20 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.91 mL, 12.00 mmol)。然後將反應混合物於 60-70°C 加熱 5 h。完成後，將反應物質於 0°C 以甲醇進行驟冷。於減壓下移除溶劑，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**3**)為棕色液體。產率：0.50 g,(粗化合物)；MS(ESI) *m/z* 487.11$[M+1]^+$.

合成外消旋-第三丁基(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(4)

【0376】 *於外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**3**, 0.306 g, 0.64 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於室溫加入三乙胺(0.178 mL, 1.28 mmol)和二碳酸二第三丁酯(0.167 g, 0.768 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋-第三丁基*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(**4**)為白色固體。產率：0.125 g, 33.46%；MS(ESI) *m/z* 587.11$[M+1]^+$.

合成外消旋-第三丁基(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(5)

【0377】 *於外消旋-第三丁基*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(**4**, 0.12 g, 0.20 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(24 mg, 0.20 mmol)和鋅粉(26 mg, 0.40 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(2.90 mg, 0.004 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(5.70 mg, 0.006 mmol)加到上述反應中並將混合物以氬氣另再脫氣 5 min，接著於 130°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出，並將粗產物以矽膠管柱層析使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。於減壓下移除溶劑，得到*外消旋-第三丁基*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(**5**)為白色固體。產率：0.11 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 534.31$[M+1]^+$.

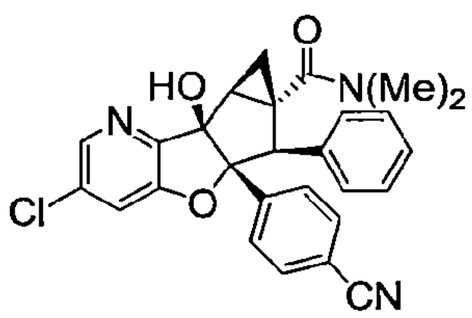
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 30F)

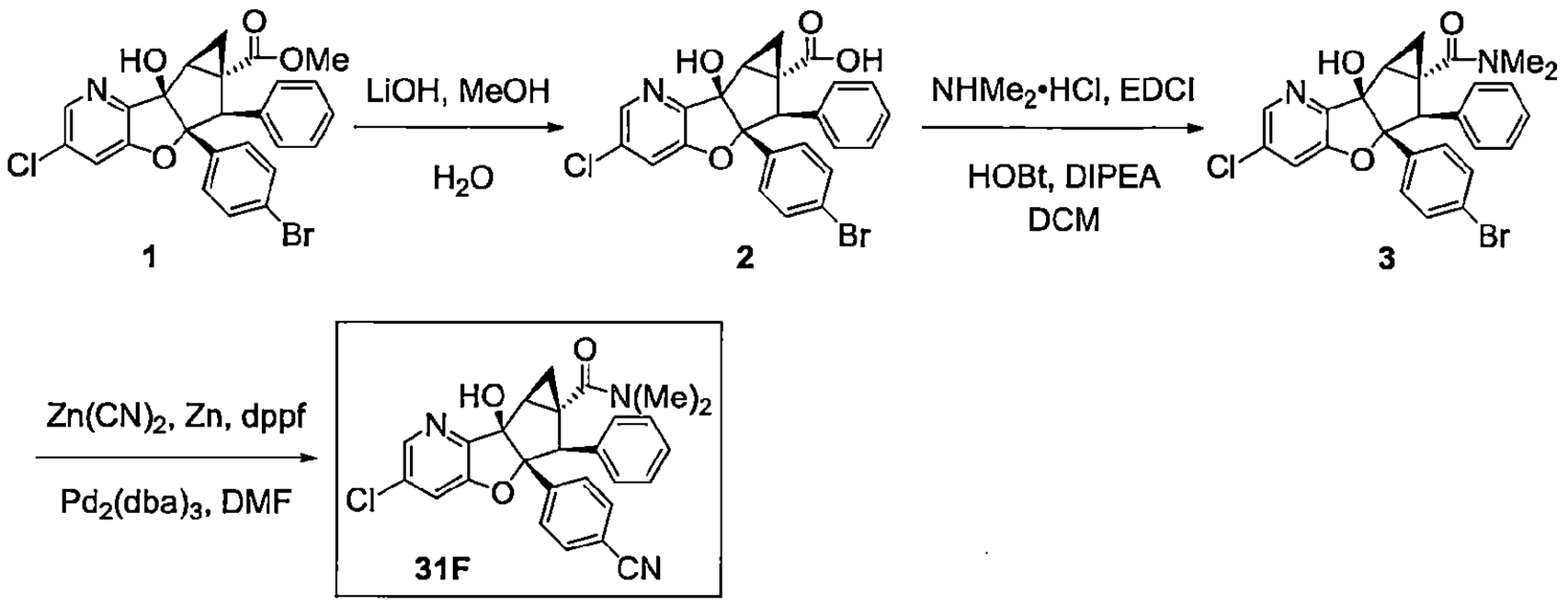
【0378】 *於外消旋-第三丁基*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(**5**, 0.11 g, 0.20 mmol)之乙腈(5 mL)溶液中加入對甲苯磺酸(0.039 g, 0.20 mmol)並將反應於 35°C 攪拌 16 h。完成後，將反應混合物濃縮並將粗產物以逆相 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 30F)為白色固體。產率：55 mg, 60%；MS(ESI) *m/z* 434.40$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.10-6.99(m, 5H), 6.04(s, 1H), 4.54(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.95(d, *J*=14 Hz, 1H), 3.12-3.07(m, 1H), 2.66(m, 2H)。

實例 31

110年1月8日修正

外消旋-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2'：4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-甲醯胺(化合物編號 31F)





合成外消旋-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-6a(6H)-羧酸(2)

【0379】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸酯(**1**, 38.0 mg, 0.074 mmol)之甲醇和水(3：1, 7 mL)溶液中加入氫氧化鋰(18.0 mg, 0.74 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，於減壓下移除甲醇並將粗產物以水稀釋及以 1 M 氯化氫酸化至 pH~3，接著以乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸(**2**)為灰白色固體。產率：23.0 mg, 62%；MS(ESI) *m/z* 496.15[M-1]$^-$.

合成外消旋-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-6a(6H)-甲醯胺(3)

【0380】 於*外消旋*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-羧酸(**2**, 20.0 mg, 0.04 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(23.0 mg, 0.12 mmol)、1-羥基苯并三唑(16.0 mg, 0.12 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.042 mL, 0.24 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(16.0 mg, 0.20 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-甲醯胺(**3**)為黃色固體。產率：30 mg，粗化合物；MS(ESI) *m/z* 525.20$[M+1]^+$.

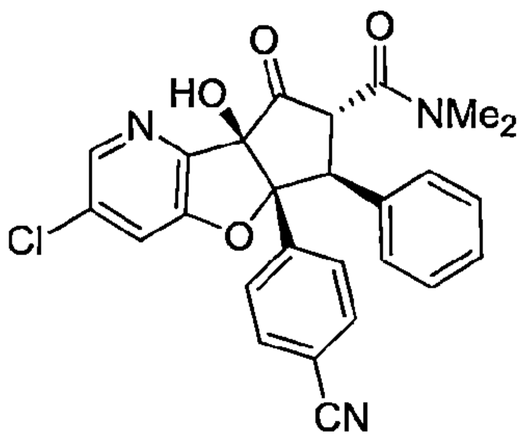
合成外消旋-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5'] 環戊[1',2':4,5] 呋喃并[3,2-b] 吡啶-6a(6H)-甲醯胺(化合物編號 31F)

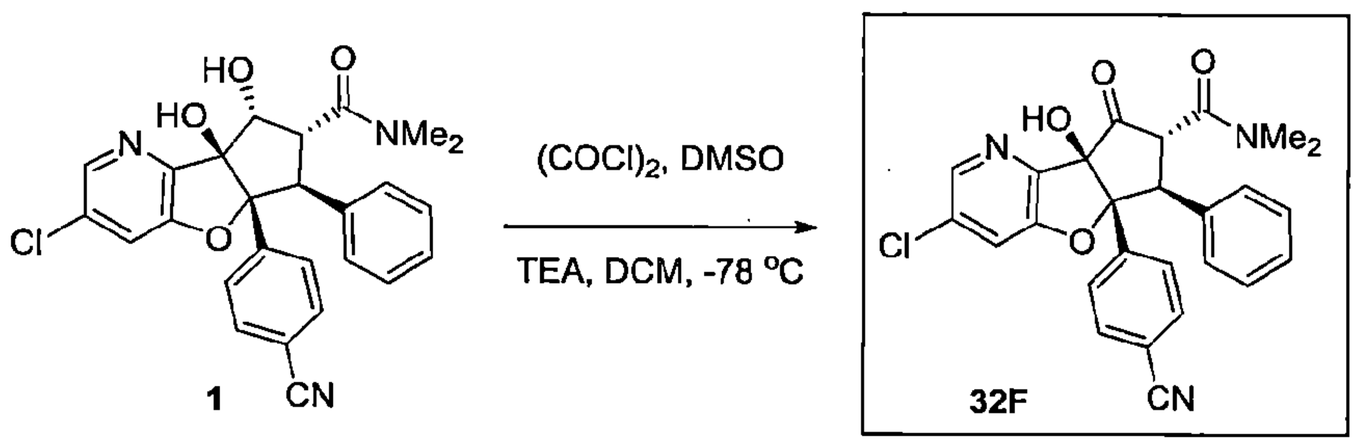
【0381】 於*外消旋*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7b-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-甲醯胺(**3**, 30.0 mg, 0.05 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(17.0 mg, 0.14 mmol)和鋅(7.0 mg , 0.11mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(1.0 mg, 0.001 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(1.0 mg, 0.001 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 130°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋及以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將所欲的及二氰基化合物(副產物)以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7b-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,7a,7b-四氫環丙[4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-6a(6*H*)-甲醯胺(化合物編號 31F)為白色固體。產率：2.5 mg, 1.9 %；MS(ESI) *m/z*

472.48[M+1]$^+$. UPLC：97.91%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.81(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.55(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.31(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.23-7.19(m, 2H), 7.15-7.07(m, 3H), 6.18(brs, 1H), 4.44(s, 1H), 2.57(s, 6H), 2.38(s, 1H), 1.74(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 1.51(t, *J*=7.6 Hz, 1H)。

實例 32

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 32F)**





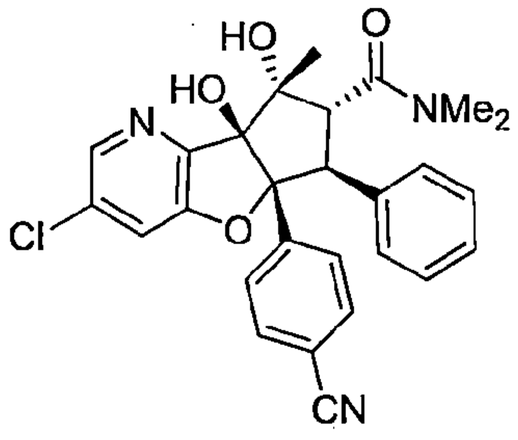
合成外消旋-(5aR, 6S, 7R, 8aR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 26)

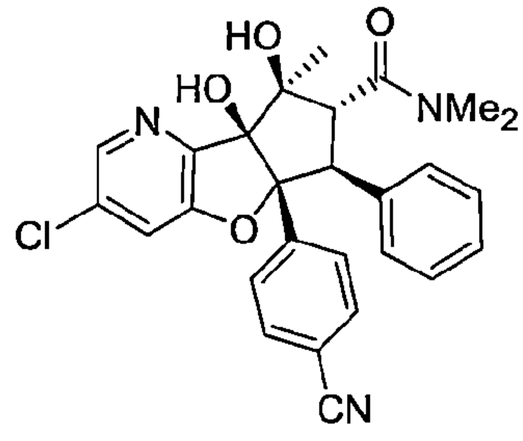
【0382】 於草醯氯(0.044 mL, 0.525 mmol)之無水二氯甲烷(1.0 mL)溶液中於-78 °C 氮氣下逐滴加入二甲基亞碸(0.052 mL, 0.735 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min 並加入*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 0.1 g, 0.210 mmol)之二氯甲烷(1.0 mL)溶液，及於相同的溫度另再持續攪拌 2 h，及然後將混合物以三乙胺(0.58 mL, 4.20 mmol)處理。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 15 min。將混合物以水(10 mL)和二氯甲烷(20 mL)稀釋。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾

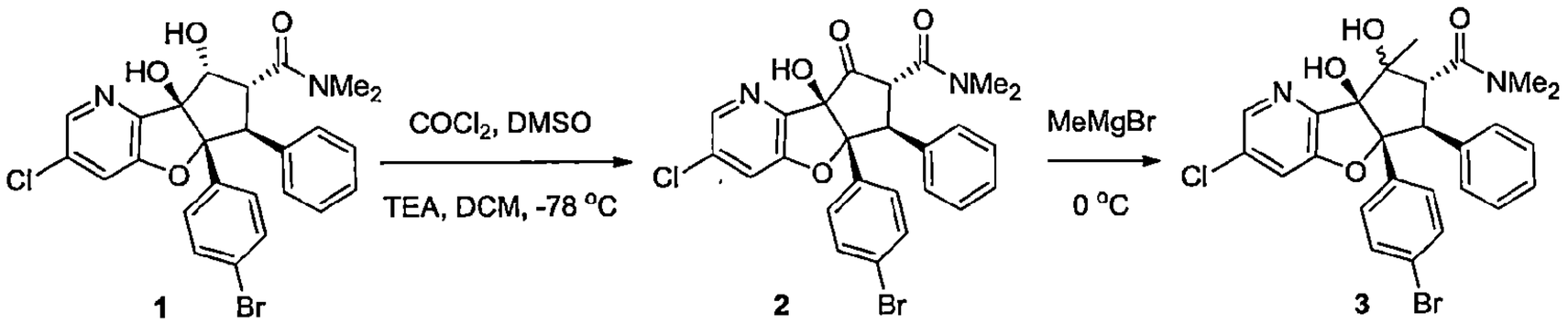
並濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺*(*化合物編號 32F)為灰白色固體。產率：0.01 g, 38%(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 474.46$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.03(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.11-7.06(m, 3H), 7.02-6.88(m, 3H), 4.92(d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.30(d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

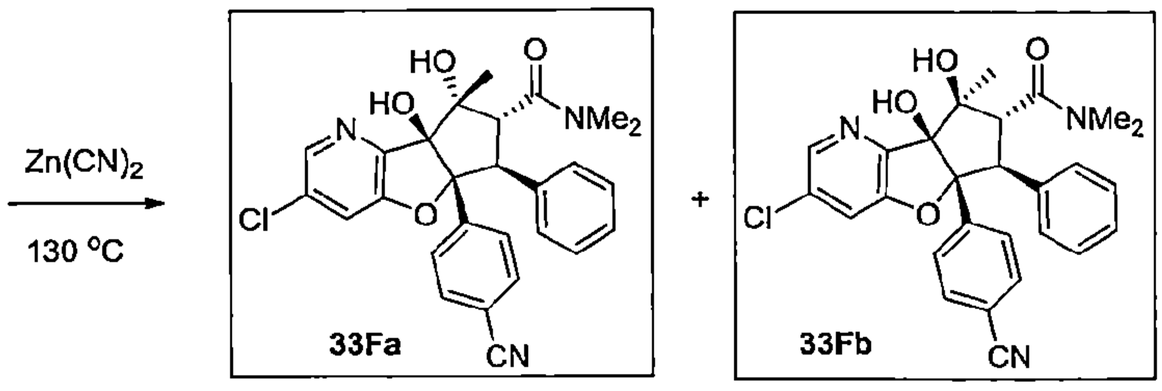
實例 33

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fa)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fb)**









合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0383】 於草醯氯(0.607 mL, 7.08 mmol)之無水二氯甲烷(7.5 mL)溶液中於-78°C 氮氣下逐滴加入二甲基亞碸(0.704 mL, 9.91 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min 並於-78°C 加入(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 1.50 g, 2.83 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液。將反應於相同的溫度另再攪拌 2 h 及然後加入三乙胺(3.95 mL, 28.31 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並攪拌 15 min。將混合物以水(20 mL)和二氯甲烷(40 mL)稀釋。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**2**)為灰白色固體。產率：0.5 g, 33%；MS(ESI) *m/z* 525.19[M-1]⁻.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(3)

【0384】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 0.3 g, 0.568 mmol)之無水乙醚(5.0 mL)溶液中於 0°C 在 5 min 的期間內逐滴加入甲基溴化鎂(3.8 mL, 11.37 mmol)。讓將反應物質緩慢回到室溫並攪拌 6 h。完成後，將反應混合物以飽和的氯化銨水溶液處理並以乙酸乙酯萃取(20 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**3**)為黃色半固體(非對映異構物之混合物)。產率：0.3 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 543.34[M+1]⁺.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fa)和外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥

基-N,N,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fb)

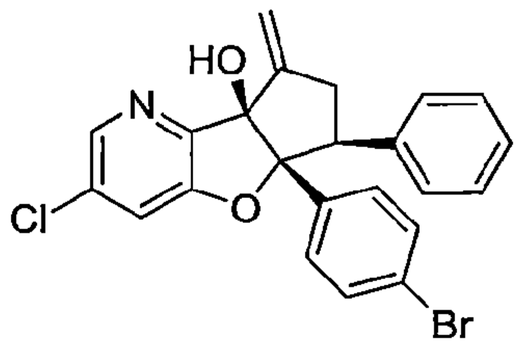
於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**3**, 0.3 g, 0.55 mmol)之二甲基甲醯胺(25 mL)溶液中加入氰化鋅(0.37 g, 3.3 mmol)和鋅(0.004 g , 0.066 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.041 g, 0.011 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.078 g, 0.016 mmol)加到上述反應中並另再持續脫氣 5 min，接著將反應混合物於 130°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過一矽藻土床。將濾液濃縮並以冰冷水處理，將沉澱的固體過濾並將粗產物以逆相製備式 HPLC 純化及凍乾，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fa)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-*N*,*N*,8-三甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 33Fb)

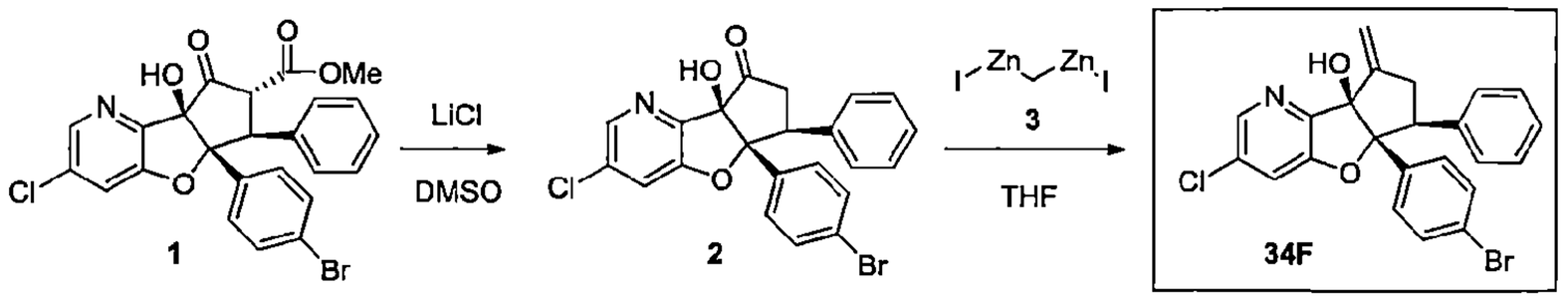
【0385】 化合物編號 33Fa：產率：0.005 g(灰白色固體), 1.5%；MS(ESI) *m/z* 490.52$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.47(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.06(m, 2H), 6.96(m, 3H), 6.06(s, 1H), 4.82(m, 2H), 4.32(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 2.88(s, 3H), 1.46(s, 3H)。

【0386】 化合物編號 33Fb：產率：0.005 g(灰白色固體), 1.5%；MS(ESI) *m/z* 490.52$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.28(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.49(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.05(m, 3H), 6.80(d, *J*=13.0 Hz, 2H), 5.92(brs, 2H), 4.07(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.93(d, *J* =13.8 Hz, 1H), 3.45(s, 3H), 2.78(s, 3H), 1.24(s, 3H)。

實例 34

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 34F)**





合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(2)

【0387】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 3.0 g, 5.8 mmol)之二甲基亞碸(60 mL)溶液中加入氯化鋰(27.2 g, 1.13 mol)並將混合物於 150°C 攪拌 24 h。完成後，加入冰冷卻的水並將沉澱的固體濾出。將固體溶於二氯甲烷(100 mL)，以水(2 × 30 mL)和鹽水(20 mL)清洗。將有機層分離出並以無水硫酸鈉乾燥，之後濃縮至乾。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep管柱)使用20%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**2**)為灰白色固體。產率：0.85 g, 32.6%；MS(ESI) *m/z* 455.92$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 34F)

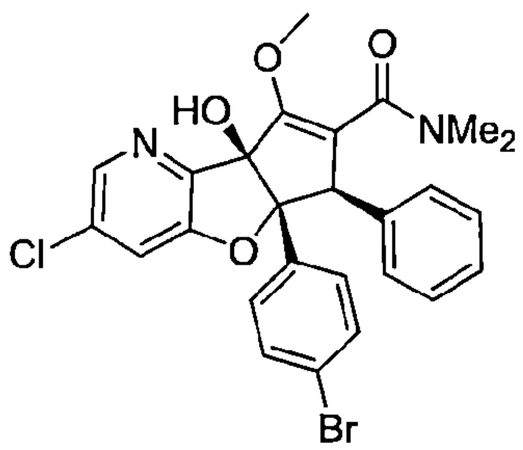
【0388】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**2**, 0.1 g, 0.021 mmol)之四氫呋喃(2.0 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入新鮮製備的雙(碘化鋅)甲烷(**3**, 0.17 g, 0.43 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 1.5 h。完成後，將反應物質以飽和的氯化銨溶液處理並以乙醚萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 10%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯

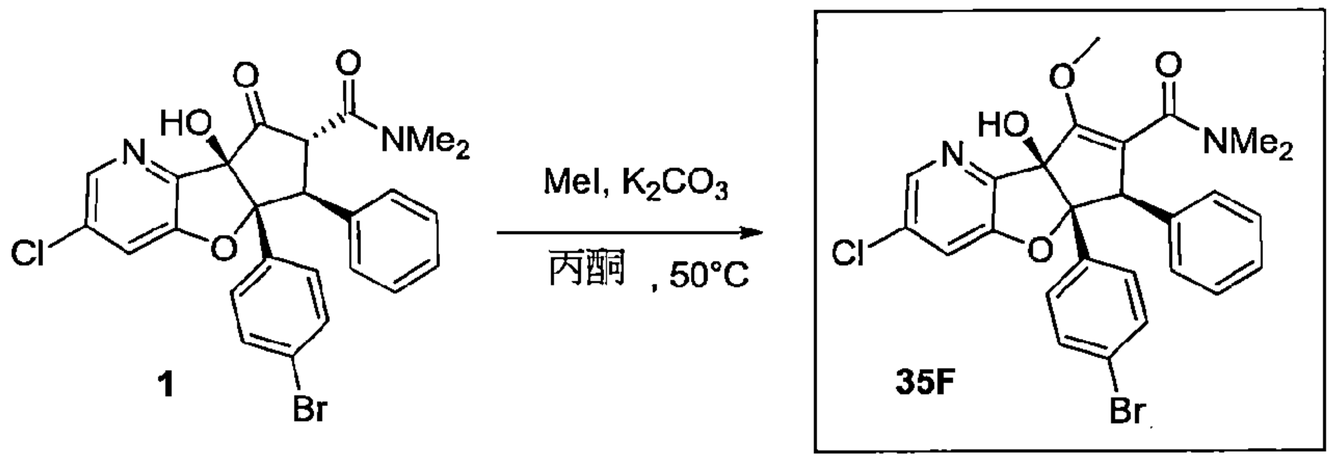
110年1月8日修正

-8-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 34F)為白色固體。產率：0.03 g, 30.0%；MS(ESI) *m/z* 453.93$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.80(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.14-7.06(m, 5H), 6.95-6.93(m, 2H), 5.98(s, 1H), 5.79(s, 1H), 5.42(s, 1H), 3.47(dd, *J*=13.4, 8.2 Hz, 1H), 3.15(dd, *J*=17.0, 13.2 Hz, 1H), 2.80(dd, *J*=17.4, 8.2 Hz, 1H)。

實例 35

***外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 35F)**





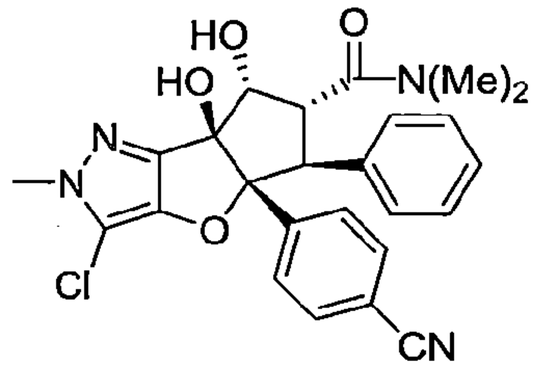
合成外消旋-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,8a-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 35F)

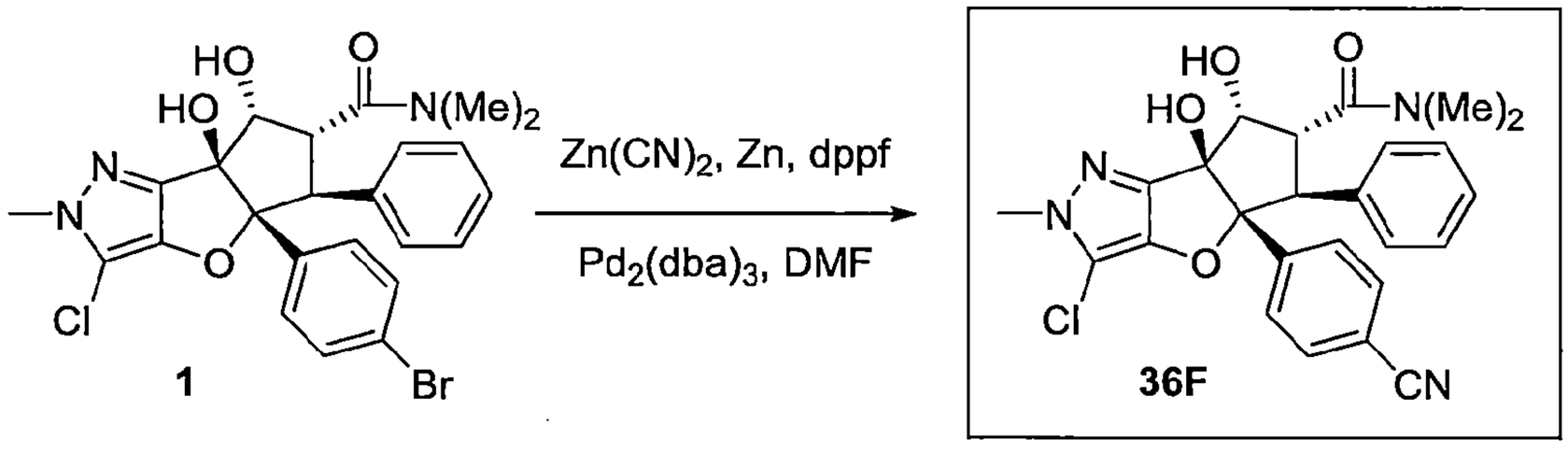
【0389】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 0.200 g, 0.37 mmol)之丙酮(5 mL)溶液中加入碳酸鉀(0.102 g, 0.74 mmol)和碘甲烷(0.035 mL, 0.55 mmol)並將反應混合物於50°C加熱16小時。完成後，將反應混合物冷卻並加入水(25 mL)，接著以乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 1%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到

外消旋-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,8a-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 35F)為灰白色固體。產率：0.11 g, 54%；MS(ESI) *m/z* 541.44$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.83(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.25(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.10-6.88(m, 3H), 6.90(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 6.64(s, 1H), 4.35(s, 1H), 4.08(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

實例 36

***外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氯-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 36F)**





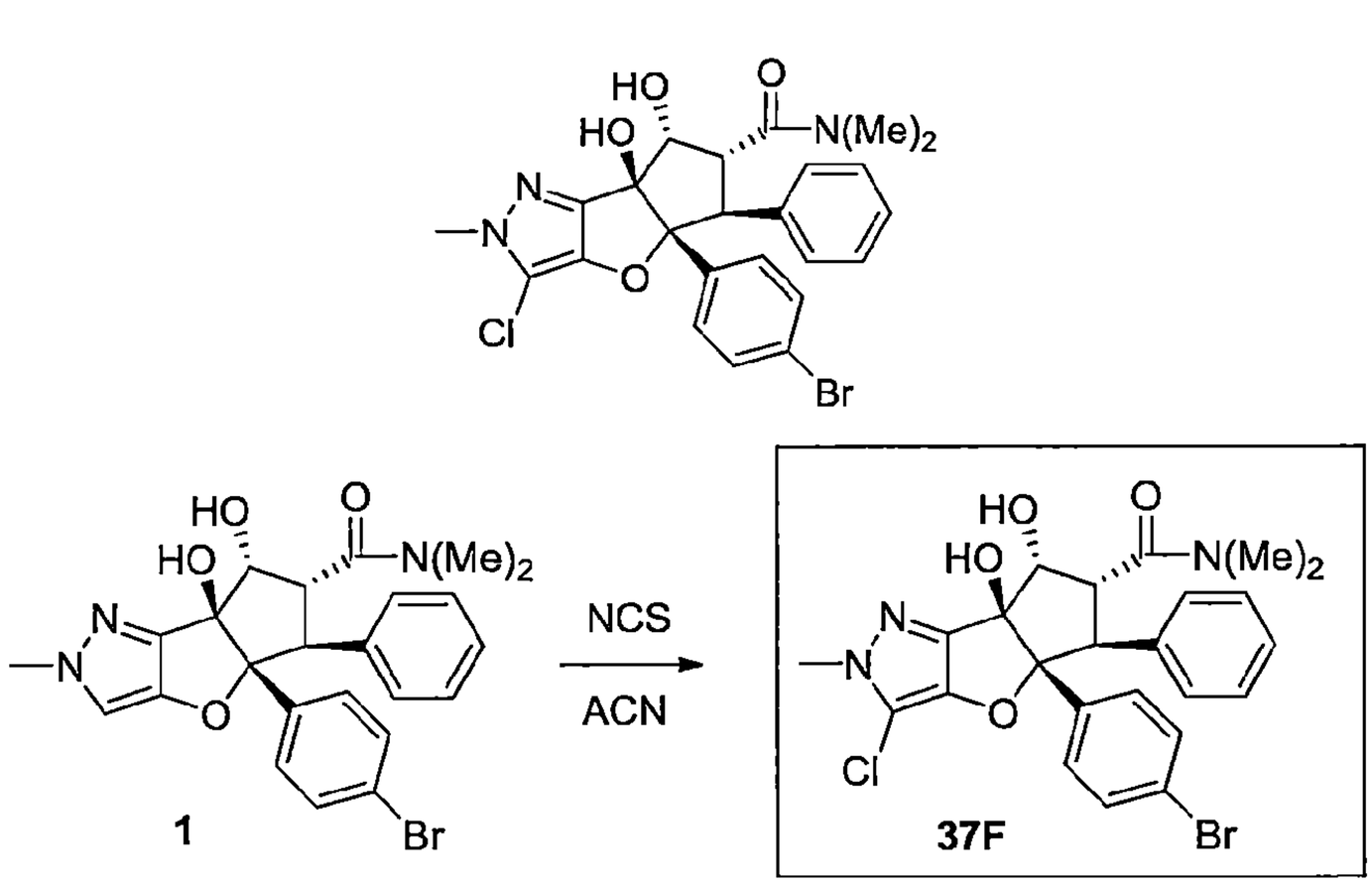
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-氯-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 36F)

【0390】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(**1**, 0.04 g, 0.07 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.052 g, 0.45 mmol)和鋅(0.001 g , 0.008 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.001 g, 0.001 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.002 g, 0.002 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應

於 140°C 加熱 2 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氯-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 36F)為白色固體。以製備式 HPLC 純化粗化合物。產率：0.013 g, 36%(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 479.5 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.01(m, 3H), 6.81(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.85(s, 1H), 5.48(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.78(t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.45(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.11(dd, *J*=13.4, 7.36 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

實例 37

***外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 37F)**



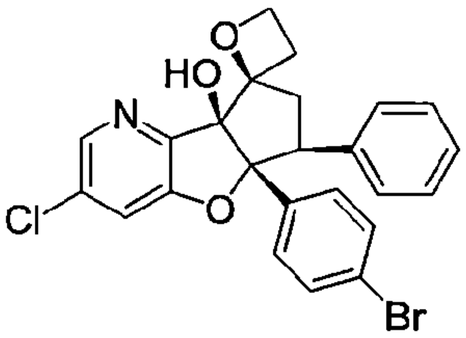
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 37F)

【0391】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯

胺(**1**, 0.1 g, 0.2 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中加入 *N*-氯琥珀醯亞胺(0.04 g, 0.30 mmol)並 將反應於 45°C 攪拌 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 37F)為白色固體。產率：0.055 g, 51.8%；(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 532.5$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.04(m, 5H), 6.81(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.74(s, 1H), 5.41(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.38(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.03(dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.19(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

實例 38

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-6,7-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,2'-氧呾]-8a(5a*H*)-醇(化合物編號 38F)**





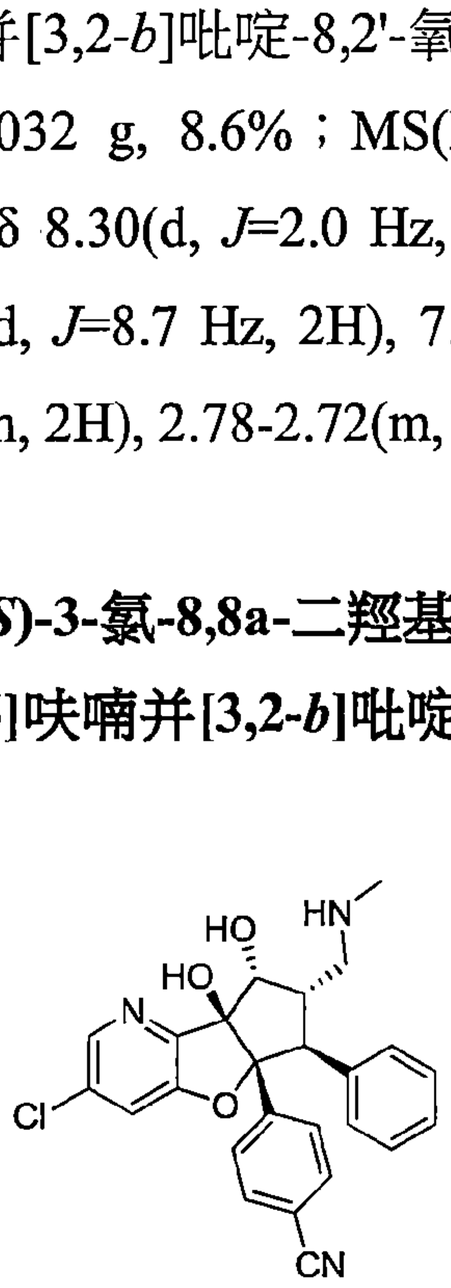
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-6,7-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,2'-氧呾]-8a(5aH)-醇(化合物編號 38F)

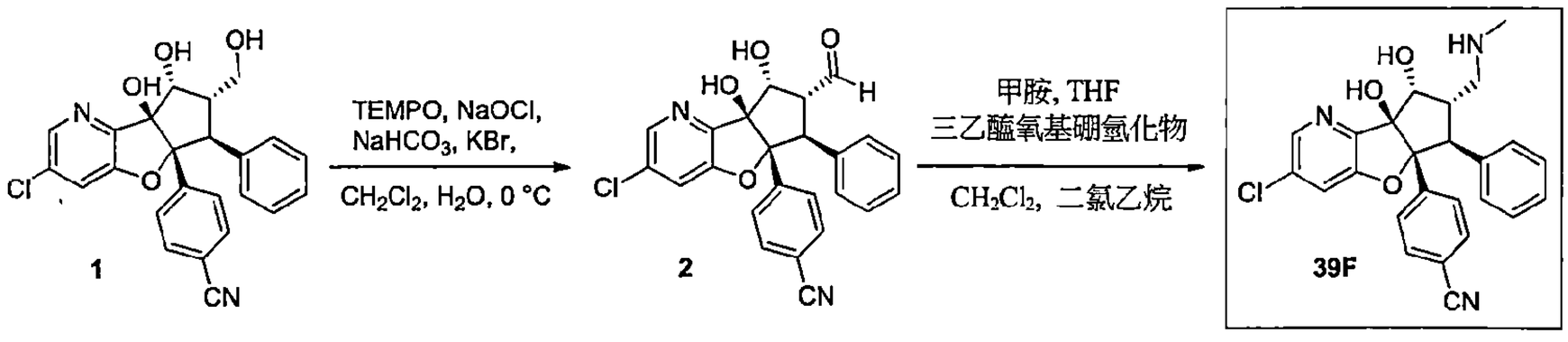
【0392】 於三甲基碘化亞碸鎓(**2**, 0.96 g, 4.3 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中加入第三丁醇鉀(0.49 g, 4.3 mmol)並於 50°C 攪拌 30 分鐘。將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮 (**1**, 0.35 g, 1.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲

醯胺溶液於 50°C 加到上述混合物中並將反應於 50°C 攪拌 16 h。完成後，將反應混合物冷卻並以乙酸乙酯稀釋及以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 10%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-6,7-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,2'-氧呾]-8a(5a*H*)-醇(化合物編號 38F)為白色固體。產率：0.032 g, 8.6%；MS(ESI) *m/z* 483.92$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.80(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.25(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10-6.99(m, 5H), 5.78(s, 1H), 4.62-4.57(m, 2H), 3.62-3.51(m, 2H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.66-2.53(m, 1H)。

實例 39

***外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 39F)**





合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-7-甲醯基-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(2)

【0393】 於劇烈攪拌的*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(**1**, 272 mg, 0.630 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中於 0°C 加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、0.5 M 溴化鉀之水溶液(1.25 mL, 0.63 mmol)

及然後加入 TEMPO(4.9 mg, 0.030 mmol)。將生成的微橙色二相混合物於 0°C 劇烈攪拌 10 min 及然後逐滴加入次氯酸鈉水溶液(0.34 mL 之 10-15%有效氯)。將生成的橙色二相混合物於 0°C 劇烈攪拌 15 min。再次加入次氯酸鈉(0.34 mL 之 10-15%有效氯)並於 0°C 另再持續攪拌 20 min。以分液漏斗進行分層。將水層以二氯甲烷萃取一次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並於旋轉蒸發器上濃縮至~5 mL。將*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-甲醯基-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(**2**)用於下個反應無進一步處理或純化。MS(ESI) *m/z* 433.1[M+1]$^+$.

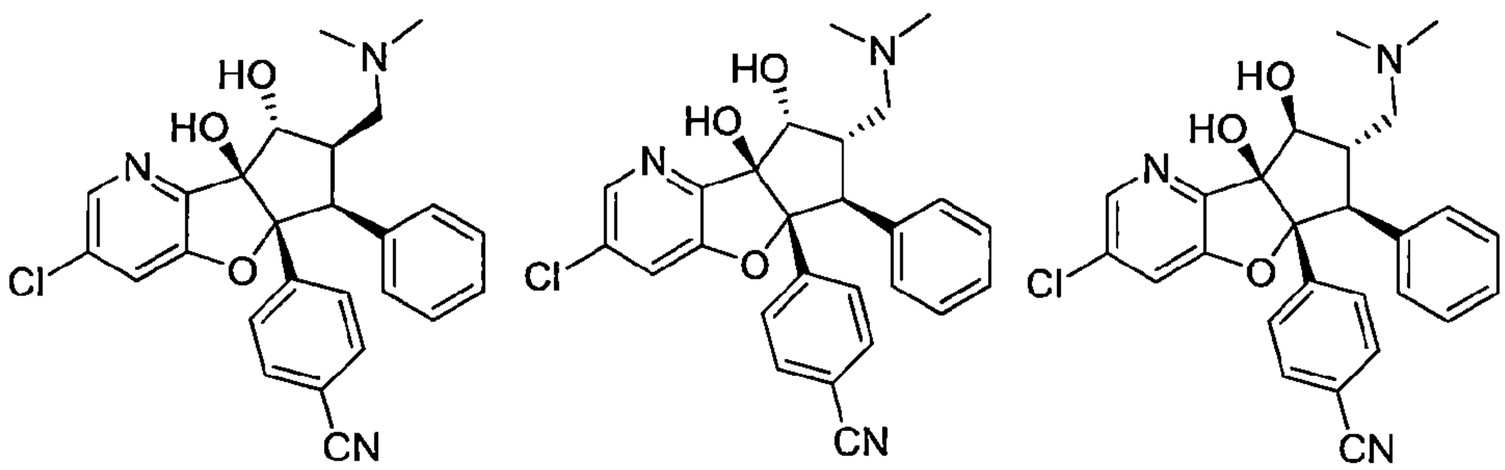
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 39F)

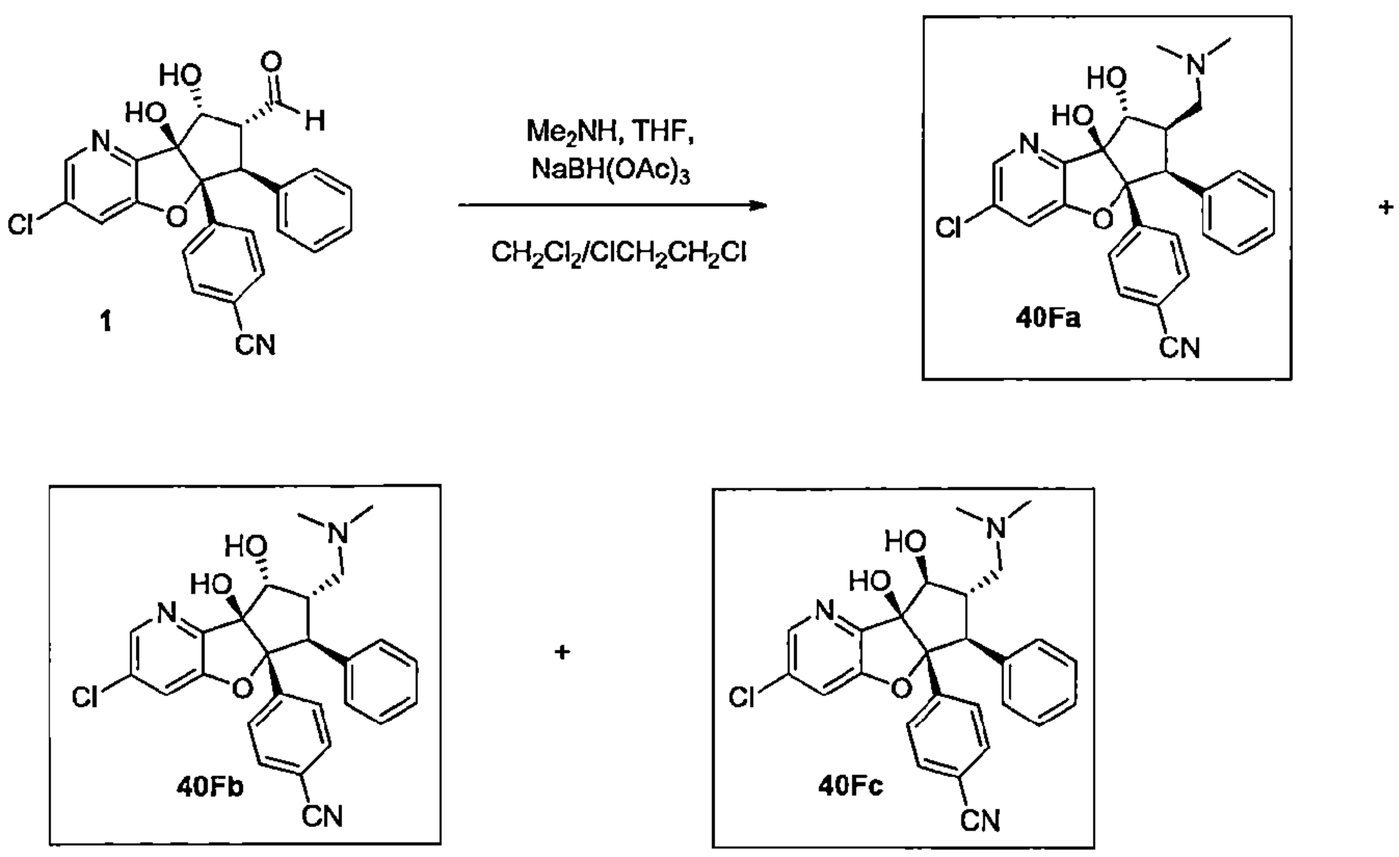
【0394】 於經攪拌的*外消旋*-4-[(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-甲醯基-8,8a-二羥基-6-苯基-7,8-二氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-5a-基]苯甲腈(2, 135 mg, 0.310 mmol)之二氯甲烷(2.5 mL)溶液中依序加入：1,2-二氯乙烷(5 mL)、甲胺(2 M 之四氫呋喃)(0.31 mL, 0.62 mmol)，及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(132 mg, 0.62 mmol)。將生成的混合物加蓋並於室溫下攪拌 1.5 h。於劇烈攪拌下加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(2 mL)。以分液漏斗進行分層並以二氯甲烷萃取水層一次。將組合的有機層蒸發至乾，溶於 DMSO 和甲醇中，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-35%乙腈之水溶液含有 0.1%三氟乙酸)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。將管柱依序以水、乙腈甲醇及然後 5 %氫氧化銨之甲醇溶液溶離。將含有所欲產物之溶離份組合，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 39F)為灰白色固體。產率：34 mg, 24 %；MS(ESI) *m/z* 448.1[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.46(m, 2H), 7.37 – 7.31(m, 2H), 7.13 – 6.96(m, 5H), 6.07(s, 1H), 4.50(d,

J=4.1 Hz, 1H), 4.00(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.21(ddt, *J*=13.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 2.69(dd, *J*=12.0, 8.5 Hz, 1H), 2.24(s, 3H)。

實例 40

***外消旋*-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fa)、*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fb)，及*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fc)**





合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fa)、外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-

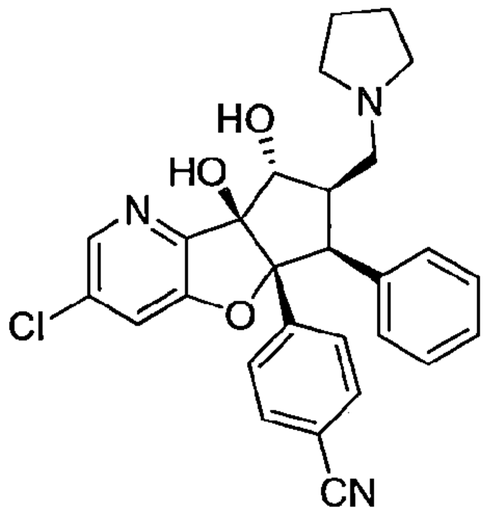
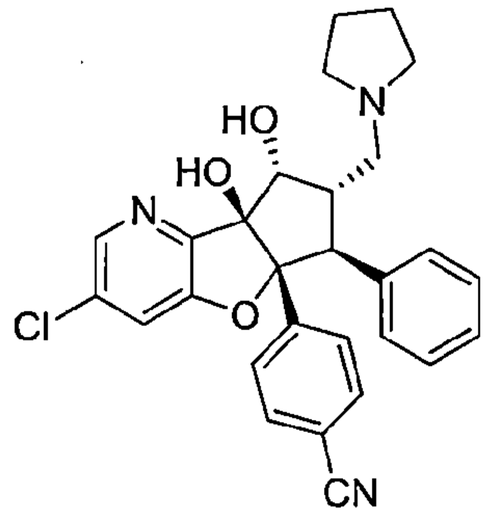
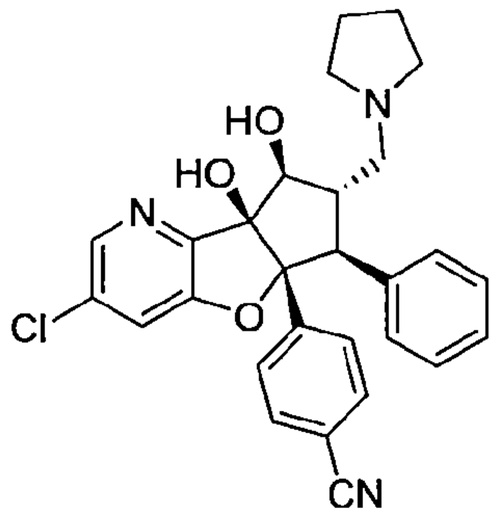
基)苯甲腈(化合物編號 40Fb)，及外消旋-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fc)

【0395】 於經攪拌的*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-甲醯基-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(**1**, 135 mg, 0.31 mmol)之二氯甲烷(2.5 mL)溶液中依序加入：1,2-二氯乙烷(5 mL)、二甲胺(2 M 之四氫呋喃)(0.31 mL, 0.62 mmol)，及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(132 mg, 0.62 mmol)。將生成的混合物加蓋並於室溫下攪拌 1.5 h。於劇烈攪拌下加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(2 mL)。以分液漏斗進行分層並以二氯甲烷萃取水層一次。將組合的有機層蒸發至乾，溶於二甲基亞碸和甲醇，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-37 %乙腈之水溶液含 0.1 % 三氟乙酸)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。將管柱依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇溶液溶離。將含有所欲產物之溶離份組合，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fa)為白色固體。產率：4 mg, 3%；MS(ESI) *m/z* 462.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.46(m, 5H), 7.31 – 7.26(m, 2H), 7.24 – 7.12(m, 3H), 6.80(s, 1H), 4.40(d, *J*=11.7 Hz, 1H), 4.08(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.43(tdd, *J*=11.0, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.99(s, 7H), 1.90(t, *J*=11.3 Hz, 1H)。及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 40Fb)為白色固體。產率：30 mg, 21 %；MS(ESI) *m/z* 462.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.46(m, 2H), 7.39 – 7.33(m, 2H), 7.12 – 6.97(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.44(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.94(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.22(ddt, *J*=13.8, 10.1, 3.4 Hz, 1H), 2.61(dd, *J*=12.3, 10.0 Hz, 1H), 2.21(s, 6H), 1.98(dd, *J*=12.4, 2.9 Hz, 1H)。及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物

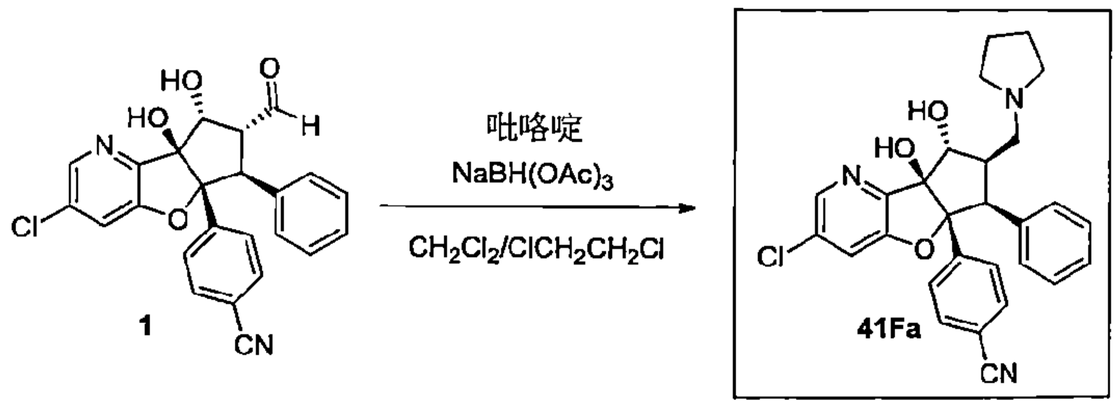
編號 40Fc)為白色固體。產率：8 mg, 6%；MS(ESI) *m/z* 462.1$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.81(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.62(m, 2H), 7.46(d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.06(dd, *J*=4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.81 – 6.74(m, 2H), 6.18(s, 1H), 5.51(s, 1H), 4.50(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.00(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 2.68 – 2.58(m, 1H), 2.22 – 2.13(m, 1H), 2.07(s, 6H), 2.02(dd, *J*=12.6, 4.0 Hz, 1H)。

實例 41

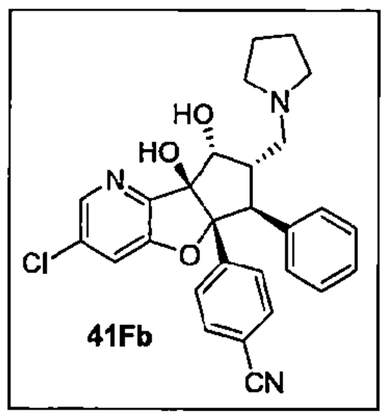
***外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fa)、*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fb)及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fc)**

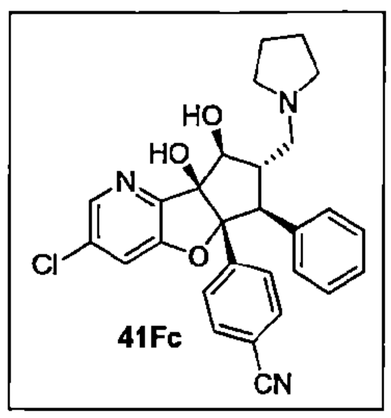
110年1月8日修正



+



+



合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fa)、外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fb)及外消旋-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fc)

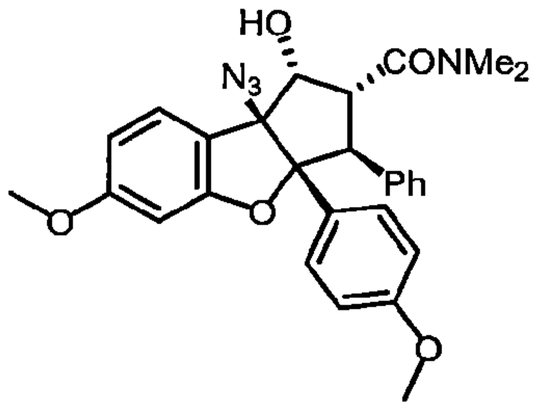
【0396】 於經攪拌的*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-甲醯基-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(**1**, 200 mg, 0.46 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中依序加入：1,2-二氯乙烷(3 mL)、吡咯啶(65 mg, 0.92 mmol)之 1,2-二氯乙烷(1 mL)溶液及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(195 mg, 0.92 mmol)。將生成的混合物加蓋並於室溫下攪拌 1 h。於劇烈攪拌下加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(2 mL)。以分液漏斗進行分層並以二氯甲烷萃取水層一次。將組合的有機層蒸發至乾，溶於二甲基亞碸和甲醇，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-37 %乙腈之水溶液含 0.1 %三氟乙酸)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。將管柱依序以水、乙腈、甲醇及然後 5 %氫氧化銨之甲醇溶液溶離。將含有所欲產物之溶離份於旋轉蒸發器上濃縮並由 50%乙腈之水溶液冷凍

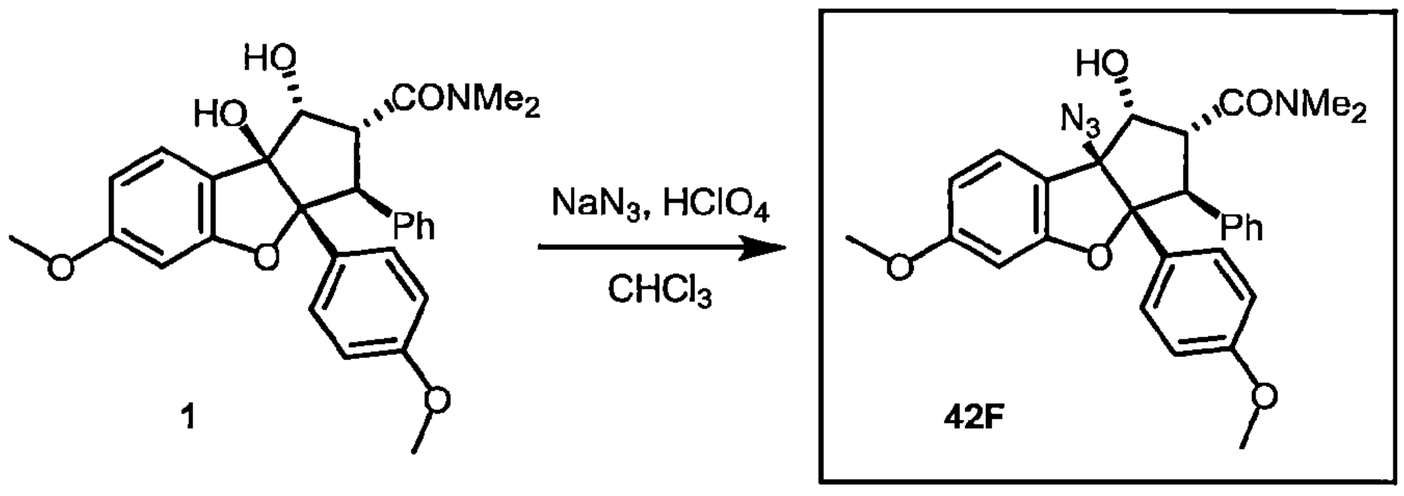
乾燥至乾，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fa)為微黃色固體。 產率：10 mg, 4 %；MS(ESI) *m/z* 488.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.44(m, 5H), 7.33 – 7.25(m, 2H), 7.23 – 7.10(m, 3H), 6.80(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.40(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.11(d, J=7.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.39(m, 1H), 2.39 – 2.30(m, 2H), 2.24 – 2.05(m, 4H), 1.64(d, J=4.8 Hz, 4H)。及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fb)為白色固體。產率：30 mg, 13 %；MS(ESI) *m/z* 488.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17(dd, J=2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.46(m, 2H), 7.38 – 7.32(m, 2H), 7.12 – 6.96(m, 5H), 6.11(d, J=0.6 Hz, 1H), 5.46(s, 1H), 4.47(d, J=3.9 Hz, 1H), 3.97(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.23(ddt, J=13.6, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.83(dd, J=12.2, 9.6 Hz, 1H), 2.62 – 2.53(m, 2H), 2.48 – 2.40(m, 2H), 2.20(dd, J=12.2, 2.8 Hz, 1H), 1.74 – 1.63(m, 4H)。及*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 41Fc)為白色固體。產率：10 mg, 4 %；MS(ESI) *m/z* 488.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.81(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.61(m, 2H), 7.46(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.06(dd, J=4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.77(dd, J=6.7, 2.9 Hz, 2H), 6.13(s, 1H), 5.52(s, 1H), 4.52(d, J=5.9 Hz, 1H), 3.02(d, J=13.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.57(m, 1H), 2.47 – 2.18(m, 7H), 1.58(d, J=6.2 Hz, 4H)。

實例 42

***外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-疊氮基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3-二氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 42F)**

110 年 1 月 8 日修正





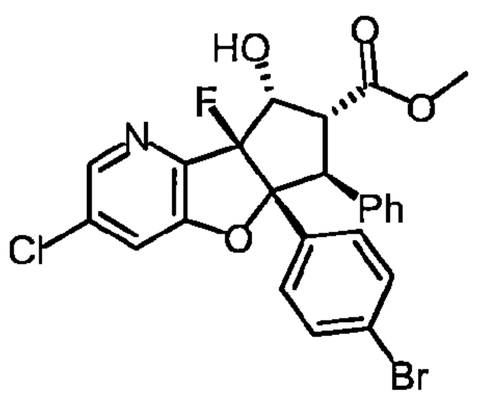
合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-疊氮基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-3-苯基-2,3-二氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 42F)

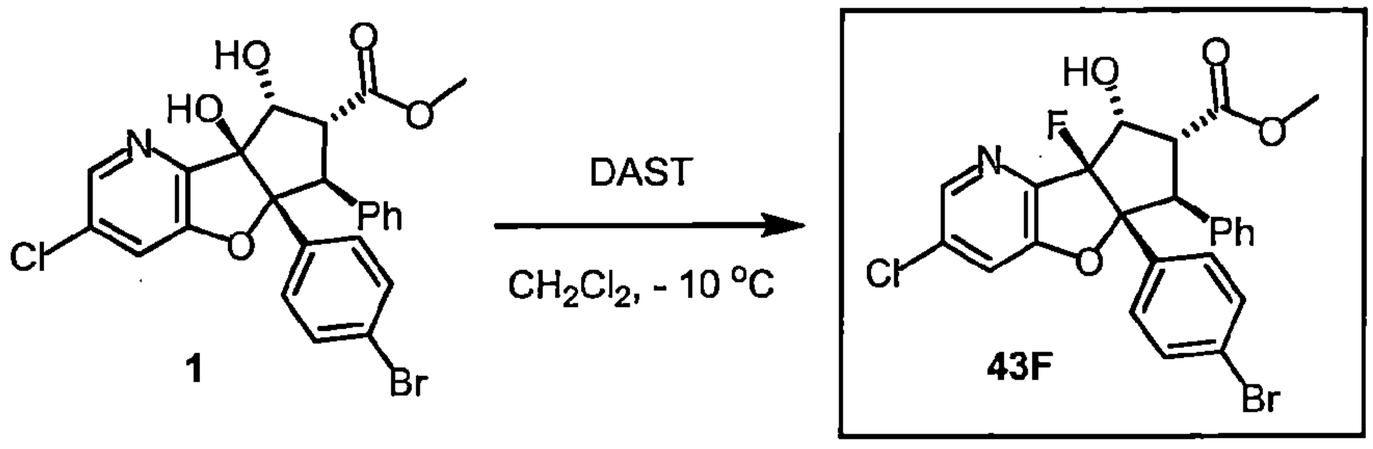
【0397】 *於外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-1,8b-二羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3-二氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(150 mg, 0.32 mmol)之氯仿(1.5 mL)溶液中加入疊氮化鈉(61 mg, 0.95 mmol)，接著過氯酸(0.08 mL, 0.95 mmol)。將橙色溶液於 25°C 攪拌 90 分鐘。然後將反應混合物小心倒入飽和的碳酸氫鈉溶液(10 mL)中。以二氯甲烷(3x5 mL)萃取此不均勻的溶液。將有機物以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，過濾及於減壓下移除溶劑。以矽膠層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-疊氮基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3-二氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 42F)為白色固體。產率 89%. MS(ESI) *m/z* 501.2$[M+1]^+$；NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7,12- 7.04(m, 5H), 6.77- 6.73(m, 4H), 6.69- 6.65(m, 2H), 4.82(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.28(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.04(dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.77(s, 3H)。3.24- 2.64(bs, 6H)

實例 43

110 年 1 月 8 日修正

外消旋-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-氟-8-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 43F)





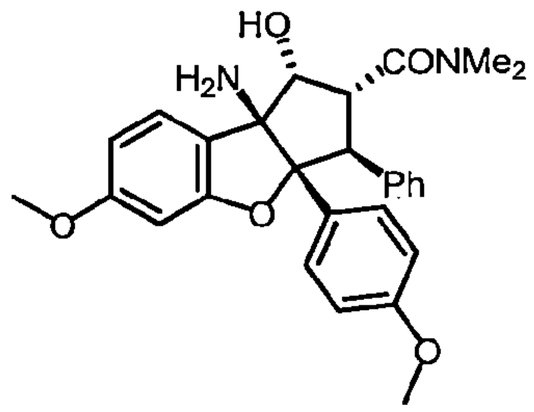
合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-氟-8-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 43F)

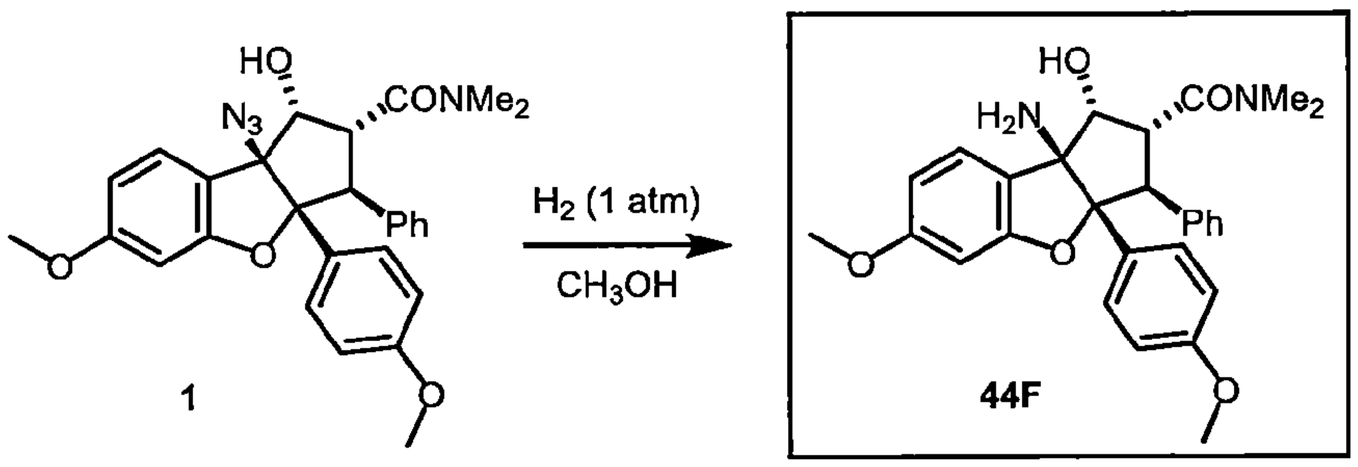
【0398】 將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(50 mg, 0.10 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)。將溶液冷卻至-10 °C 並加入(二乙基胺基)三氟化硫(47 mg, 0.29 mmol)。將混合物於-10 °C 攪拌 3 h 及然後以數滴甲醇進行驟冷。加入飽和的氯化銨水溶液(5 mL)和二氯甲烷(5 mL)。進行分層並以二氯甲烷(3x5 mL)萃取水性物質。將組合的有機物以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。以矽膠層析純化，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-氟-8-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 43F)為白色固體。Yield 24%. MS(ESI) *m/z* 501.9[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) 69 8.33(d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.51(dd, *J*=1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.23(m, 3H), 7.20-7.06(m, 3H), 6.99(dt, *J*=8.6, 1.6 Hz, 2H), 6.85-6.78(m, 2H), 5.40(ddd, *J*=16.9, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.19(dd, *J*=14.0, 1.9 Hz, 1H), 3.94(dtd, *J*=14.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.64(d, *J*=1.2 Hz, 3H)。

實例 44

110年1月8日修正

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 44F)





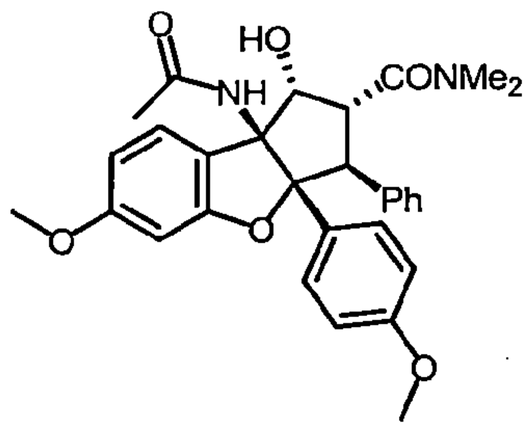
合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 44F)

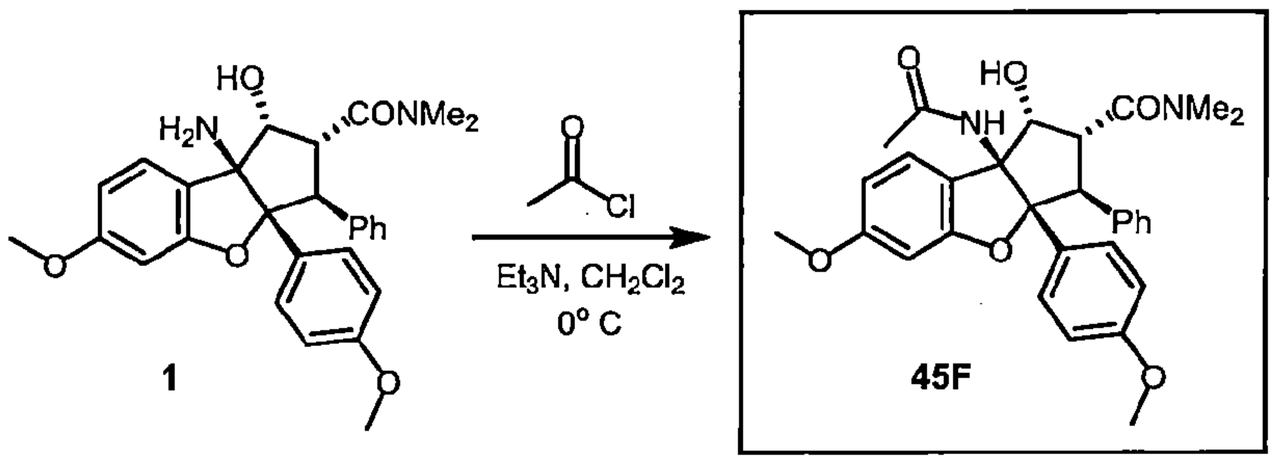
【0399】 於*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-疊氮基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(55 mg, 0.11 mmol)之甲醇(1mL)溶液中加入鈀碳(2 mg, 0.11 mmol)。將溶液通入氫氣 1 min，然後於室溫氫氣壓下攪拌。6 h 後，將反應混合物經由矽藻土過濾，將濾餅以甲醇沖洗數次。於減壓下移除溶劑並經由逆相 HPLC 純化，產生*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 44F)為灰白色固體。產率 48%. MS(ESI) *m/z* 342.9$[M+1]^+$；NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.65(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.07- 7.01(m, 5H) 6.86(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.81(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.67(dd, *J*=5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.15(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=7.5 Hz), 4.36(dd, *J*=7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.28(s, 3H), 2.91(s, 3H)

實例 45

110年1月8日修正

外消旋-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-乙醯胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 45F)





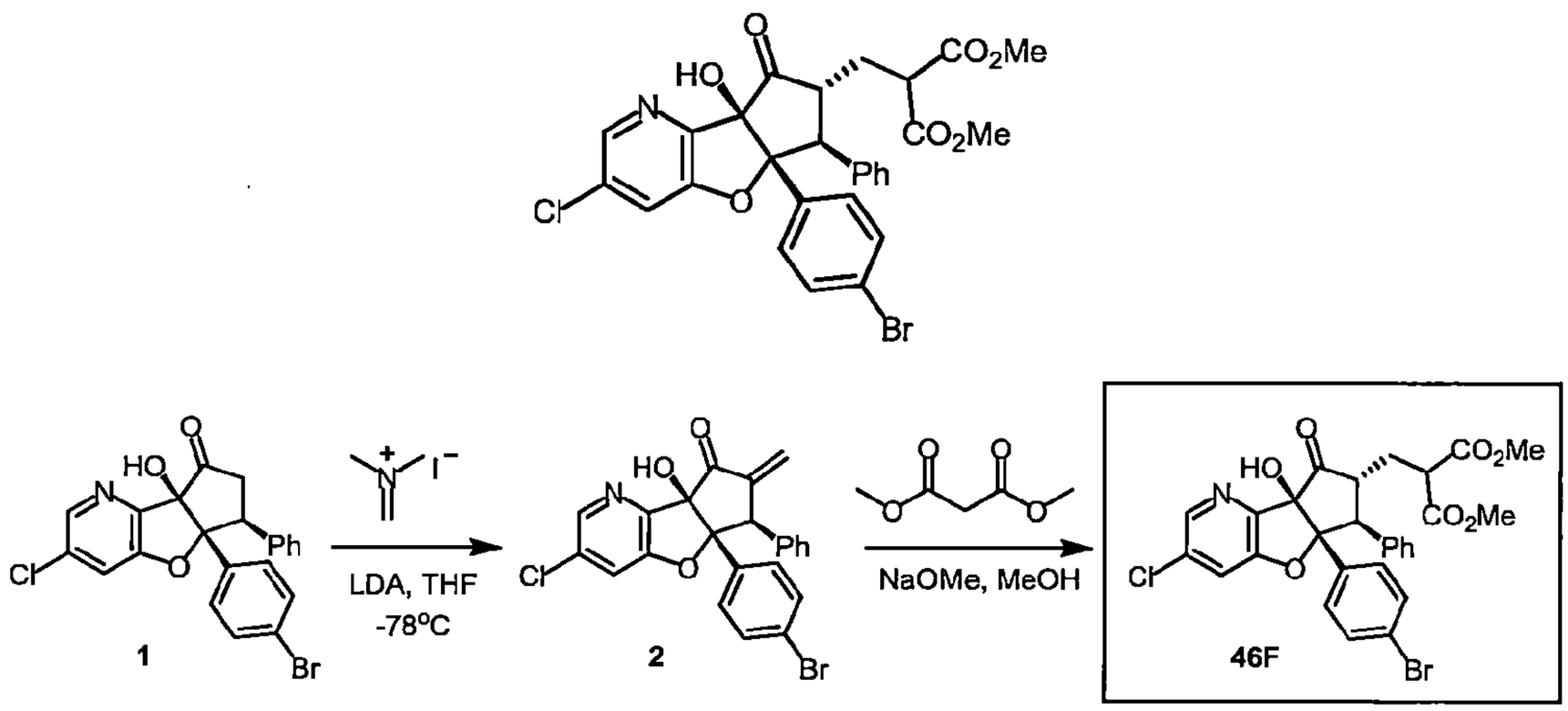
合成外消旋-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-乙醯胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 45F)

【0400】 將*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(10 mg, 0.02 mmol)之二氯甲烷(0.4 ml)和三乙胺(0.01 ml, 0.07 mmol)溶液經由微量吸管逐滴加入乙醯氯(0.01 ml, 0.07 mmol)。1 h 後，將混合物以二氯甲烷稀釋並倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，及以二氯甲烷(3x5 mL)萃取水性物質。將組合的有機物以鹽水清洗(30 ml)，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。將產物經由逆相 HPLC 純化，得到*外消旋*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-乙醯胺基-1-羥基-6-甲氧基-3a-(4-甲氧基苯基)-*N*,*N*-二甲基-3-苯基-2,3,3a,8b-四氫-1*H*-環戊[*b*]苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物編號 45F)。產率：62%. MS(ESI) *m/z* 517.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) 69 7.59(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.99(m, 6H), 6.83(dd, *J*=6.5, 3.1 Hz, 2H), 6.79 – 6.73(m, 2H), 6.64(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.52(dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H) 5.72(s, 1H), 5.32(d, *J*=9.7 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.02(dd, *J*=13.2, 9.6 Hz, 1H),

3.84(2, 3H), 3.75(s, 3H), 3.38 – 3.18(bs, 3H), 2.89-2.96(bs, 3H), 2.11 – 1.92(m, 1H)。

實例 46

***外消旋*-二甲基 2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-*b*]吡啶-7-基]甲基]丙二酯(化合物編號46F)**



合成外消旋-4-((5aR,6R,8aR)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-8-側氧-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(2)

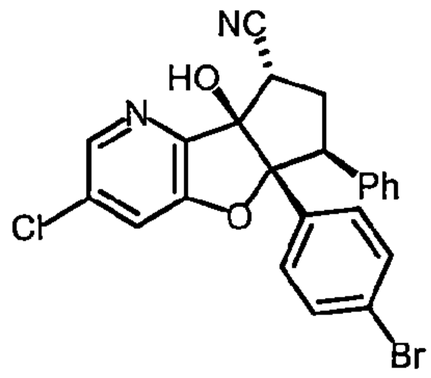
【0401】 將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-8-酮(95 mg, 0.21mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中於-78°C 攪拌並逐滴加入(二異丙基胺基)鋰(0.44 mL, 0.85 mmol)。15 分鐘後，1 次加入固體二甲基(伸甲基)碘化銨(192 mg, 1.04 mmol)。讓混合物逐漸升至室溫。於此溫度 3 h 後，將反應混合物以乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應並倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 mL)。進行分層及以乙酸乙酯萃取(3x15 mL)萃取水性物質。將組合的有機物以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾及於減壓下移除溶劑。經由矽膠層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[1,2-*b*]吡啶-8-酮(**2**)為棕色殘餘物。產率 56%. MS(ESI) *m/z* 415.1$[M+1]^+$.

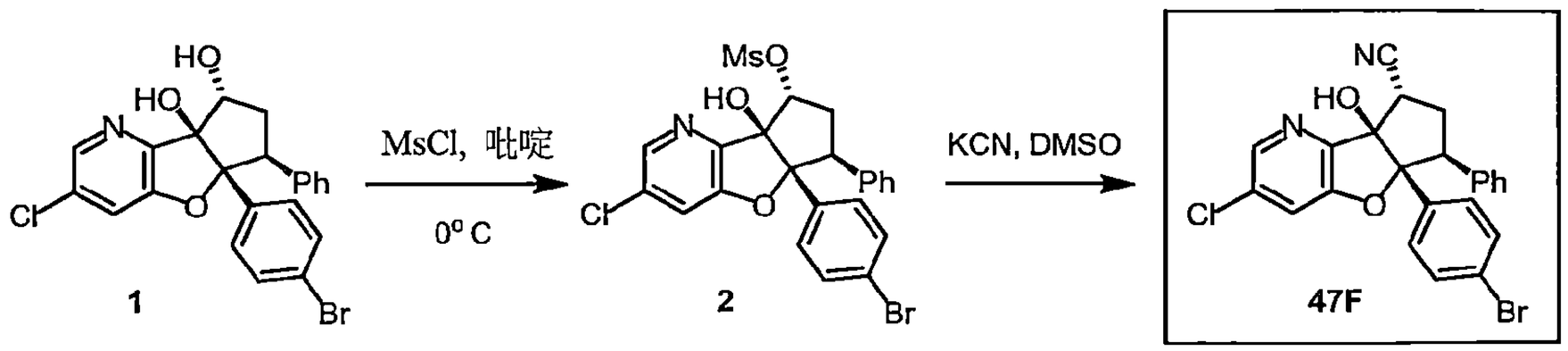
合成外消旋-二甲基 2-[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-7-基]甲基]丙二酯(化合物編號46F)

【0402】 將*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[1,2-*b*]吡啶-8-酮(11 mg, 0.02 mmol)和丙二酸二甲酯(0.01 mL, 0.11 mmol)溶於無水甲醇(0.5 mL)。經由注射器加入甲醇鈉(0.01 mL, 0.07 mmol)逐滴加入並於室溫下攪拌溶液。2 h 後，將反應藉由加入2滴的6 M鹽酸中和。將混合物以水(5 mL)稀釋，及以乙酸乙酯萃取(3x5 mL)。將組合的有機物以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。經由逆相HPLC 純化，得到*外消旋*-二甲基 2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-*b*]吡啶-7-基]甲基]丙二酯(化合物編號 46F)為灰白色固體。產率：71%. MS(ESI) *m/z* 602.3$[M+1]^+$；1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) 69 8.26(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.39 – 7.22(m, 6H), 7.22 – 7.09(m, 4H), 6.98 – 6.90(m, 2H)，6.86 –6.79(m, 2H) 3.80(dd, *J*=9.1, 6.1 Hz, 2H), 3.74 – 3.54(m, 8H), 3.42 –3.27(m, 3H), 2.10 – 1.96(m, 2H)。

實例 47

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 47F)**





*合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(**2**)*

【0403】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 558 mg, 10.9 mmol)之吡啶(9 mL)溶液中於0°C加入甲磺醯氯(0.10 ml, 1.31 mmol)。讓反應達到室溫並攪拌16 h。另再加入0.05 ml的甲磺醯氯並將反應另再攪拌24 h，於此時將反應混合物倒入水和乙酸乙酯。以乙酸乙酯萃取(3x15 ml)水性物質並將組合的有機物以3 M硫酸銅水溶液(30 ml)、鹽水(30 ml)清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以矽膠層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基甲磺酸酯(**2**)為灰白色殘餘物。產率39%. MS(ESI) *m/z* 538.1$[M+1]^+$.

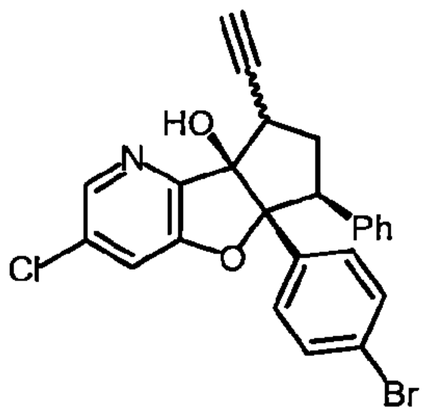
合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(化合物編號47F)

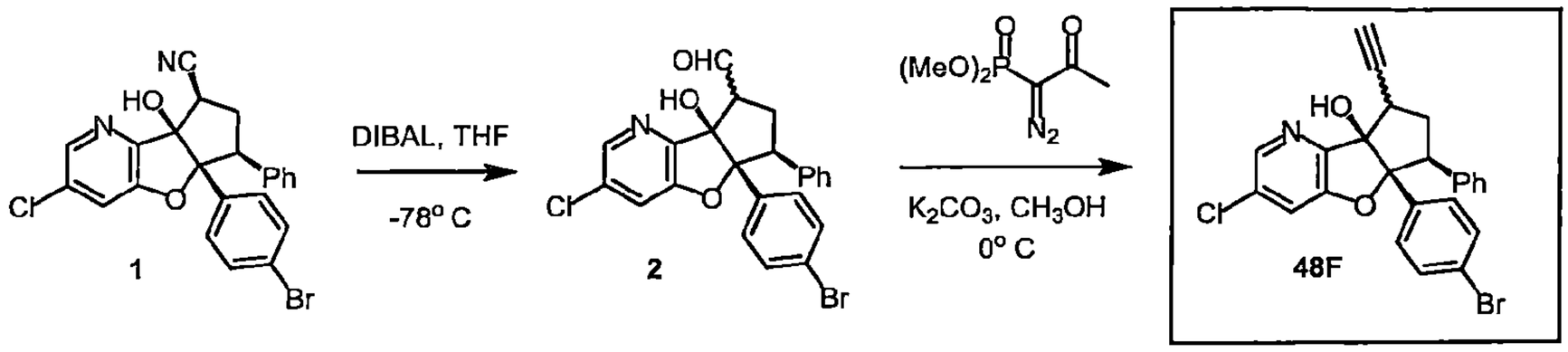
【0404】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基 甲磺酸酯(**2**, 242 mg, 0.45 mmol)之二甲基亞碸(2 mL)溶液中於室溫加入氰化鉀(294 mg, 4.51 mmol)。2.5 h 後，將混合物以乙腈稀釋，經由矽藻土過濾，置入試管中並以逆相HPLC純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號47F)。產率：85%；MS(ESI) *m/z* 468.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 69 7.68(dd, *J*=1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.20(m, 1H), 7.22 – 7.04(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.08 – 6.94(m, 3H), 4.81(s, 1H), 4.18 – 4.06(m, 1H), 3.88(dd, *J*=7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.95(ddd, *J*=13.1, 11.8, 7.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.53(m, 2H), 2.06 – 1.97(m, 1H), 1.25(td, *J*=7.1, 0.6 Hz, 1H)。

實例 48

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 48F)**

110 年 1 月 8 日修正





合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(2)

【0405】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(75 mg, 0.16 mmol)之二氯甲烷(1 ml)溶液中於-78°C 逐滴加入二異丁基氫化鋁(0.32 mL, 0.32 mmol)溶液。30 分鐘後，讓反應升至室溫，攪拌 30 分鐘，然後冷卻至 0 °C 並藉由逐滴加入 3 M 鹽酸進行驟冷。將反應以乙酸乙酯(10 mL)和飽和的羅謝耳鹽水溶液(10 mL)稀釋。進行分層並以乙酸乙酯(2x10 mL)萃取水性物質。將組合的有機物以飽和的羅謝耳鹽水溶液(10 mL)、鹽水(20 mL)清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。以矽膠層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到不可分離的表異構物醛類，將其進行後續步驟無進一步純化。MS(ESI) *m/z* 470.0$[M+1]^+$.

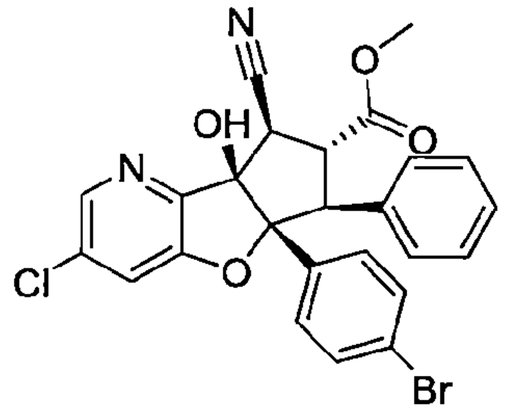
合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 48)

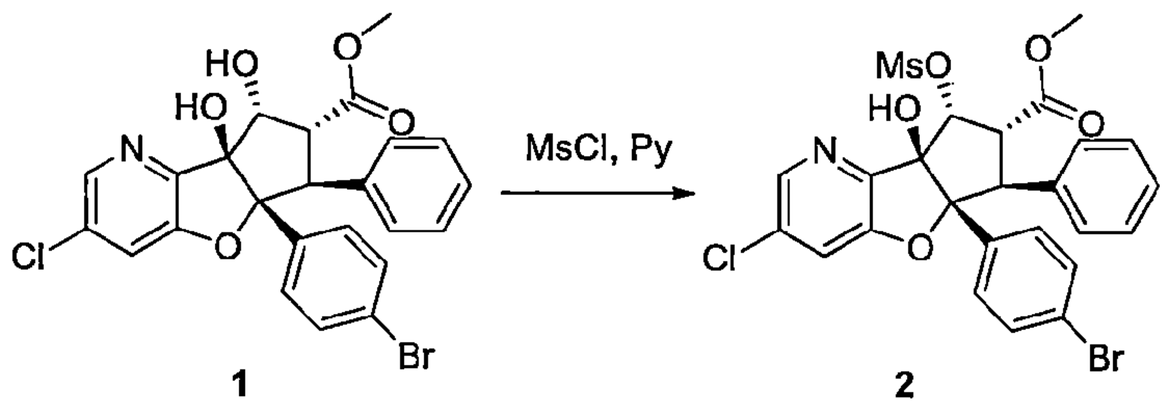
【0406】 將含有 c-8 表異構物醛之混合物*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲醛(50 mg)和甲醇(1 ml)的溶液冷卻至 0°C 並加入 1-重氮-1 二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(Horner-Wadsworth-Emmons 試劑, 0.76 ml, 0.53 mmol)，接著加入碳酸鉀(208 mg, 0.64 mmol)。將混合物攪拌 3 h 並於減壓下移除溶劑。將殘餘物置於二氯甲烷(5 ml)和飽和的碳酸氫鈉水溶液(5 ml)中處理。進行分

層並以二氯甲烷(2x5ml)萃取水層。將組合的有機物以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾及於減壓下移除溶劑。將殘餘物經由逆相 HPLC 純化，得到 3：1 之炔混合物*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(化合物編號 48)。MS(ESI) *m/z* 468.2$[M+1]^+$；NMR(400 MHz, $CDCl_3$)主要的非對映異構物：δ 8.24(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*=1.9, 0.5 Hz, 1H)◦7.33–7.19(m), 7.19-7.06(m), 7.06-6.98(m), 6.98-6.90(m), 3.70-3.56(m, 2H), 2.77-2.59(m, 3H)。次要的非對映異構物：δ 8.20(d, *J*=1.9Hz, 1H), 7.57(dd, *J*=1.9, 0.5 Hz, 1H), 7..33-7.19(m), 7.19-7.06(m), 7.06-6.98(m), 6.98-6.90 m) 4.28(dd, *J*=11.7, 6.2Hz, 1H), 3.82(dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.49(ddd, *J*=12.8, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 2.12(d, *J*=3.3 Hz, 1H)。

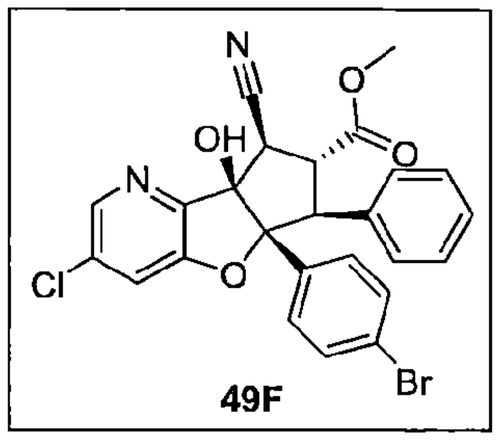
實例 49

***外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 49F)**





KCN, DMSO



合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0407】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 200 mg, 0.39 mmol)之吡啶(4 mL)溶液中逐滴加入甲磺醯氯(0.04 mL, 0.46 mmol)。將反應於室溫攪拌至隔夜。再逐滴加入甲磺醯氯(0.04 mL, 0.46 mmol)。將反應於室溫攪拌經過周末。將生成的混合物濃縮，以二氯甲烷再稀釋及以水清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由快速層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷=0-40%)，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**)為白色固體。產率：201 mg, 87%；MS(ESI) *m/z* 596.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.87(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.22(m, 2H), 7.20 – 7.04(m, 5H), 7.03 – 6.91(m, 2H), 6.76(s, 1H), 5.76(s, 1H), 5.69(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.47(dd, *J*=14.3, 6.0 Hz, 1H), 4.26(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 3.15(s, 3H)。

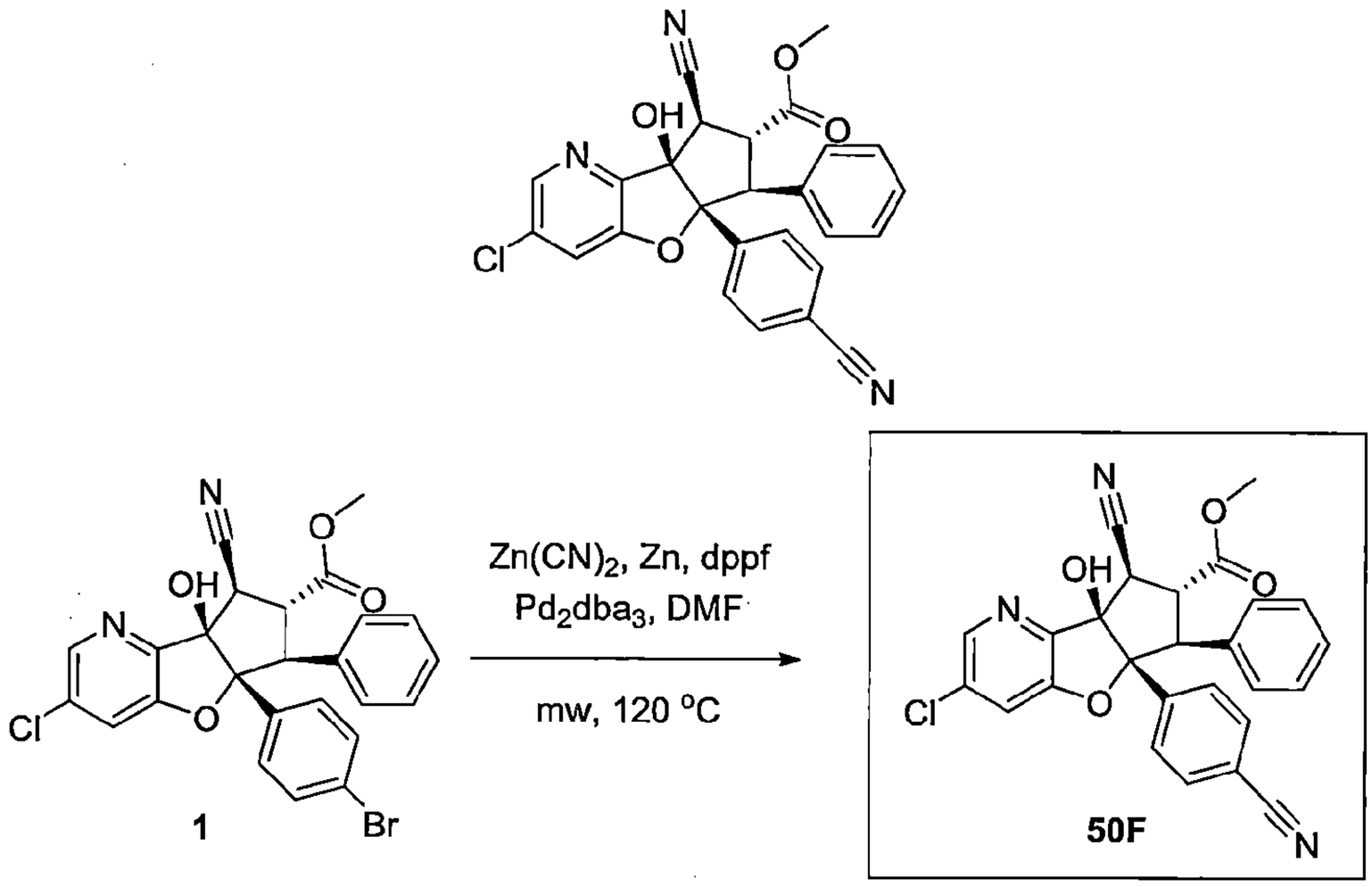
合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號49F)

【0408】 將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 81 mg, 0.14 mmol)和氰化鉀(18 mg, 0.27 mmol)溶於二甲基亞碸(0.50mL)。將反應於室溫下攪拌 4 h。將混合物以逆相 HPLC 純化(乙腈/水=15-75%)，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 49F)為粉紅色固體。產率：45 mg, 63%；MS(ESI) *m/z* 527.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.88(d,

J=2.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.19 – 7.03(m, 4H), 6.93(d, *J*=9.6 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 4.29 – 4.08(m, 2H), 3.76(d, *J*=12 Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

實例 50

***外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號50F)**



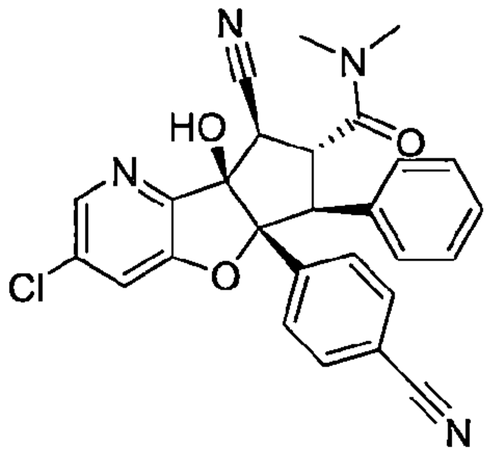
合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號50F)

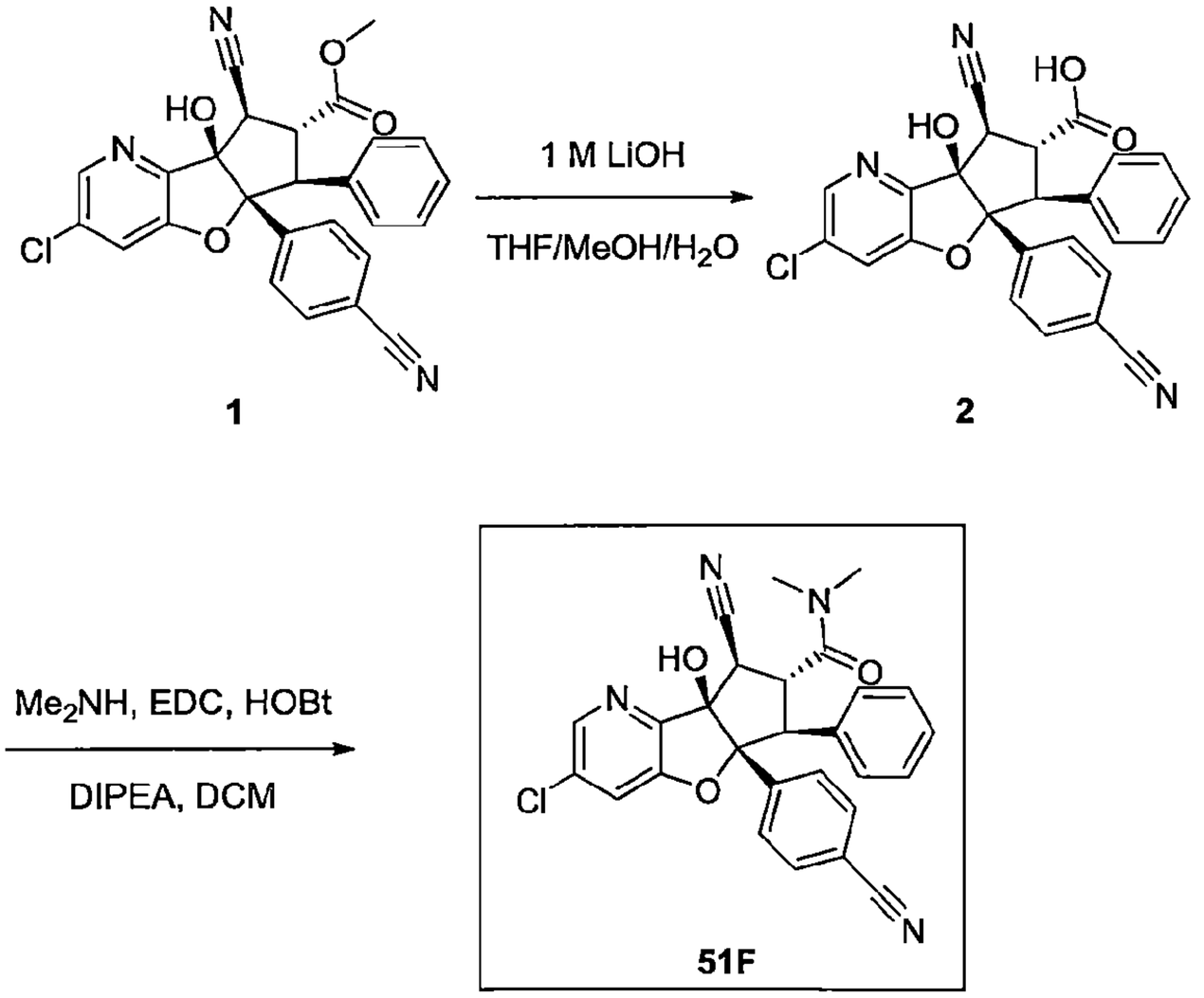
【0409】 將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 450 mg, 0.86 mmol)、鋅(30 mg, 0.47 mmol)和氰化鋅(322 mg, 2.74 mmol)於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)和水(1 mL)中之懸浮液通入氬氣 5 min。加入 Dppf(45 mg, 0.08 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(47 mg, 0.05 mmol)。將反應以 120 °C 微波 1 h。將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由快速層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷=0-35%)，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]

吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 50F)為白色固體。產率：400 mg, 99%；MS(ESI) *m/z* 472.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.90(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.57(m, 2H), 7.38(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.07(dt, *J*=4.9, 1.8 Hz, 3H), 6.98 – 6.93(m, 2H), 6.89(s, 1H), 4.34 – 4.22(m, 2H), 3.89 – 3.79(m, 1H), 3.54(s, 3H)。

實例 51

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 51F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(2)

【0410】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯

(15 mg, 0.03 mmol)之四氫呋喃(1 mL)和甲醇(1 mL)溶液中加入 2 M 氫氧化鋰(1 mL, 2 mmol)。將反應於室溫下攪拌 5 分鐘。將反應以 1 M 鹽酸酸化並蒸發有機揮發物。將混合物以水稀釋並二氯甲烷萃取。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物用於下個步驟無進一步純化。產率：15 mg，粗產物；MS(ESI) *m/z* 458.2$[M+1]^+$.

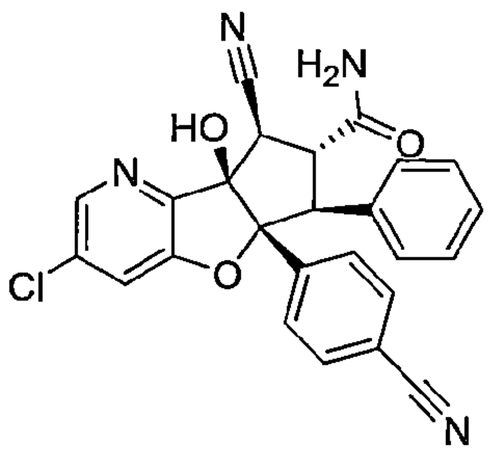
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 51F)

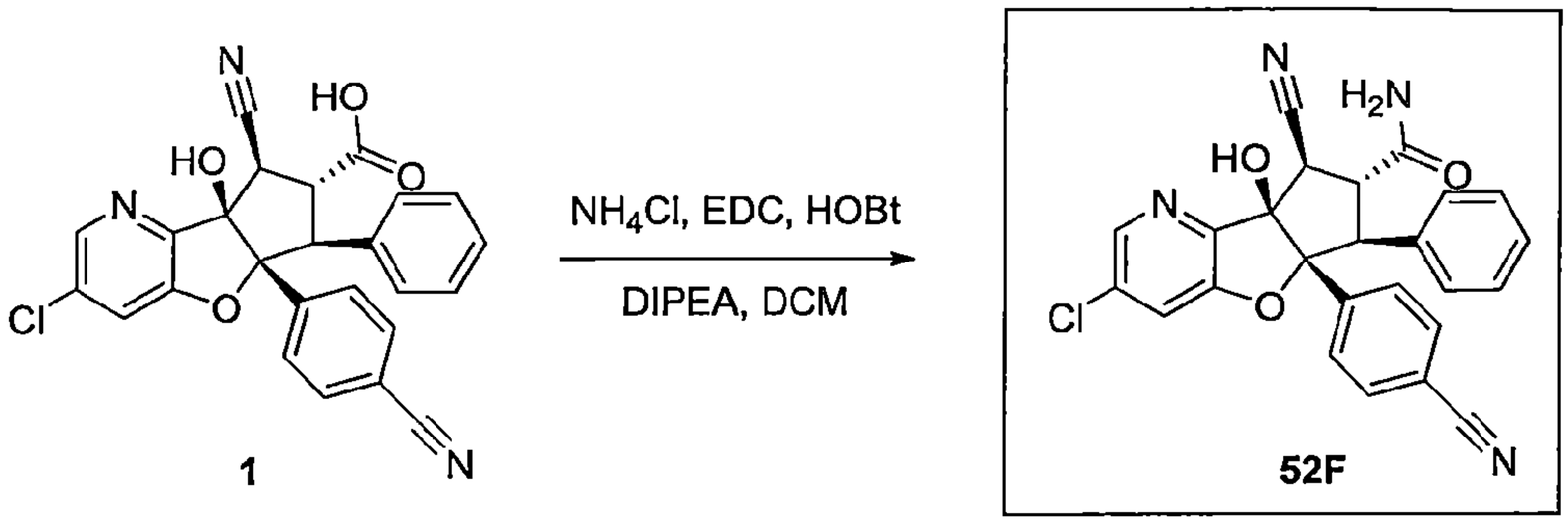
【0411】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**2**, 30 mg, 0.07 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(39 mg, 0.20 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(31 mg, 0.20 mmol)之二氯甲烷(4 mL)溶液中於 0°C 加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.46 mmol)和 *N*-甲基甲胺鹽酸鹽(11 mg, 0.13 mmol)。將反應於室溫攪拌至隔夜。將混合物以二氯甲烷稀釋並以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由管柱層析 (矽氧, 乙酸乙酯/己烷=0-60%)，接著逆相 HPLC(乙腈/水=15-60%)純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 51F)為白色固體。產率：13.7 mg, 43%；MS(ESI) *m/z* 485.5$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.65(m, 2H), 7.47(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.13 – 7.04(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.88 – 6.81(m, 2H), 4.48(dd, *J*=12.7, 10.4 Hz, 1H), 3.97 – 3.85(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

實例 52

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 52F)**

110年1月8日修正





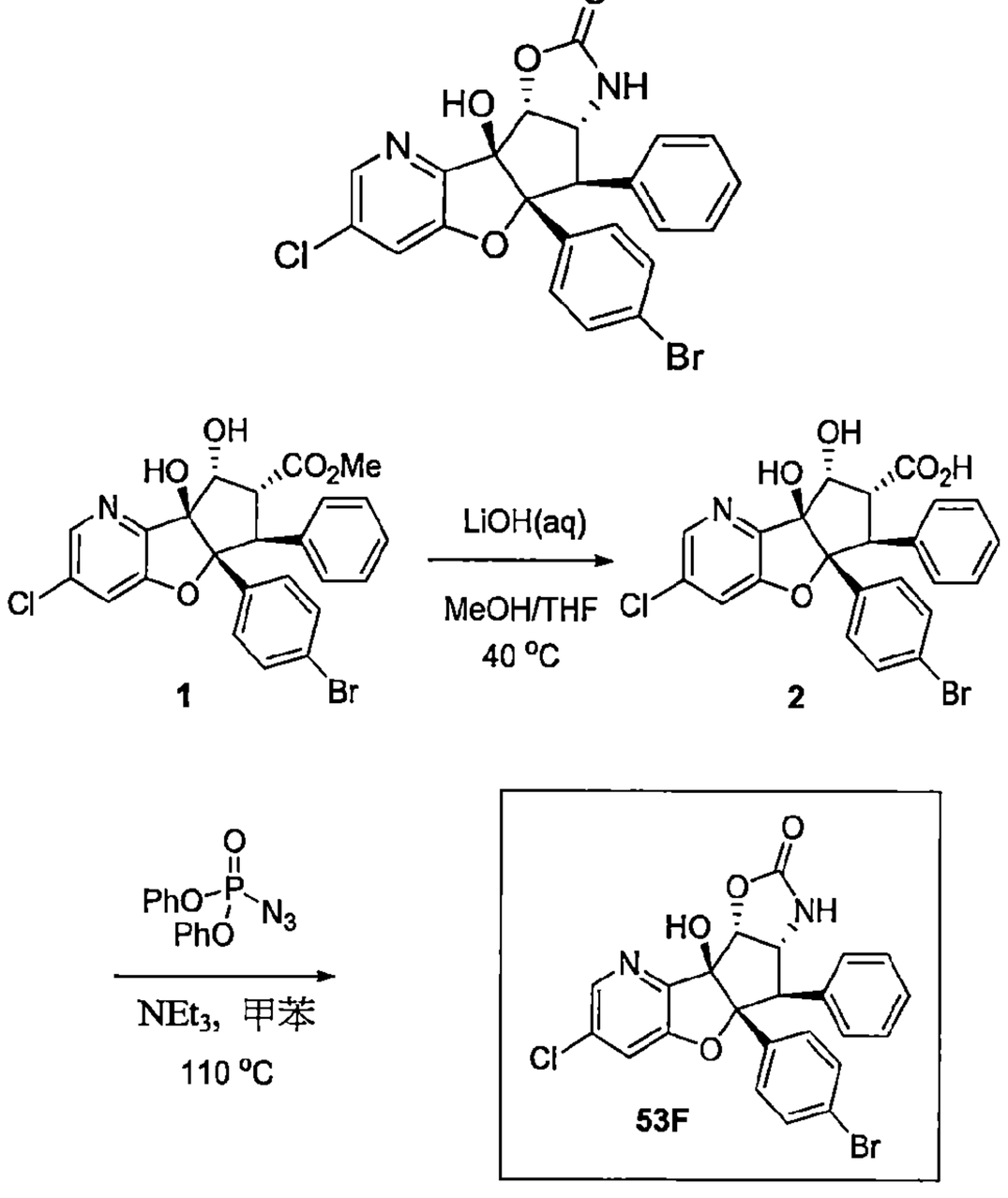
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號52F)

【0412】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(30 mg, 0.07 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(38 mg, 0.20 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(30 mg, 0.20 mmol)和氯化銨(9 mg, 0.16 mmol)之二氯甲烷(4 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.52 mmol)。將反應於室溫攪拌至隔夜。將混合物以二氯甲烷稀釋並以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷=0-50%)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-氯-8-氰基-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 52F)為白色固體。產率：16 mg, 53%；MS(ESI) *m/z* 457.1[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.87(m, 2H), 7.74(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.6 Hz, 3H), 7.09(dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 3H), 6.95(dd, *J*=6.8, 2.9 Hz, 2H), 6.90(d, *J*=0.6 Hz, 1H), 4.06(dd, *J*=13.3, 10.8 Hz, 1H), 3.89(d, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.62(d, *J*=13.3 Hz, 1H)。

110年1月8日修正

實例 53

外消旋-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-溴苯基)-6-氯-3b-羥基-9-苯基-1,3a,3b,8a,9,9a-六氫-2*H*-哢唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-酮(化合物編號 53F)



合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(2)

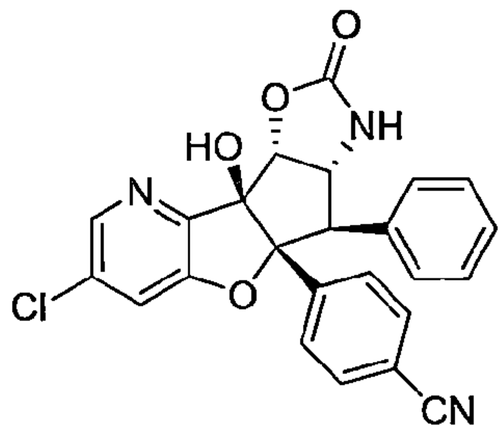
【0413】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 111 mg, 0.22 mmol)之四氫呋喃(1 mL)和甲醇(1 mL)溶液於室溫加入 2 M 氫氧化鋰(1.6 mL, 3.2 mmol)並將混合物於 40 °C 攪拌。1 h 後，將混合物冷卻至室溫並另再攪拌 1.5 h。將混合物以 2 M 鹽酸(1.8 mL)酸化並以乙酸乙酯和水稀釋。以乙酸乙酯萃取水層三次，並將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗物質以 LCMS 純化並用於下個步驟無進一步純化。產率：120 mg，粗產物；MS(ESI) *m/z* 502.0$[M+1]^+$.

合成外消旋-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-溴苯基)-6-氯-3b-羥基-9-苯基-1,3a,3b,8a,9,9a-六氫-2H-哢唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2-酮(化合物編號53F)

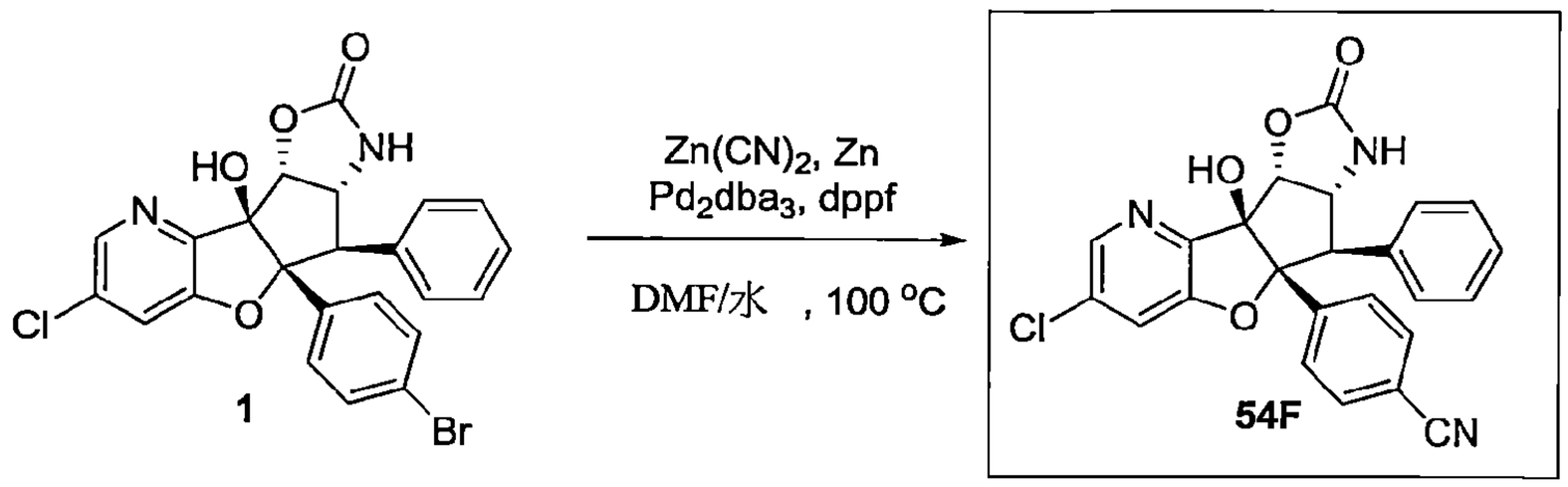
【0414】 於粗*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**2**, 108 mg, 0.215 mmol)之甲苯(2 mL)溶液於室溫加入分子篩(40 mg)、二苯基磷醯基疊氮化物 (60 μL, 0.28 mmol)和三乙胺(46 μL, 0.33 mmol)並將混合物於室溫下攪拌15分鐘，然後於110 °C攪拌2 h.。然後讓混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋，以鹽水清洗。以二氯甲烷萃取水層三次並將組合的有機層以鹽水清洗，然後乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 0-10%甲醇/二氯甲烷)，接著重複製備式-HPLC(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到外消旋-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-溴苯基)-6-氯-3b-羥基-9-苯基-1,3a,3b,8a,9,9a-六氫-2*H*-哢唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-酮(化合物編號 53F)為白色蓬鬆固體。產率：24 mg, 22%；MS(ESI) 499.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.27(bs, 1H), 7.84(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.17-7.11(m, 3H), 7.07(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.01-6.69(m, 2H), 6.33(s, 1H), 5.49(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.91(dd, *J*=9.3, 9.7 Hz, 1H), 3.53(d, *J*=9.7 Hz, 1H)。

實例 54

外消旋-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-氯-3b-羥基-2-側氧-9-苯基-1,2,3a,3b,9,9a-六氫-8a*H*-哢唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-基)苯甲腈(化合物編號 54F)



110年1月8日修正



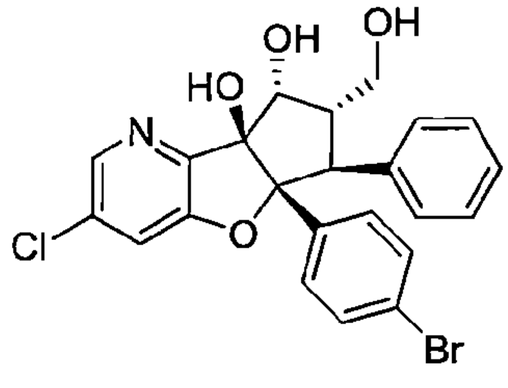
合成外消旋-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-氯-3b-羥基-2-側氧-9-苯基-1,2,3a,3b,9,9a-六氫-8aH-喏唑并[4",5"：4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-基)苯甲腈(化合物編號54F)

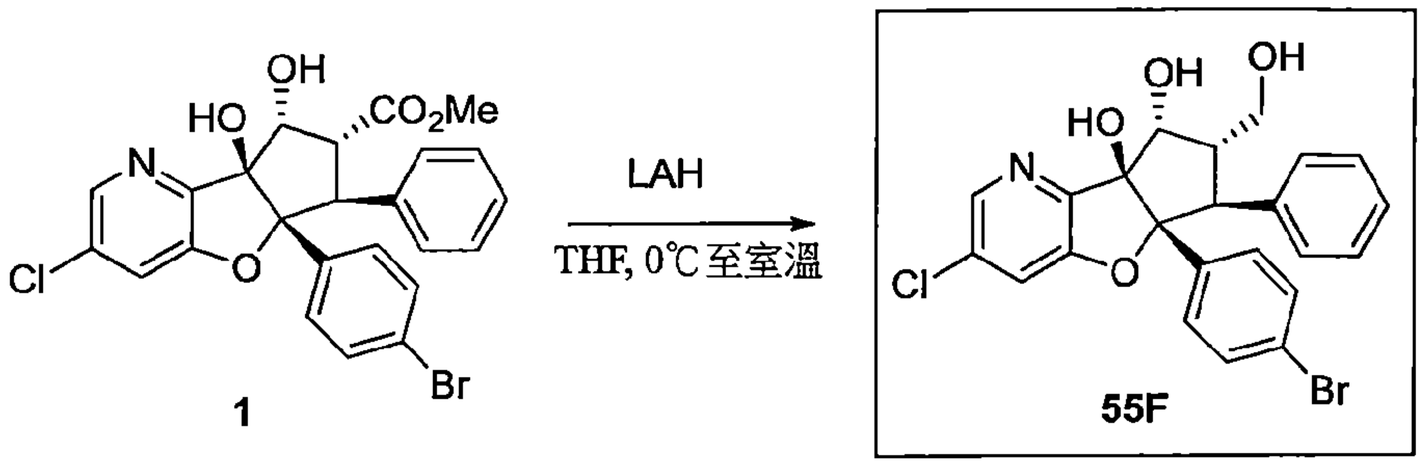
【0415】 於0.5-2 mL微波瓶中將*外消旋*-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-溴苯基)-6-氯-3b-羥基-9-苯基-1,3a,3b,8a,9,9a-六氫-2*H*-喏唑并[4",5"：4',5']環戊[1',2':4,5]-呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-酮(**1**, 13.7 mg, 0.0274 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)和水(0.1 mL)。加入氰化鋅(10.8 mg, 0.092 mmol)和鋅(1 mg, 0.02 mmol)並藉由通入氬氣將混合物脫氣5 min。加入1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(4.6 mg, 0.0083 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(3.8 mg, 0.0042 mmol)並將混合物於100°C培養30 min，然後另再15 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層二次。然後將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以HPLC純化(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到*外消旋*-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-氯-3b-羥基-2-側氧-9-苯基-1,2,3a,3b,9,9a-六氫-8a*H*-喏唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-基)苯甲腈(化合物編號54F)**為灰白色固體**。產率：5.6 mg, 46%；MS(ESI) 445.9$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.87(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15-7.10(m, 3H), 7.02-6.97(m, 2H), 6.43(s, 1H), 5.53(d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.97(dd, *J*=9.9, 8.9 Hz, 1H), 3.60(d, *J*=9.9 Hz, 1H)。

實例55

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號55F)

110年1月8日修正





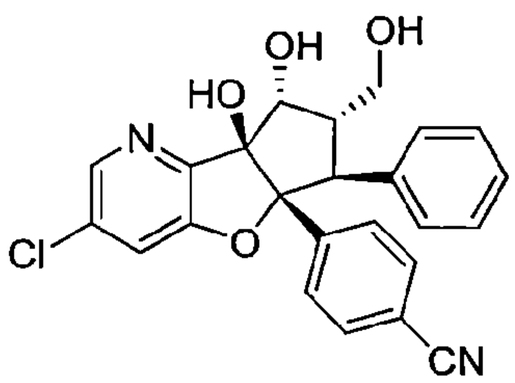
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號55F)

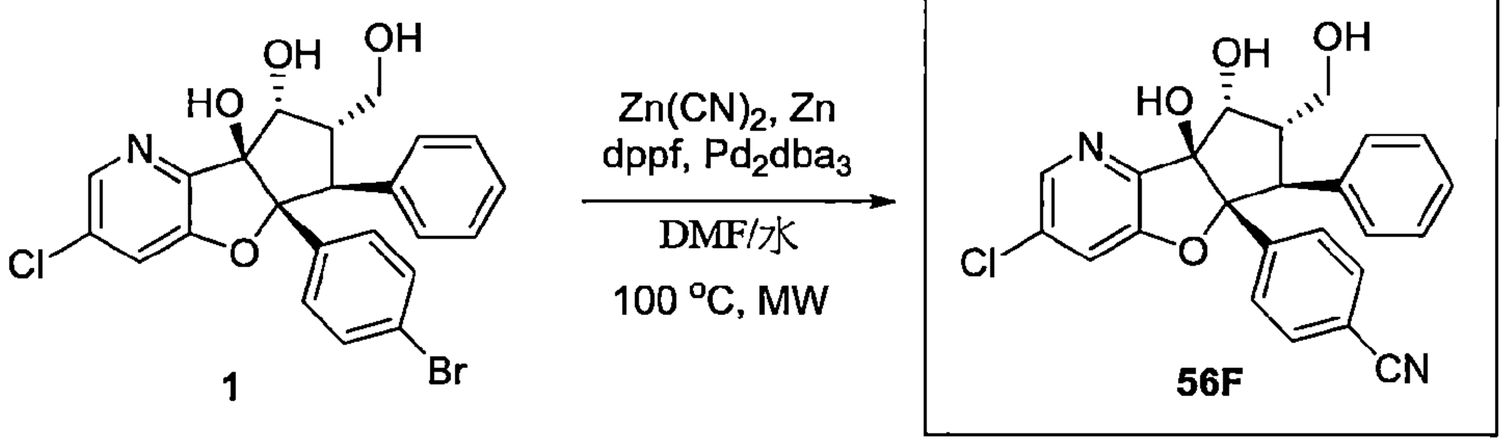
【0416】 於*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 320 mg, 0.619 mmol)之四氫呋喃(4 mL)溶液於 0 °C 加入氫化鋰鋁(LAH)(27 mg, 0.71 mmol)並將混合物於 0 °C 攪拌 30 min，然後升至室溫。又 1.5 h 後，另再加入 13 mg(0.34 mmol) LAH，並持續於室溫攪拌。又 30 min 後，另再加入 13 mg(0.34 mmol) LAH。3 h(總反應時間)後，小心地加入水和鹽水，並將混合物以乙酸乙酯稀釋。進行分層，並以以乙酸乙酯萃取水層三次。將組合的有機層以鹽水清洗，然後乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析純化(矽氧, 甲醇/二氯甲烷, 以 5%甲醇溶離產物)。產率：165 mg，約 90%純度，約 49%產率；將約 25 mg 的此物質以 HPLC 純化(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 55F)為蓬鬆的白色固體。MS(ESI) *m/z* 487.9$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.21(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.14-6.97(m, 7H), 4.50(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.55(dd, *J*=10.6, 9.1 Hz, 1H), 3.43(dd, *J*=10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.21-3.09(m, 1H)。

實例 56

110年1月8日修正

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號56F)





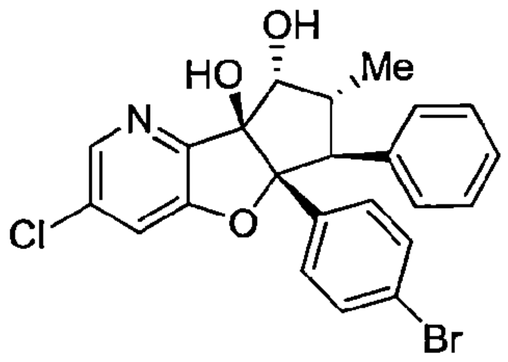
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號56F)

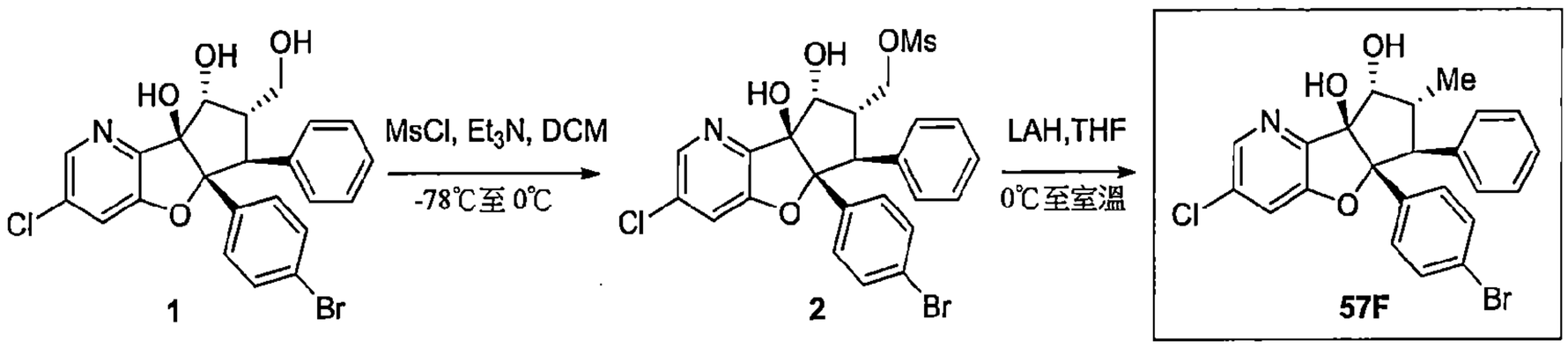
【0417】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 24.7 mg, 0.0505 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)和水(0.05 mL)。加入氰化鋅(19 mg, 0.16 mmol)和鋅(1.8 mg, 0.028 mmol)，並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(2.7 mg, 0.0049 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(2.8 mg, 0.0030 mmol)並將混合物於 100°C 培養 30 min。然後將混合物以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮.。以管柱層析純化(矽氧, 甲醇/二氯甲烷, 以 5%甲醇溶離產物)及隨後 HPLC(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 56F)。產率：15.5 mg, 71%；MS(ESI) *m/z* 435.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=2.0 Hz, 1H),

7.49(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14-6.96(m, 5H), 4.52(d, *J*=3.9 Hz, 1H), 3.94(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.57(dd, *J*=10.7, 9.6 Hz, 1H), 3.45(dd, *J*=10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.26-3.14(m, 1H)。

實例 57

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 57F)**





合成外消旋-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基 甲磺酸酯(2)

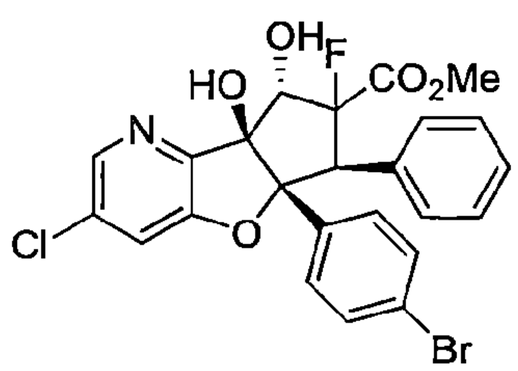
【0418】 於火燄乾燥的小瓶中，將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 60 mg, 0.12 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)。加入三乙胺(0.13 mL, 1.3 mmol)並將混合物冷卻至-78 °C。加入甲磺醯氯(10.5 μL, 15.5 mg, 0.135 mmol)並將混合物於-78°C 攪拌 30 min，然後升溫至 0 °C。另再加入 4 μL(6 mg, 0.05 mmol)甲磺醯氯，並將混合物另再攪拌 5 min(以 TLC 監測轉化)。然後將反應以水進行驟冷並以二氯甲烷稀釋。進行分層，並以二氯甲烷萃取有機相三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。使用所產生的產物 **2** 無進一步純化。MS(ESI) *m/z* 566.0 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 57F)

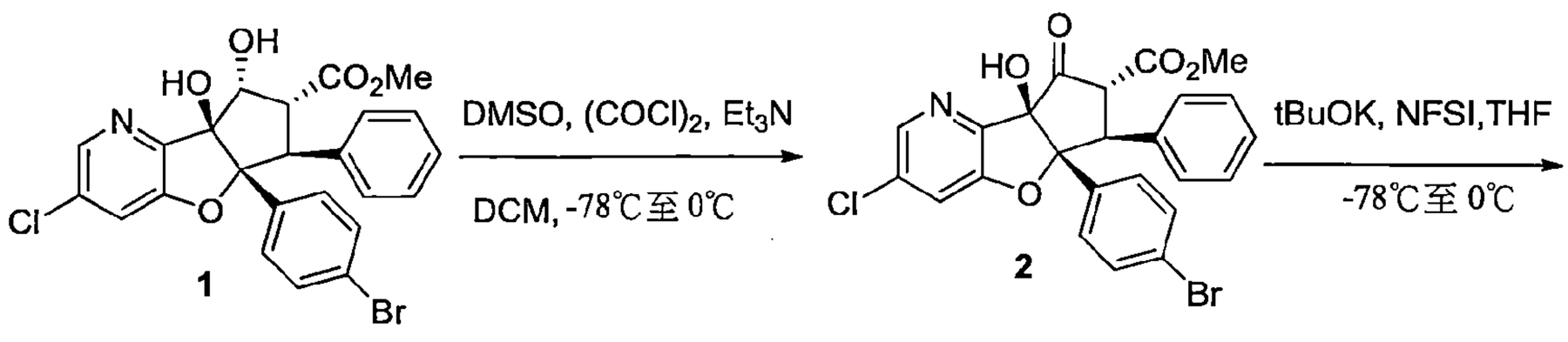
【0419】 於火燄乾燥的燒瓶中，將*外消旋*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)甲基 甲磺酸酯(**2**, ca. 69 mg, 0.12 mmol)溶於四氫呋喃(1.2 mL)並冷卻至0°C。加入氫化鋰鋁(LAH)(5.1 mg, 0.13 mmol)並將混合物於0°C攪拌。20 min後，另再加入6.5 mg(0.17 mmol) LAH，並讓混合物升溫至室溫。又1 h 25 min後，另再加入6 mg(0.16 mmol) LAH。2.5h(總反應時間)後，將混合物冷卻至 0 °C，並小心地加入水。將混合物以二氯甲烷稀釋及過濾。然後進行分層，並以二氯甲烷萃取水層三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗產物以重複的管柱層析純化(矽氧、甲醇/二氯甲烷，以4%甲醇溶離產物，接著乙酸乙酯/己烷，以50%乙酸乙酯溶離產物)。將所得到的產物以 HPLC 純化(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-甲基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 57F)為蓬鬆的白色固體。產率：6.5 mg, 11%, 2 steps；MS(ESI) *m/z* 472.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.60(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.20(d, *J*=9 Hz, 2H), 7.22-7.19(m, 4H), 7.04-7.01(m, 3H), 4.27(d, *J*=4 Hz, 1H), 3.80(d, *J*=14 Hz, 1H), 3.13-3.07(m, 1H), 0.96(d, *J*=7 Hz, 3H)。

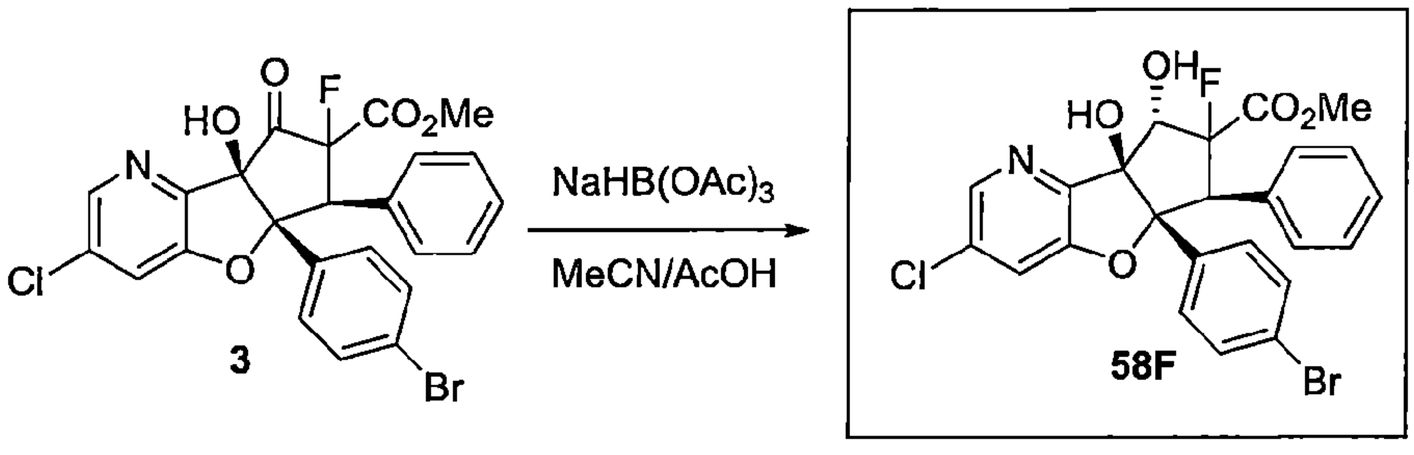
實例 58

***外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 58F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0420】 於草醯氯(2 M之二氯甲烷, 0.86 mL, 1.7 mmol)之二氯甲烷(8 mL)溶液中於-78°C加入二甲基亞碸(0.14 mL, 0.15 g, 2.0 mmol)並將混合物攪拌 10 min。然後加入*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 726 mg, 1.40 mmol)之 8 mL 二氯甲烷溶液並將混合物攪拌 30 min。然後加入三乙胺(1.1 mL, 0.80 g, 7.9 mmol)並讓混合物在 1.5 h 內升至室溫。加入水及進行分層。以二氯甲烷萃取水層三次，並將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗物質以管柱層析純化(矽氧, 0%至 100%乙酸乙酯/己烷, 然後 0%至 10%甲醇/二氯甲烷)。產率：217 mg, 38%；MS(ESI) *m/z* 514.1$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0421】 將起始物*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 88 mg, 0.17 mmol)溶於四氫呋喃(1.2 mL)並冷卻至-78°C。逐滴加入第三丁醇鉀(25 mg, 0.22 mmol)之 0.2 mL 四氫呋喃溶液，並將混合物於-78 °C 攪拌 10 min，然後於 0 °C 攪拌 5 min，然後再次冷卻至-78 °C。加入 *N*-氟苯

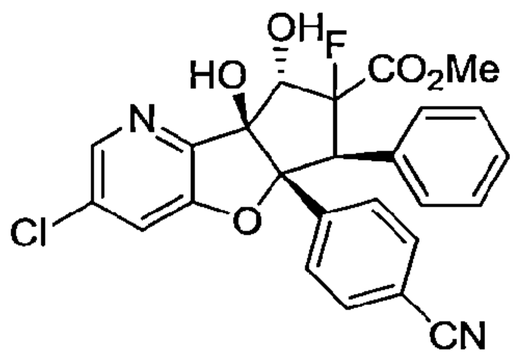
磺醯胺(70 mg, 0.22 mmol)之 0.3 mL 四氫呋喃溶液並讓混合物在 2 h 內緩慢升溫至 0 °C 及於此溫度另再攪拌 1 h。另再加入 12 mg(0.038 mmol) *N*-氟苯磺醯胺之0.05 mL四氫呋喃溶液並將反應混合物攪拌數分鐘直到反應完成。然後加入 2 mL 氯化銨溶液水溶液，並以二氯甲烷稀釋混合物。進行分層以二氯甲烷萃取水層三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將含有所欲產物之粗物質(MS(ESI) *m/z* 532.1$[M+1]^+$)和直接用於下個步驟。

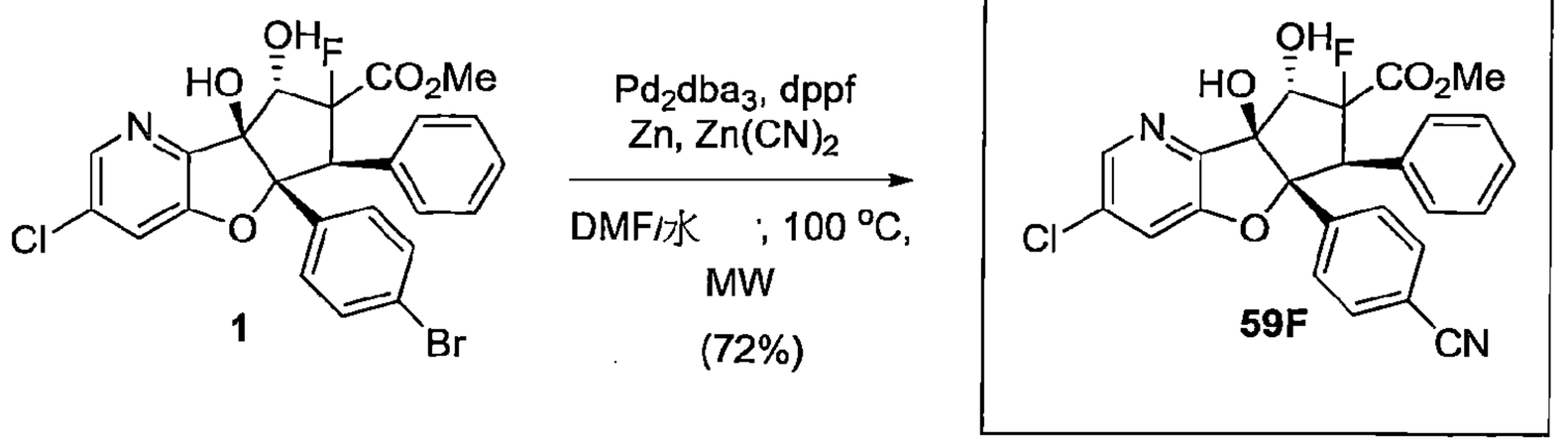
合成外消旋-甲基(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 52)

【0422】 將粗起始物*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**3**，來自前一步驟之粗產物)溶於乙腈(1.7 mL)，並加入乙酸(1.7 mL)和三乙醯氧基硼氫化鈉(362 mg, 1.71 mmol)。將混合物於室溫下攪拌。15 min後以 LCMS 觀察到完全轉化。小心地加入水，並以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷, 產物在 55%乙酸乙酯溶離出)，得到 59 mg 的物質，將其以 HPLC 純化(C18, 乙腈/水+0.1%三氟乙酸)，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 58F)為蓬鬆白色固體。產率：39.5 mg, 43%, 二步驟：MS(ESI) *m/z* 534.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.46(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.35(d, *J*=9 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=9 Hz, 2H), 7.21-7.14(m, 5 H), 5.33(d, *J*=29 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=22 Hz, 1H), 3.30(s, 3H)。

實例 59

***外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 59F)**



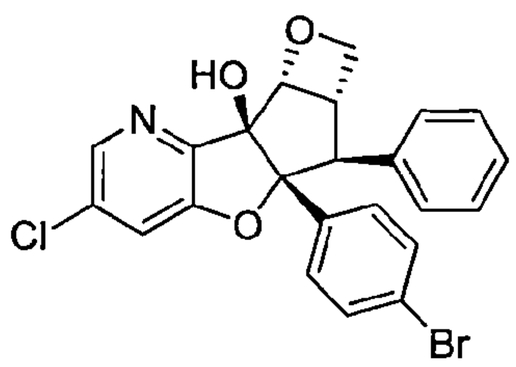


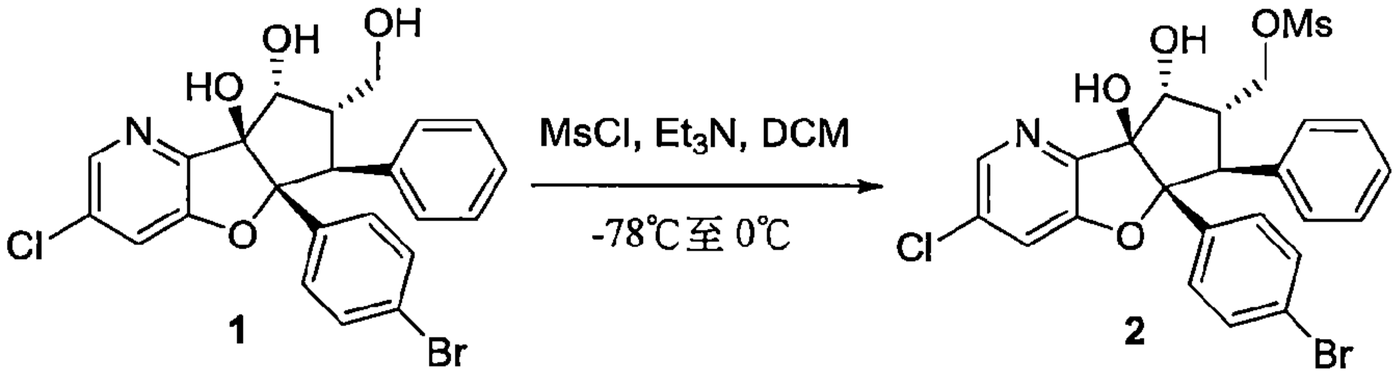
合成外消旋-甲基(5aR,6S,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號59F)

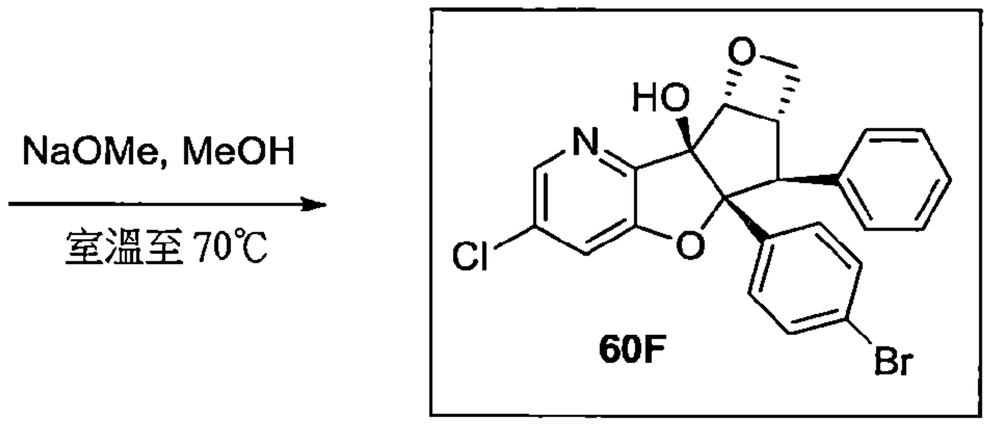
【0423】 於 0.5-2 mL MW 小瓶中，將*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 56 mg, 0.10 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)和水(0.15 mL)。加入氰化鋅(40 mg, 0.34 mmol)和鋅(2.7 mg, 0.042 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(11.6 mg, 0.0209 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(9.6 mg, 0.010 mmol)並將混合物於 100 °C 培養 30 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷再萃取水層一次。然後將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷, 產物於 6%乙酸乙酯溶離)，得到*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-氟-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 59F)為灰白色固體。產率：36.5 mg, 72%；MS(ESI) *m/z* 481.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60(d, 8.6 Hz, 2H, AB-系統), 7.56(d, *J*=8.6 Hz, 2H, AB-系統), 7.52(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 5H), 7.03(s, 1H), 5.96(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.36(dd, *J*=28.6, 7.4 Hz, 1H), 4.52(d, *J*=22.8 Hz, 1H), 3.31(s, 3H)。

實例 60

***外消旋*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號 60F)**







合成外消旋-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基 甲磺酸酯(2)

【0424】 於火燄乾燥的小瓶中，將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 64 mg, 0.13 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)。加入三乙胺(0.14 mL, 0.14 g, 1.3 mmol)並將混合物冷卻至-78 °C。加入甲磺醯氯(11.5 μL, 17.0 mg, 0.149 mmol)並將混合物於-78 °C 攪拌 30 min，然後升溫至 0 °C，並另再攪拌 30 min。然後將反應以水進行驟冷。進行分層，並以二氯甲烷萃取水層三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗產物直接用於下個步驟。MS(ESI) *m/z* 566.2$[M+1]^+$.

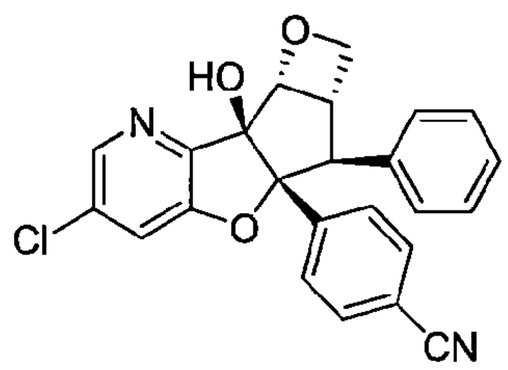
合成外消旋-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5'] 環戊[1',2':4,5] 呋喃并[3,2-b] 吡啶-8b(2H)-醇(化合物編號 60F)

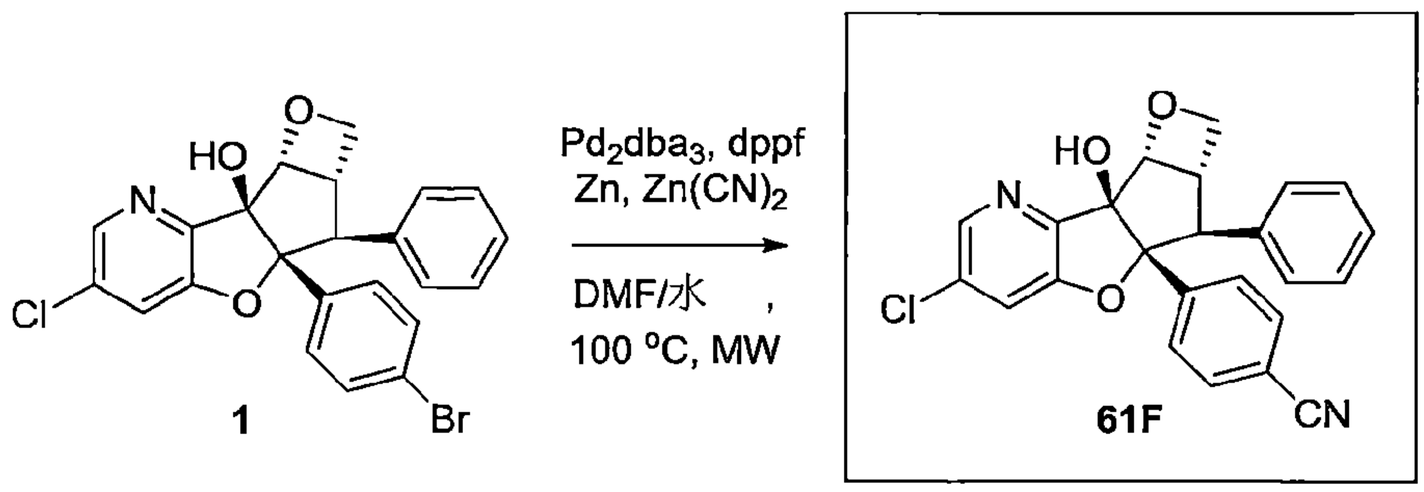
於火燄乾燥的小瓶中，將*外消旋*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)

甲磺酸甲酯(**2**，來自前面步驟之粗產物約 74 mg, 0.13 mmol)溶於甲醇(2.6 mL)並冷卻至 0 °C。加入甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 0.30 mL, 1.3 mmol)並將混合物於室溫下攪拌。20 min 後將混合物升溫至 50 °C。又再 20 min 後，將混合物升溫至 75 °C。又再 30 min 後，以 LCMS 觀察到完全轉化。將混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋 並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層並將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷，產物於 45%乙酸乙酯溶離出)，得到*外消旋*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3",2"：4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號 60F)為白色固體。產率：30.9 mg, 50%, two steps；MS(ESI) *m/z* 470.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.78(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.32(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07(m, 3H), 7.02(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.55(d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.75(dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.13(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.79-3.72(m, 1H)。

實例 61

***外消旋*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號 61F)**



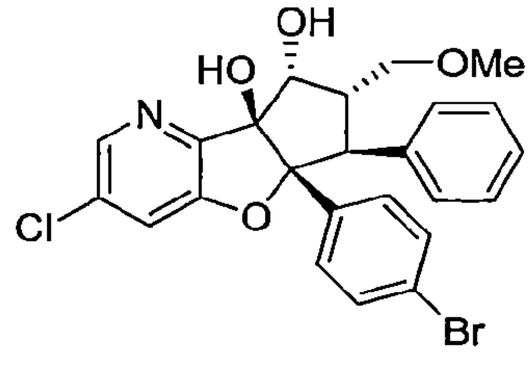


合成外消旋-4-((2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-6-氯-8b-羥基-3-苯基-2a,3,8b,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3a(2H)-基)苯甲腈(化合物編號61F)

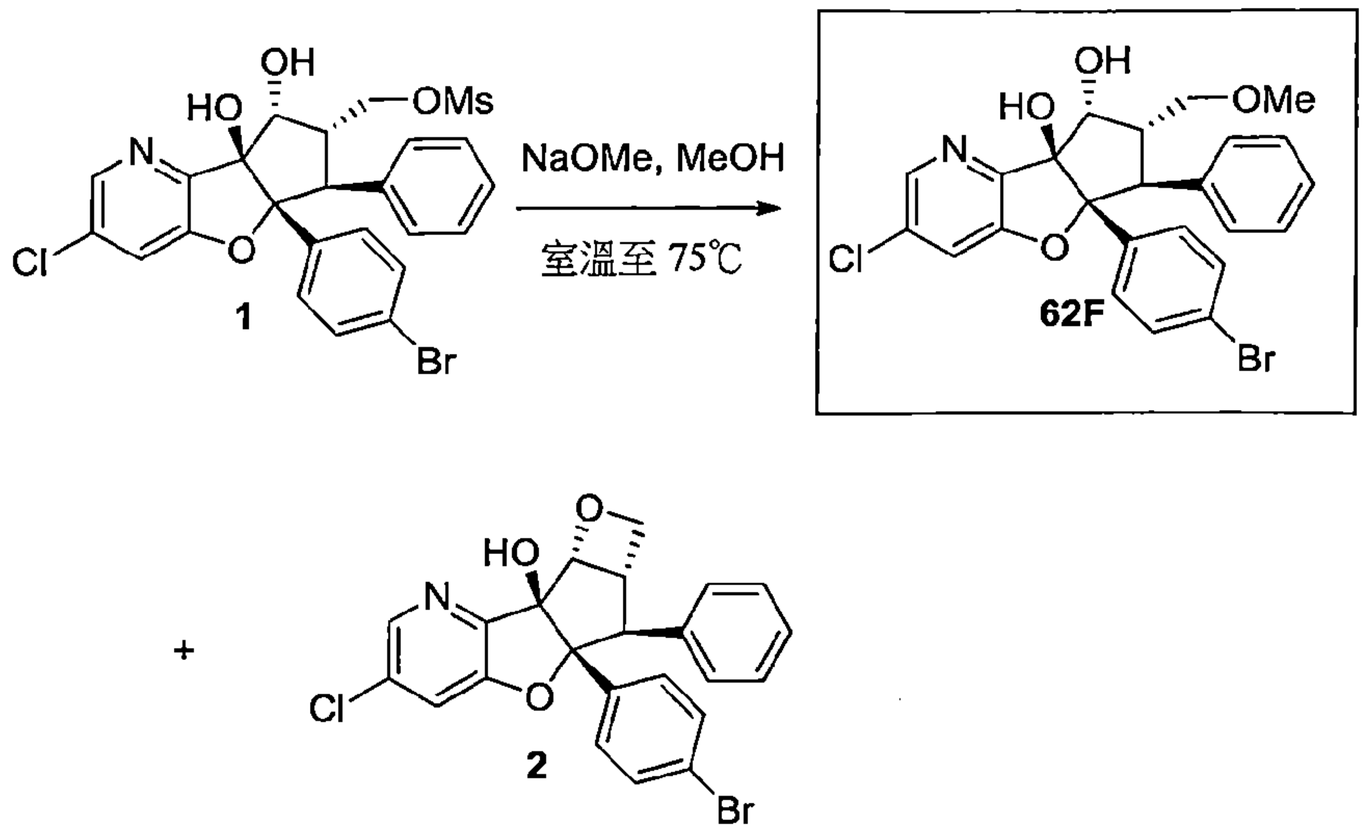
【0425】 於 0.5-2 mL MW 小瓶中，將*外消旋*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4- 溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'' : 4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(**1**, 21.8 mg, 0.046 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(18.2 mg, 0.155 mmol)和鋅(1.2 mg, 0.018 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(5.1 mg, 0.0092 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(4.2 mg, 0.0046 mmol)並將混合物於 100°C 培養 30 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷再萃取水層一次。然後將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 己烷/乙酸乙酯，產物於 55% 乙酸乙酯溶離出)，得到*外消旋*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-2a,3,3a,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8b(2*H*)-醇(化合物編號 61F)為白色固體。產率：7.8 mg, 40%；MS(ESI) *m/z* 417.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.83(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.08(m, 3H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.30(s, 1H), 5.58(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.76(dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.19(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.84-3.78(m, 1H)。

實例 62

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲氧基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 62F)**



110年1月8日修正



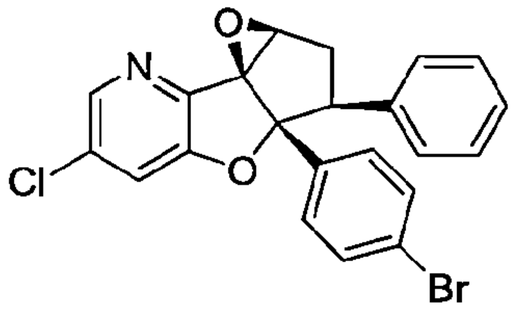
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲氧基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號62F)

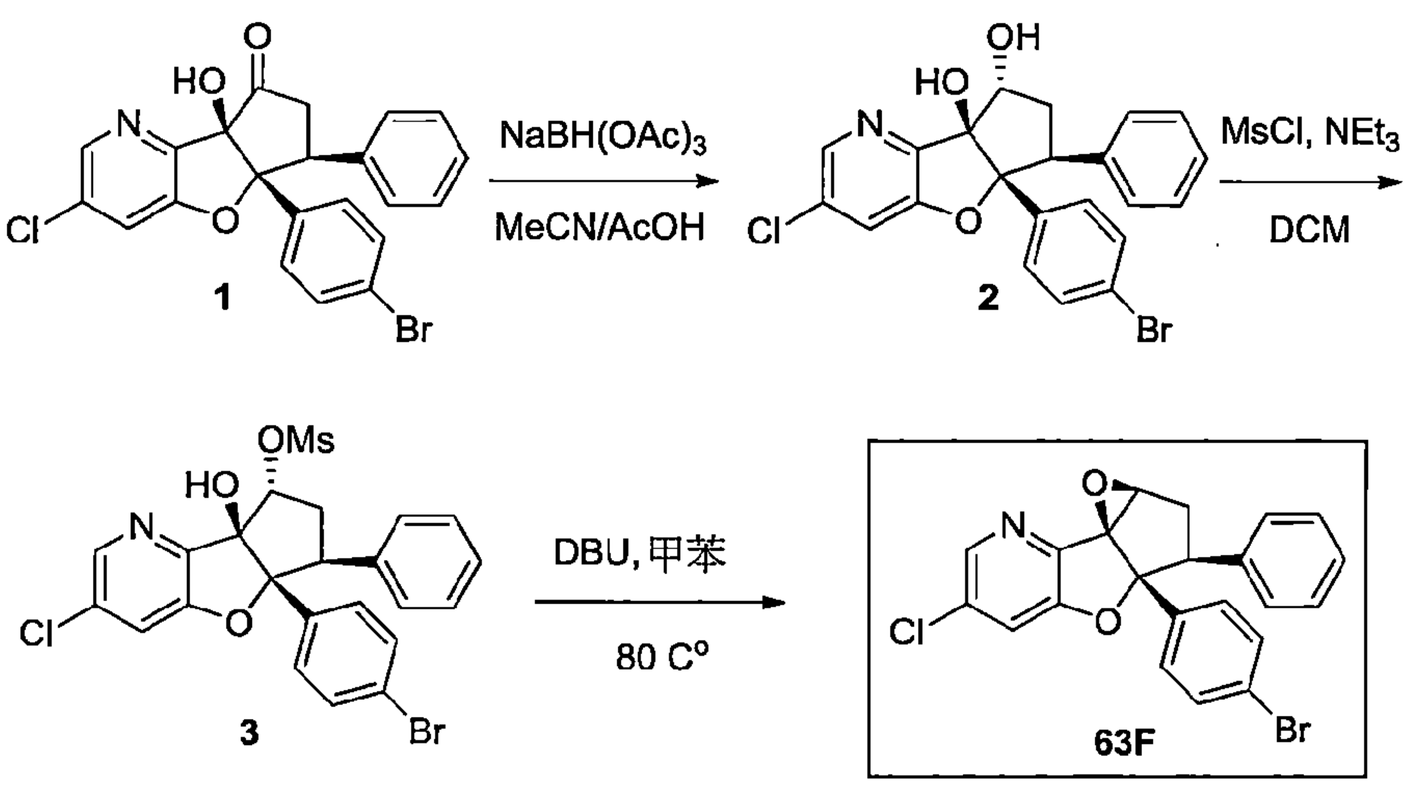
【0426】 於火燄乾燥的小瓶中，將粗產物*外消旋*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)-甲磺酸甲酯(**1**, 約 266 mg, 0.469 mmol)溶於甲醇(9.4 mL)並冷卻至0 °C。加入甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 1.1 mL, 4.8 mmol)並將混合物於室溫下攪拌。20 min 後將混合物升溫至 50 °C。又再 15 min 後將混合物升溫至 75 °C。又再 25 min 後以 LCMS 觀察到完全轉化。將混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層並將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷)，接著重複的製備式 TLC(矽氧, 乙酸乙酯/己烷=2/1, 然後二氯甲烷/甲醇=9/1)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲氧基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 62F)為白色固體。產率：7.1 mg, 3%)；MS(ESI) *m/z* 502.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17(d, 2.0 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.21(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.13-7.08(m, 4H), 7.06-6.99(m, 3H), 6.02(s, 1H), 5.30(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.42(dd, *J*=5.6 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.88(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.52(dd, *J*=9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.30-3.18(m, 2H), 3.23(s, 3H)。

實例 63

110 年 1 月 8 日修正

外消旋-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'':1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶(化合物編號 63F)





合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(2)

【0427】 將起始物*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**1**, 200 mg, 0.438 mmol)溶於乙腈(2.2 mL)和乙酸(2.2 mL)。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(928 mg, 4.38 mmol)並將生成的混合物於室溫下攪拌。30 min 後小心地加入水，以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷, 產物於 50%乙酸乙酯溶離出)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**2**)為灰白色固體。產率：201 mg, 100%；MS(ESI) *m/z* 458.3$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基甲磺酸酯(3)

【0428】 於火燄乾燥的燒瓶中，將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇

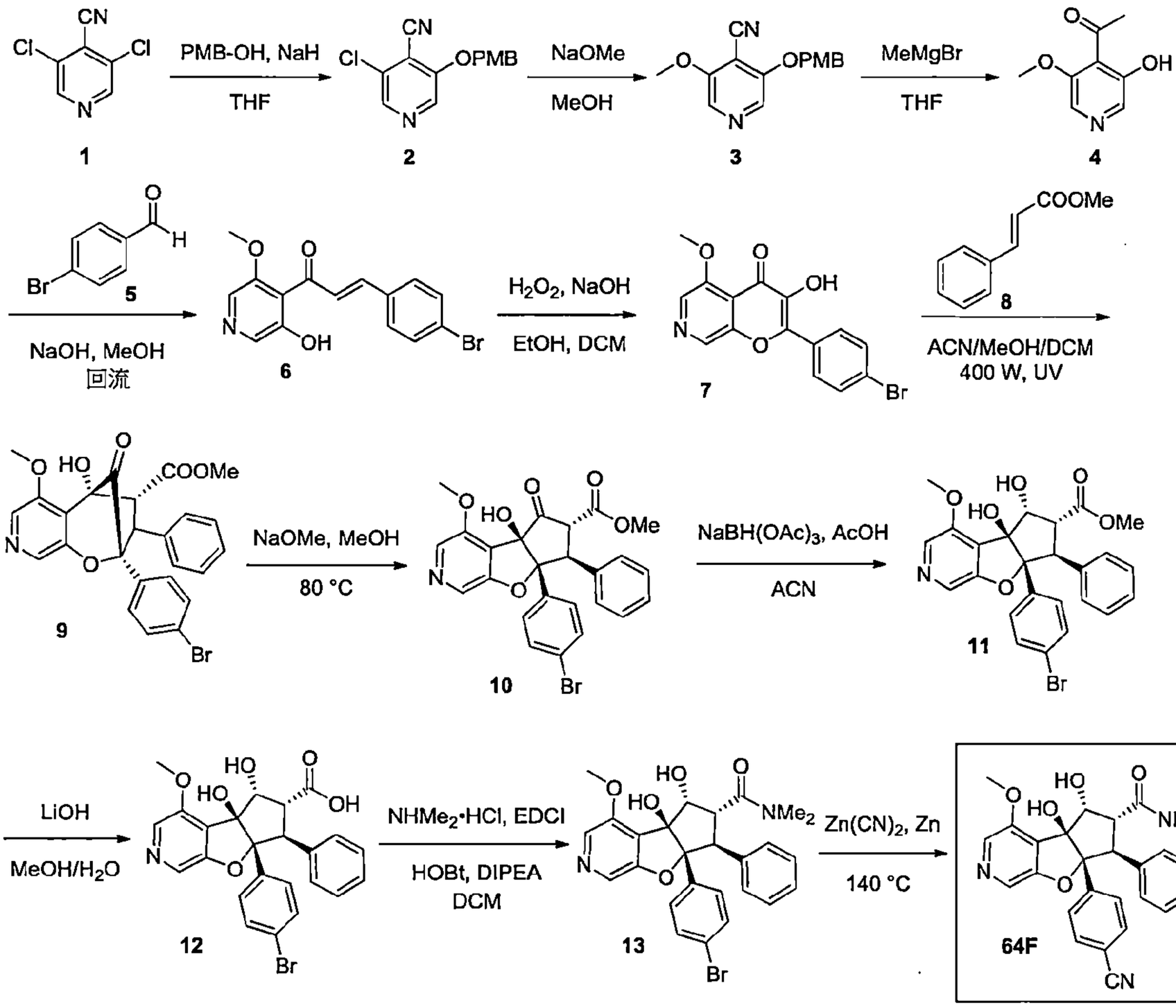
(**2**, 20 mg, 0.044 mmol 溶於二氯甲烷(0.5 mL)。加入三乙胺(0.05 mL, 0.5 mmol)，並將混合物冷卻至-78 °C。加入甲磺醯氯(4.8 μL, 7.1 mg, 0.062 mmol)並將混合物於-78 °C攪拌30 min，然後升溫至0 °C。另再加入5 μL(7 mg, 0.06 mmol) 甲磺醯氯，接著另再加入 2 μL(3 mg, 0.03 mmol)甲磺醯氯。1h 10 min(總反應時間)後，將反應以水進行驟冷並以二氯甲烷稀釋。進行分層並以二氯甲烷萃取水層三次。將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷，產物於 50%乙酸乙酯溶離)，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基甲磺酸酯(**3**)。產率：17.7 mg, 76%，白色固體。

合成外消旋-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'':1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶(化合物編號 63F)

【0429】 於火燄乾燥的小瓶中，將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基 甲磺酸酯(**3**, 17.7 mg, 0.033 mmol)溶於甲苯(0.5 mL)。加入 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(25.0 μL, 25.5 mg, 0.168 mmol)並將混合物於50 °C攪拌45 min，及然後升溫至 65 °C。又再 45 min 後，將混合物升溫至 80 °C。又再 45 min 後，另再加入 25 μL(25.5 mg, 0.168 mmol) 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯，並於 80 °C 另再持續攪拌 15 min。然後將混合物冷卻至室溫並將反應以飽和的氯化銨溶液進行驟冷。以二氯甲烷萃取混合物三次並將組合的有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷，產物於 30%乙酸乙酯溶離)及隨後製備式 TLC(矽氧，乙酸乙酯/己烷=1/1)，得到*外消旋*-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'':1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶(化合物編號 63F)為白色固體。產率：4.0 mg, 28%；MS(ESI) *m/z* 440.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.29(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.21(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.18-7.08(m, 5H), 7.07-7.03(m, 2H), 4.60(dd, *J*=12.1, 9.3 Hz, 1H), 4.27(d, *J*=3.7 Hz, 1H), 2.72(ddd, *J*=14.8, 9.3, 3.7 Hz, 1H), 2.57(dd, *J*=14.8, 12.1 Hz, 1H)。

實例 64

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號64F)



合成 3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(2)

【0430】 於 3,5-二氯異菸鹼甲腈(**1**, 15.00 g, 87.20 mmol)之四氫呋喃(300 mL)溶液中於 0°C 加入 60%氫化鈉(6.90 g, 174.40 mmol)，接著加入(4-甲氧基苯基)甲酮(13.20 g, 95.70 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。完成後，將混合物以冰冷水(100 mL)進行驟冷並將混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**2**)為白色固體。產率：18.0 g, 75%；MS(ESI) *m/z* 275.16$[M+1]^+$.

合成 3-甲氧基-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(3)

【0431】 於 3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**2**, 14.00 g, 51.10 mmol)之甲醇(160 mL)溶液中加入甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 20 mL)。將反應混合物於 80°C 回流 2 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將混合物以冰冷水(100 mL)進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(100 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 50% 乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 3-甲氧基-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**3**)為白色固體。產率：6.3 g, 45%；MS(ESI) *m/z* 271.23$[M+1]^+$.

合成 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(4)

【0432】 於 3-甲氧基-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**3**, 6.30 g, 23.30 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中於 0°C 在 30 min.期間內逐滴加入甲基溴化鎂(69.90 mL, 209.73 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 12 h。完成後，將反應物質以 6 M 鹽酸進行驟冷至 pH~ 3 並攪拌 3 h。將混合物以乙酸乙酯(100 mL)、水(50 mL)稀釋並以 $NaHCO_3$ 鹼化至 pH~10。將有機層非分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 60%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：2.0 g, 51.2%；MS(ESI) *m/z* 168.17$[M+1]^+$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(6)

【0433】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**4**, 2.00 g, 11.90 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中加入氫氧化鈉(1.40 g, 35.90 mmol)，接著加入 4-溴苯甲醛(**5**, 2.19 g, 11.90 mmol)。將反應加熱回流 10 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫，以水(20 mL)稀釋及以 5%甲醇之二氯甲烷溶液(100 mL)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將得到的固體以戊烷濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**6**)為黃色固體。產率：3.2 g, 76.0%；MS(ESI) *m/z* 334.14$[M+1]^+$.

合成(2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(7)

【0434】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**6**, 4.60 g, 13.80 mmol)之乙醇(70 mL)和二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 10%氫氧化鈉水溶液(39 mL, 96.60 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(9.80 mL, 96.60 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 30 min(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將得到的固體以乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到(2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**7**)為黃色固體。產率：1.4 g, 29.2%；MS(ESI) *m/z* 348.07$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(2R,4R,5R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**9**)*

【0435】 將(2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**7**, 1.40 g, 4.04 mmol)和肉桂酸甲酯(**8**, 6.53 g, 10.40 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 18 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**9**)為深棕色固體。產率：1.80 g，粗化合物。

*合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**10**)*

【0436】 將粗化合物*外消旋*-甲基(2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**9**, 1.80 g)懸浮於甲醇(25 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(15 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**10**)為棕色固體。產率：1.4 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(11)

【0437】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(3.40 g, 16.50 mmol)、*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**10**, 1.40 g, 2.75 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中加入乙酸(1.65 g, 27.50 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 50%乙酸乙酯之已烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**11**)為棕色固體。產率：0.70 g, 50.0%；MS(ESI) *m/z* 512.2$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(12)

【0438】 *於外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**11**, 0.70 g, 1.30 mmol)之甲醇和水(3：1, 20 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.32 g, 13.60 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~2-3。將沉澱濾出並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**12**)為白色固體。產率：0.53 g, 77.3%；MS(ESI) *m/z* 498.08$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(13)

【0439】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**12**, 0.53 g, 1.00 mmol)之二氯甲烷(25 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.49 g, 3.10 mmol)、羥基苯并三唑(0.48 g, 3.10 mmol)

和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.82 g, 6.30 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.43 g, 5.20 mmol)並將反應於室溫攪拌28 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用60-70%乙酸乙酯之已烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**13**)為白色固體。產率：0.38 g, 68%；MS(ESI) *m/z* 525.24$[M+1]^+$.

合成(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號64F)

【0440】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**13**, 0.38 g, 0.73 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.51 g, 4.40 mmol)和鋅粉(0.005 g , 0.08 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(8 mg, 0.0014 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(19 mg, 0.021 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(*外消旋*-化合物編號 64F)為白色固體。將鏡像異構物以對掌製備式 HPLC 分離[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]。產率：0.169 g, 49%(外消旋混合物)

波峰 1(31 mg), $[\alpha]_D$ +89.6°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=7.796 min, ee >99%

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.02(t, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.94(m, 3H), 5.8(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.49(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.25(dd,

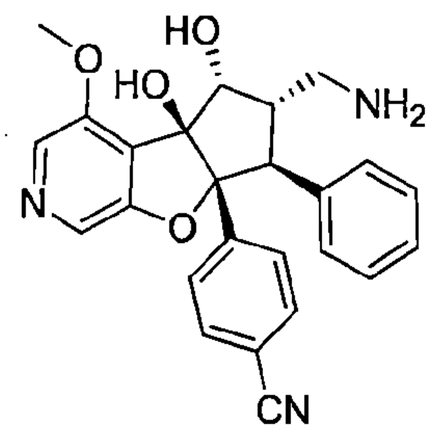
J=13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 472.43 $[M+1]^+$；純度：99.32%

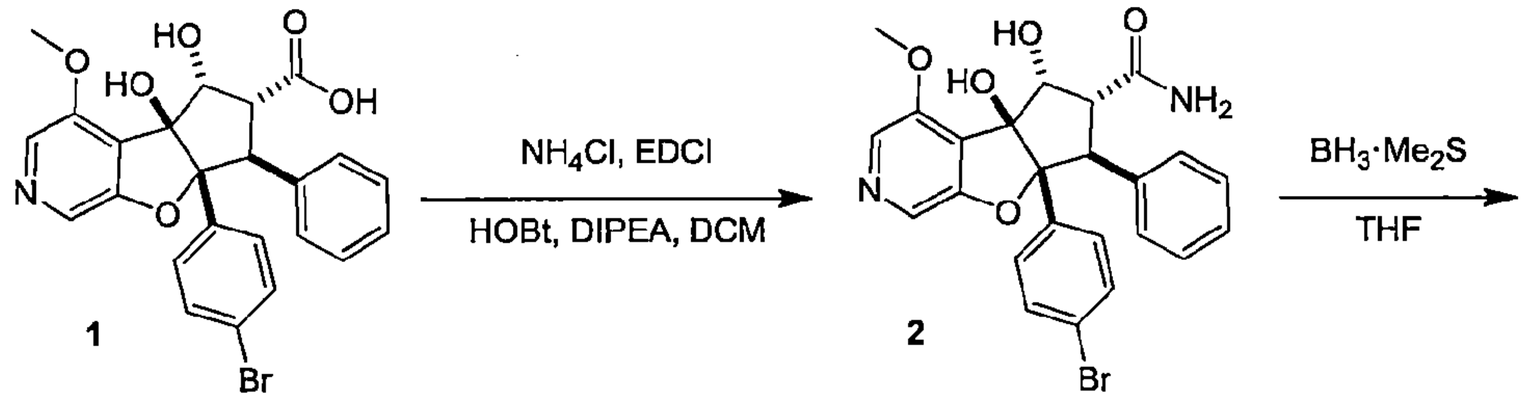
波峰-2(化合物編號 64F, 26 mg), $[\alpha]_D$ -89.5°(c 0.1, $CHCl_3$), R_t=10.192 min, ee >99%

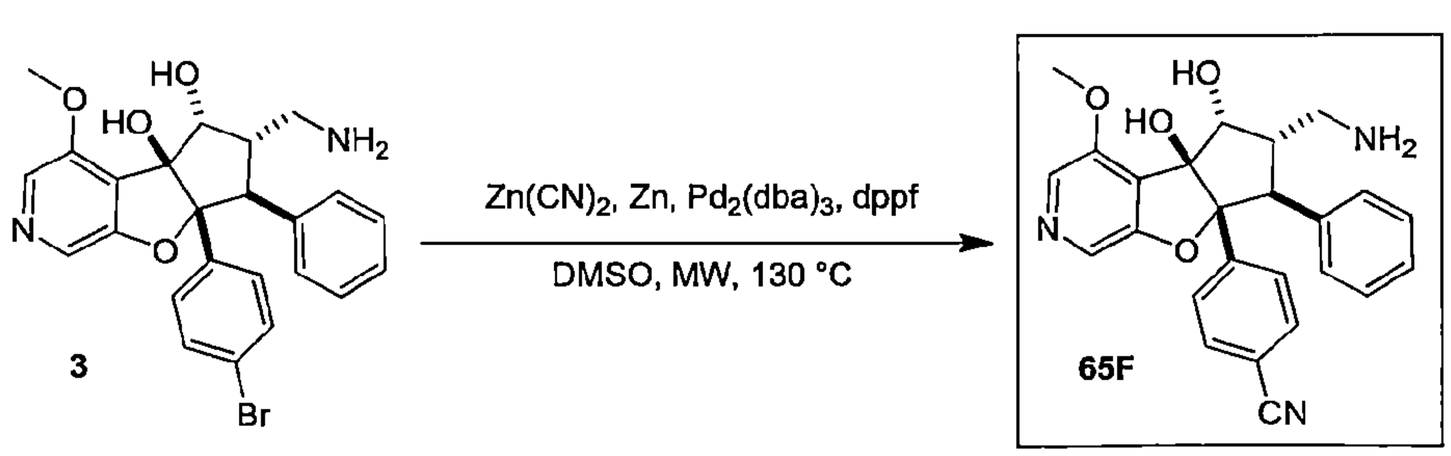
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.02(t, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.94(m, 3H), 5.8(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.49(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.25(dd, *J*=13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.77(s, 3H)；MS(ESI) *m/z* 472.43 $[M+1]^+$；純度：99.04%.

實例 65

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(胺甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 65F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基

-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(2)

【0441】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.50 g, 5.02 mmol)之二氯甲烷(30 mL)懸浮液中加入1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.92 g, 10.03 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.36 g, 10.03 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.95 g, 15.05 mmol)。將混合物於0°C攪拌5 min，然後加入氯化銨(322 mg, 6.02 mmol)並將將混合物於20°C攪拌12 h。將混合物以水(20 mL)稀釋並以二氯甲烷(60 mL × 2)萃取。將有機層乾燥並於減壓下濃縮，得到殘餘物，將其以矽膠層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1至10：1)，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**)為淡黃色固體。產率：2.00 g, 80%；MS(ESI) *m/z* 497.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.22(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 8H), 5.69(s, 1H), 5.17(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.60(t, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.30(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.91-3.90(m, 1H), 3.87(s, 3H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(3)

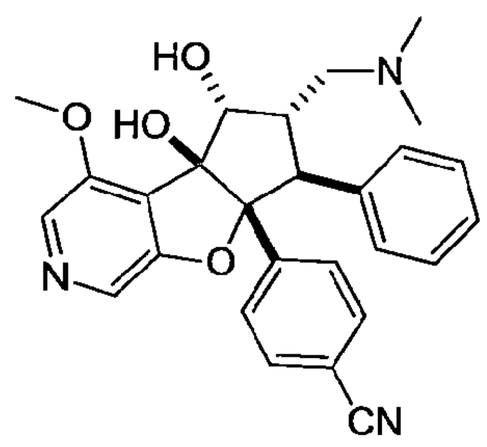
【0442】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**, 2.00 g, 4.02 mmol) 之四氫呋喃(40 mL)懸浮液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 4.02 mL)並將混合物加熱至60°C歷時0.5 h。將混合物冷卻至0°C，以甲醇(20 mL)進行驟冷並於減壓下濃縮，得到粗產物，將其以己烷/二氯甲烷(10/1, 20 mL)濕磨並將固體濾出，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)為白色固體。產率：1.20 g, 62%；MS(ESI) *m/z* 483.1$[M+1]^+$.

合成 外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(胺甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號65F)

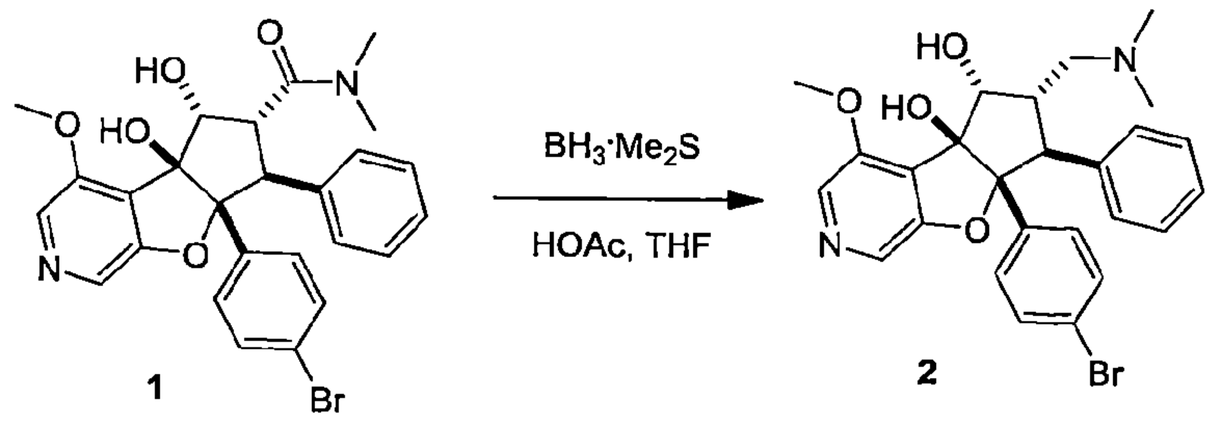
【0443】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 500 mg, 1.03 mmol)、鋅粉(67 mg, 1.03 mmol)、氰化鋅(1.21 g, 10.34 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(95 mg, 103.4 umol)和 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(57 mg, 103.4 umol)之二甲基亞碸(4 mL)混合物於 130°C 氮氣下以微波 (150 Psi, 40 W)照射 1 h。將反應混合物以矽膠層析純化(二氯甲烷/甲醇= 20：1 至 10：1)，得到產物，將其進一步以製備式-HPLC 純化(管柱：Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um；移動相：[水(0.05%胺水 v/v)-乙腈]；B%：40%-70%, 10 min)，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(胺甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 65F)為淡黃色固體。產率：22 mg, 5%；MS(ESI) *m/z* 430.1 $[M+1]^+$；HPLC：99.89%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 7.01-6.99(m, 3H), 5.68(s, 1H), 4.59(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.06-2.90(m, 1H), 2.67-2.60(m, 2H)。

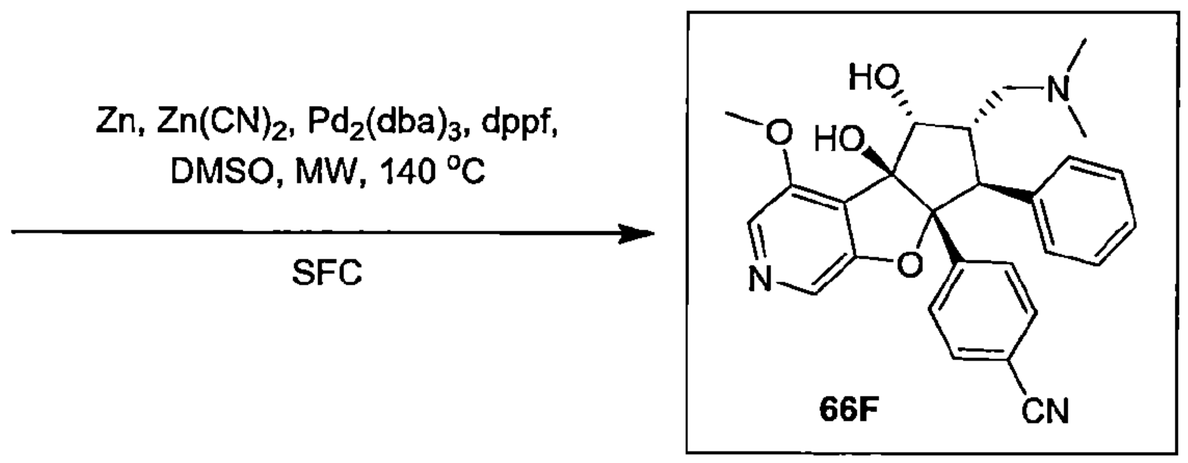
實例 66

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 66F)



110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

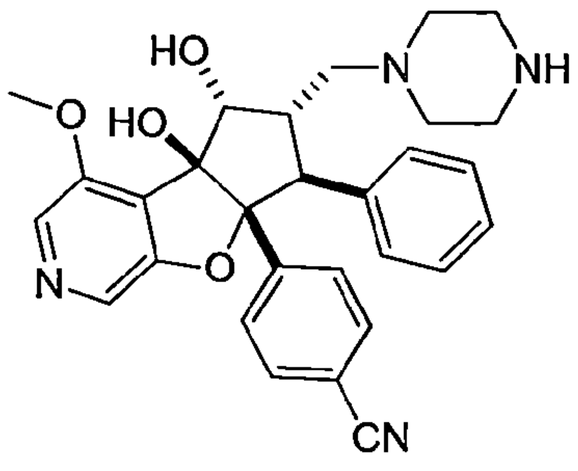
【0444】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(1, 500 mg, 0.95 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)之溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(10 M, 0.95 mL)並將混合物於 25°C 攪拌 30 min，然後將混合物於 60°C 回流 2 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=10 ：1)顯示無起始物。將反應混合物以乙酸(2 mL)於 0°C 進行驟冷，並將混合物於 60°C 回流 1 h，LCMS 顯示偵測到所欲產物。將反應混合物濃縮並將殘餘物以水(30 mL)稀釋。將生成的混合物以乙酸乙酯萃取(10 mL × 3)。以飽和的碳酸氫鈉將水相調整至 pH=7 - 8，及然後以乙酸乙酯萃取(10 mL × 5)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥並於真空濃縮，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：400 mg, 79%；MS(ESI) *m/z* 510.8 $[M+1]^+$.

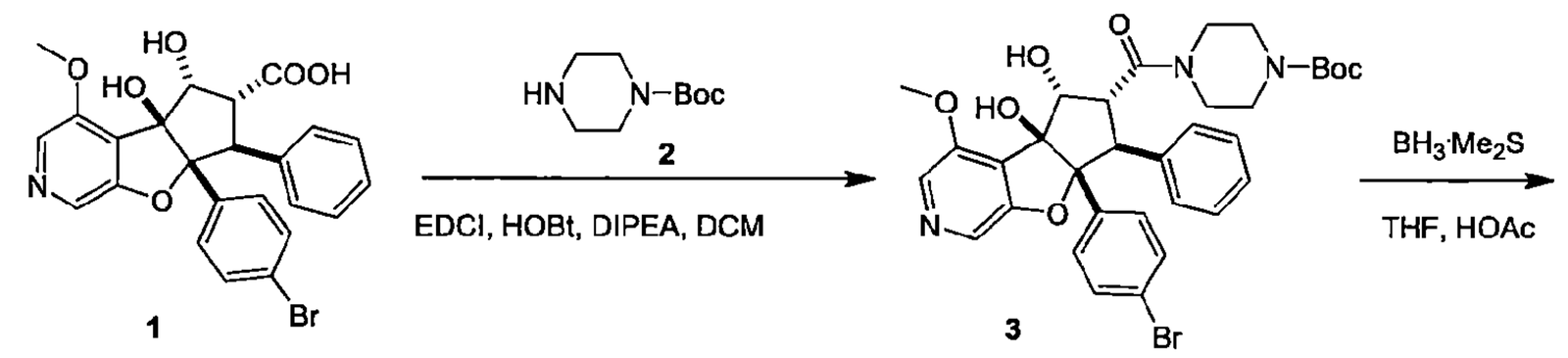
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 66F)

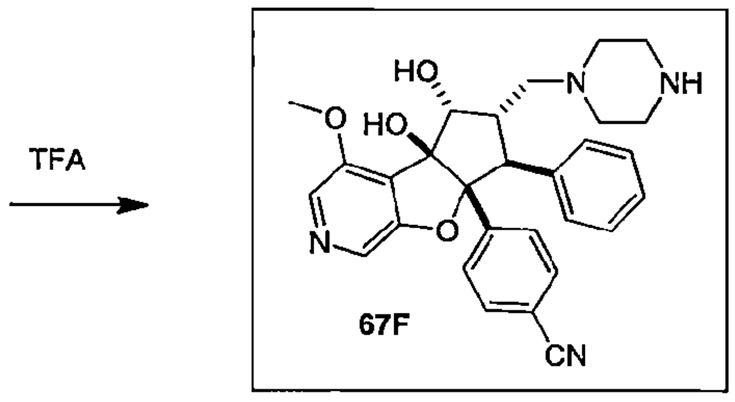
【0445】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 150 mg, 0.29 mmol)溶於二甲基亞碸(3 mL)之溶液中於 25 °C 加入鋅(19 mg, 0.29 mmol)、氰化鋅(344 mg, 2.93 mmol)並將反應混合物以氮氣脫氣 15 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(16 mg, 0.29 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(17 mg, 0.029 mmol)並將混合物於微波下(100 w, 140°C, 150 psi)攪拌 2 h。LCMS 顯示所欲的化合物。將反應混合物過濾並將濾液真空濃縮。以管柱純化粗產物(二氯甲烷/甲醇=10 : 1)，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為棕色固體。產率：120 mg, 89%。以SFC管柱分離鏡像異構物：AD(250mm × 30mm, 10um)；移動相：[0.1%氫氧化銨/異丙醇]；B%：40%- 40%, 4min：90 min)。波峰 1(化合物編號 66F, 17 mg), $[\alpha]_D$ +2.988°(c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ +20.078°(c 0.5, 甲醇)；Rt=3.155 min, ee > 98%；MS(ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$；HPLC：98.46%；^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.99(m, 5H), 4.75(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.83(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.24(m, 1H), 2.86 - 2.80(m, 1H), 2.38(s, 6H), 2.26 - 2.23(m, 1H)；波峰 2(21 mg)； $[\alpha]_D$ -7.394°(c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ -11.907°(c 0.5, 甲醇)；Rt=3.607 min, ee > 98%；MS(ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$；HPLC：97.65%；^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.99(m, 5H), 4.75(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.83(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.24(m, 1H), 2.86 - 2.80(m, 1H), 2.47(s, 6H), 2.25 - 2.21(m, 1H)。

實例 67

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啡-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 67F)







合成外消旋-第三丁基 4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羰基)哌啡-1-羧酸酯(3)

【0446】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫(1.20 g, 6.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(813 mg, 6.02 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.60 g, 12.04 mmol, 2.1 mL)並將混合物於 0°C 攪拌 30 min。然後加入哌啡-1-羧酸第三丁酯(617 mg, 3.31 mmol)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物以二氯甲

烷稀釋(100 mL)和以水清洗(100 mL × 3)。將生成的有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗產物以管柱純化(二氯甲烷/甲醇=20：1)，得到產物*外消旋*-第三丁基 4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羰基)哌啡-1-羧酸酯(**3**)為黃色固體。產率：1.00 g, 47%；MS(ESI) *m/z* 668.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-第三丁基 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯(4)

【0447】 *於外消旋-第三丁基* 4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羰基)哌啡-1-羧酸酯(**3.**, 1.00 g, 1.50 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)之溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(10 M, 1.50 mL)並將混合物於 25°C 攪拌 30 min，然後將混合物於 60°C 回流 2 h。LCMS 顯示無起始物留下。將反應混合物以乙酸(3 mL)於0°C進行驟冷並將混合物於60°C回流1 h。將反應混合物濃縮，以石油/乙酸乙酯=2：1(20 mL)清洗並過濾。以水(30 mL)稀釋濾餅和以乙酸乙酯萃取(10 mL × 2)。將水層以飽和的碳酸氫鈉調整 pH=7 - 8 及然後以乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗產物以管柱純化(二氯甲烷/甲醇=20：1)，得到產物*外消旋-第三丁基* 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯(**4**)為白色固體。產率：500 mg, 49%；MS(ESI) *m/z* 654.4 $[M+1]^+$.

合成第三丁基 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯(5)

【0448】 *於外消旋-第三丁基* 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯(**4**, 250 mg, 0.38 mmol)溶於二甲基亞碸(3 mL)之溶液中於 25°C 加入鋅(25 mg, 0.38 mmol)、氰化鋅(180 mg,1.53 mmol)並將反應混合物以氮氣脫氣 15 min。加入 1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(21 mg, 0.038

mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(22 mg, 38.31 umol)並將混合物於微波下(100 w, 140°C, 150 psi)攪拌 2 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物過濾並將濾液真空濃縮。將粗產物以管柱純化(二氯甲烷/甲醇=50 :1)，得到*外消旋-第三丁基* 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯為棕色固體。產率：75 mg，粗化合物。以 SFC 管柱分離鏡像異構物：OD(250mm × 30mm, 10um)；移動相：[0.1%NH_3H_2O, 甲醇]；B%：25%- 25%, 4.3min；200minmin)。波峰 1(**5**, 16 mg), MS(ESI) *m/z* 599.3$[M+1]^+$；波峰 2(19 mg)；MS(ESI) *m/z* 599.3 $[M+1]^+$.

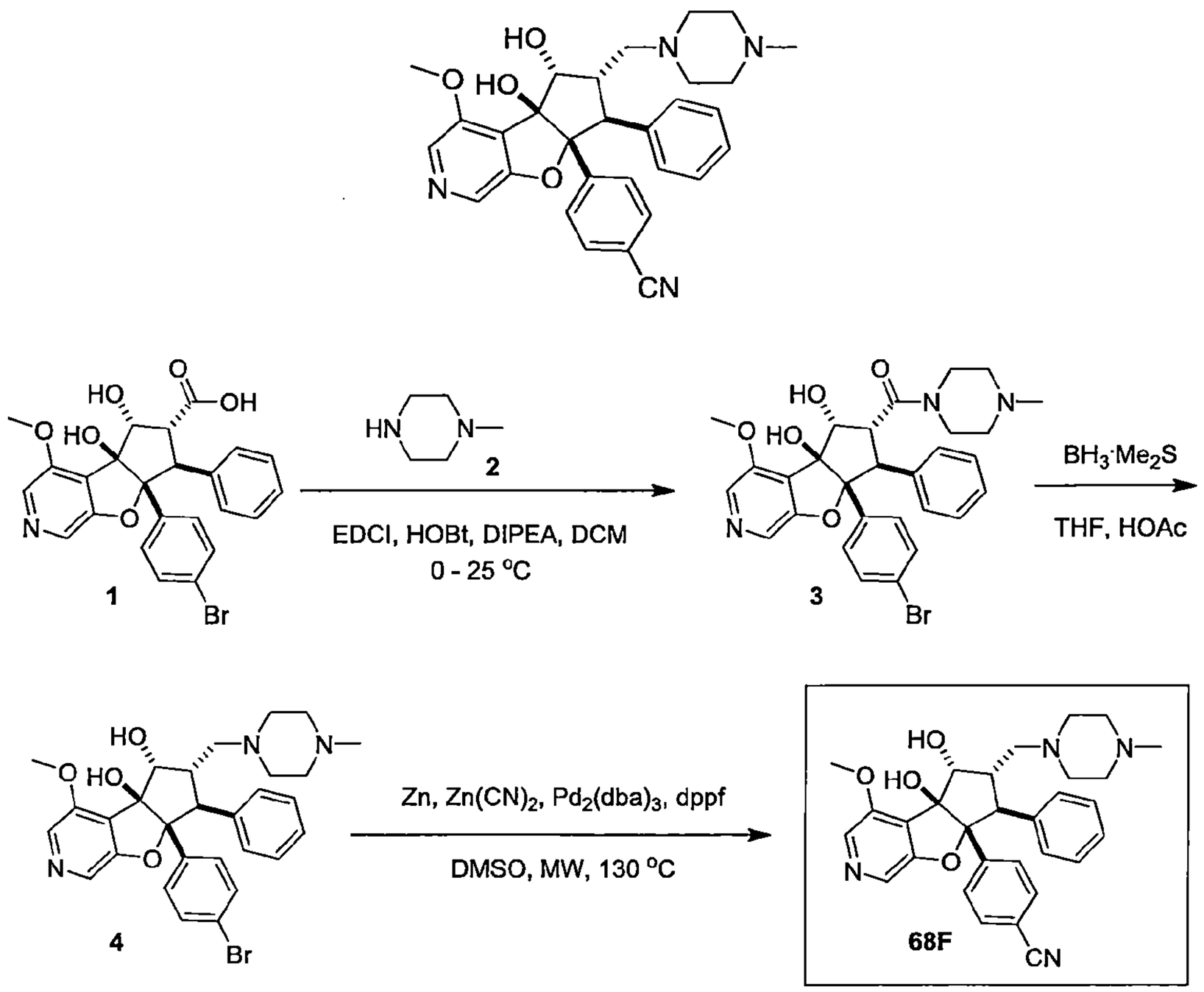
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啡-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 67F)

【0449】 於*第三丁基* 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)哌啡-1-羧酸酯(**5**, 65 mg, 0.11 mmol)之乙腈(1 mL)溶液中於 25°C 加入三氟乙酸(112 mg, 0.65 mmol)。將混合物於 25°C 攪拌 1 h。LCMS 顯示所欲的化合物。將反應混合物以飽和的碳酸氫鈉調整 pH=7-8。將粗產物以製備式-HPLC 純化(管柱：Phenomenex Gemini C18 250 × 21.2mm × 5um；移動相：[水(0.05% 氨水 v/v)-乙腈]；B%：23%-53%,12min)，得到產物 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啡-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 67F)。產率：20 mg, 36%. $[\alpha]_D$ -5.430°(c 0.08, $CHCl_3$)；Rt=3.515 min, ee > 99%；MS(ESI) *m/z* 499.2 $[M+1]^+$；HPLC：97.40%；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07 - 7.06(m, 2H), 7.02 - 6.88(m, 3H), 5.74(brs, 1H), 5.15(brs, 1H), 4.50(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.27(m, 1H), 2.72 - 2.70(m, 4H), 2.70 - 2.68(m, 2H), 2.26 - 2.23(m, 2H), 2.06(dd, *J*=12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H)。

實例 68

110年1月8日修正

外消旋-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 68F)



合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(4-甲基哌啉-1-基)甲酮(3)

【0450】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.50 g, 5.02 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.92 g, 10.03 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.36 g, 10.03 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.95 g, 15.05 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 0.5 h。然後加入 1-甲基哌啉(**2**, 553 mg, 5.52 mmol, 0.61 mL)。將混合物於 20°C 攪拌 11.5 h。將混合物以水(50 mL)稀釋並以二氯甲烷萃取(50 mLx3)。將組合的有機層以鹽水清洗(50 mL)，以無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物

以管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=20：1 至 10：1)，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：2.60 g, 89%；MS(ESI) *m/z* 580.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.11-7.01(m, 4H), 6.99-6.89(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.17(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.68(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.47(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.21(dd, *J*=13.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72-3.62(m, 1H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.32-3.24(m, 1H), 2.62-2.53(m, 1H), 2.44-2.31(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.16-2.06(m, 1H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

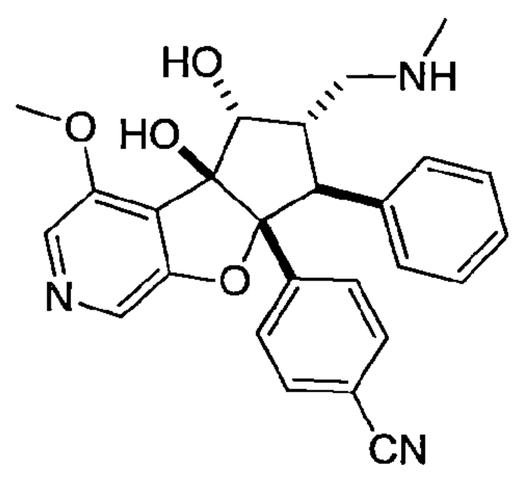
【0451】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮(**3**, 2.60 g, 4.48 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 4.48 mL)。將混合物於 0°C 攪拌 0.5 h。然後將混合物升溫至 70°C 並於 70°C 攪拌 1 h。將混合物以乙酸(9 mL)進行驟冷及然後於 70°C 攪拌 1 h。將混合物濃縮並加入水(20 mL)。將混合物以甲基第三丁基醚(30 mLx3)清洗。將水層以飽和的碳酸氫鈉調整至 pH=8，以乙酸乙酯萃取(50 mLx3)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥並濃縮，得到 *外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：2.00 g, 79%；MS(ESI) *m/z* 566.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.21(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.06(m, 4H), 7.03-6.97(m, 3H), 6.53(s, 1H), 5.62(s, 1H), 4.48(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.74(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.19-3.15(m, 1H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.46-2.26(m, 6H), 2.19(s, 3H), 2.08-2.04(m, 1H)。

合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 68F)

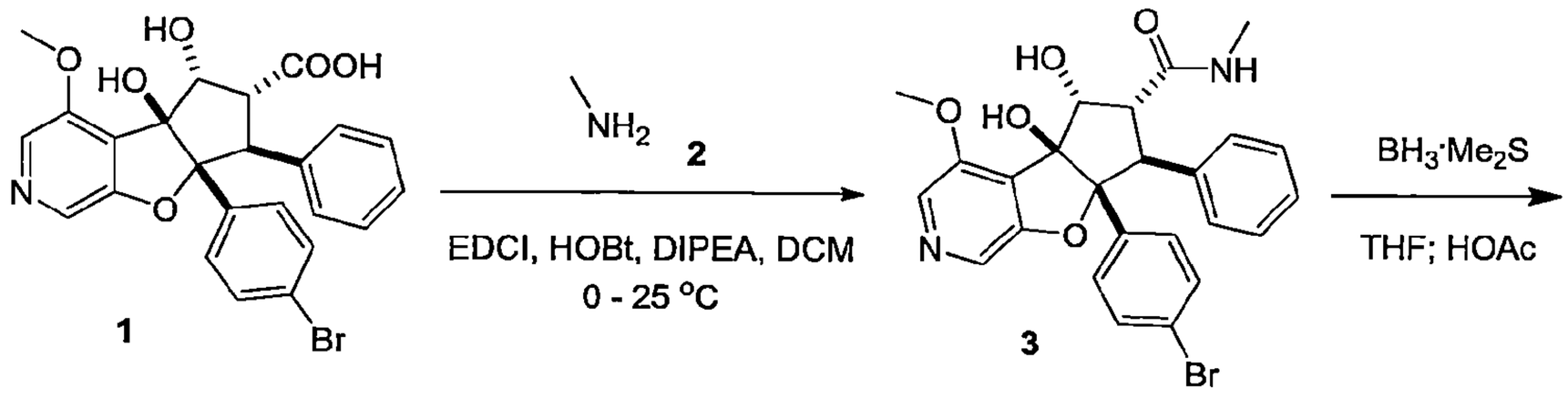
【0452】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 500 mg, 0.88 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(49 mg, 0.088 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(81 mg, 0.088 mmol)、鋅粉(58 mg, 0.88 mmol)、氰化鋅(518 mg, 4.41 mmol)之二甲基亞碸(6 mL)於氮氣下以130°C微波(150 psi, 40 W)攪拌2 h。將混合物過濾並將濾液以管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=100：1 至 10：1)，得到產物，然後將其進一步以製備式-HPLC純化(管柱：Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v) - 乙腈]；B%：23%-48%,30min,87%min) 得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號68F)為白色固體。產率：142 mg, 31%；MS(ESI) *m/z* 513.2 $[M+1]^+$；HPLC：100%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.04-6.96(m, 3H), 5.73(s, 1H), 5.10(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.49(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.24-3.21(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.48-2.21(m, 6H), 2.18(s, 3H), 2.10-2.05(m, 1H)。

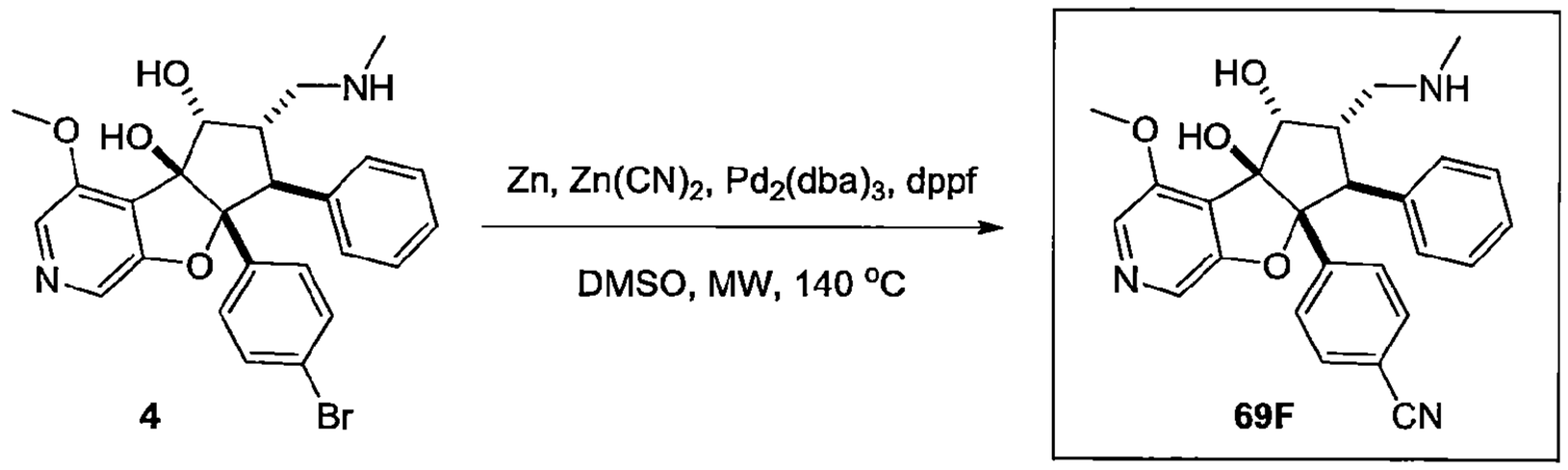
實例69

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號69F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0453】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.00 g, 4.01 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫(1.54 g, 8.03 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.08 g, 8.03 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.07 g, 16.05 mmol, 2.8 mL)並將混合物於 0°C 攪拌30分鐘。然後加入甲胺(453.66 mg, 4.82 mmol, 33%之甲醇溶液)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物以二氯甲烷稀釋(20 mL)和以水清洗(60 mL × 3)。將有機相以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗產物以柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=20：1)，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：1.86 g, 72%產率；MS(ESI) *m/z* 511.0 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0454】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲

醯胺(**3**, 1.86 g, 3.64 mmol)之四氫呋喃(40 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(10 M, 3.64 mL)並將混合物於 25°C 攪拌 30 min。然後將混合物於 60°C 回流 2 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=10 ：1)顯示無起始物留下。將反應混合物以乙酸(5 mL)於 0°C 進行驟冷並將混合物於 60°C 回流 1 h。將反應混合物濃縮並以石油/乙酸乙酯=2：1(30 mL)清洗及過濾。將濾餅以水(30 mL)稀釋及以乙酸乙酯萃取(10 mL × 2)。將水層以飽和的碳酸氫鈉調整 pH=7 - 8 及然後以乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.45 g, 69%；MS(ESI) *m/z* 497.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.24(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.08(m, 4 H), 7.03 - 7.01(m, 3 H), 5.68(s, 1 H), 4.59(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3 H), 3.72(d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 3.23 - 3.17(m, 3 H), 2.81-2.78(m, 1 H), 2.57 - 2.53(m, 1 H), 2.37(s, 3 H)。

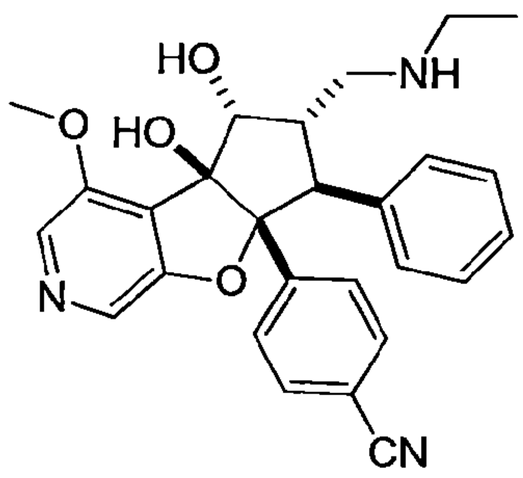
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 69F)

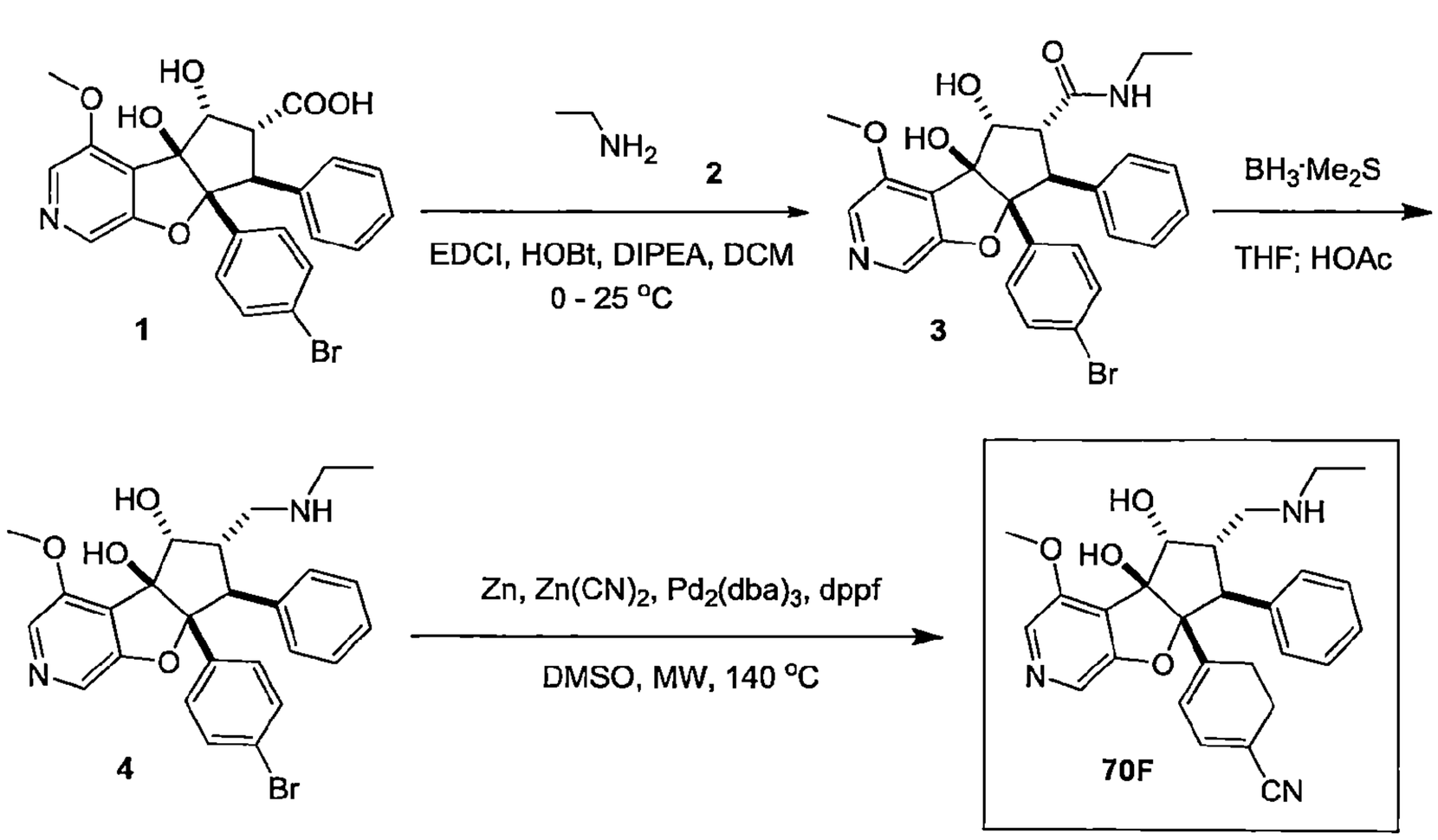
【0455】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 300 mg, 0.60 mmol)之二甲基亞碸(3 mL)溶液中於 25°C 加入氰化鋅(283 mg, 2.41 mmol)、鋅(79 mg, 1.21 mmol)並將反應混合物以氮氣脫氣 15 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(67 mg, 0.12 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(110 mg, 0.12 mmol)並將混合物於微波下(100 w, 140°C, 150 psi)攪拌 2 h。LCMS 顯示所欲的化合物。將反應混合物過濾並將濾液真空濃縮。將粗產物以柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10 ：1)，以 LCMS 監測。然後 t 將粗產物以製備式-HPLC 純化(Phenomenex Gemini C18 250 × 50mm × 10 um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v) - 乙腈]；B%：37%- 62%, 30min, 69%min)，得到產物*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化

合物編號 69F)為白色固體。產率：99 mg, 37%；MS(ESI) *m/z* 444.2 $[M+1]^+$；HPLC：99.81%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.01 - 6.99(m, 3H), 5.73(s, 1H), 4.56(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.14(m, 1H), 2.69 - 2.66(m, 1H), 2.27(s, 3H)。

實例 70

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)環已-1,3-二烯-1-甲腈(化合物編號 70F)**





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0456】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(1, 2.00 g, 4.01 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙

基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.54 g, 8.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.08 g, 8.02 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.07 g, 16.04 mmol, 2.8 mL)並將混合物於 0°C 攪拌 30 min。然後加入甲胺(217 mg, 4.81 mmol)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物以二氯甲烷稀釋(30 mL)及以水清洗(100 mL × 3)。將有機相以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗產物以柱層析純化(二氯甲烷/甲醇= 20 : 1)，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：1.7 g, 78%；MS(ESI) *m/z* 525.0 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0457】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 1.70 g, 3.24 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(10 M, 3.24 mL)並將混合物於 25°C 攪拌 30 min。然後將混合物於 60°C 回流 2 h。TLC(二氯甲烷/甲醇= 10：1)顯示無起始物留下。將反應混合物以乙酸(5 mL)於 0°C 進行驟冷並將混合物於 60°C 回流 1 h。將反應混合物濃縮，以石油/乙酸乙酯=2 ：1(30 mL)清洗並過濾。將濾餅以水(30 mL)稀釋及以乙酸乙酯萃取(10 mL × 2)。將水層以飽和的碳酸氫鈉調整 pH=7-8，以乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為黃色固體。產率：1.20 g, 69%；MS(ESI) *m/z* 511.0 $[M+1]^+$.

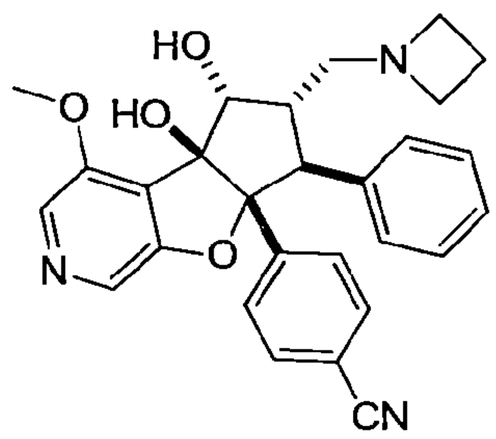
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)環己-1,3-二烯-1-甲腈(化合物編號 70F)

【0458】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 500 mg, 0.98 mmol)之二甲基亞碸(2 mL)溶液中加入氰化鋅(459 mg,

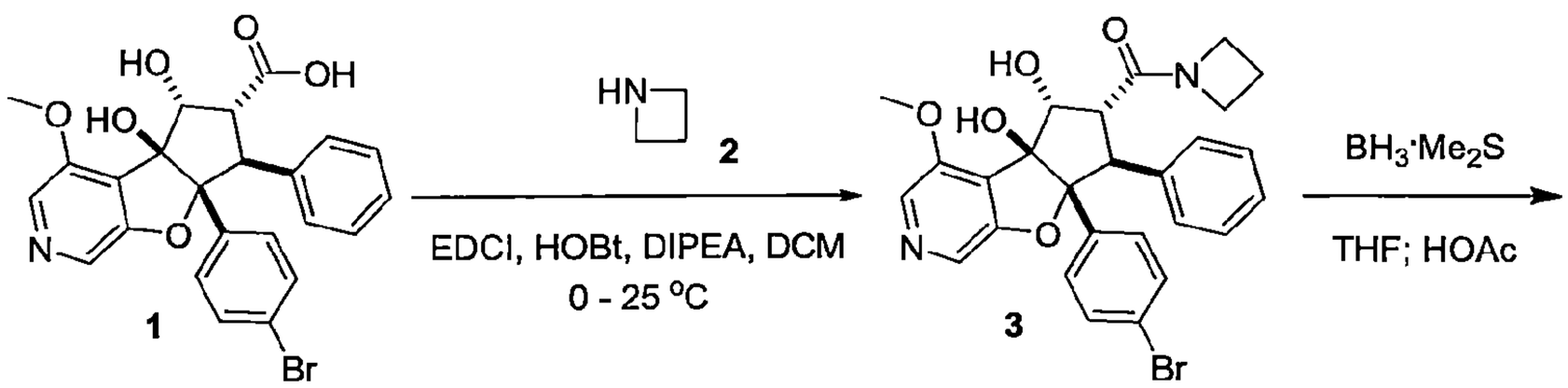
3.91 mmol)、鋅(64 mg, 0.98 mmol)並將反應混合物以氮氣脫氣 15 min。加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(54 mg, 0.098 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(56 mg, 0.098 mmol)並將混合物於微波下(100 w, 140°C, 150 psi)攪拌 2 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物過濾並將濾液真空濃縮。將殘餘物以管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10 ：1)，得到粗產物將其進一步以製備式-HPLC 純化(Phenomenex Gemini C18 250 × 50mm × 10 um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v) - 乙腈]；B%：37%- 62%, 30min, 69%min)，得到產物*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)環已-1,3-二烯-1-甲腈(化合物編號 70F)為白色固體。產率：174 mg, 38%；MS(ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$；HPLC：97.93%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10 - 7.05(m, 2H), 7.01 - 6.88(m, 3H), 5.68(s, 1H), 4.55(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.13(m, 1H), 2.55 - 2.53(m, 1H), 2.51 - 2.50(m, 1H), 2.49 - 2.46(m, 1H), 0.97(t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

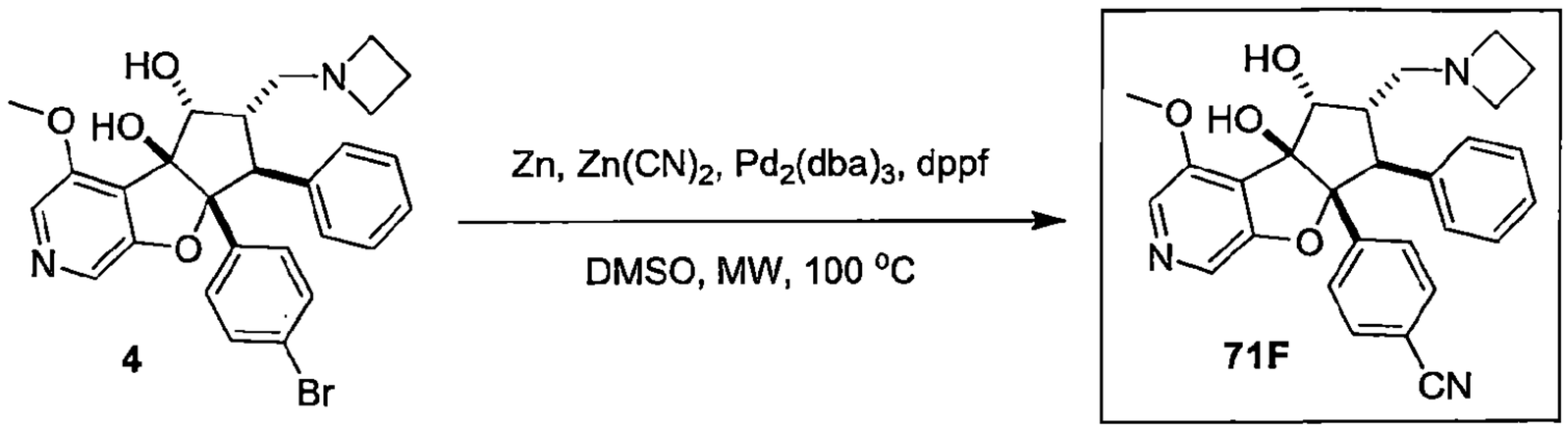
實例 71

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(吖咀-1-基甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 71F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-吖咀-1-基((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(3)。

【0459】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 3.00 g, 6.02 mmol), 1-羥基苯并三唑(3.25 g, 24.1 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫(2.31 g, 12.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.56 g, 12.0 mmol, 2.1 mL)之二氯甲烷(40 mL)混合物於 0°C 攪拌 15 min 並於 25 °C 攪拌 30 min。然後加入吖咀(844 mg, 9.03 mmol,鹽酸鹽)並將混合物於 25°C 攪拌 2 h。將混合物以水稀釋(40 mL)，以二氯甲烷萃取(40 mLx3)。將組合的萃取液以水(40 mLx2)、鹽水(40 mL)清洗，真空蒸發，得到粗產物。層析管柱(甲醇/二氯甲烷從 0%至 5%)，得到*外消旋*-吖咀-1-基((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**3**)為黃色固體。產率：2.50 g, 76%；MS(ESI+) *m/z* 537.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03(m, 4H), 6.94-6.91(m, 3H), 5.70(s, 2H), 5.15(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.66(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.39-4.35(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.88-3.80(m, 3H), 2.33-2.19(m, 2H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(吖咀-1-基甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0460】 於*外消旋*-吖咀-1-基((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**3**, 1.50 g, 2.79 mmol)之四氫呋喃(20 mL)混合物中於 0°C 逐滴加入硼烷甲基硫醚錯合物(10 M, 2.8 mL)歷時 15 min 並將混合物於 60°C 攪拌 4 h。藉由TLC可偵測到所欲的產物且無起始物。將混合物冷卻至0°C，以乙酸(6 mL)逐滴進行驟冷並於 25 °C 攪拌 0.5 h 及於 60°C 攪拌 1 h。將生成的溶液於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物溶於水(40 mL)，以甲基第三丁基醚萃取(40 mLx2)。將水層以碳酸氫鈉(固體)調整 pH=8，以乙酸乙酯萃取(40 mLx3)。將組合的萃取液以水(40 mLx2)、鹽水(40 mL)清洗，真空蒸發，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(吖咀-1-基甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.30 g, 88%；MS(ESI+) *m/z* 525.1 $[M+1]^+$.^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.21(d, *J* =8.8 Hz, 2H), 7.12-7.08(m, 4H), 7.03-6.96(m, 3H), 5.60(s, 1H), 4.46(d, *J* =3.6 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.77-3.72(m, 1H), 3.11-3.05(m, 4H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.67-2.51(m, 2H), 1.93-1.88(m, 2H)。

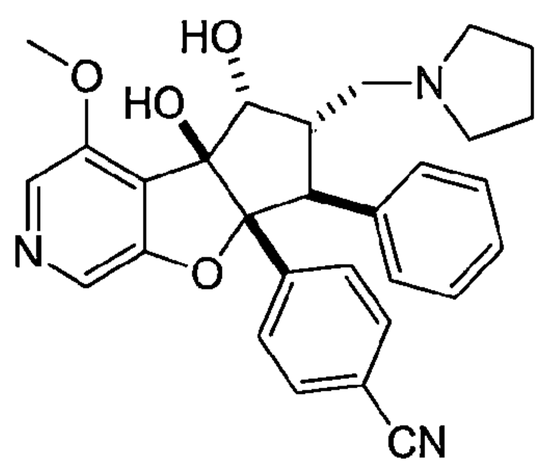
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(吖咀-1-基甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號71F)

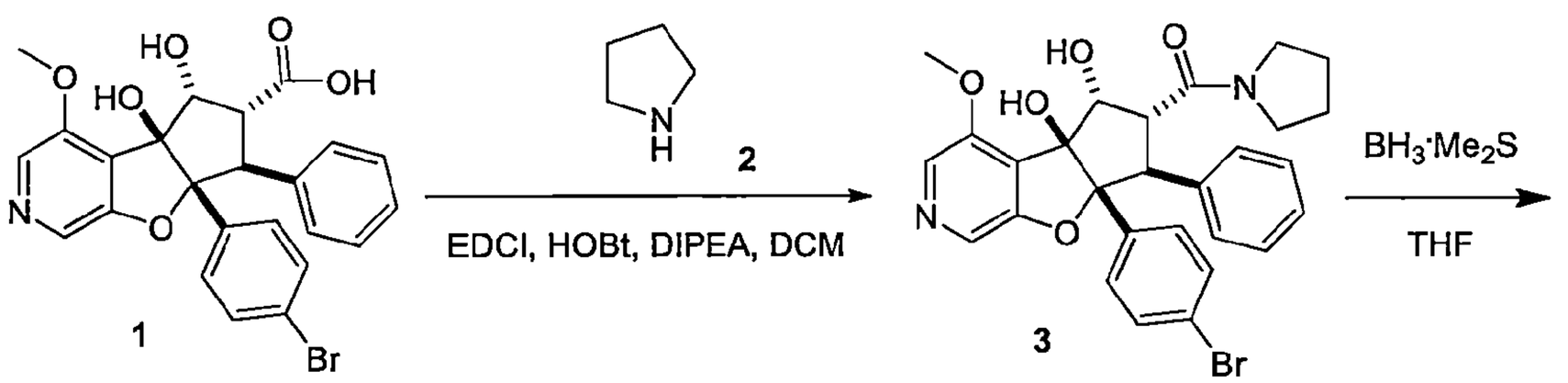
【0461】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(吖咀-1-基甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 300 mg, 573 umol), 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(64 mg, 114 umol)、鋅(38 mg, 573 umol), 氰化鋅(673 mg, 5.73 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(105 mg, 115 umol)之二甲基亞碸(3 mL)於氮氣微波下(100°C, 140 W)攪拌 2.5 h。由 LCMS 可偵測到所欲產物。將混合物直接以管柱層析純化(甲醇/二氯甲烷從 0%至 10%)，得到粗產物 (100 mg 為棕色油狀物)。將粗產物以製備式-HPLC 純化(管柱：Phenomenex Gemini C18 250*21.2mm*5um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v)- 乙腈]；B%：32%-62%, 12 min)並凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(吖咀-1-基甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號

71F)。產率：10 mg, 4%；MS(ESI+) *m/z* 470.2 $[M+1]^+$；HPLC：100%；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.11-7.07(m, 2H), 7.03-6.99(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.66(brs, 1H), 4.48(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.14-3.08(m, 4H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.38-2.36(m, 1H)，1.92(t, *J*=6.8 Hz, 2H)。

實例 72

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 72F)**





合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(3)

【0462】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.00 g, 4.01 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.54 g, 8.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.08 g, 8.02 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(2.07 g, 16.04 mmol)。於 25 °C 攪拌 1 h 後，加入吡咯啶(570 mg, 8.02 mmol)並將反應於 25°C 攪拌 14 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)顯示 R1 消耗。將反應懸浮液以水(80 mL)和二氯甲烷(80 mL)稀釋。過濾收集不溶性物，產物為白色固體。將懸浮液以二氯甲烷(30 mLx3)萃取並將組合的有機層濃縮，得到殘餘物。將殘餘物以管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=20/1)，得到產物*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：2.2 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 551.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0463】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(**3**, 2.20 g, 3.99 mmol)之四氫呋喃(40 mL)懸浮液中於25 °C 逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 1.99 mL)。10 min 後，將懸浮液於 65 °C 加熱 3 h。LCMS 顯示反應完全。將反應藉由於 25 °C 逐滴加入乙酸(20 mL)進行驟冷並將生成的溶液於 65 °C 攪拌 1 h。將溶液於減壓下濃縮並將殘餘物以水稀釋(20 mL)。以甲基第三丁基醚(20 mLx2)萃取和將生成的水層以飽和的碳酸氫鈉水溶液中和置 pH=9。將水層以二氯甲烷(20 mLx3)萃取。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮，得到所欲產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.2 g, 51.8%；MS(ESI) *m/z* 537.1 $[M+1]^+$.

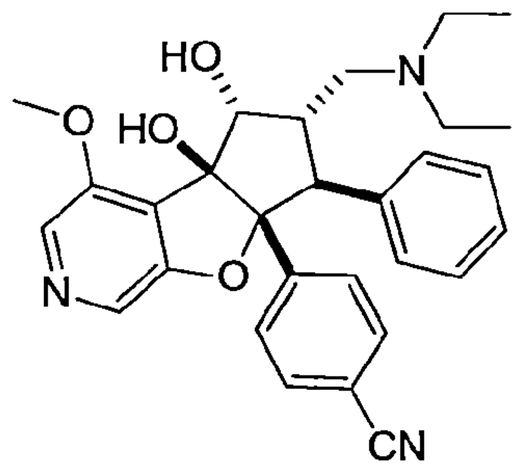
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化

合物編號 72F)

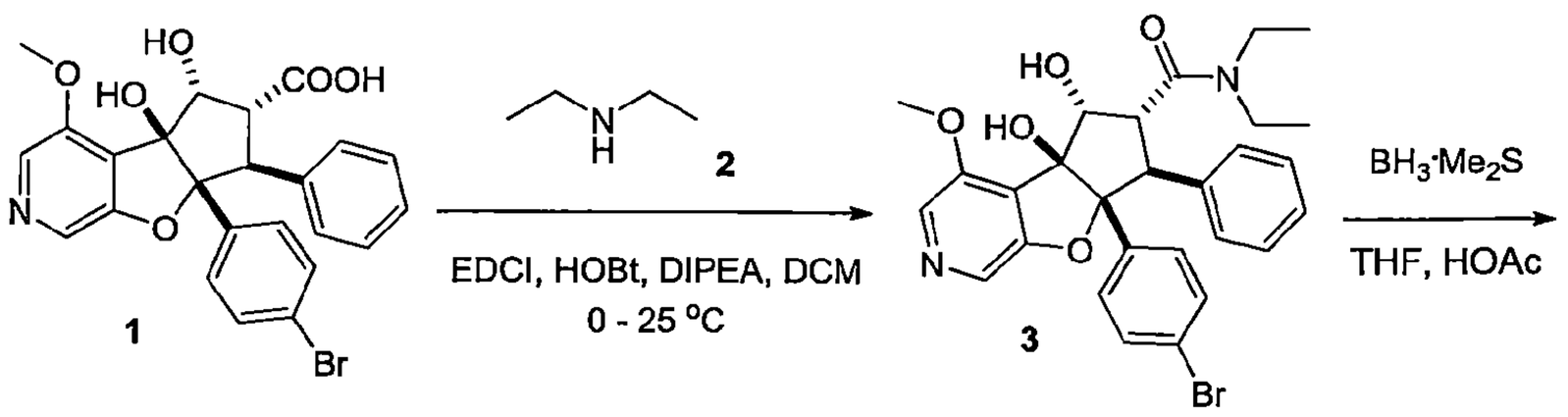
【0464】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 500 mg, 930 umol)、1,1'雙(二苯基膦)二茂鐵(52 mg, 93 umol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(85 mg, 93 umol)、鋅粉(61 mg, 930 umol)、氰化鋅(546 mg, 4.65 mmol)之二甲基亞碸(2 mL)溶液於氮氣下以 140°C 微波(150 psi, 40 W)攪拌 2 h。將混合物過濾並將濾液以管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=100：1 至 10：1)，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡咯啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 72F)為粉紅色固體。產率：199 mg, 44%；MS(ESI) *m/z* 484.2 $[M+1]^+$；HPLC：95.065%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52(brs, 1H), 8.10(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.53(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.15-7.03(m, 5H), 5.92(s, 1H), 5.36(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.72(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.82(d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.70-3.59(m, 1H), 3.54-3.42(m, 1H), 3.17-3.04(m, 2H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.10-1.88(m, 4H)。

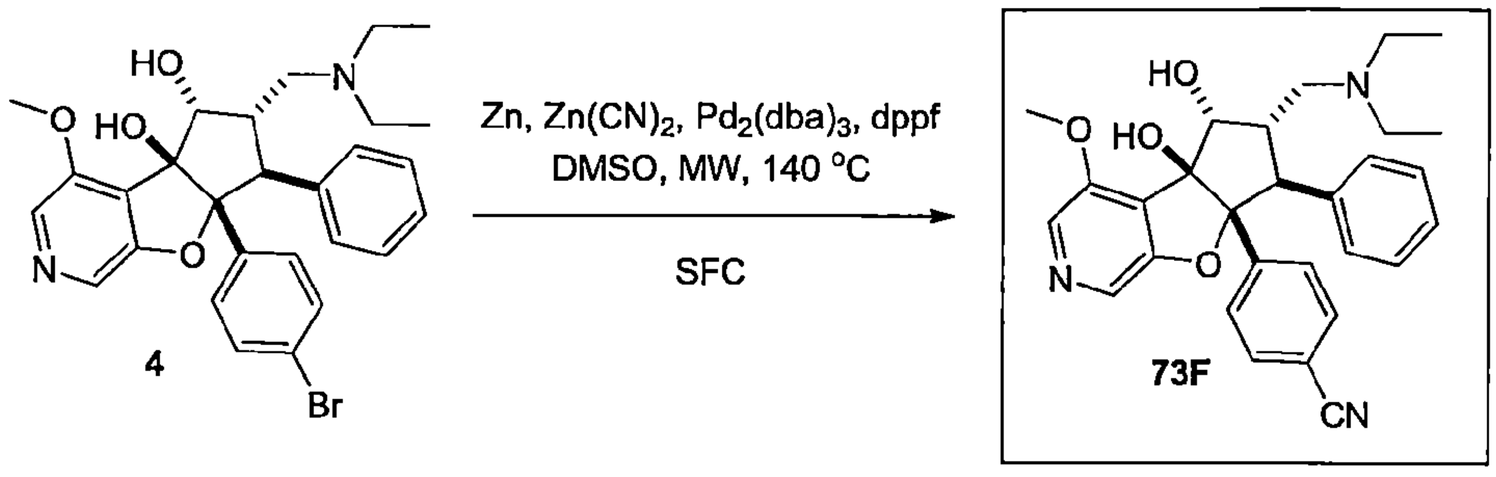
實例 73

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 73F)



110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N,N-二乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0465】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫(1.15 g, 6.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(813 mg, 6.02 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.33 g, 18.06 mmol, 3.15 mL)並將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。然後加入*N*-乙基乙胺(495 mg, 4.51 mmol, 鹽酸鹽)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物以水清洗(30 mL × 3)。將有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到粗產物。將粗產物以柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1)，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*,*N*-二乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為黃色固體。產率：1.00 g, 54.82%產率；MS(ESI) *m/z* 555.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((二乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0466】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*,*N*-二乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡

啶-6-甲醯胺(**3**, 1.00 g, 1.81 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)之溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(10 mol/L, 1.81 mL)並將混合物於25°C攪拌30 min。然後將混合物於60°C回流2 h。LCMS顯示無起始物。將反應混合物以乙酸(3 mL)於0°C進行驟冷並將混合物於60°C回流1 h。LCMS顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物濃縮並將殘餘物以石油：乙酸乙酯= 2：1(30 mL)清洗及過濾。將濾餅以水稀釋(30 mL)及以乙酸乙酯萃取(10 mL × 2)。將水層以飽和的碳酸氫鈉溶液調整pH=7 - 8及然後以乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：620 mg, 56.35%；MS(ESI) *m/z* 539.1 $[M+1]^+$.

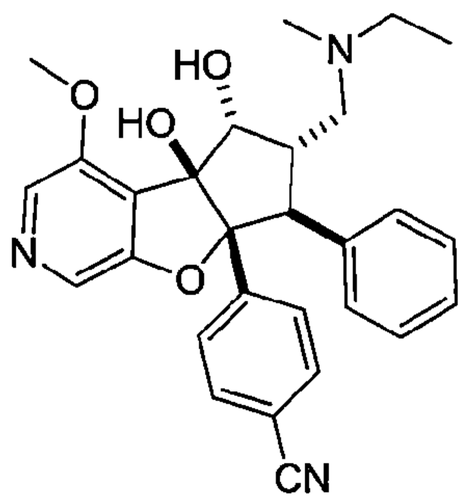
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號73F)

【0467】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二乙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 30 mg, 55.6 umol)、鋅粉(4 mg, 55.6 umol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(5 mg, 5.56 umol)、雙(二苯基膦)二茂鐵(3 mg, 5.56 umol)和氰化鋅(65 mg, 556 umol)之二甲基亞碸(1 mL)混合物於130°C氮氣下微波(150 Psi, 40 W) 1 h。將反應混合物直接以矽膠層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1至10：1)，得到產物，將其以對掌製備式HPLC分離(AD - 3S_5_40_3.0 mL 管柱：Chiralpak AD - 3 100 × 4.6mm I.D, 3um 移動相：40%乙醇(0.05%DEA)於CO_2中流速：3.0 mL/min AD - 3S_4_5_40_3 mL；管柱：Chiralpak AD - 3 100 × 4.6 mm I.D, 3 um 移動相：異丙醇(0.05%DEA)於CO_2中從5%至40%流速：3 mL/min 波長：220 nm) 得到二種鏡像異構物。將二種鏡像異構物進一步以製備式-HPLC純化(管柱：Phenomenex Gemini C_{18} 250 × 21.2 mm × 5 um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v) - 乙腈]；B%：41%- 71%, 12 min)，得到二種純產物4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二乙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編

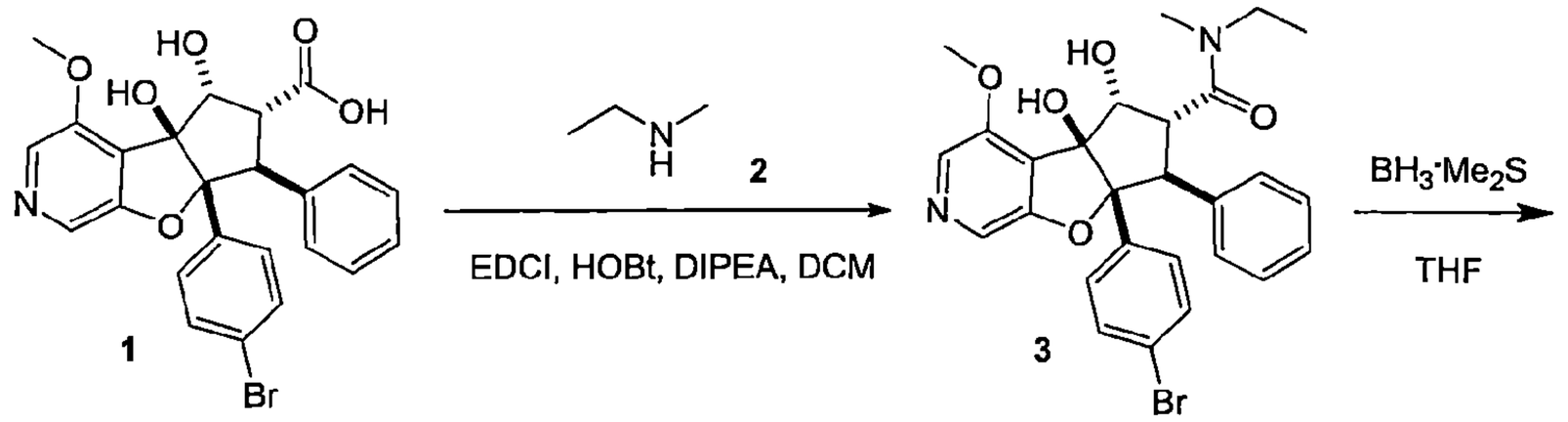
號 73F)；波峰 1(化合物編號 73, 1.1 mg), 產率：4.07%；$[\alpha]_D$ -13.228°(c 0.08, $CHCl_3$), R_t=0.562 min, ee =100% ;MS(ESI) *m/z* 486.2 $[M+1]^+$;HPLC :99.90%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.05(m, 2H), 7.02 - 6.99(m, 3H), 5.71(s, 1H), 5.20(s, 1H), 4.50(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.20 -3.16(m, 1H), 2.62 - 2.52(m, 3H), 2.49 - 2.44(m, 2H), 2.30 - 2.25(m, 1H), 0.94(t, *J*=7.2 Hz, 6H) ;波峰 2(化合物編號 73, 2.2 mg), 產率 :8.15% ;$[\alpha]_D$ +10.096°(c 0.08, $CHCl_3$), +3.039°(c 0.08, 甲醇), R_t=1.317 min, ee=99.72%；MS(ESI) *m/z* 486.2 $[M+1]^+$；HPLC：100%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.05(m, 2H), 7.02 - 6.99(m, 3H), 5.73(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.50(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.25(m, 1H), 2.62 - 2.58(m, 3H), 2.49 - 2.44(m, 2H), 2.30 - 2.25(m, 1H), 0.94(t, *J*=7.2 Hz, 6H)。

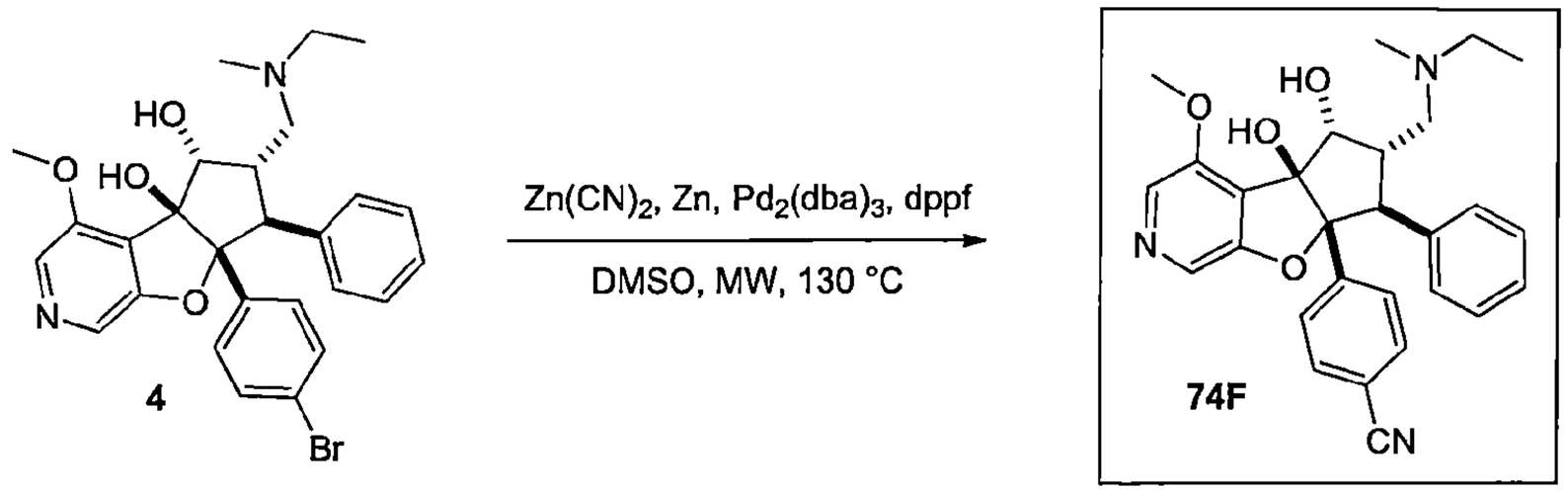
實例74

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 74F)**



110 年 1 月 8 日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0468】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 3.00 g, 6.02 mmol)之二氯甲烷(45 mL)混合物中基加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.31 g, 12.04 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.63 g, 12.04 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.33 g, 18.06 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 10 min，然後加入 *N*-甲基乙胺(427 mg, 7.22 mmol)並將混合物於 20°C 攪拌 12 h。將混合物以二氯甲烷稀釋(20 mL)及以水清洗(20 mL × 2)。將有機層乾燥並於減壓下濃縮，得到殘餘物，將其以矽膠層析純化(二氯甲烷：甲醇=50：1 至 10：1)，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為淡黃色固體。產率：2.70 g, 83.15%；MS(ESI) *m/z* 539.0 $[M+1]^+$.

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.22-7.20(m, 2H), 7.08-7.05(m, 4H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.89-6.57(m, 2H), 5.69(s, 1H), 5.11-5.08(m, 1H), 4.75-4.71(m, 1H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.16-4.11(m, 1H),

3.88(s, 3H), 3.70-3.56(m, 1H), 3.26-3.23(m, 4H), 1.30(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 0.95(t, *J*=7.2 Hz, 2H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0469】 *於外消旋-*(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-乙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 2.70 g, 5.01 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液中於0°C於氮氣壓下加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 5.0 mL)。將混合物於0°C攪拌30 min，然後於65 °C回流2 h。TLC(二氯甲烷：甲醇=10：1)顯示起始物完全消耗。將反應混合物冷卻至0°C並以乙酸(10 mL)進行驟冷。然後將混合物於25°C攪拌10 min及於60°C加熱1 h。於減壓下移除溶劑，將殘餘物以水(80 mL)稀釋。以甲基第三丁基醚(40 mLx2)清洗。將水層以飽和的碳酸氫鈉溶液調整pH至8，以乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)。將組合的萃取液以鹽水(40 mL)清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到*外消旋-*(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.20 g, 61%；MS(ESI) *m/z*：527.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.22 - 7.20(m, 2H), 7.13 - 7.06(m, 4H), 7.00-6.98(m, 3H), 5.63(s, 1H), 4.49(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.75(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.14-3.11(m, 1H), 2.50-2.49(m, 1H), 2.49-2.47(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 0.95(t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

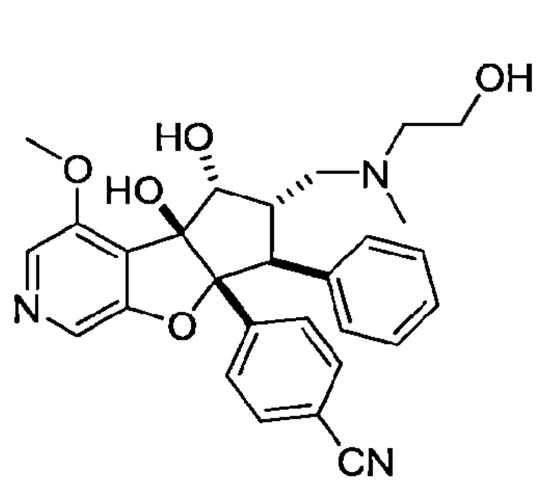
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號74F)

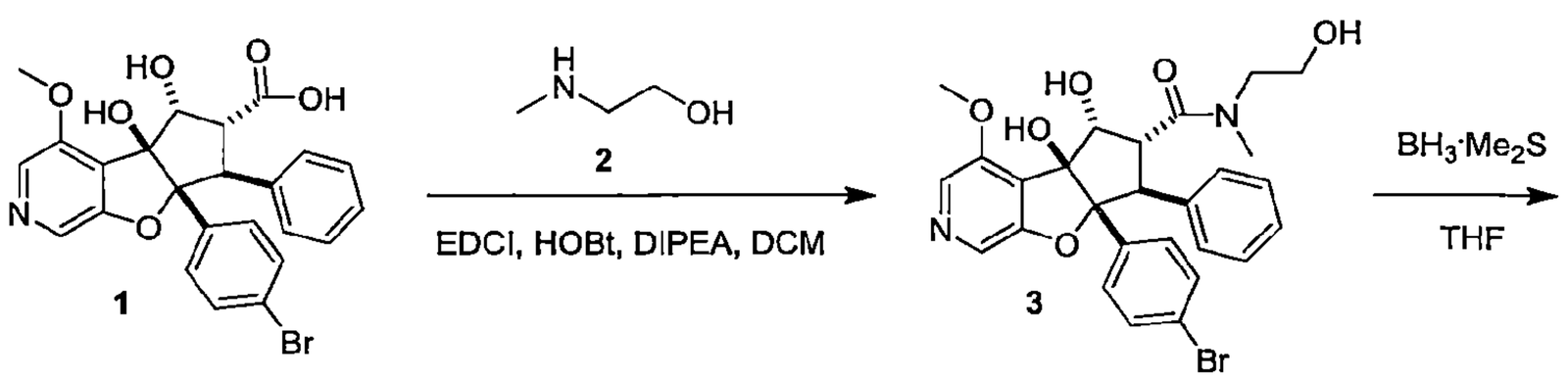
【0470】 將*外消旋-*(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 500 mg, 951.6 umol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(87 mg, 95.16 umol), 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(53 mg, 95.16 umol)、鋅(62 mg, 951.6 umol)、氰化鋅(447 mg, 3.81 mmol)之二甲基亞碸(5 mL)混合物置入微波試管中於

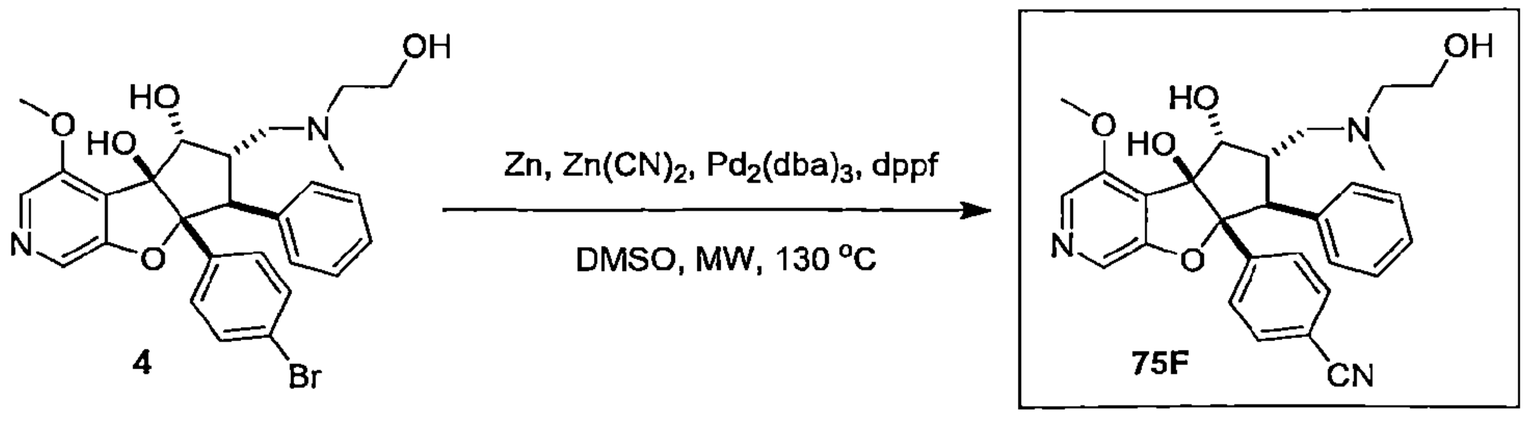
25°C 氮氣下處理。添加後，將試管密封於 130°C 微波(40 W, 20 bar)下加熱 2 h。將反應混合物 以矽膠管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1 至 10：1)，得到粗產物，將其藉由從甲醇(5 mL)濕磨純化，得到純產物*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((乙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 74F)為白色固體。產率：138 mg, 30.5%；MS(ESI) *m/z* 472.2 $[M+1]^+$；HPLC：99.23%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.02-7.00(m, 3H), 5.73(s, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.50(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.60-2.57(m, 1H), 2.49-2.47(m, 1H), 2.31-2.30(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.12-2.11(m, 1H), 0.97(t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例 75

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 75F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0471】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.00 g, 4.01 mmol)之二氯甲烷(20 mL)懸浮液中於 0°C 加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.54 g, 8.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.08 g, 8.02 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.07 g, 16.04 mmol)。於 25 °C 攪拌 1 h 後，加入 2-(甲基胺基)乙醇(602 mg, 8.02 mmol)並將反應於 25°C 攪拌 14 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)顯示起始物消耗。將反應懸浮液以水(80 mL)稀釋並以二氯甲烷萃取(40 mLx3)。將組合的有機層濃縮，得到殘餘物。將殘餘物組合以管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10/1)，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)*為白色固體*。產率：1.5 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 555.0 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0472】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 2.00 g, 3.60 mmol)之四氫呋喃(40 mL)懸浮液中於 25°C 逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 1.80 mL)。10 min 後，將懸浮液於 65°C 加熱 2 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)顯示反應完全。將反應藉由逐滴加入乙酸(20 mL)於 25°C 進行驟冷及然後將溶液於 65°C 攪拌 1 hr。將溶液於減壓下濃縮並將殘餘物以二氯甲烷稀釋(40 mL)及然後以飽和的碳酸氫鈉水溶液中和至 pH=9。將有機層分離出並以二氯甲烷(20 mL)萃取水層。將組合的有機層於硫酸鈉上乾燥，於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧

基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.8 g，粗化合物；MS(ESI) *m/z* 541.1 $[M+1]^+$.

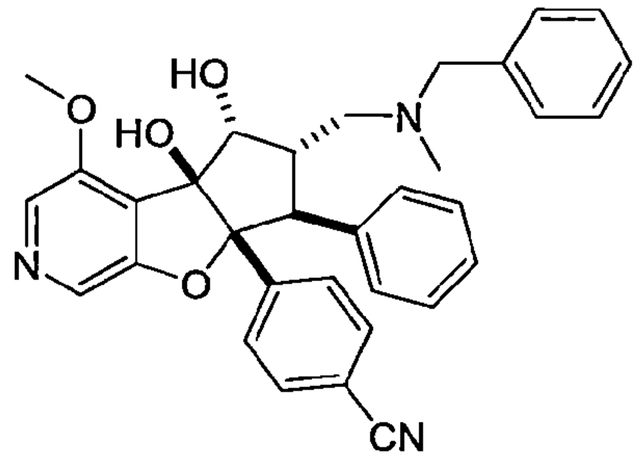
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 75F)

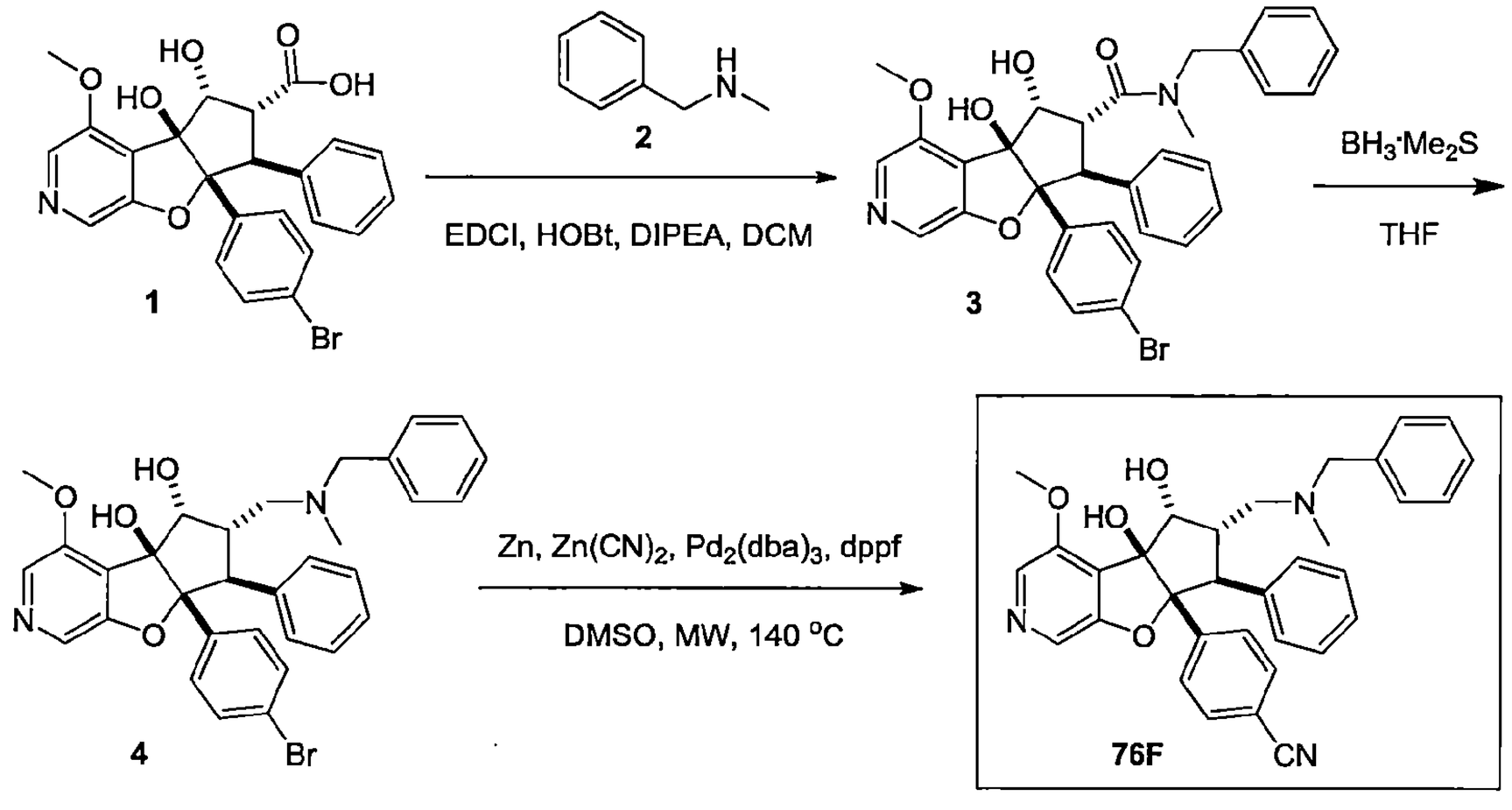
【0473】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 450 mg, 831 umol)、氰化鋅(390 mg, 3.32 mmol)、鋅(54 mg, 831 umol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(76 mg, 83 umol)和1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(46 mg, 83 umol)之二甲基亞碸(5 mL)混合物於氮氣下以130°C 微波照射 1.5 hr。平行進行 2 批反應並一起做後續處理。LCMS 顯示反應完全及所欲產物為主要波峰。將反應混合物倒入管柱的矽膠中並以二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇=10/1(0.1%氨)溶離，得到將粗產物，將其進一步以製備式-HPLC 純化(管柱：Phenomenex Gemini 150*25mm*10um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v)-乙腈]；B%：33%-63%,10min)，得到純產物*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 75F)為白色固體。產率：205 mg, 25%；MS(ESI) *m/z* 541.1 $[M+1]^+$；HPLC：99.08%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.09-6.99(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.06(brs, 1H), 4.54(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.49(s, 1H), 3.88(s,3H), 3.80(s, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.48-3.44(m, 2H), 3.27-3.19(m, 1H), 2.60-2.53(m, 2H), 2.31-2.27(m, 4H), 2.14(dd, *J*=12.4, 3.2 Hz, 1H)。

實例 76

***外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 76F)**

110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0474】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸 (**1**, 2.5 g, 5.02 mmol)之二氯甲烷(25 mL)溶液中於 0°C 加入碳化二亞胺鹽酸鹽(1.92 g, 10.04 mmol)、羥基苯并三唑(1.36 g, 10.04 mmol)和二異丙基乙基胺(2.60 g, 20.08 mmol)並將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。然後加入 1-苯基乙胺(607.9 mg, 5.02 mmol)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。LCMS 顯示偵測到所欲的產物。將反應混合物以二氯甲烷稀釋(30 mL)和以水清洗(100 mL × 3)。將有機相以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到產物*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：2.76 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 601.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0475】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺 (**3**, 2.70 g, 4.49 mmol)之四氫呋喃(40 mL)溶液中於25°C逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 3.59 mL)。10 min後，將懸浮液於65°C加熱1 h。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)顯示反應完全。將反應藉由逐滴加入乙酸(20 mL)於25°C進行驟冷及然後將溶液於65°C攪拌1 hr。將溶液於減壓下濃縮並將殘餘物以水稀釋(60 mL)。將懸浮液以固體碳酸氫鈉鹼化至pH=10。將混合物以二氯甲烷(60 mLx2)萃取。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮得，到將粗產物*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：2.30 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 587.2 $[M+1]^+$.

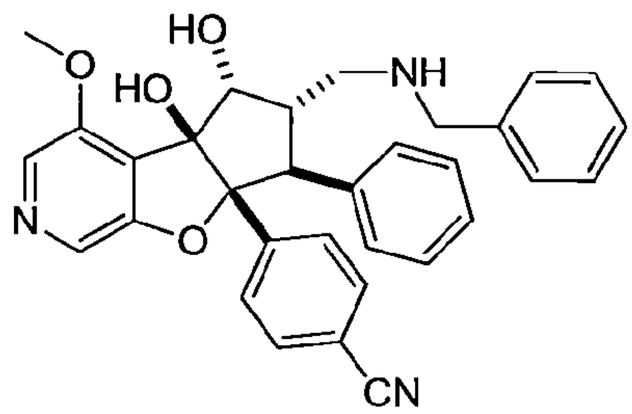
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號76F)

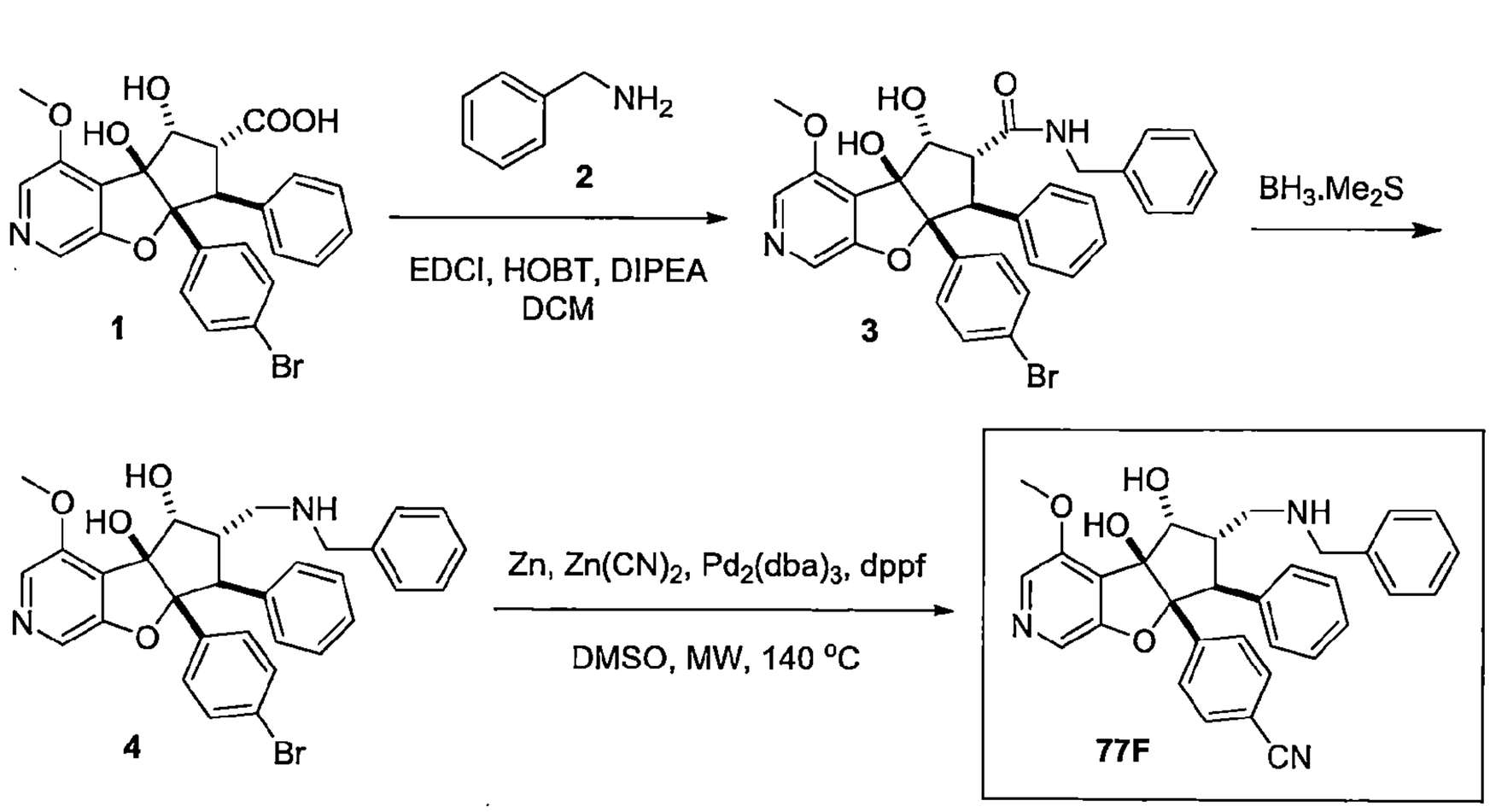
【0476】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 1.0 g, 1.70 mmol)、氰化鋅(800 mg, 6.81 mmol)、鋅(111 mg, 1.70 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(156 mg, 0.17 mmol)和1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(94 mg, 0.17 mmol)之二甲基亞碸(10 mL)混合物於140°C氮氣下微波照射1.5 h(140°C, 1.5 h, 20 bar)。平行進行2批反應並一起進行後續處理。LCMS 顯示所欲產物為主要波峰。將反應混合物倒入管柱之矽膠中並以二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇= 0/1(0.5%氨)溶離，得到粗產物，將其再次以製備式-HPLC純化(管柱：Phenomenex Gemini 150*25mm*10um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v)-乙腈]；B%：45%-70%,26MIN；83%min)，得到純產物*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲

氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 76F)為白色固體。產率：270 mg, 15%；MS(ESI) *m/z* 534.2 $[M+1]^+$；HPLC：99.79%；. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.32(m, 7H), 7.07-6.95(m, 5H), 5.76(s, 1H), 5.12(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.61(s, 1H), 3.91(s,3H), 3.79(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.64(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.42(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.27-3.23(m, 1H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.22-2.19(m, 4H)。

實例 77

***外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 77F)**





*合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**)*

【0477】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.50 g, 5.02 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.92 g, 10.03 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.36 g, 10.03 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(1.95 g, 15.05 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 0.5 h。然後加入苯基甲胺(645.47 mg, 6.02 mmol)。將混合物於 20°C 攪拌 11.5 h。將混合物以水(50 mL)稀釋及以二氯甲烷萃取(50 mLx3)。將組合的有機層 以鹽水清洗(50 mL)，以無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物以管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1 至 10：1)，得到*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：2.10 g, 71.21%；MS(ESI) *m/z* 587.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.27-7.18(m, 5H), 7.15-6.98(m, 9H), 5.72(s, 1H), 5.17(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.63(t, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.41(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 4.32(dd, *J*=15.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.20(dd, *J*=15.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.99(dd, *J*=14.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.88(s, 3H)。

合成 外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

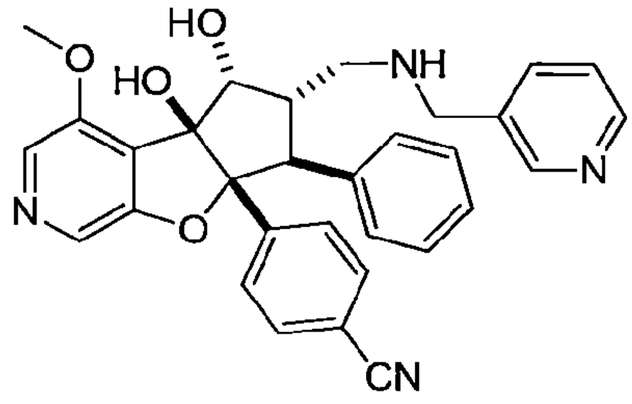
【0478】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-苯甲基-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 2.10 g, 3.57 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 3.57 mL)。將混合物於 0°C 攪拌 0.5 h。然後將混合物升溫至 70°C 並於 70°C 攪拌 1 h。將混合物以乙酸(9 mL)進行驟冷及然後於 70°C 攪拌 1 h。將混合物濃縮。加入水(20 mL)。將混合物以甲基第三丁基醚(30 mLx3)清洗。將水層以飽和的碳酸氫鈉調整至 pH=8，以乙酸乙酯萃取(50 mLx3)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥並濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.00 g, 48.78%；MS(ESI) *m/z* 573.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 77F)

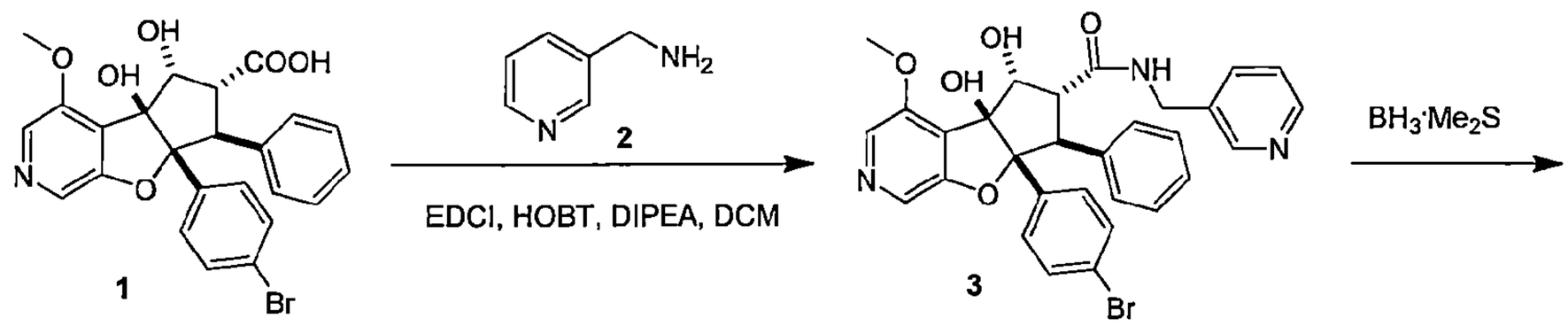
【0479】 將*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((苯甲基胺基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4, 500 mg, 872 umol)、1,1'雙(二苯基膦)二茂鐵(48 mg, 87 umol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(80 mg, 87 umol)、鋅粉(57 mg, 872 umol)、氰化鋅(512 mg, 4.36 mmol)之二甲基亞碸(6 mL)溶液於氮氣 130°C 微波下(150 psi, 40 W)攪拌 2 h。將混合物過濾並以管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=100：1 至 10：1)，得到產物，將其進一步以製備式-HPLC 純化(管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um；移動相：[水(0.05%氨水 v/v) - 乙腈]；B%：40%-65%,26MIN；73%min)，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((苯甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 77F)為灰色固體。產率：205 mg, 45.25%；MS(ESI) *m/z* 520.5 $[M+1]^+$；HPLC：99.69%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31-7.25(m, 4H), 7.23-7.17(m, 1H), 7.07-6.92(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.41(brs, 1H), 4.59(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.68(s, 2H)，3.22-3.12(m, 1H), 2.71-2.63(m, 1H)。

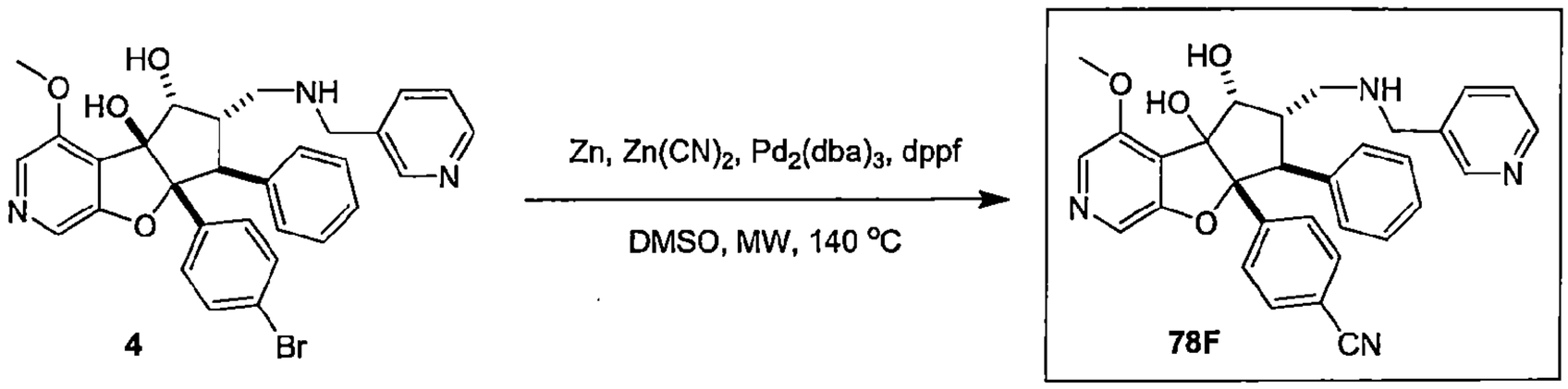
實例 78

***外消旋*-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 78F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0480】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**1**, 5.00 g, 10.03 mmol)之二氯甲烷(50 mL)懸浮液中於 0°C 加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(3.85 g, 20.06 mmol)、羥基苯并三唑(2.71 g, 20.06 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(5.19 g, 40.12 mmol)。將混合物於 30°C 攪拌 30 min，然後於 30°C 加入 3-吡啶甲胺(1.08 g, 10.03 mmol)並將混合物於 30°C 攪拌 16 h。將反應倒入水(50 mL)中並過濾。將濾餅以二氯甲烷(20 mLx3)清洗，得到粗產物。將粗產物以二氯甲烷：甲醇= 10：1(30 mL)混合溶液濕磨，得到*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：4.50g, 73 %；MS(ESI) *m/z* 588.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.40(d, *J*=2.8 Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.25-7.22(m, 3H), 7.08-6.97(m, 7H), 5.71(s, 1H), 5.21(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.64(t, *J*=4.4 Hz 1H), 4.41(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 4.31-4.25(m, 2H), 3.98-3.96(m, 1H), 3.88(s, 3H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二

醇(4)

【0481】 *於外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 4.50 g, 7.65 mmol)之四氫呋喃溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 3.64 mL)。將溶液於 60°C 攪拌 1 h，然後以乙酸(3 mL)於 0°C 進行驟冷及然後於 60°C 加熱 1 hr。將反應混合物真空濃縮並以水(100 mL)稀釋及以乙酸乙酯(50 mLx2)清洗。將水層以飽和的碳酸氫鈉於 0°C 調整 pH= 7-8 及然後以乙酸乙酯萃取(200 mLx3)。將組合的有機層以無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：4.50g, 99 %；MS(ESI) *m/z* 576.0 $[M+1]^+$.

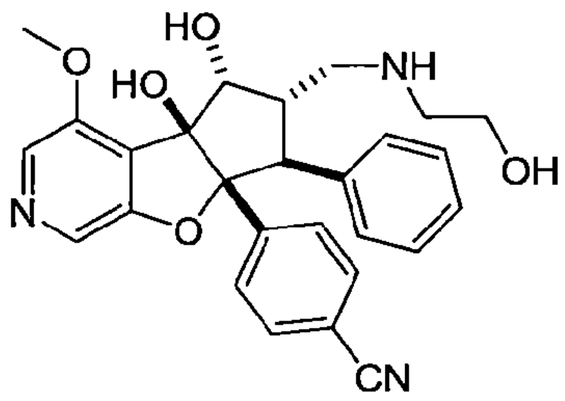
合成 外消旋-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 78F)

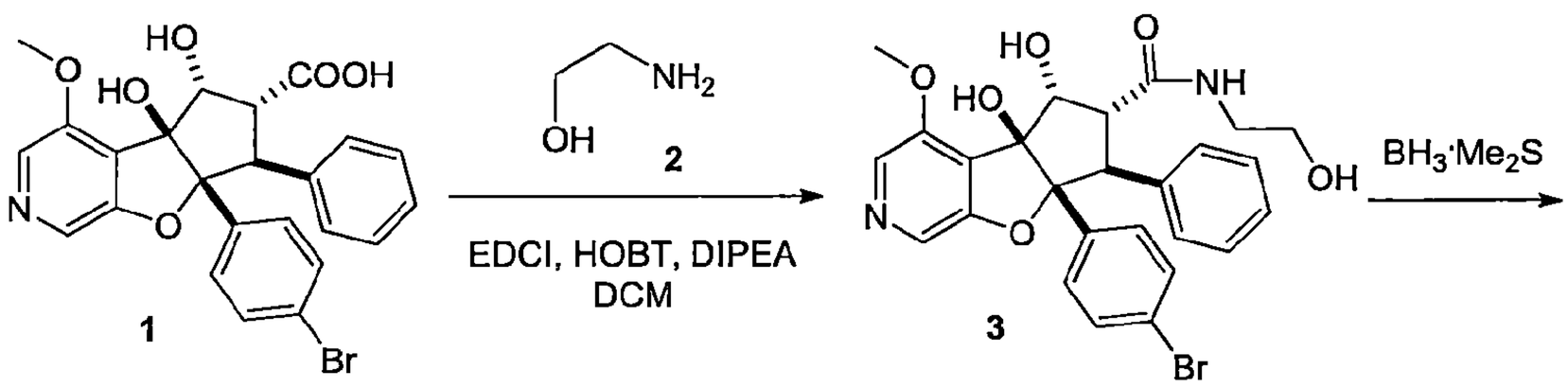
【0482】 *於 外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 1.30 g, 2.26 mmol)之二甲基亞碸(10 mL)溶液中於 N_2 下加入氰化鋅(1.06 g, 9.04 mmol)、鋅(296 mg, 4.52 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(251 mg, 452.0 umol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(414 mg, 452.0 umol)。將試管密封於 130°C 微波下(40 w, 20 bar)加熱 3 h。將反應溶液過濾。將濾液以管柱純化(二氯甲烷：甲醇=50：1)，得到粗產物。將粗產物進一步以製備式-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 78F)為白色固體。產率：287 mg, 24.3 %；MS(ESI) *m/z* 521.2 $[M+1]^+$；HPLC：97.52%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49(s, 1H), 8.41(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.05-6.94(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.34(brs, 1H), 4.59(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.78(d,

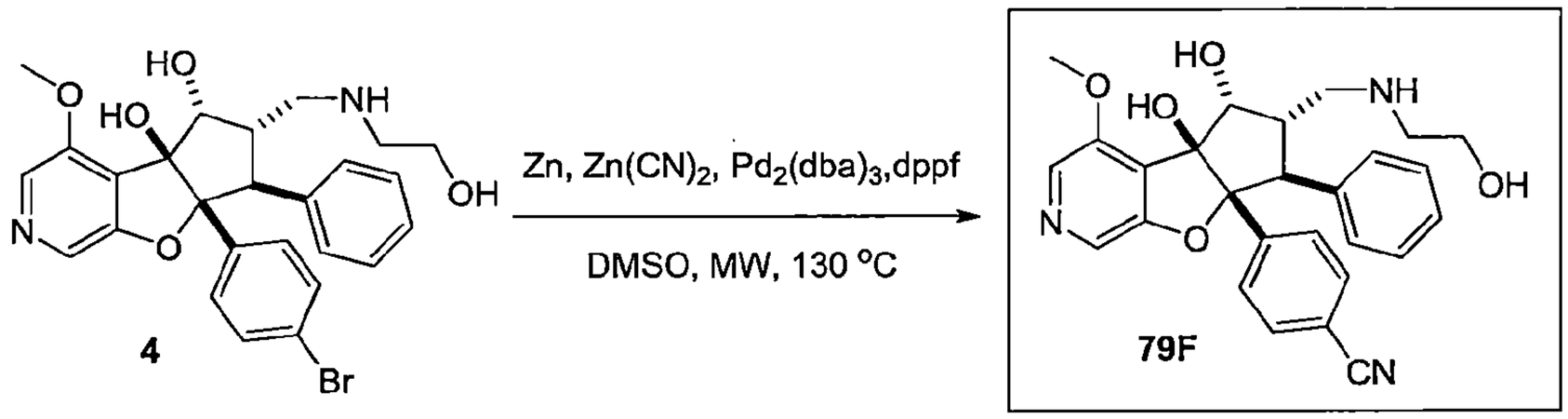
J=14.4 Hz, 1H), 3.71-3.68(m, 2H), 3.19-3.15(m, 1H), 2.69-2.63(m, 1H), 2.46-2.43(m, 1H)。

實例 79

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 79F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0483】 *於外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.43 g, 4.88 mmol)之二氯甲烷(30 mL)懸浮液中於 0°C 氮氣下加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.87 g, 9.75 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.32 g, 9.75 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(3.15 g, 24.38 mmol)。10 min 後，加入 2-胺基乙醇(358 mg, 5.86 mmol)並將混合物於 25°C 攪拌 12 h。將混合

物以二氯甲烷稀釋(20 mL)和以水清洗(20 mLx2)。將有機層乾燥並於減壓下濃縮，得到殘餘物，將其以矽膠層析純化(二氯甲烷：甲醇=50：1 至 10：1)，得到*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：1.40 g, 52.78%；MS(ESI) *m/z* 543.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.22(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98(m, 7H), 5.67(s, 1H), 5.05(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.66(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.57(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.34(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.33-3.20(m, 2H), 3.11-3.07(m, 2H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0484】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 1.40 g, 2.59 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中於 0°C 氮氣壓下加入硼烷二甲基硫醚錯合物(10 M, 2.6 mL)。將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘及然後於 65°C 回流 2 h。TLC(二氯甲烷：甲醇=10：1)顯示起始物完全消耗。將反應混合物冷卻至 0°C 並以乙酸(10 mL)進行驟冷。然後將混合物於 25°C 攪拌 10 分鐘及於 60°C 加熱 1 小時。於減壓下移除溶劑，將殘餘物以水(80 mL)稀釋，以甲基第三丁基醚(40 mLx2)萃取。將水層以飽和的碳酸氫鈉溶液調整 pH 至 8，及然後以乙酸乙酯萃取(50 mLx3)。將組合的萃取液以鹽水(40 mL)清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到*外消旋*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：794 mg, 56.96%；MS(ESI) *m/z*：529.1 $[M+1]^+$.

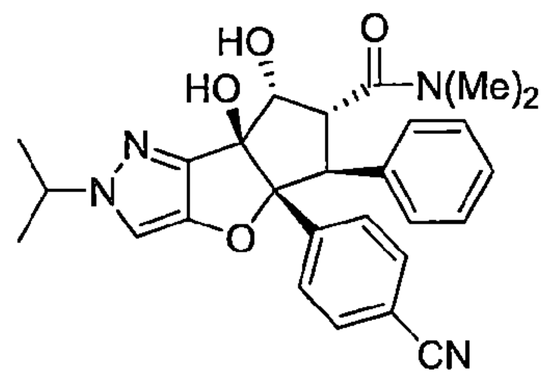
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 79F)

110 年 1 月 8 日修正

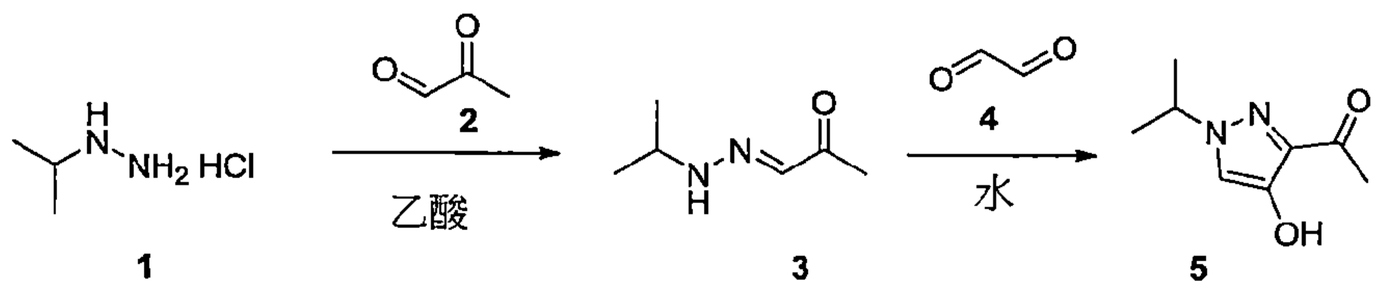
【0485】 將*外消旋*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 400 mg, 758.4 umol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(105 mg, 113.8 umol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(63 mg, 113.8 umol)、鋅(50 mg, 758.4 umol)、氰化鋅(356 mg, 192.6 mmol)混合物於 25°C 氮氣下置入微波試管的 DMSO(4 mL)中。添加後，將試管密封於 135 °C 微波下(40 W, 20 bar)加熱 2.5 h。將反應混合物以矽膠管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20：1 至 10：1)，得到粗產物，將其藉由以甲醇(5 mL)濕磨純化，得到純產物*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 79F)為白色固體。產率：76 mg, 20.97%；MS(ESI) *m/z* 474.2 $[M+1]^+$；HPLC：99.19%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.56(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04(m, 4H), 5.88(s, 1H), 5.20(s, 1H), 4.71(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.07-2.99(m, 3H), 2.74-2.67(m, 1H)。

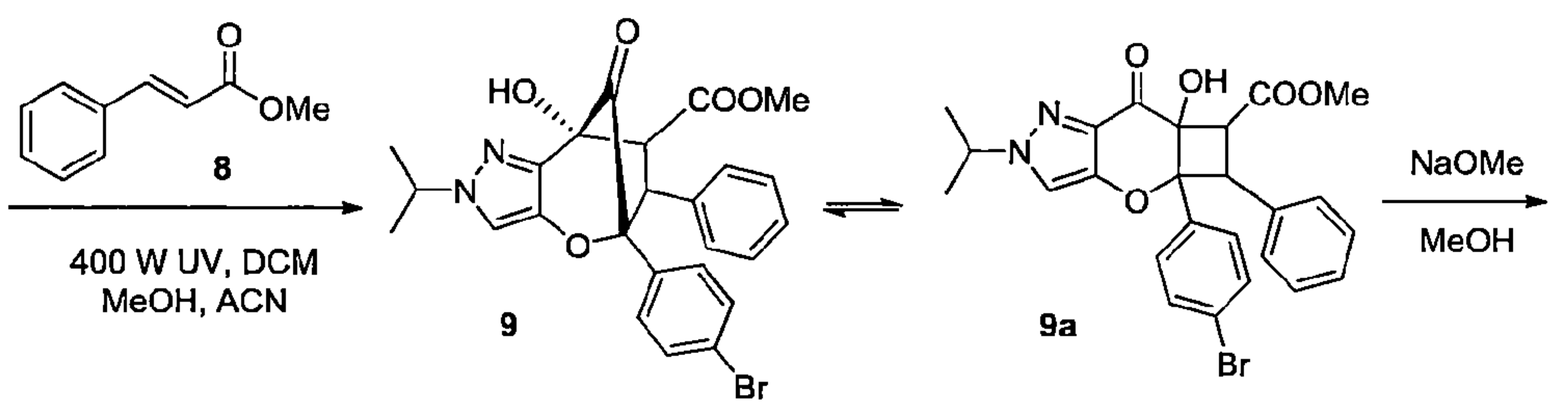
實例 80

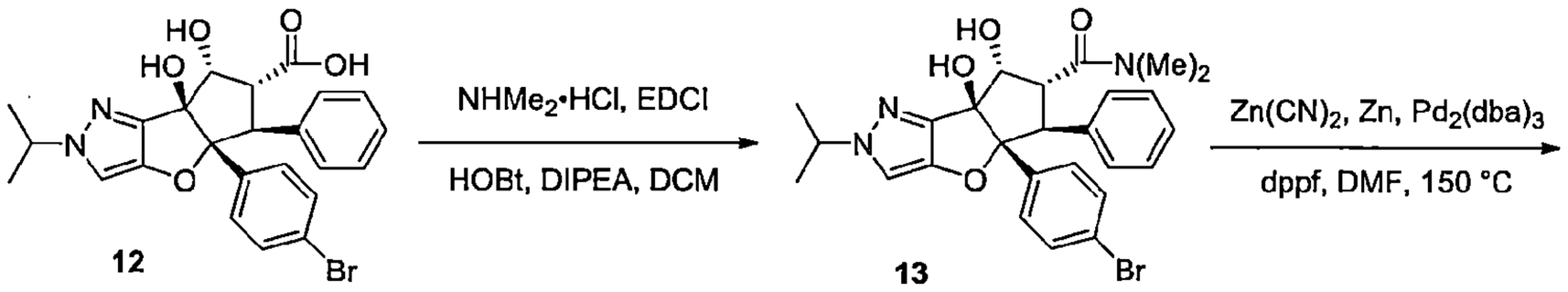
***外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 80F)**

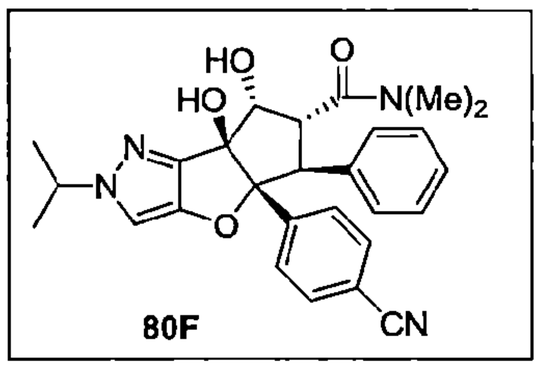


110 年 1 月 8 日修正









合成(E)-1-(2-異丙基亞肼基)丙-2-酮(3)

【0486】 於異丙基肼鹽酸鹽 (**1**, 19.5 g, 177 mmol)之乙酸(21.2 mL)溶液中於 0°C 加入 2-側氧丙醛(**2**, 10.2 g, 141 mmol)。將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將

有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到(*E*)-1-(2-異丙基亞肼基) 丙-2-酮(**3**)為橙色固體。產率：13.0 g, 57%；MS(ESI) *m/z* 離子化差。

合成 1-(4-羥基-1-異丙基-1*H*-吡唑-3-基) 乙-1-酮(***5***)

【0487】 於(*E*)-*1-(2-異丙基亞肼基)丙-2-酮*(**3**, 13.1 g, 102 mmol)之水溶液中於室溫加入草醛(**4**, 5.93 g, 102 mmol)。將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200網孔)管柱層析使用 5%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到1-(4-羥基-1-異丙基-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮(**5**)為淡黃色液體。產率：3.5 g, 20 %；MS(ESI) *m/z* 169 $[M+1]^+$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-異丙基-1H-吡唑-3-基) 丙-2-烯-1-酮(6)

【0488】 於 1-(4-羥基-1-異丙基-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮(**5**, 3.5 g, 20.8 mmol)之甲醇(17.5 mL)溶液中於室溫加入氫氧化鈉(2.5 g, 62.5 mmol)，接著加入 4-溴苯甲醛(3.8 g, 20.8 mmol)。將反應於 90°C 加熱 30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並將沉澱的固體過濾，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-異丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**)為黃色固體。產率：6.5 g, 93 %；MS(ESI) *m/z* 333 $[M-1]^-$.

合成 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-異丙基吡喃并[3,2-c]吡唑-7(2H)-酮(7)

【0489】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-異丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**6**, 5.0 g, 14.97 mmol)之乙醇(50 mL)和二氯甲烷(50 mL)溶液中於室溫加入 10%氫氧化鈉水溶液(41 mL, 104.3 mmol)，接著加入過氧化氫(11.8 mL, 104.3 mmol, 30%)。將反應物質攪拌 2 h(觀察到放熱)。完成後，將反應物質冷卻並以 6M 氯化氫中和至 pH~7 及蒸出二氯甲烷。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-異丙基吡喃并[3,2-*c*]吡唑-7(2*H*)-酮(*7*)為灰白色固體。產率：3.50 g, 67 %；MS(ESI) *m/z* 347.24$[M-1]^-$.

合成外消旋-甲基(6S,7S,8R)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-異丙基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2H-5,8-甲橋氧呼并[3,2-c]吡唑-7-羧酸酯(9&9a)

【0490】 將 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-異丙基吡喃并[3,2-*c*]吡唑-7(2*H*)-酮(*7*, 4.1 g, 11.78 mmol)和肉桂酸甲酯(**8**, 19.0 g, 117.8 mmol)之二氯甲烷(200

mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 12 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以 Combi-flash(40 g, RediSep 管柱)使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-異丙基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-*c*]吡唑-7-羧酸酯(**9&9a**)。產率：4.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-異丙基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(10)

【0491】 將粗*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-異丙基-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-*c*]吡唑-7-羧酸酯(**9a**, 4.0 g)懸浮於甲醇(100 mL)中並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 40 mL)處理及將混合物加熱至 80°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑，以氯化銨溶液稀釋混合物並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-異丙基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(**10**)。產率：4.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(11)

【0492】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(10.0 g, 47.05 mmol), *外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-異丙基-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(**10**, 4.0 g, 7.84 mmol)之乙腈(40 mL)溶液中加入乙酸(4.7 mL, 78.4 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(40 g, RediSep 管柱)使用 2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(**11**)為灰白色固體。產率：1.0 g, 25 %；MS(ESI) *m/z* 511.51[M-1]⁻.

110年1月8日修正

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡喃-6-羧酸(12)

【0493】 於*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸酯(**11**, 1.0 g, 2.0 mmol)之甲醇：水(3：1, 16 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.964 g, 40.16 mmol)並將反應於室溫攪拌2 h。完成後，將甲醇蒸出，將反應物質冷卻至0°C並以1 M氯化氫酸化至pH~ 6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸(**12**)為白色固體。產率：0.9 g, 93%；MS(ESI) *m/z* 497.23[M-1]$^-$.

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡喃-6-甲醯胺(13)

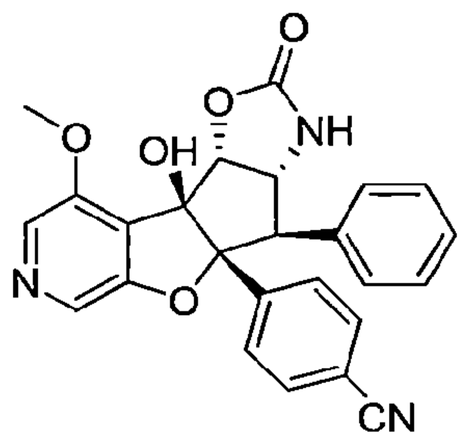
【0494】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸(**12**, 0.9 g, 1.807 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.0 g, 5.42 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.732 g, 9.03 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.9 mL, 10.85 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.734 g, 9.03 mmol)並將混合物於40°C攪拌16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋及以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(12 g, RediSep管柱)使用15%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-甲醯胺(**13**)為白色固體。產率：0.6 g, 63%；MS(ESI) *m/z* 526.36[M+1]$^+$.

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡喃-6-甲醯胺(化合物編號80F)

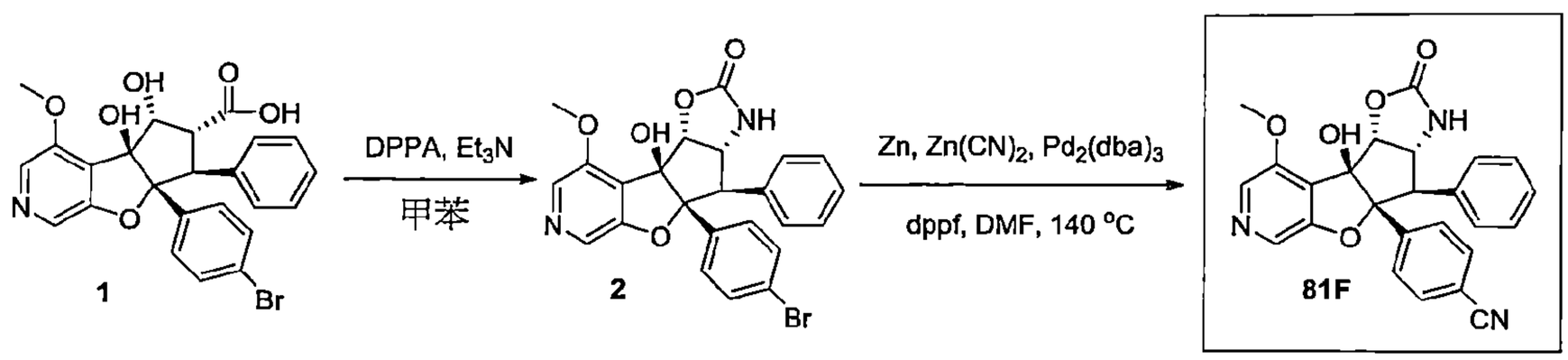
【0495】 於 *外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**13**, 0.4 g, 0.16 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.267 g, 2.28 mmol)和鋅(0.006 g , 0.09 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.009 g, 0.015 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.021 g, 0.022 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 150°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4.0 g, RediSep 管柱)使用 3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將化合物經由逆相 HPLC 再純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-異丙基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 80F)為白色固體。產率：0.100 g, 28%. MS(ESI) *m/z* 473.48$[M+1]^+$；UPLC：99.74%.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.33(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.02-6.94(m, 3H), 6.81(d, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.63(bs, 1H), 4.81(d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.43-4.39(m, 2H), 4.09(dd, *J*=7.3 Hz, 13.3 Hz 1H), 3.21(s, 3H), 2.73(s, 3H)、1.44-1.41(m, 6H)。

實例 81

4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-羥基-9-甲氧基-2-側氧-4-苯基-2,3,3a,4,9b,9c-六氫-4a*H*-噁唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4a-基)苯甲腈(化合物編號 81F)



110年1月8日修正



合成外消旋-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2H-喔唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-2-酮(2)

【0496】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.500 g, 1.00 mmol)之甲苯(10 mL)溶液中於氮氣下，將分子篩(0.125 g)、二苯基磷醯基疊氮化物(0.36 g, 1.30 mmol)和三乙胺(0.152 g, 1.50 mmol)加到反應混合物中並將反應於室溫攪拌 15 min 及然後加熱回流 2h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-喔唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(**2**)為白色固體。產率：0.450 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 493.23[M-1]$^-$.

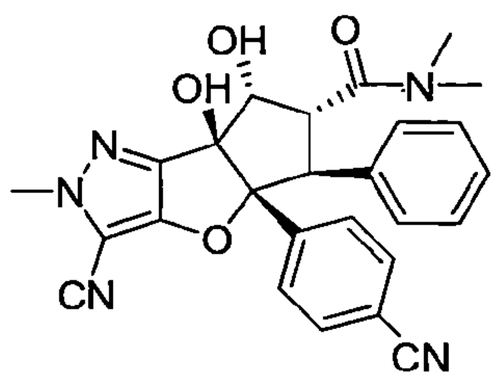
合成 4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-羥基-9-甲氧基-2-側氧-4-苯基-2,3,3a,4,9b,9c-六氫-4aH-喔唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4a-基)苯甲腈(化合物編號 81F)

【0497】 於*外消旋*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-喔唑并[4'',5'' : 4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(**2**, 0.45 g, 0.910 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.64 g, 5.46 mmol)和鋅粉(0.007 g , 0.109 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.010 g, 0.0182 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.025g, 0.0273 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 及將混合物於 140°C 加熱 2 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得

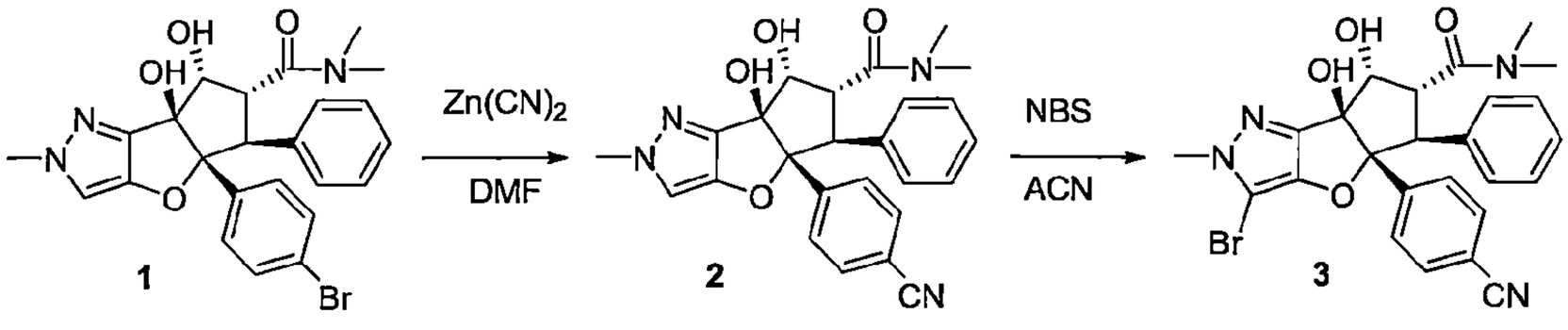
到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-4%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-羥基-9-甲氧基-2-側氧-4-苯基-2,3,3a,4,9b,9c-六氫-4a*H*-哼唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.165 g, 41%(外消旋) *m/z* 442.15 $[M+1]^+$。使用對掌製備式 HPLC [chiralpak IC(4.6x250 mm, 5μ)]，正己烷/乙醇=40/60(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 81F, 85 mg), $[\alpha]_D$ -54.7°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=4.510 min, ee ：99.28%, MS(ESI)；*m/z* 442.15 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR(400MHz ,DMSO-d_6) δ 8.31(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.63(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.31(d, *J*= 8.44 Hz, 2H) ,7.14-7.10(m, 3H) ,7.00-6.98(m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.43(d, *J*=8.28 Hz, 1H), 4.99(t, *J*=9.74 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.50(d, *J*=10.88 Hz, 1H)。波峰 2(72 mg), $[\alpha]_D$ +69.6°(c 0.398, $CHCl_3$), R_t=8.676 min, ee：99.68%；MS(ESI) *m/z* 442.15 $[M+1]^+$；^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.63(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.31(d, *J*= 8.44 Hz, 2H), 7.15-7.11(m, 3H), 7.00-6.98(m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.43(d, *J*=8.36 Hz, 1H), 4.99(t, *J*=9.74Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.50(d, *J*=10.84 Hz, 1H)。

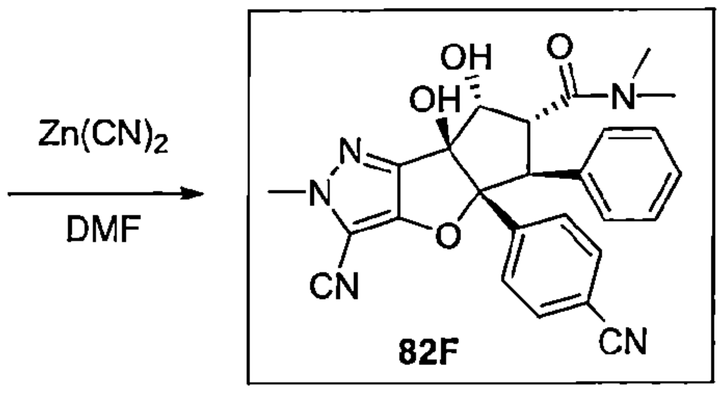
實例 82

***外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氰基-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 82F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(2)

【0498】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**1**, 0.30 g, 0.603 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.423 g, 0.362 mmol)和鋅粉(0.0047g, 0.0724 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0068 g, 0.0120 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.0165 g, 0.0181 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 8 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗 將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7R,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**2**)為白色固體。產率：0.180 g, 67%；MS(ESI) *m/z* 445.42[M+1]$^+$.

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-溴-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(3)

【0499】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺,(**2**, 0.170 g, 0.382 mmol)之乙腈(6 ml)溶液中加入 *N*- 溴琥珀醯亞胺(0.081g, 0.458 mmol) 。將反應物質攪拌 1 h。完成後，將反應物質以乙酸乙

酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-4%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-溴-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：0.10 g, 50%；MS(ESI) *m/z* 523.14 $[M+1]^+$.

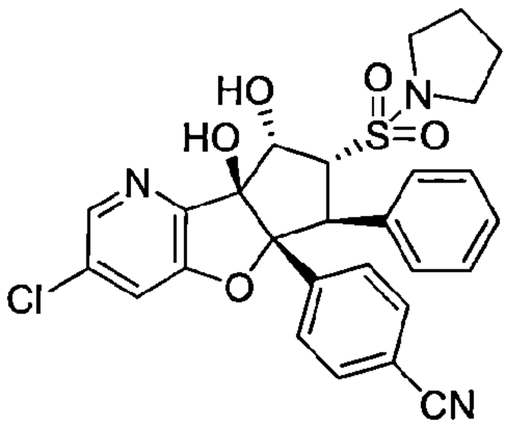
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-氰基-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 82F)

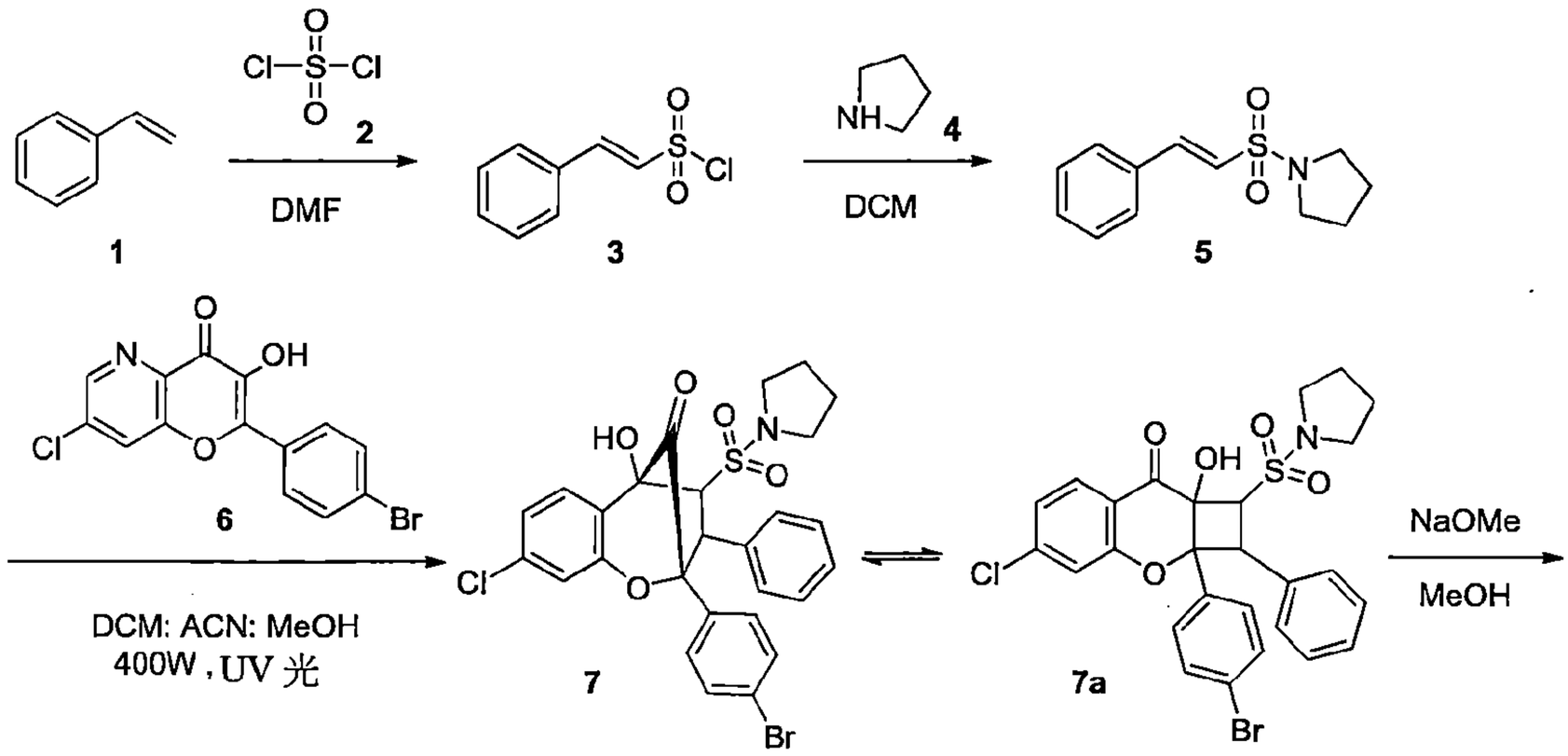
【0500】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-溴-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**3**, 0.10 g, 0.191 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.134 g, 1.14 mmol)和鋅粉(0.00149 g , 0.0229 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0021 g, 0.00383 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.005g, 0.00574 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 即將混合物於 140°C 加熱 7 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-氰基-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N,2-三甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 82F)為白色固體。產率：0.007 g, 7%；MS(ESI) *m/z* 470.24 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(d, *J*=7.64 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.08-6.96(m, 3H), 6.83(d, *J*=7.12 Hz, 2H), 6.03(s, 1H), 5.69(bs, 1H), 4.81(d, *J*=7.04 Hz, 1H), 4.45(d, *J*=13.28 Hz, 1H), 4.20-4.11(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.21(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

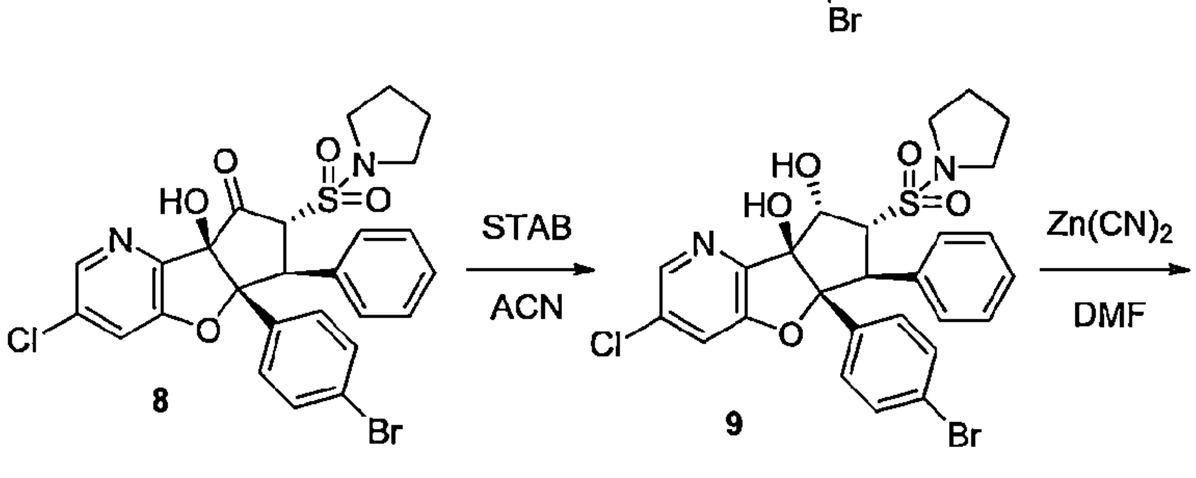
實例 83

4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 83F)

110年1月8日修正







合成(E)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(3)

【0501】 將硫醯氯(**2**, 77.70 mL, 960.1 mmol)於 0°C 氮氣下逐滴加到無水二甲基甲醯胺(80 mL)中並將反應混合物於室溫下攪拌 30 min。加入苯乙烯(**1**, 50.0 g, 478.4 mmol)並將反應於 90°C 加熱 2 h。完成後，將混合物以冰冷水(1000 ml)進行驟冷，將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到(E)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(**3**)為淡棕色固體。產率：60.0 粗化合物。

合成(E)-1-(苯乙烯基磺醯基)吡咯啶(5)

【0502】 於吡咯啶(**4**, 23.2 g, 326.6 mmol)之二氯甲烷(60 ml)溶液中於 0°C 在 15 min 時間內逐滴加入三乙胺(113.6 mL, 816.8 mmol)和(E)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(**3** 55.0 g, 272.2 mmol)之二氯甲烷溶液。將反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(500 mL)和水(250 mL)

稀釋。將有機層分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 20%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到(E)-1-(苯乙烯基磺醯基)吡咯啶(**5**)為棕色固體。產率：37.0 g, 64.0 %；MS(ESI) *m/z* 238.19 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-3-苯基-4-(吡咯啶-1-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[b]氧呼-10-酮(7)

【0503】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**6**, 4.0 g, 11.4 mmol)和(E)-1-(苯乙烯基磺醯基)吡咯啶(**5**, 27.0 g, 113.4 mmol)之二氯甲烷(150 mL)、乙腈(150 mL)和甲醇(150 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 72 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-3-苯基-4-(吡咯啶-1-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[*b*]氧呼-10-酮(**7**)為黃棕色固體。產率：4.2 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 587.08$[M-1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(8)

【0504】 將粗化合物*外消旋*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5-羥基-3-苯基-4-(吡咯啶-1-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[*b*]氧呼-10-酮(**7**, 4.0 g, 6.8 mmol)懸浮於甲醇(100 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(20 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗混合物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**8**)為棕色固體。產率：4.0 g，粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(9)

【0505】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(8.65 g, 40.8 mmol)、*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**8**, 4.0 g, 6.80 mmol)

之乙腈(80 mL)溶液中加入乙酸(4.08 mL, 68.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 1-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**9**)為灰白色固體。產率：0.4 g, 10.0 %；MS(ESI) *m/z* 591.27 $[M+1]^+$.

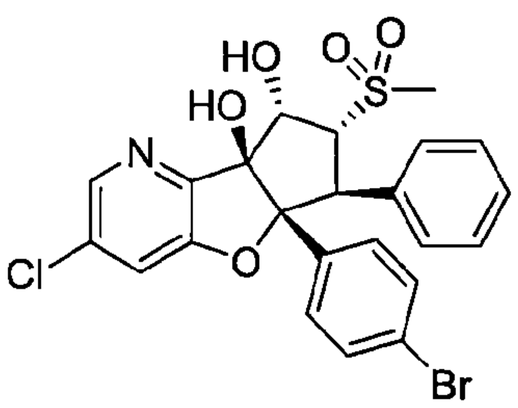
合成 4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 83F)

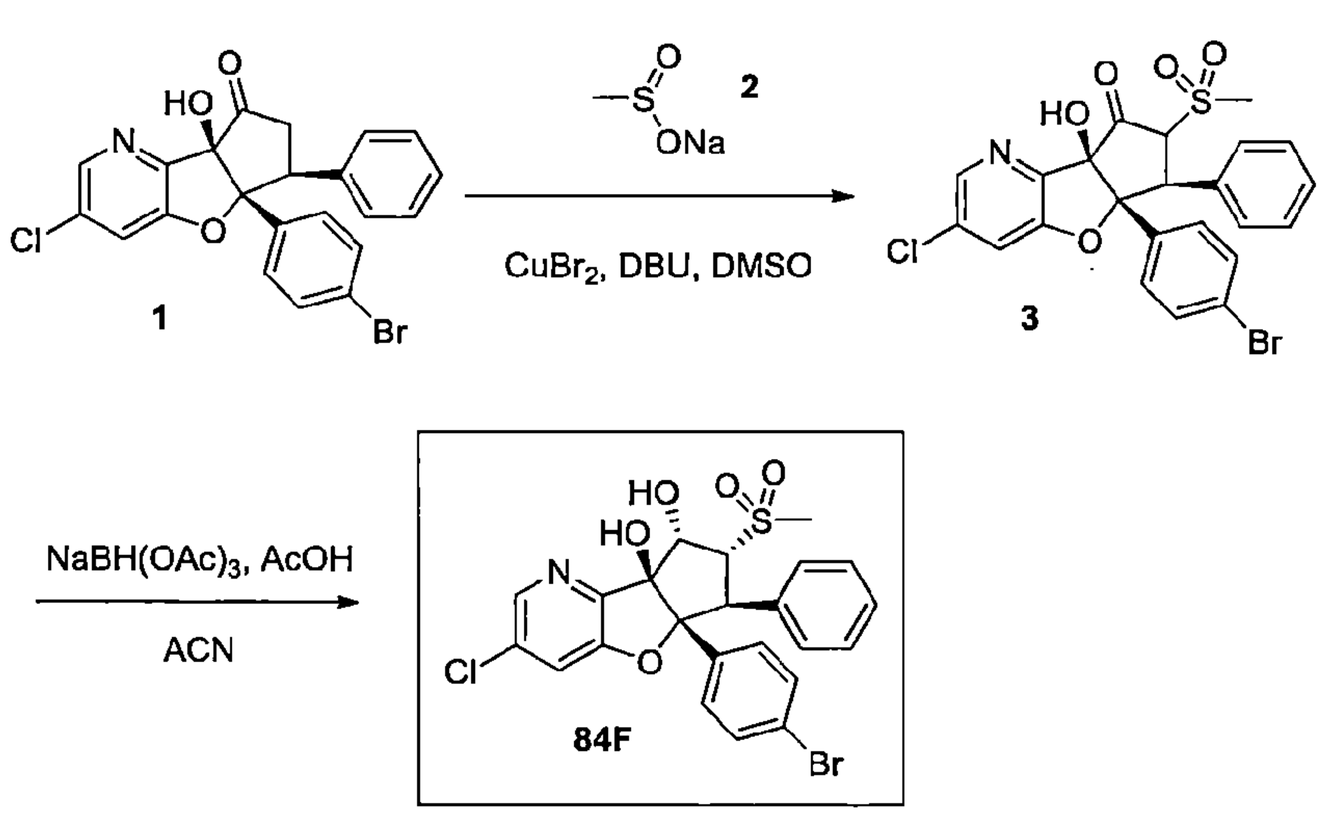
【0506】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**9**, 0.35 g, 0.593 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(7.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.105 g, 0.889 mmol)和鋅粉(0.004 g , 0.059 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.043 g, 0.059 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.004g, 0.0177 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混和戊於 135°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.1 g, 31%(外消旋)。以對掌 HPLC 分離鏡像異構物[Chiralpak IC(4.6x250)mm, 5μ]正己烷/EtOH=50/50(v/v)。波峰 1(22 mg), $[\alpha]_D$ +118.0°(c 0.44, $CHCl_3$), R_t=9.946 min, ee：99.8 %；MS(ESI) *m/z* 538.14 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 7.68(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 7.49(bs, 4H), 7.14(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.04(m, 3H), 6.44(s, 1H), 5.93(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.93(dd, *J*=13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.11(bs, 2H), 2.66(bs, 2H)、1.60(m,

4H)。波峰 2(化合物編號 83F, 19 mg), $[\alpha]_D$ -120.9°(c 0.4, $CHCl_3$), R_t=13.664 min, ee：99.9 %；MS(ESI) *m/z* 538.14 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 7.68(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 7.49(m, 4H), 7.14(d, *J*=7.2Hz, 2H), 7.04(m, 3H), 6.44(s, 1H), 5.93(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.93(dd, *J*=13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.11(bs, 2H), 2.66(bs, 2H)、1.60(m, 4H)。

實例 84

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 84F)**





合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(3)

【0507】 於 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(3.0 mL, 19.7 mmol)之二甲基亞碸(10 mL)溶液中在空氣的存在。於室溫加入溴化銅(II)(51 mg, 0.23 mmol)。將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**1**, 1.5 g, 3.2 mmol)和甲亞磺酸鈉(**2**, 3.36 g, 32.0 mmol)之二甲基亞碸(10.0 mL)溶液中在空氣的存在下於室溫

110年1月8日修正

逐滴加到上述反應混合物。將反應混合物於室溫下攪拌 1h。完成後(以 MS 監測)，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**3**)為棕色半固體。產率：0.5 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 532 [M-1]⁻.

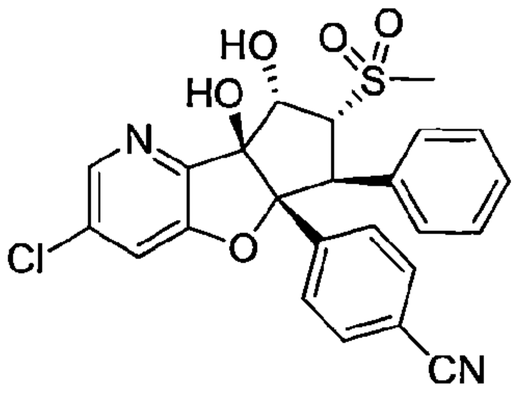
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 84F)

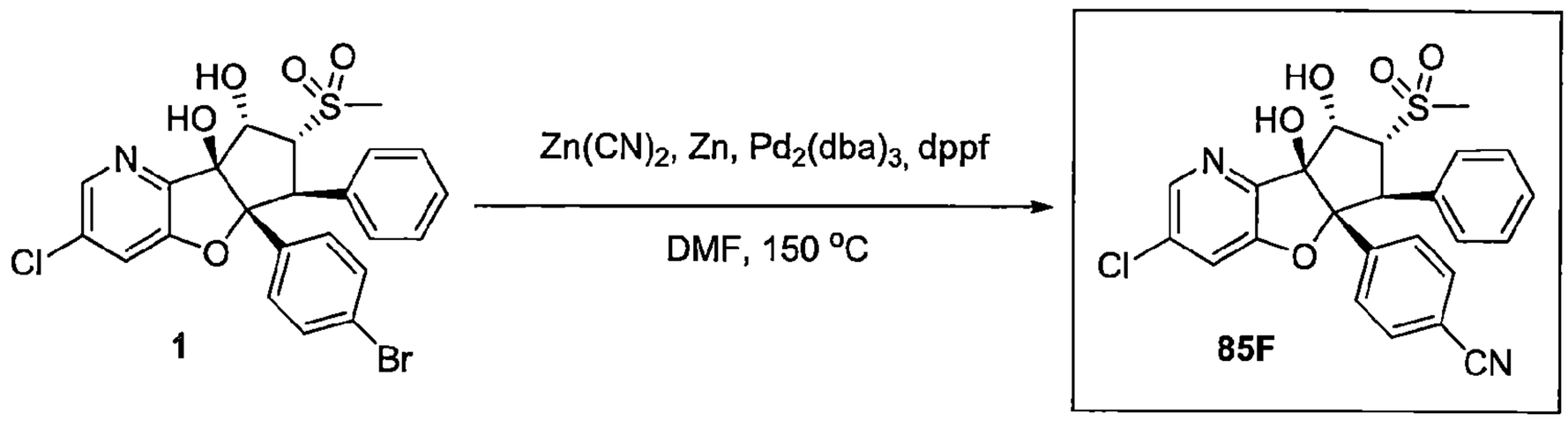
【0508】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(1.19 g, 5.62 mmol)和*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**3**, 0.5 g, 0.938 mmol)之乙腈(25 mL)溶液中加入乙酸(0.562 mL, 9.38 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 60%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 84F)為白色固體。產率：70 mg, 14%. MS(ESI) *m/z* 536.08 $[M+1]^+$；UPLC 99.8%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.21(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.19-7.16(m, 4H) 7.08-7.01(m, 3H), 6.33(bs, 1H), 6.20(bs, 1H), 4.83(dd, *J*=4.0, 13.5 Hz, 1H), 4.77(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.56(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.84(s, 3H)。

實例 85

***外消旋*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 85F)**

110年1月8日修正





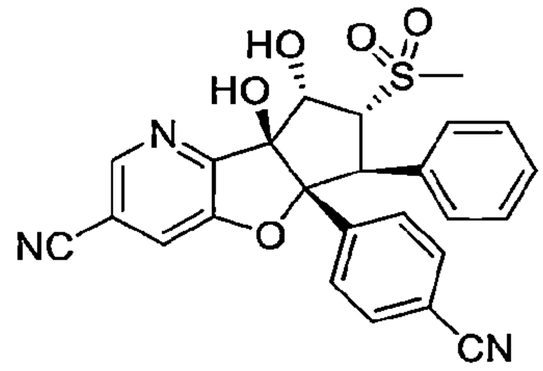
合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號85F)

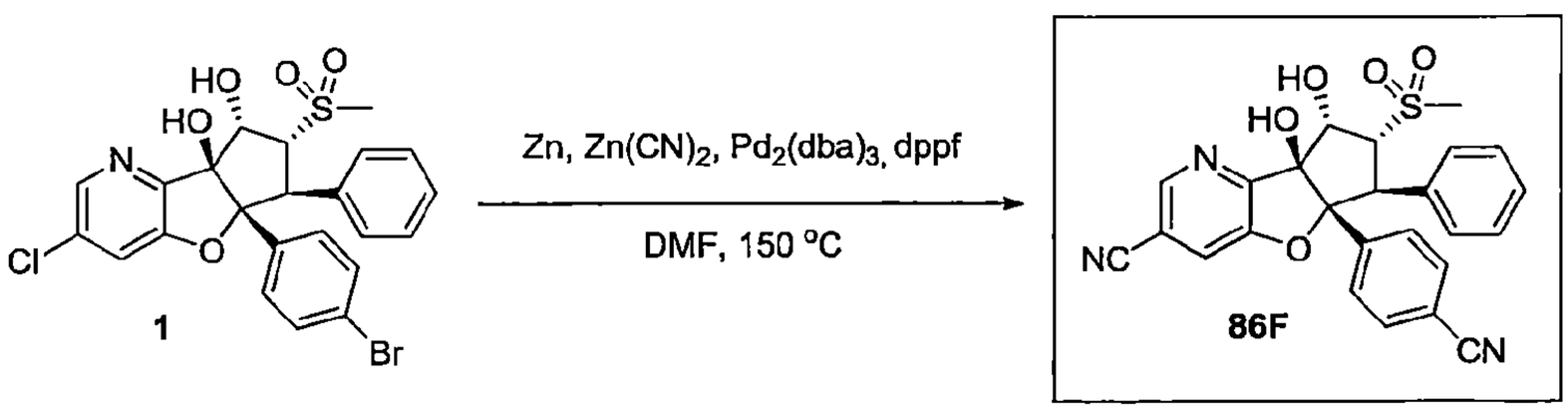
【0509】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.13 g, 0.242 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.033 g, 0.291 mmol)和鋅(0.0016 g , 0.024 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.013 g, 0.024 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.006 g, 0.007 mmol)加到反應混合物中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 150°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將含有單氰基和二氰基化合物之粗產物以逆相製備式-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈為灰白色固體。產率：84 mg, 45%。將鏡像異構物以對掌製備式 HPLC 分離[chiralpak ID(4.6 × 250) mm]使用 0.1%DEA 溶於正己烷/EtOH=70/30(v/v)移動相。波峰 1(30 mg)；$[\alpha]_D$ +48.5°(c 0.25, $CHCl_3$)；R_t=11.3 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 483.08 $[M+1]^+$；UPLC：99.70%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)

δ：8.22(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18(d, *J*=6.48 Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 3H), 6.45(s, 1H), 6.26(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.94(dd, *J*=4.0, 13.8 Hz, 1H), 4.78(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.86(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 85F, 33.0 mg)；$[\alpha]_D$ -46.6°(c 0.30, $CHCl_3$)；R_t=17.2 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 483.08 $[M+1]^+$；UPLC：99.35%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.22(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18(d, *J*=6.6 Hz 2H), 7.07-7.00(m, 3H), 6.45(s, 1H), 6.26(d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.94(dd, *J*=4.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.78(t, *J*=4.52 Hz, 1H), 4.62(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.86(s, 3H)。

實例 86

(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號 86F)





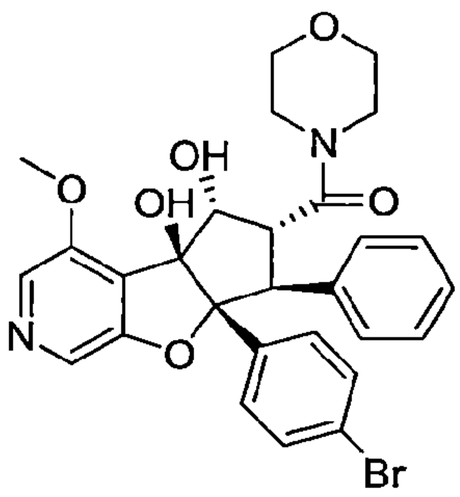
合成(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號 86F)

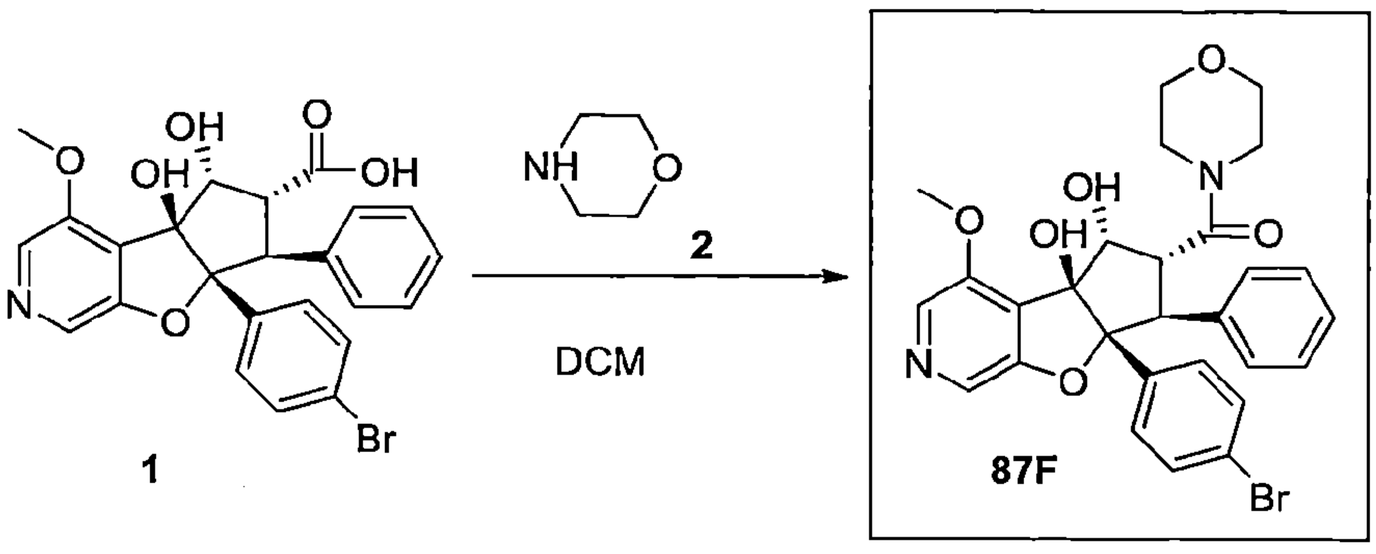
於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.13 g, 0.242 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.033 g, 0.291 mmol)和鋅(0.0016 g , 0.024 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.013 g, 0.024 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀

(0.006 g, 0.007 mmol)加到反應混合物中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 150°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將含有單氰基和二氰基化合物之粗產物以逆相製備式-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-7-(甲基磺醯基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 86)為灰白色固體。產率：15 mg, 20%；MS(ESI) *m/z* 474.11 $[M+1]^+$；UPLC 99.1%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ：8.66(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.04(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.45(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20(d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.07-7.02(m, 3H), 6.66(s, 1H), 6.38(d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.99(dd, *J*=3.7 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.83-4.80(m, 1H), 4.65(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.85(s, 3H)。

實例 87

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 87F)**





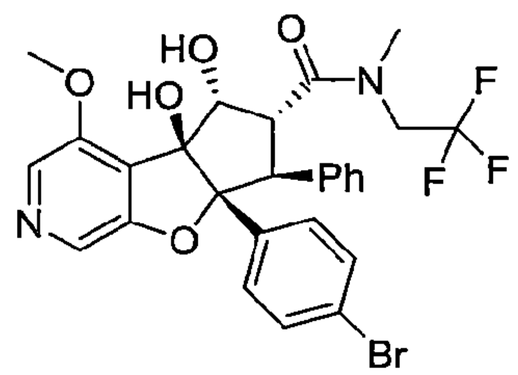
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯

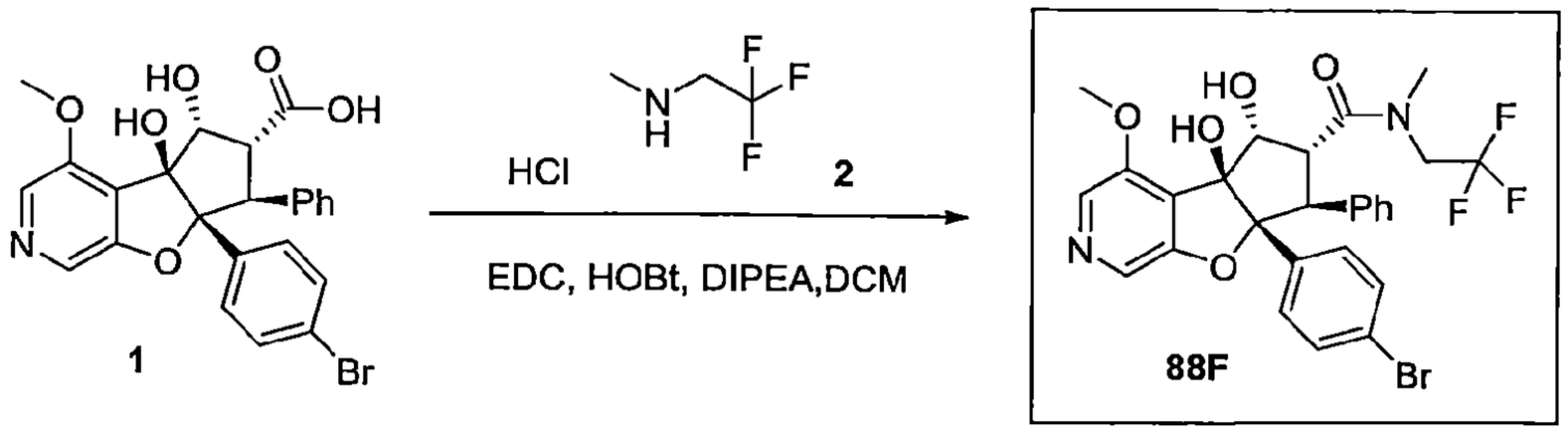
基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 87F)

【0510】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(1, 0.07 g, 0.1404 mmol)之二氯甲烷(2 mL) 溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(0.080 g, 0.4214 mmol)、羥基苯并三唑(0.056 g, 0.4214 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.126 g, 0.9832 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入嗎福啉(**2**, 0.006 g, 0.7023 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮*(*化合物編號 87F)為白色固體。產率：0.04 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 567.22 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.09-6.96(m, 5H), 6.92(d, *J*=7.36, 2H), 5.68(s, 1H), 5.20(d, *J*=5.48 Hz, 1H), 4.69(bs, 1H), 4.45(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.88(bs, 4H), 3.76-3.69(m, 4H), 3.59(bs, 1H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.11(bs, 1H)。

實例 88

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 88F)**





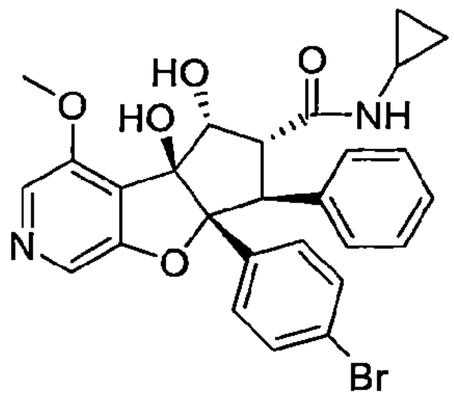
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-N-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號88F)

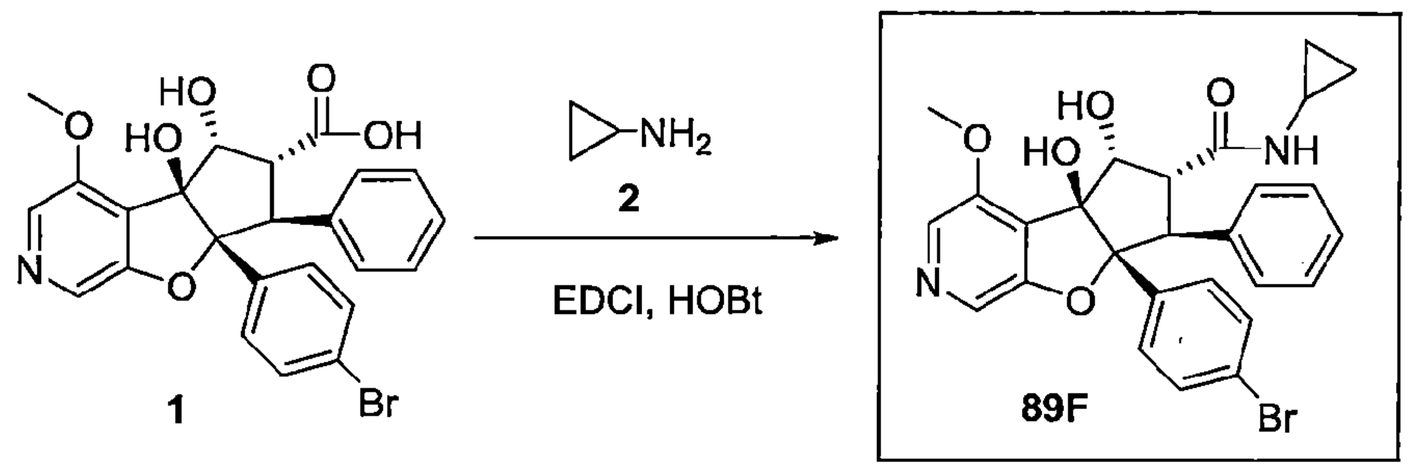
【0511】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.4 g, 0.8 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.37 g, 2.4 mmol)、羥基苯并三唑(0.32 g, 2.4 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.9 ml, 4.8 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後加入2,2,2-三氟-*N*-甲基乙-1-胺鹽酸鹽(0.39 g, 3.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌3 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4.0 g, RediSep管柱)使用3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的粗產物進行逆相製備式HPLC。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號88F)為白色固體。產率：12 mg, 2.5%；MS(ESI) *m/z* 593.23 $[M+1]^+$UPLC：99.79%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.22(d, *J*=12.2 Hz, 2H), 7.14-7.03(m, 4H), 6.97(d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 5.76(s, 1H), 5.23(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.81(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.42(s, 3H)。

實例89

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編**

號 89F)





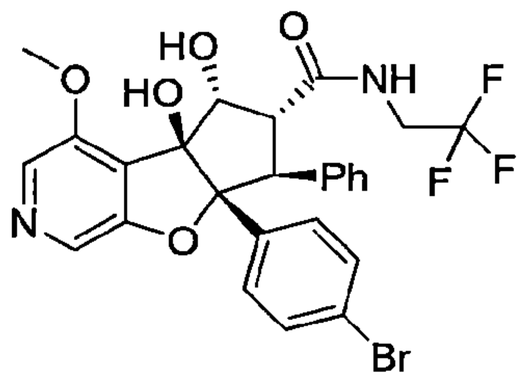
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 89F)

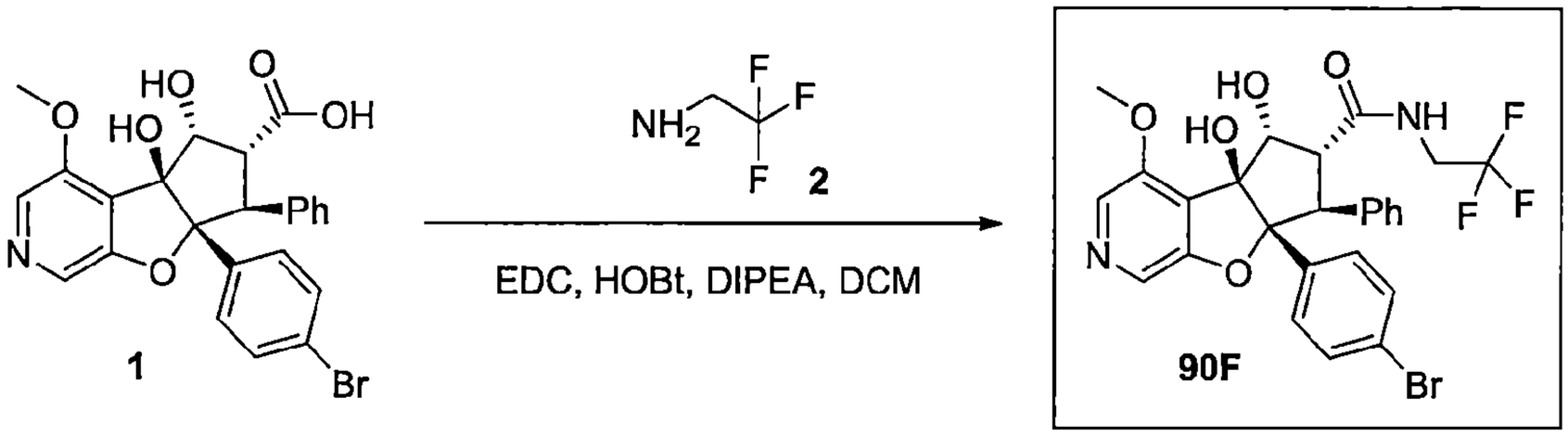
【0512】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之二氯甲烷(40 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(1.73 g, 9.05 mmol)、羥基苯并三唑(1.38 g, 9.05 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(2.72 g, 21.12 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入環丙胺(**2**, 0.861 g, 15.09 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5% 甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 89F)為白色固體。產率：1.3 g, 86%MS(ESI) *m/z* 537.2 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28(d, *J*=4.08 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.22(d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.08-6.95(m, 7H), 5.65(s, 1H), 5.08(d, *J*=4.16 Hz, 1H), 4.54(t, *J*=4.18 Hz, 1H), 4.34(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(dd, *J*=14.16 Hz, 6.16 Hz,

1H), 2.55(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 0.55(d, *J*=6.64 Hz, 2H), 0.43-0.40(m, 1H), 0.28-0.26(m, 1H)。

實例 90

***外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 90F)**





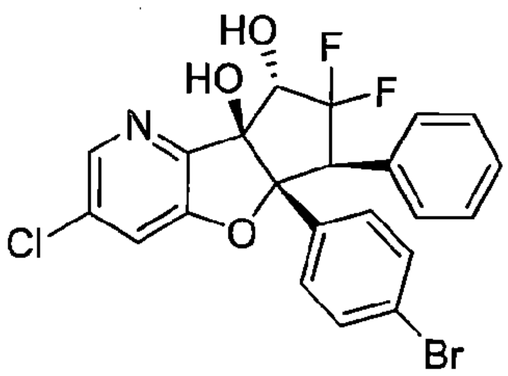
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-N-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 90F)

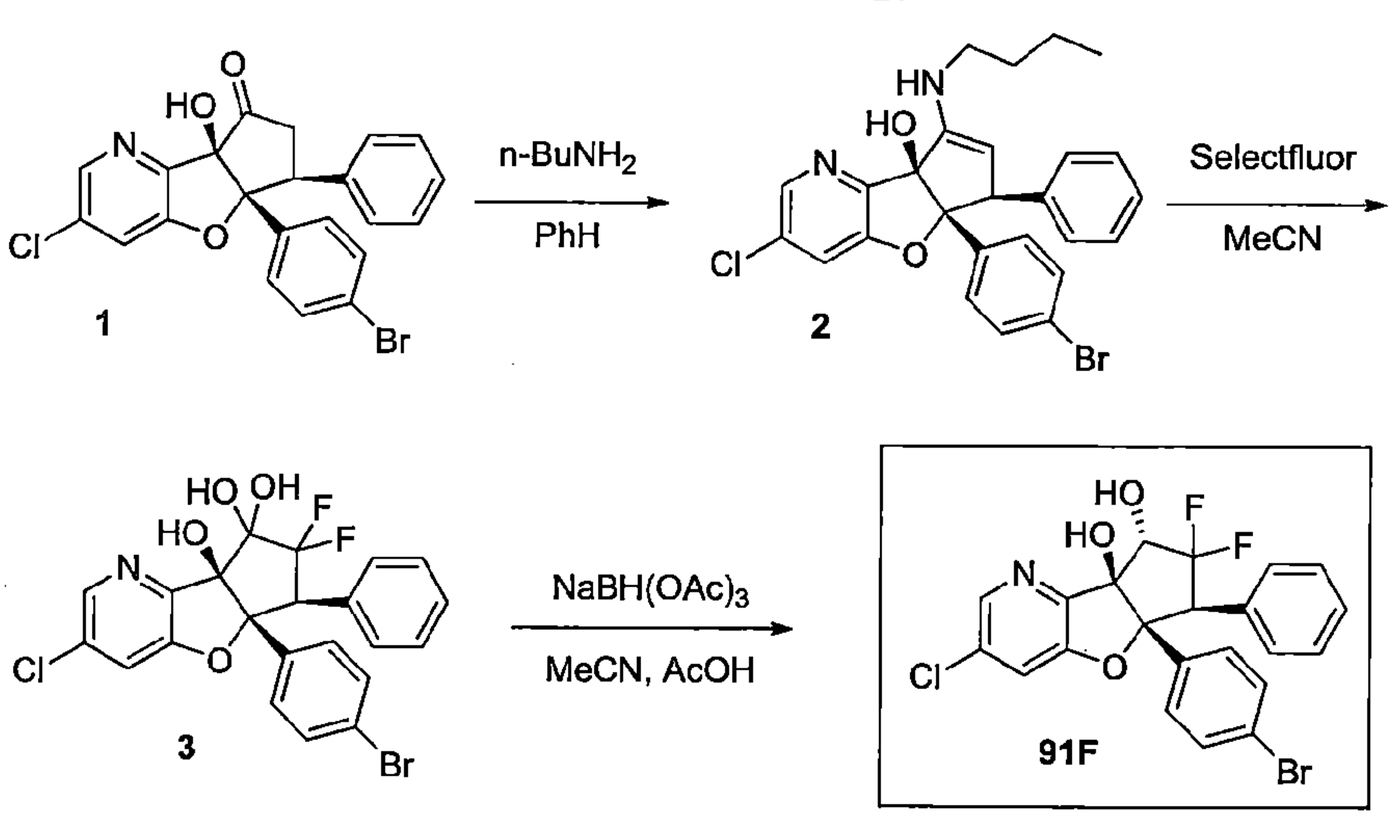
【0513】 於(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.5 g, 1.0 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.47 g, 3.0 mmol)、羥基苯并三唑(0.40 g, 3.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.9 ml, 5.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。將 2,2,2-三氟乙-1-胺(**2**, 0.30 g, 3.0 mmol)加到上述溶液並將反應混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4g RediSep 管柱)使用 3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將粗化合物進行逆相製備式 HPLC。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-

溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 90F)為白色固體。產率：217 mg, 40%；MS(ESI) *m/z* 579.21 $[M+1]^+$, UPLC：99.29%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78(t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.23(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.06-7.02(m, 4H), 6.98(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.94(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.67(s, 1H), 5.08(d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.63(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.37(d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.96(dd, *J*=4.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.80(m, 1H)。

實例 91

***外消旋*-(5*aR*,6*S*,8*S*,8*aS*)-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-5*a*,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8*a*-二醇(化合物編號 91F)**





合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8-(丁基胺基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**2**)

【0514】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**1**, 0.50 g, 1.09 mmol)之苯(5.0 ml)溶液中加入三氟乙酸(0.01 ml, cat)，接著加入正丁基胺(0.12 g, 1.64 mmol)。將反應混合物於 100°C 攪拌。完成後，將混合物以乙酸乙酯(100 mL)

和水(50 mL)稀釋。將有機層分離出並以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8-(丁基胺基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(**2**)為黃色固體。產率：0.6 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 511.29 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-6,7-二氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8,8a(5aH)-三醇(3)

【0515】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-8-(丁基胺基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8a-醇(**2**, 0.6 g, 1.1 mmol)之乙腈(10 ml)溶液中於 0°C 一次性加入 selectfluor(0.83 g, 2.3 mmol)，接著加入硫酸鈉(0.6 g)。將反應物質於 70°C 攪拌 12 h。完成後，將混合物以乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL)稀釋。將有機層分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-6,7-二氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8,8a(5a*H*)-三醇(**3**)為黃色固體。產率：0.37 g 粗化合物 MS(ESI) *m/z* 509.95 $[M+1]^+$.

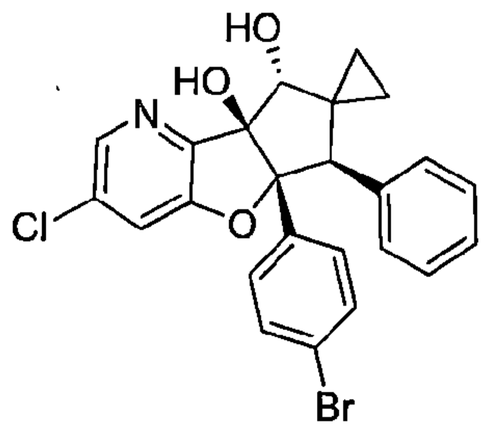
合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號91F)

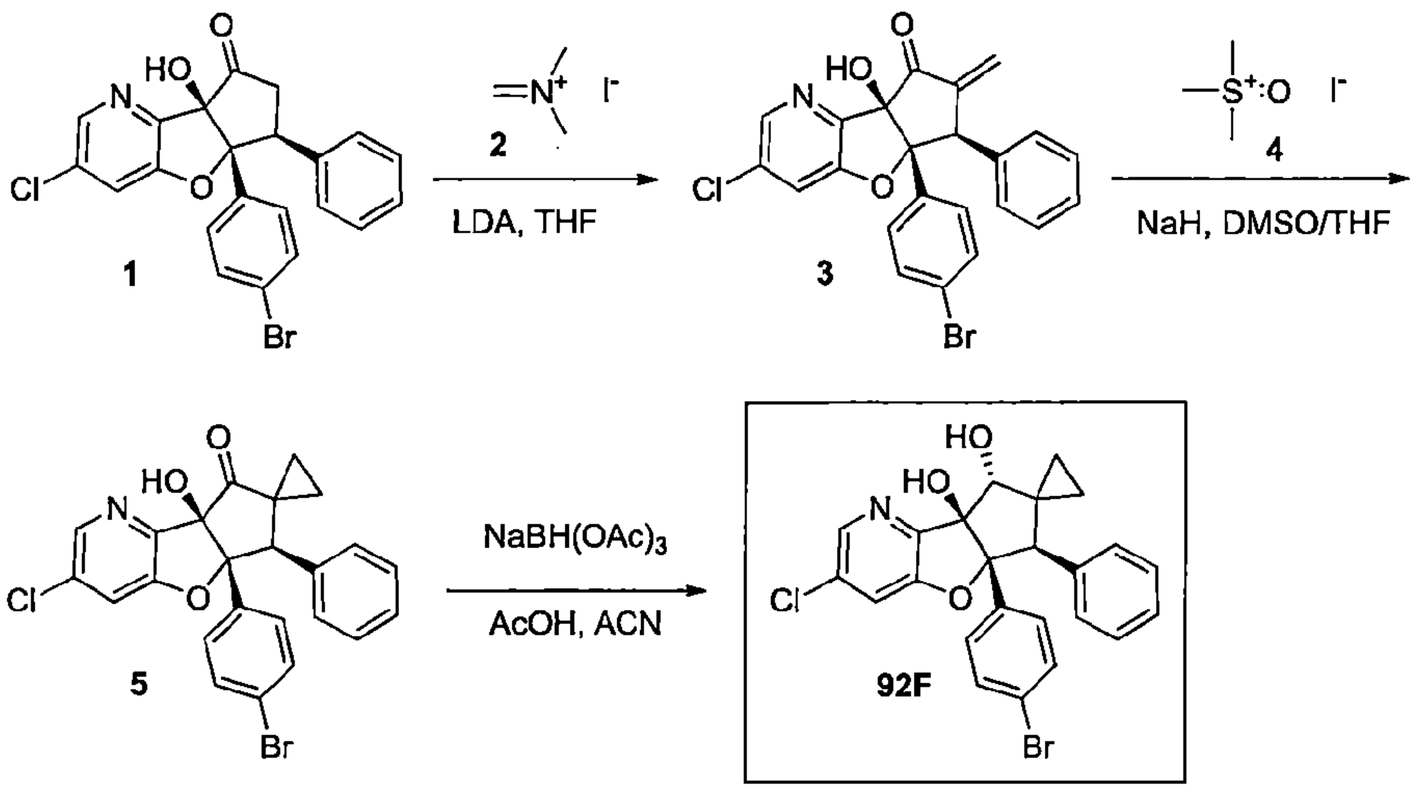
【0516】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-6,7-二氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8,8a(5a*H*)-三醇(**3**, 0.2 g, 0.407 mmol)之乙腈(5 mL)和乙酸(0.5 ml, 8.14 mmol)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.51 g, 2.4 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 24 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7,7-二氟-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 91F)**為白色固體。**產率：3 mg, 1.5 %；MS(ESI) *m/z* 494.34 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.73(d, *J*=2 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.19(m, 7H), 6.57(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.42(m, 1H)。

實例 92

110 年 1 月 8 日修正

***外消旋*-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7,1'-環丙烷]-8,8a(8*H*)-二醇(化合物編號 92F)**





*合成外消旋-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**3**)*

【0517】 將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**1**, 0.150 g, 0.32 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液冷卻至 0°C 並加入二異丙基醯胺鋰(2.0 M 之 THF 溶液)(0.48 mL, 0.96 mmol)。將反應混合物於相同的溫度攪拌 30 min。然後加入 N-甲基-N-伸甲基甲基碘化銨(**2**, 0.207 g, 1.12 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 3h。將反應混合物以飽和的氯化銨溶液進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將得到粗產物以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-10%乙酸乙酯之己烷溶液純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**3**)為灰白色固體。產率：0.075 g, 49%；MS(ESI) *m/z* 467.90 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫螺

[環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7,1'-環丙烷]-8(6H)-酮(**5**)

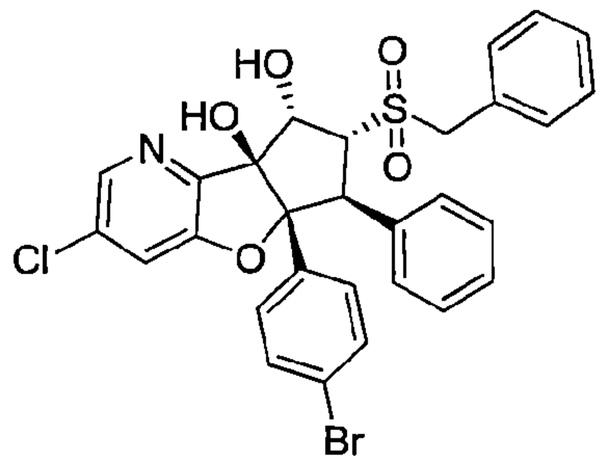
【0518】 於*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**3**, 0.200 g, 0.42 mmol)之 DMSO(2 mL)溶液中加入氫化鈉(0.016 g, 0.42 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。然後於 0°C 加入三甲基碘化亞碸鎓(**4**, 0.092 g, 0.42 mmol)之 DMSO：THF(1：1)(2 mL)溶液並將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機相以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7,1'-環丙烷]-8(6*H*)酮(**5**)為淡棕色黏稠固體，將其直接用於下個反應無純化。產率：0.180 g，粗化合物；MS(ESI) *m/z* 481.93 $[M+1]^+$.

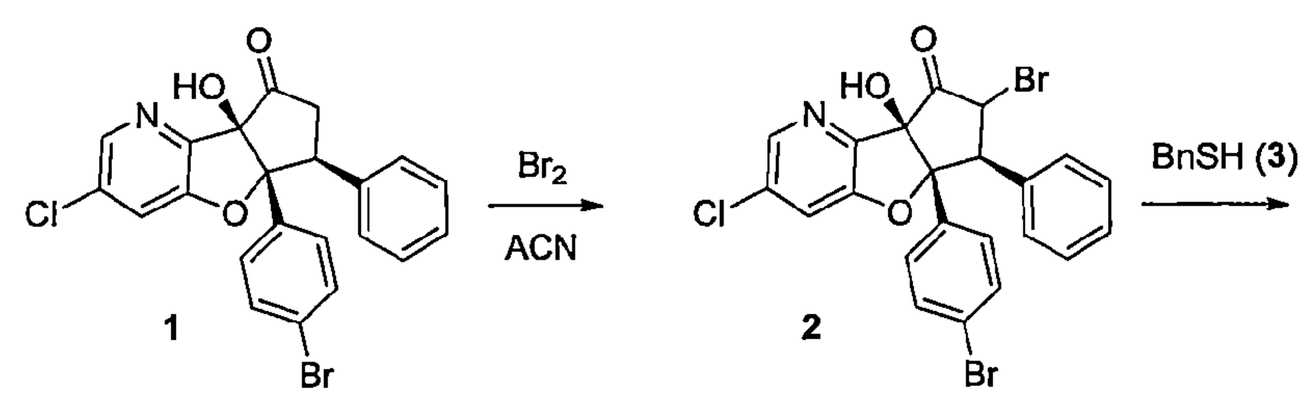
合成外消旋-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7,1'-環丙烷]-8,8a(8H)-二醇(化合物編號 92F)

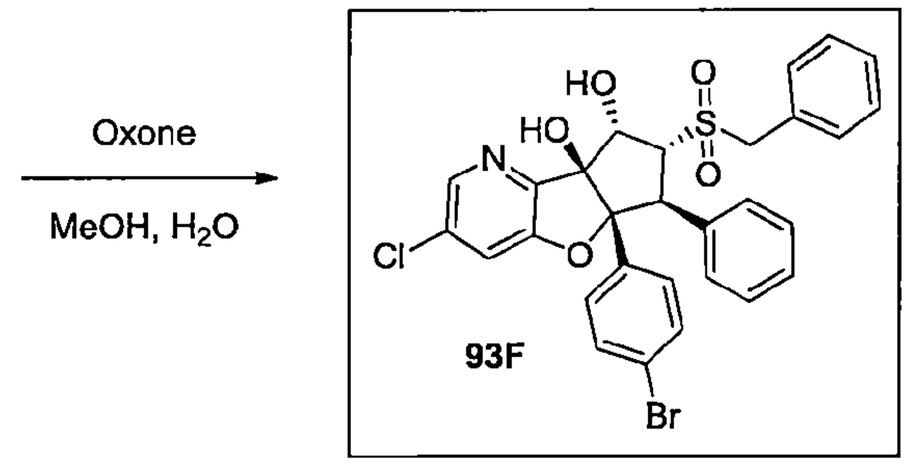
【0519】 於*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,8a-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7,1'-環丙烷]-8(6*H*)-酮(**5**, 0.180 g, 0.37 mmol)之乙腈(5 mL)溶液中於 0°C 加入乙酸(0.22 mL, 3.7 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(0.470 g, 2.22 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。將反應混合物以飽和的碳酸氫鈉溶液進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將得到的粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7,1'-環丙烷]-8,8a(8*H*)-二醇(化合物編號 92F)為白色固體。產率：0.035 g, 19.4%；MS(ESI) *m/z* 484.43 $[M+1]^+$ ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.14-7.07(m, 3H), 7.01(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.92(d, *J*=6.4 Hz, 2H), 6.03(s, 1H), 5.17(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.84(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.43(s, 1H), 0.56-0.49(m, 2H), 0.36-0.29(m, 1H), 0.13-0.06(m, 1H)。

實例 93

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(苯甲基磺醯基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 93F)**







合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-7-溴-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(2)

【0520】 將溴(0.24 mL, 4.7 mmol)於 0°C 加到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**1**, 2.0 g, 4.3 mmol)之乙腈(30 mL)溶液中。然後讓反應混合物回到室溫並攪拌 40 h。將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-30%乙酸乙酯之己烷溶液純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-溴-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫

-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**2**)為黃色固體。產率：1.7 g, 73.9%；MS(ESI) *m/z* 532.13[M-1]$^-$.

合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**4**)

【0521】 將*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-溴-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**2**, 0.200 g, 0.37 mmol)之苄硫醇(**3**, 1 mL)溶液於 70°C 加熱 2h。將反應混合物冷卻，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**4**)為黃色黏稠液體，將其直接用於下個反應無純化。產率：0.200 g，粗化合物；MS(ESI) *m/z* 578.03 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8aS)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**5**)

【0522】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-酮(**4**, 0.350 g, 0.6 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 0°C 加入乙酸(0.72 mL, 12.0 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(1.5 g, 7.2 mmol)。然後將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。然後將反應混合物以飽和的碳酸氫鈉溶液進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-30%乙酸乙酯之己烷溶液純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**5**)為白色固體。產率:0.150 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 580.03 $[M+1]^+$.

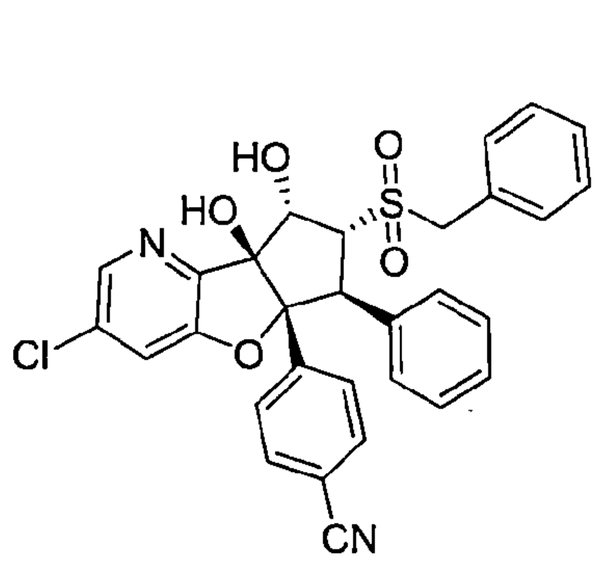
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(苯甲基磺醯基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號93F)

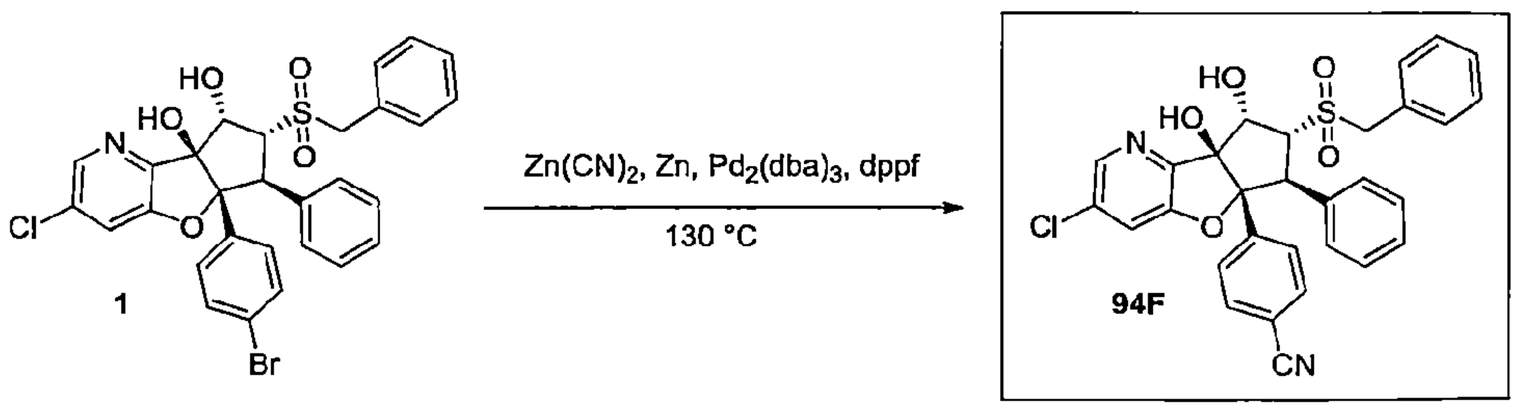
【0523】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-7-(苯甲基硫基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**5**, 0.210 g, 0.36 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中於 0°C 加入過硫酸氫鉀(oxone)(0.274 g, 1.8

mmol)之水溶液(5 mL)並將反應混合物於室溫下攪拌 24 h。將反應混合物濃縮，以水稀釋並以二氯甲烷萃取。將有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-50%乙酸乙酯之己烷溶液純化，得到混合物，將其以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 93F)為白色固體。產率：0.026 g, 11.8%；MS(ESI) *m/z* 612.12 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.32-7.31(m, 3H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.20(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.17-7.12(m, 4H), 7.10-7.05(m, 3H), 6.4(bs, 2H), 4.94-4.87(m, 2H), 4.64(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.38(d, *J*=13.0 Hz, 1H)和 4.30(d, *J*=12.9 Hz, 1H)。

實例 94

***外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 94F)**



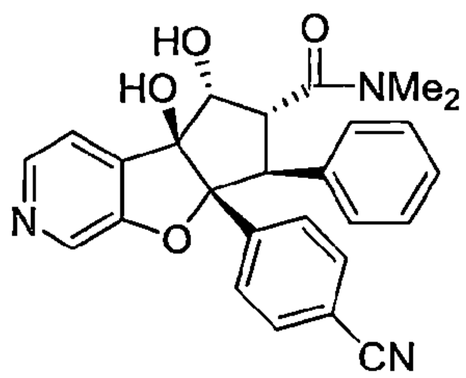


合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(苯甲基磺醯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 94F)

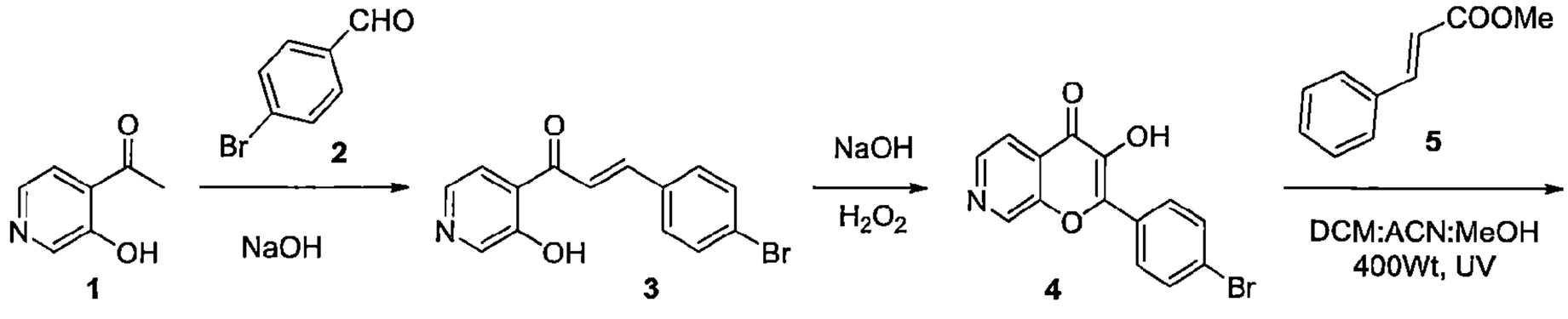
【0524】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.018g, 0.029 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.020 g, 0.176 mmol)和鋅粉(0.0002 g, 0.0034 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0003 g, 0.000058 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.0008g, 0.00008 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將反應混合物於 130°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(苯甲基磺醯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號94F)為白色固體。產率：0.008 g, 50%；MS(ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.55(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.31(m, 3H), 7.19(d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.15-7.13(m, 2H), 7.08-7.03(m, 3H), 6.49(s, 1H), 6.39(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.04(dd, *J*=4.4Hz, 1H), 4.91(t, *J*=6 Hz, 1H), 4.70(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.40(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.32(d, *J*=8.2 Hz, 1H)。

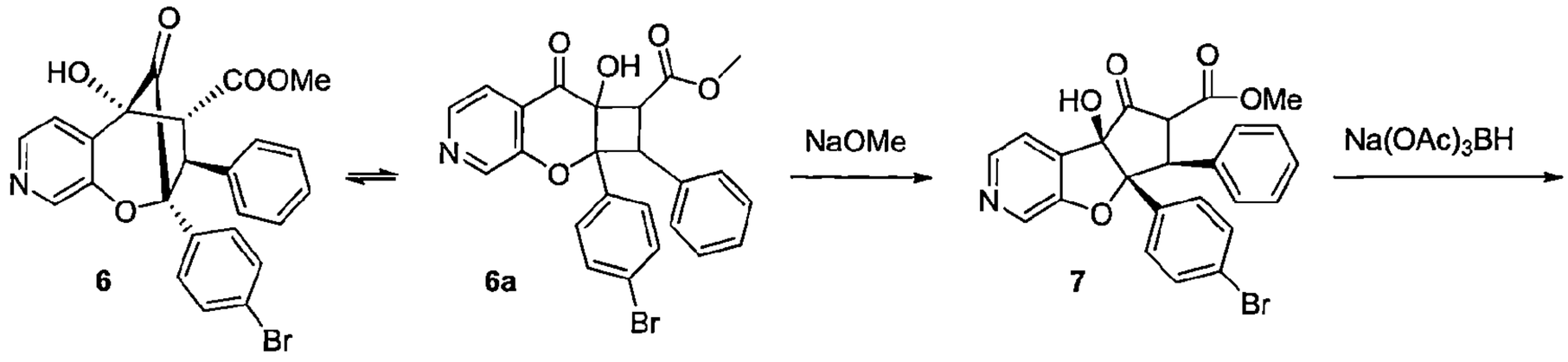
實例 95

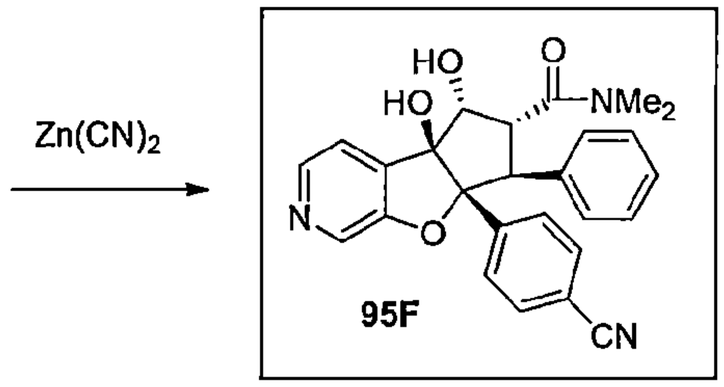
(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 95F)



110年1月8日修正







合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**)

【0525】 於1-(3-羥基吡啶-4-基)乙-1-酮(**1**, 3.0 g, 21.89 mmol)和4-溴苯甲醛(**2**, 4.05 g, 21.89 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中加入氫氧化鈉(2.62 g, 65.67 mmol)並將混合物加熱回流30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫，將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：6.0 g, 90.0%；MS(ESI) *m/z* 304.18 $[M+1]^+$.

合成2-(4-溴苯基)-3-羥基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**)

【0526】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 6.0 g, 19.72 mmol)之乙醇(120 mL)溶液中於0°C加入氫氧化鈉(5.52 g, 138.0 mmol)，

接著加入30%過氧化氫水溶液(15.65 mL, 138.0 mmol)。將反應物質於60°C攪拌30 min。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6 M氯化氫中和至pH~7。將得到的固體過濾，以冷乙醇、戊烷清洗並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：3.2 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 316.16[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(2S,3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)

【0527】 將2-(4-溴苯基)-3-羥基-4*H*-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**, 3.5 g, 11.0 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 17.84 g, 110.0 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為黃色固體。產率：4.0 g, 77%；MS(ESI) *m/z* 510.05[M+31]$^+$.

合成外消旋-甲基(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)

【0528】 將*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 4.0 g, 8.33 mmol)懸浮於甲醇(40 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(4.5 mL)處理。將反應於80°C加熱4 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)為白色固體。產率：3.0 g, 75%；MS(ESI) *m/z* 480.04 [M+1]$^+$.

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)

【0529】 將*外消旋*-甲基(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**, 3.0 g,

6.24 mmol)之乙腈(60 mL)溶液於 0°C 冷卻，加入乙酸(3.74 g, 62.40 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(13.54 g, 6.24 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)為黃色固體。產率：1.5 g, 50.0 %；MS(ESI) *m/z* 482.31 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)

【0530】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**, 1.0 g, 2.07 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(2：1：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.497 g, 20.7 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質濃縮並冷卻至 0°C 及以 1 M 鹽酸酸化至 pH~2-3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)為白色固體。產率：0.75 g, 77%；MS(ESI) *m/z* 468.25 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**10**)

【0531】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**, 0.75 g, 1.59 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.742 g, 4.78 mmol)、羥基苯并三唑(0.732 g, 4.78 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.71 mL, 9.57 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.650 g, 7.9 mmol)並將混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*

-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**10**)為灰白色固體；產率：0.50 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 495.11 $[M+1]^+$.

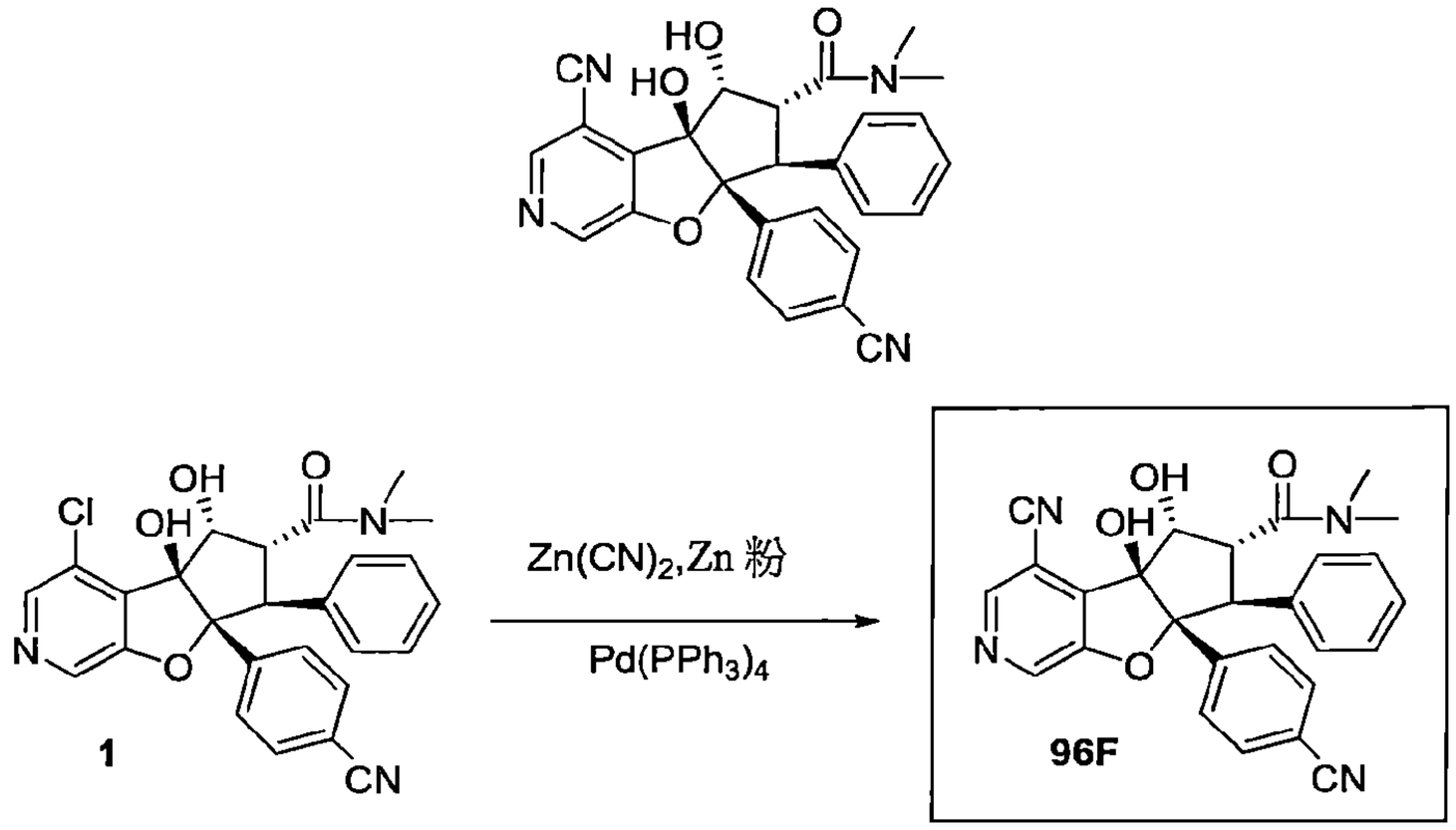
合成(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號95F)

【0532】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**10**, 0.200 g, 0.40 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(4.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.285 g, 2.42 mmol)和鋅(0.0031 g , 0.048 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 分鐘。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.006 g, 0.008 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.008 g, 0.012 mmol)加到反應並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺為白色固體。產率：0.11 g, 62%.(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 442.36 $[M+1]^+$；以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]。波峰 1(化合物編號 95F, 24 mg), $[\alpha]_D$ -125.4°(c 0.23, $CHCl_3$), R_t=4.356 min, ee >99% ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48(s, 1H), 8.24(d, *J*=4.76 Hz, 1H), 7.57(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.47(d, *J*=5.00 Hz, 1H), 7.40(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.05(m, 3H), 6.8(d, *J*=7.08 Hz, 2H) 5.91(s, 1H), 5.74(d, *J*=6.08 Hz, 1H), 4.94(t, *J*=7.04 Hz, 1H), 4.31(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.18(dd, *J*=7.56 Hz, *J*=7.60 Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 2.73(s, 3H)；波峰-2(24 mg), $[\alpha]_D$ +122.3°(c 0.264, $CHCl_3$), R_t=14.114 min, ee >99% ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48(s, 1H), 8.24(d, *J*=4.76 Hz, 1H), 7.57(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.47(d, *J*=5.00 Hz, 1H), 7.40(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.05(m, 3H), 6.8(d, *J*=7.08 Hz, 2H), 5.91(s, 1H), 5.74(d, *J*=6.00 Hz, 1H), 4.94(t, *J* =7.08 Hz, 1H), 4.31(d, *J* =13.2 Hz, 1H), 4.19(dd, *J* =7.60, 7.48 Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

110年1月8日修正

實例 96

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氰基-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 96F)**



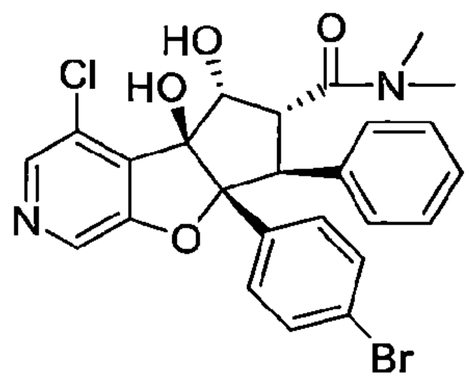
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-氰基-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 96F)

【0533】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氯-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.2 g, 0.419 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.98 g, 8.3 mmol)和鋅粉(0.013 g , 0.201 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 分鐘及將肆(三苯基膦)鈀(0)(0.132g, 0.117 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將反應混合物於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份濃縮並凍乾，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氰基-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 96F)*為白色固體*。產率：0.013 g, 6.6%；MS(ESI) *m/z* 467.27 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.60(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8Hz, 2H), 7.08-7.03(m, 3H),

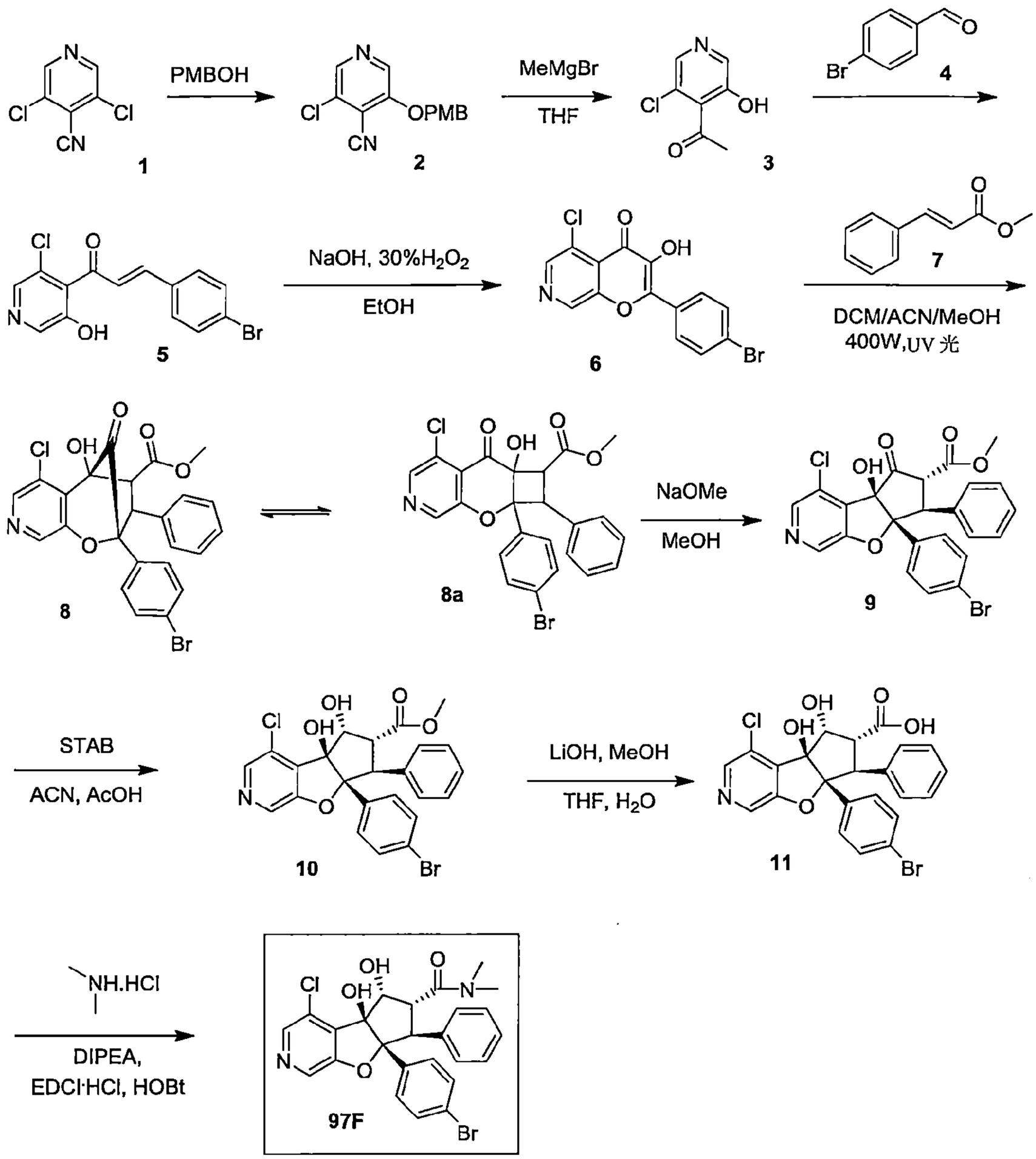
6.81(d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.34(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.96-3.91(m, 1H), 3.82(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例 97

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號97F)**



110年1月8日修正



合成 3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基) 氧基) 異菸鹼甲腈(2)

【0534】 於 3,5-二氯異菸鹼甲腈(1, 50.00 g, 289.0 mmol)之四氫呋喃(500 ml)溶液中於 0°C 加入 60%氫化鈉(13.87g, 346.8 mmol)，接著加入(4-甲氧基苯基)甲酮(33.67 ml, 289.0 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 10 min。完成後，將混合物以冰冷水(1000 ml)進行驟冷，然後將得到的固體化合物過濾及乾燥，得到 3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**2**)為白色固體。產率：85.0 g, 95%；MS(ESI) *m/z* 275.16 $[M+1]^+$.

合成 1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基)乙-1-酮(3)

【0535】 於3-氯-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)異菸鹼甲腈(**2**, 10.0 g, 36.4 mmol)之四氫呋喃(60 ml)溶液中於0°C於30 min的期間逐滴加入甲基溴化鎂(109.4 mL, 328.4 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌12 h。完成後，將反應物質以6 M鹽酸進行驟冷至pH~ 3並攪拌3 h。將混合物以乙酸乙酯(100 mL)、水(50 mL)稀釋並以碳酸氫鈉鹼化至pH~10。將有機層分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 25%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基) 乙-1-酮(**3**)為淡黃色固體。產率：2.94 g, 47 %；MS(ESI) *m/z* 170.17$[M-1]^+$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基) 丙-2-烯-1-酮(**5**)

【0536】 於1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基)乙-1-酮(**3**, 1.3g, 7.57 mmol)之甲醇(13mL)溶液中加入氫氧化鈉(0.9 g, 22.7 mmol)，接著加入4-溴苯甲醛(**4**, 1.4 g, 7.57 mmol)。將反應加熱回流30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫然後以水(20 mL)稀釋。將得到的固體過濾並乾燥。將得到的固體以戊烷濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**5**)為黃色固體。產率：2.5 g, 98 %；MS(ESI) *m/z* 336.1$[M-1]^+$.

合成2-(4-溴苯基)-5-氯-3-羥基-4H-吡喃并[2, 3-c] 吡啶-4-酮(**6**)

【0537】於(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-氯-5-羥基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**5**, 2.5 g, 7.41 mmol)之乙醇(75 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(0.36 g, 8.90 mmol)，接著加入30%過氧化氫水溶液(5.88 mL, 51.9mmol)。並將反應於60°C加熱30 min。完成後，將反應混合物冷卻並藉由加入6M氯化氫中和至pH~ 7。將得到的固體過濾並乾燥，得到粗化合物。將得到的粗產物以乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-5-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**6**)為黃色固體。產率：0.7 g, 26.0 %；MS(ESI) *m/z* 351.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(3S, 4S, 5R)-2-(4-溴苯基)-6-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**8**)

【0538】 將 2-(4-溴苯基)-5-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**6**, 4.0 g, 11.3 mmol)和肉桂酸甲酯(**7**, 21.0 g, 113.4 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射18 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(3*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-溴苯基)-6-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**8**)為黃棕色固體。產率：4.9 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 512.42$[M-1]^+$.

合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**9**)

【0539】 將粗化合物*外消旋*-甲基(3*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-溴苯基)-6-氯-5-羥基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**8**, 4.9 g)懸浮於甲醇(100 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇(20 mL)溶液處理。將反應於80°C加熱3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**9**)為棕色固體。產率：4.2 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**10**)

【0540】 於*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b-羥基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**9**, 4.0 g, 7.79 mmol)之乙腈(40 mL)和乙酸(4.6 ml, 77.9 mmol)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(16.91 g, 77.9 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用0-5 %甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]

吡啶-6-羧酸酯(**10**)為灰白色固體。產率：1.7 g, 42.5 %；MS(ESI) *m/z* 516.16 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**11**)

【0541】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**10**, 1.75g, 3.39 mmol)之甲醇：THF：水(2：1：1, 50 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.63 g, 67.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應混合物冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將得到的沉澱過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5] 呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**11**)為白色固體。產率：1.6 g, 94%；MS(ESI) *m/z* 502.1 $[M+1]^+$.

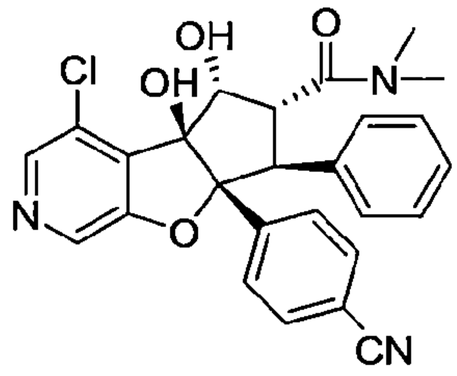
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號97F)。

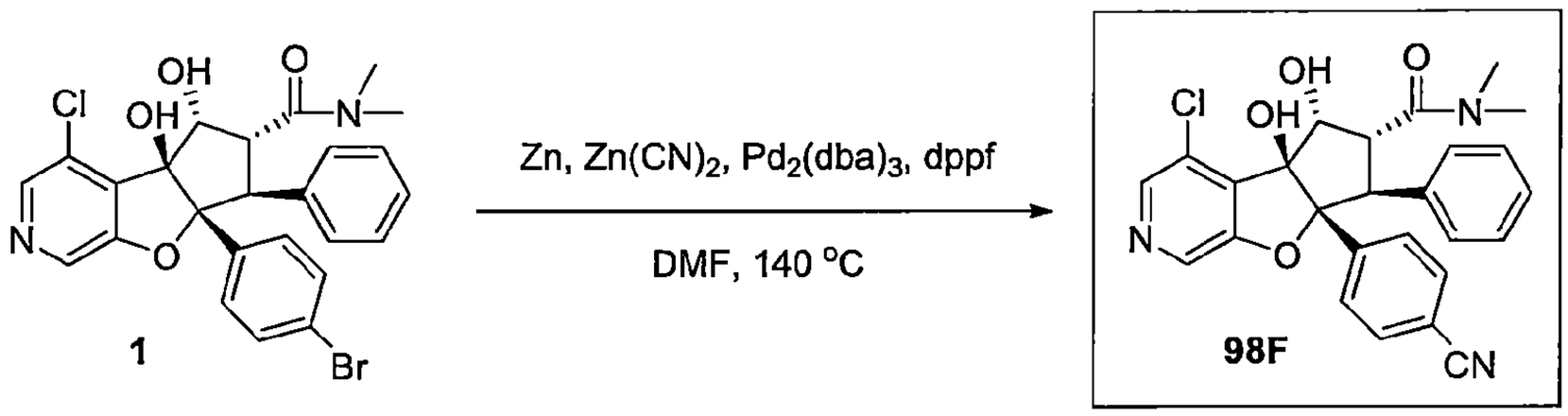
【0542】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5] 呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**11**, 1.6 g, 3.19 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(1.8 g, 9.57 mmol)、羥基苯并三唑(1.46 g, 9.57 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(3.5 g, 19.1 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(1.3 g, 15.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-*N,N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號97F)為白色固體。產率：0.8 g, 48%；MS(ESI) *m/z* 529.16 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.22(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.09-7.02(m, 4H),

6.96-6.93(m, 3H), 6.05(s, 1H), 5.45(s, 1H), 4.76(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.56(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.28(m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

實例 98

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氯-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 98F)





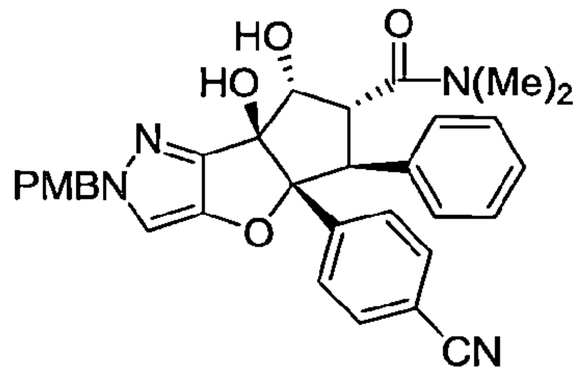
合成(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-氯-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 98F)

【0543】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-氯-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.6 g, 1.13 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.129 g, 0.568 mmol)和鋅粉(0.0088 g , 0.13 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.012 g, 0.022 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.065g, 0.056 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 及將反應混合物於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-氯-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5] 呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺為白色固體。產率：0.35 g, 65%(外消旋混合物)。以對

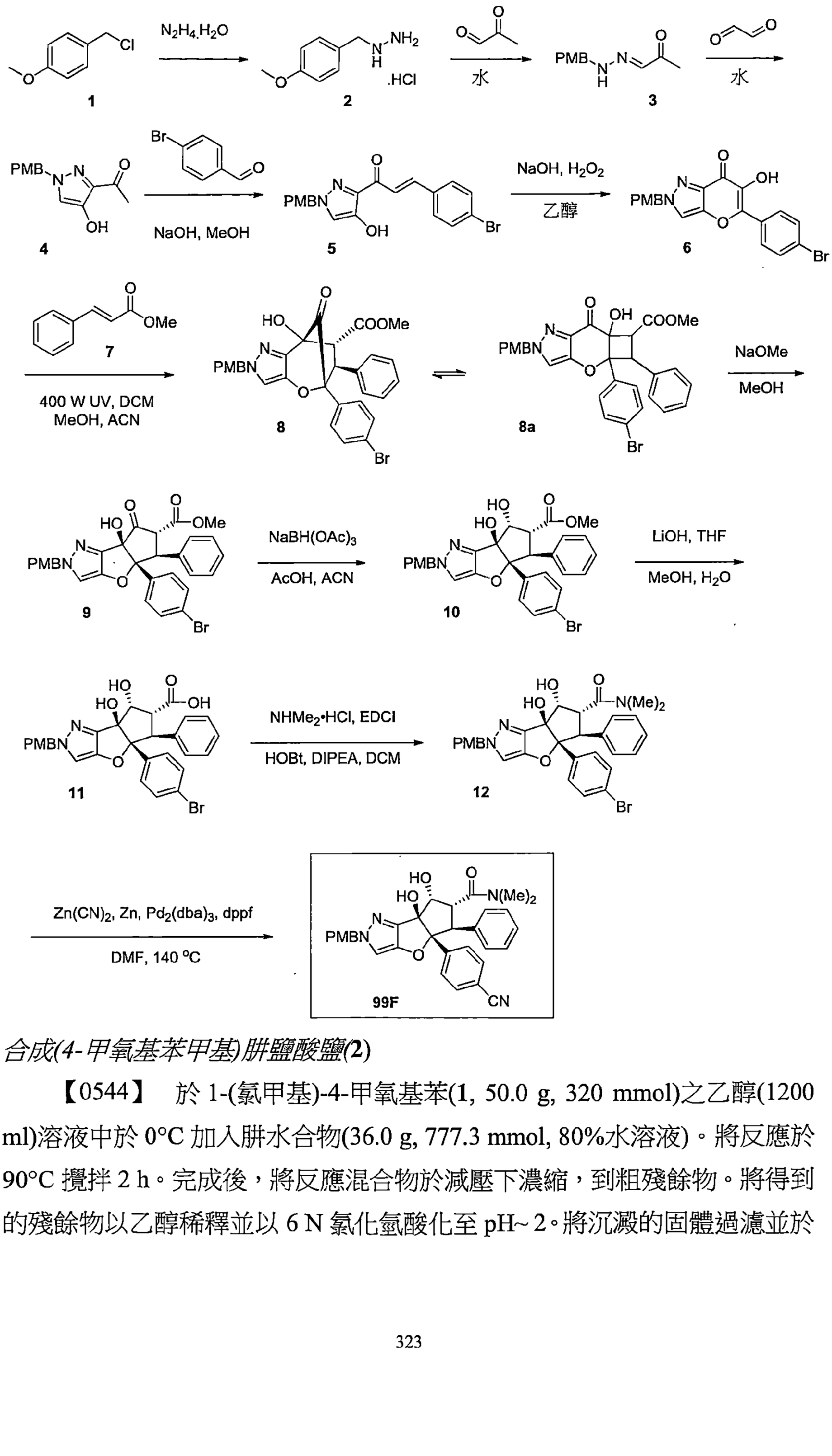
掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]。正己烷/IPA=70/30(v/v)；波峰 1(84 mg), $[\alpha]_D$ +76.5°(c 0.4, $CHCl_3$), R_t=12.226 min, ee：98.08%MS(ESI) *m/z* 476.24 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=9.2Hz, 2H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.96-6.93(m, 3H), 6.14(s, 1H), 5.50(d, *J*=6 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.50(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 98F, 74 mg)；MS(ESI) *m/z* 476.24 $[M+1]^+$ $[\alpha]_D$ -78.0°(c 0.4, $CHCl_3$), R_t=17.345 min, ee：97.02%.^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=9.2Hz, 2H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.96-6.93(m, 3H), 6.14(s, 1H), 5.50(d, *J*=6 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.50(s, 3H)。

實例 99

***外消旋*-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 99F)**



110年1月8日修正



合成(4-甲氧基苯甲基)肼鹽酸鹽(2)

【0544】 於1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1, 50.0 g, 320 mmol)之乙醇(1200 ml)溶液中於0°C加入肼水合物(36.0 g, 777.3 mmol, 80%水溶液)。將反應於90°C攪拌2 h。完成後，將反應混合物於減壓下濃縮，到粗殘餘物。將得到的殘餘物以乙醇稀釋並以6 N氯化氫酸化至pH~ 2。將沉澱的固體過濾並於

真空下乾燥，得到(4-甲氧基苯甲基)肼鹽酸鹽(2)為黃色固體。產率：50.0 g。將粗產物直接用於下個步驟。MS(ESI) *m/z* 153.1 $[M+1]^+$.

合成(E)-1-(2-(4-甲氧基苯甲基)亞肼基)丙-2-酮(3)

【0545】 將(4-甲氧基苯甲基)肼鹽酸鹽(**2**, 20.0 g, 106.0 mmol)和丙酮醛(16.7 g, 260.0 mmol)之水溶液(300 ml)於室溫下攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到(*E*)-1-(2-(4-甲氧基苯甲基)亞肼基)丙-2-酮(**3**)為黃色固體。產率：18.9 g, 65.9%；MS(ESI) *m/z* 205.04$[M-1]^-$.

合成 1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(4)

【0546】 將(*E*)-1-(2-(4-甲氧基苯甲基)亞肼基)丙-2-酮(**3**, 18.0 g, 87.0 mmol)和乙二醛(7.8 g, 260.0 mmol)之水(100 ml)溶液於 100°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 10% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：6.4 g, 28.9%；MS(ESI) *m/z* 244.9$[M-1]^-$.

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(5)

【0547】 於 1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基)乙-1-酮(**4**, 3.0 g, 12.19 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中加入氫氧化鈉(1.46 g, 36.5 mmol)，接著加入 4-溴苯甲醛(2.24 g, 12.19 mmol)並將反應於 90°C 加熱 30 min。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並將沉澱的固體過濾，以水清洗及於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**5**)為黃色固體。產率：3.5 g, 70%；MS(ESI) *m/z* 411$[M-1]^-$.

合成 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)吡喃并[3,2-c]吡唑-7(2H)-酮(6)

【0548】 於(*E*)-3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基)丙-2-烯-1-酮(**5**, 3.50 g, 8.49 mmol)之乙醇(20 mL)溶液中於室溫加入 10%氫氧化鈉水溶液(23 mL, 59.4 mmol)，接著加入過氧化氫(6.7 mL, 59.4 mmol, 30%)。將反應混合物攪拌 2 h(觀察到放熱)。完成後，將反應混合物

冷卻並以 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)吡喃并[3,2-*c*]吡唑-7(2*H*)-酮(**6**)為棕色固體。產率：2.0 g, 55.4%；MS(ESI) *m/z* 425.31[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(6S, 7S, 8R)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-9-側氧-6-苯基-5, 6, 7, 8-四氫-2H-5, 8-甲橋氧呼并[3, 2-c]吡唑-7-羧酸酯(**8**)

【0549】 將 5-(4-溴苯基)-6-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)吡喃并[3,2-*c*]吡唑-7(2*H*)-酮(**6**, 8.0 g, 18.69 mmol)和肉桂酸甲酯(**7**, 30.4 g, 187.1 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 8 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-*c*]吡唑-7-羧酸酯(**8**)。產率：6.0 g，粗產物, MS(ESI) *m/z* 587.1[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**9**)

【0550】 將粗*外消旋*-甲基(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-溴苯基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-9-側氧-6-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-5,8-甲橋氧呼并[3,2-*c*]吡唑-7-羧酸酯(**8**, 6.00 g，粗產物)懸浮於甲醇(50 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 40 mL)處理及將混合物加熱至 90°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑，以氯化銨溶液稀釋混合物並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(**9**)。產率：6.1 g，粗產物, MS(ESI) *m/z* 587.3[M-1]$^-$

合成外消旋-甲基(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-羧酸酯(**10**)

【0551】 於*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-溴苯基)-7a-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-羧酸酯(**9**, 6.0 g, 10.2 mmol)之乙腈(80 mL)和乙酸(6.1 mL, 102.0 mmol)溶

液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(13.0 g, 61.2 mmol)並將生成的反應混合物於室溫攪拌 18 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將得到的粗產物以矽膠管柱層析以2%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸酯(**10**)為灰白色固體。產率：0.49 g, 8.3%；MS(ESI) *m/z* 591.36 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡喃-6-羧酸(**11**)

【0552】 於*外消旋*-甲基(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸酯(**10**, 0.47 g, 0.79 mmol)之甲醇：四氫呋喃：水(3：2：1, 18 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.33 g, 7.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應混合物冷卻至 0°C 並以 1 M 氯化氫酸化至 pH~3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸(**11**)為白色固體。產率：0.41 g, 89.4%, MS(ESI) *m/z* 577.09 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡喃-6-甲醯胺(**12**)

【0553】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡喃-6-羧酸(**11**, 0.4 g, 0.69 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.39 g, 2.07 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.32 g, 2.07 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.7 mL, 4.14 mmol)並將混合物攪拌 5 分鐘。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.28 g, 3.48 mmol)並將反應混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，

得到粗產物。將得到的粗產物以矽膠管柱層析以3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**12**)為白色固體。產率：0.26 g, 62.7%；MS(ESI) *m/z* 604.01 $[M+1]^+$.

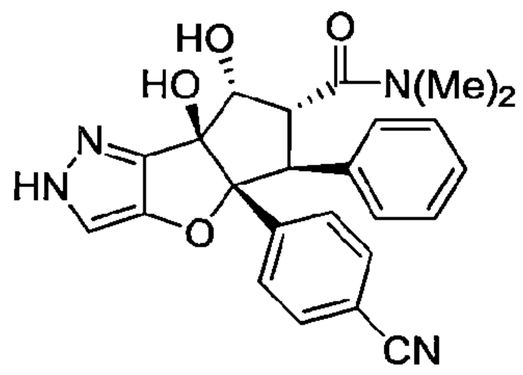
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號99F)

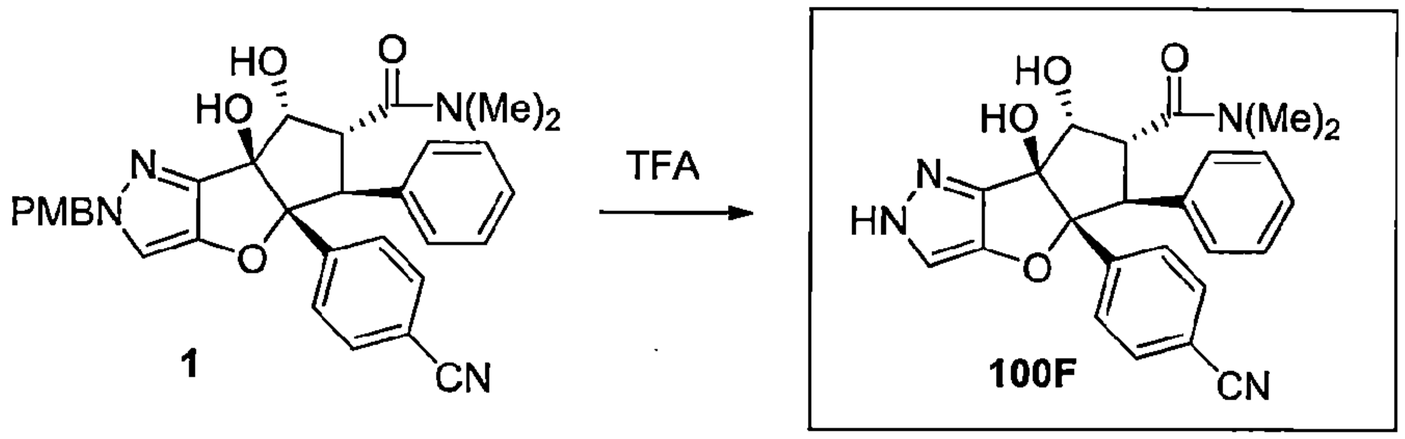
【0554】 於*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(**12**, 0.100 g, 0.16 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.11 g, 0.99 mmol)和鋅粉(0.002 g, 0.019 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(2 mg, 0.003 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(5 mg, 0.004 mmol)加到反應混合物中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 99F)為白色固體。產率：0.068 g, 74.4%(外消旋) MS(ESI) *m/z* 551.49 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.24(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.02-6.94(m, 3H), 6.88(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.81(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.69(s, 1H), 5.22-5.14(m, 3H), 4.79(t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.10(dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.21(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

實例 100

***外消旋*-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號**

100F)



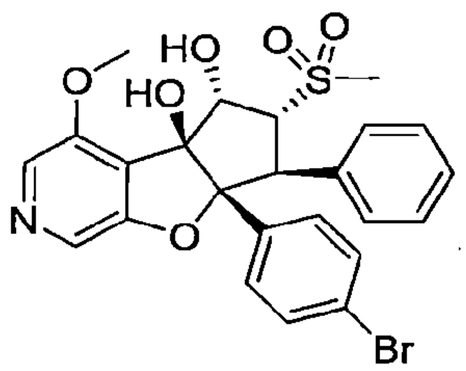


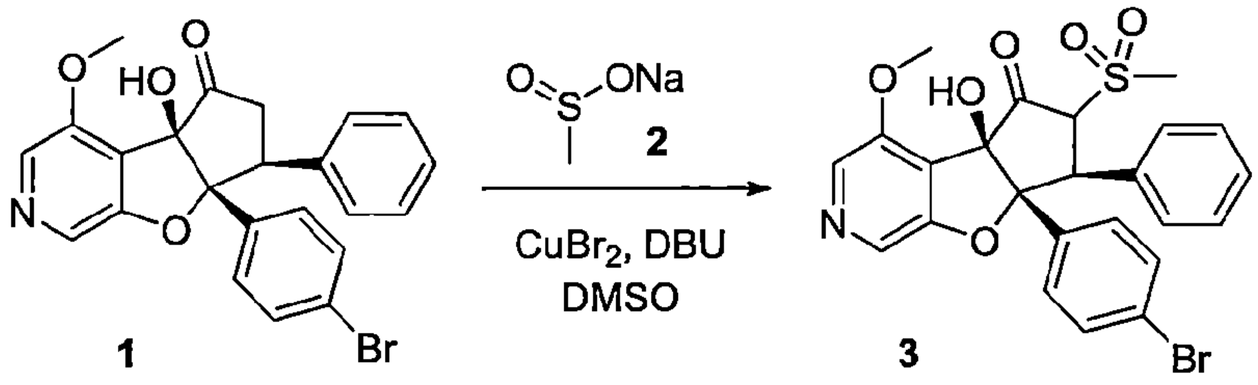
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號100F)

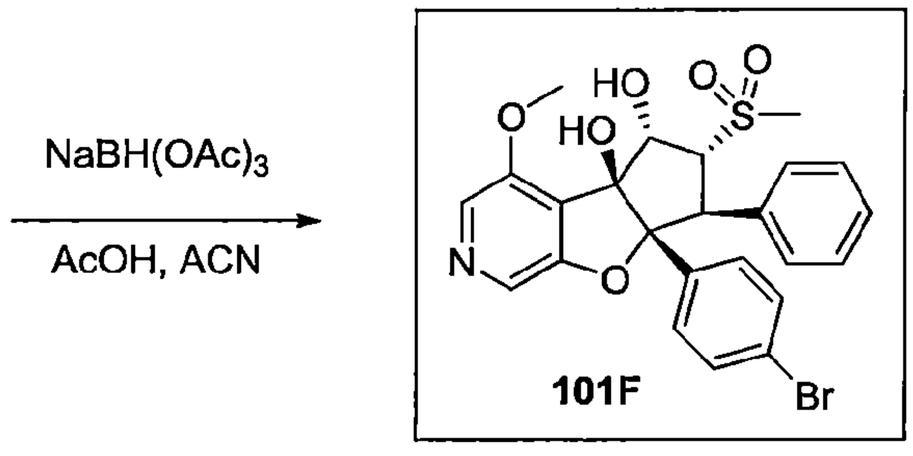
【0555】 於化合物*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(1, 0.1 g, 0.18 mmol)中於0°C加入三氟乙酸(2 ml)並將反應混合物於100°C加熱2 h。完成後，將反應混合物於減壓下濃縮，得到粗產物，將其以製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-氰基苯基)-7,7a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 100F)為白色固體。產率：0.020 g, 25.4%(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 431.24 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.02-6.95(m, 3H), 6.80(d, *J*=6.96 Hz, 2H), 5.67(s, 1H), 4.85(d, *J*=7.84 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.06(dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.20(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

實例 101

***外消旋*-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號101F)**







合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(3)

【0556】 於 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(0.36 mL, 2.37 mmol)之二甲基亞碸(5.0 mL)溶液中於室溫在空氣的存在下加入溴化銅(II)(6.0 mg, 0.027 mmol)。將*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**1**, 0.18 g, 0.39 mmol)和甲亞磺酸鈉(**2**, 0.404 g, 3.9 mmol)之二甲基亞碸(5.0 mL)溶液在空氣的存在下於室溫逐滴加到上述反應混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌 1h。完成後(以 MS 監測)，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**3**)。產率：0.1 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 528 $[M-1]^-$.

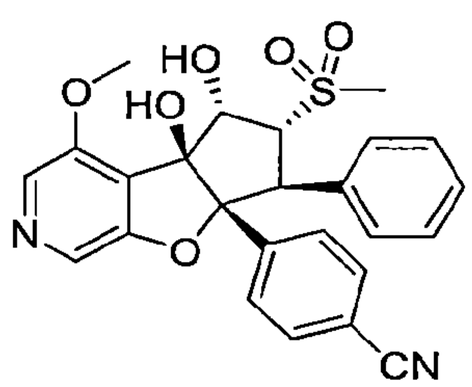
合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號

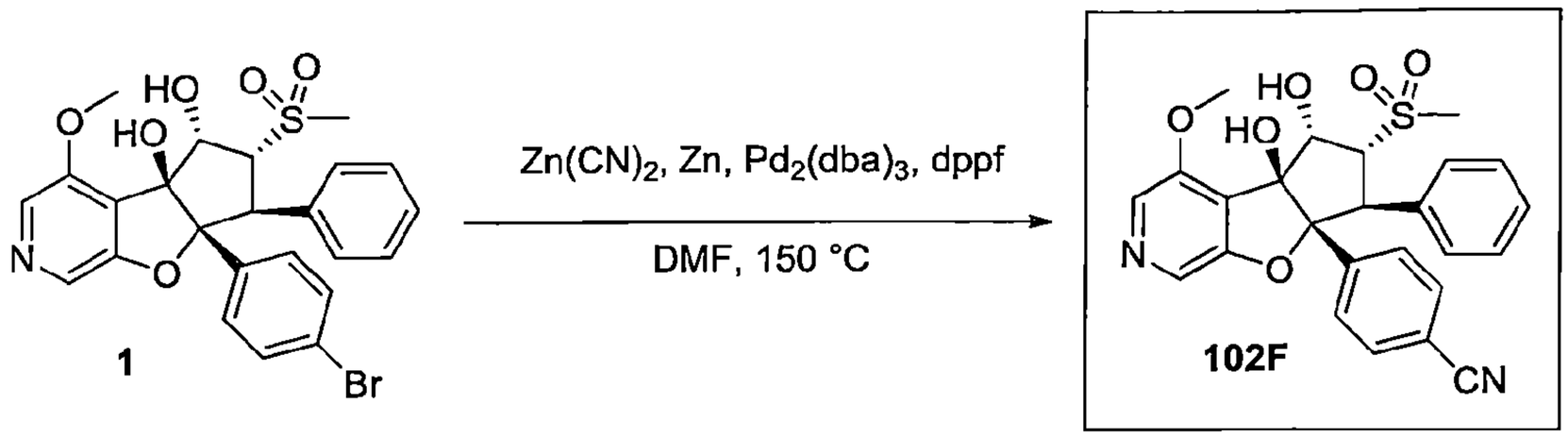
101F)

【0557】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(0.24 g, 1.13 mmol)和*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**3**, 0.1 g, 0.18 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入乙酸(0.1 mL, 1.81 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4.0 g, RediSep 管柱)使用 40%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 101F)為灰白色固體。產率：3.8 mg, 0.3%. MS(ESI) *m/z* 532.13 $[M+1]^+$；UPLC 99.5%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.26(d, *J*=8.84 Hz, 2H), 7.19(d, *J*=8.72 Hz, 2H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.05-7.04(m, 3H), 6.17(bs, 1H), 6.07(bs, 1H), 4.81(d, *J*=3.12 Hz, 1H), 4.75(dd, *J*=4.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.40(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.80(s, 3H)。

實例 102

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 102F)





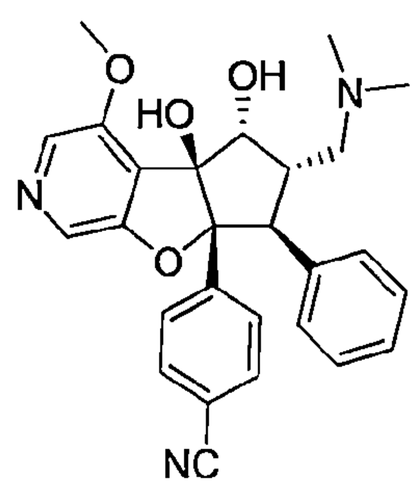
合成 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 102F)

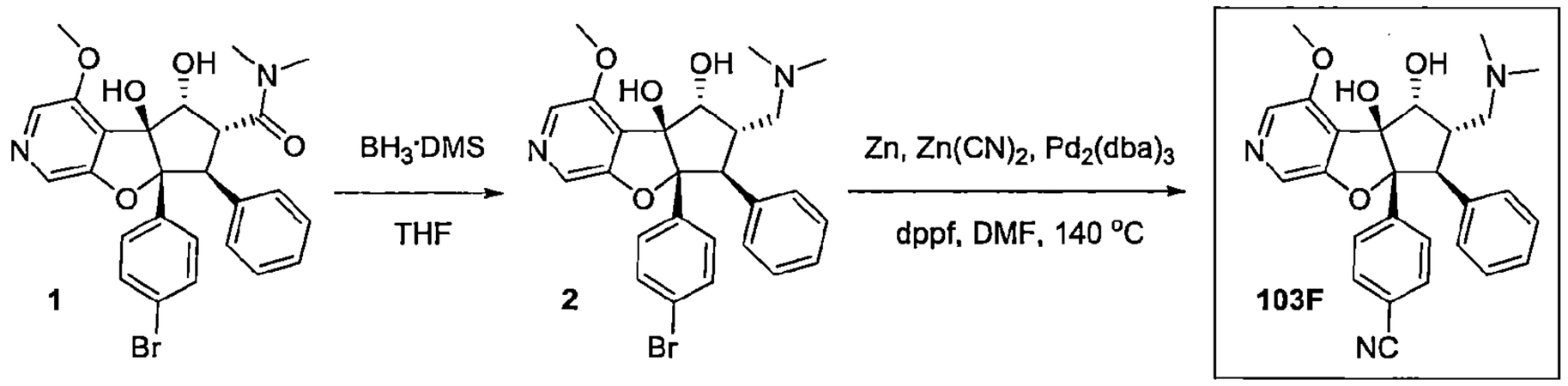
【0558】 於*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**1**, 0.25 g, 0.47 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.081 g, 0.7 mmol)和鋅粉(0.003 g , 0.04 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.008 g, 0.014 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.012 g, 0.014 mmol)加到反應混合物中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 50°C 加熱 2 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 70% 乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(甲基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：110 mg, 48.8%. MS(ESI) *m/z* 479.19 $[M+1]^+$；UPLC 98.5%；以對掌製備式 HPLC[chiralpak ID(4.6 × 250) mm]使用正己烷/EtOH=40/60(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 102F, 27.0 mg)；$[\alpha]_D$ +34.8°(c 0.25, $CHCl_3$)；R_t=7.65 min, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 479.17 $[M+1]^+$；UPLC：98.5%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.08(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.52(d, *J*=8.64 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=8.33 Hz, 2H), 7.14-7.12(m, 2H), 7.05-7.00(m, 3H), 6.17(d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 4.86-4.80(m, 2H), 4.46(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.85(s, 3H)。波峰-2(20.0 mg)；$[\alpha]_D$ -31.5°(c 0.25, $CHCl_3$)；R_t=12.5 min, ee

>99%；MS(ESI) *m/z* 479.19 $[M+1]^+$；UPLC：99.6%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.52(d, *J*=8.64 Hz, 2H), 7.45(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.14-7.12(m, 2H), 7.04-7.02(m, 3H), 6.17(d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 4.86-4.80(m, 2H), 4.46(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.85(s, 3H)。

實例 103

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號103F)





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)

【0559】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.80 g, 1.52 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.30 ml, 15.2 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌16 h。完成後，將反應物質於0°C以甲醇進行驟冷並於80°C回流6 h。完成後，將反應物質濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基

-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.41g, 56.7%；MS(ESI) *m/z* 511.17 $[M+1]^+$.

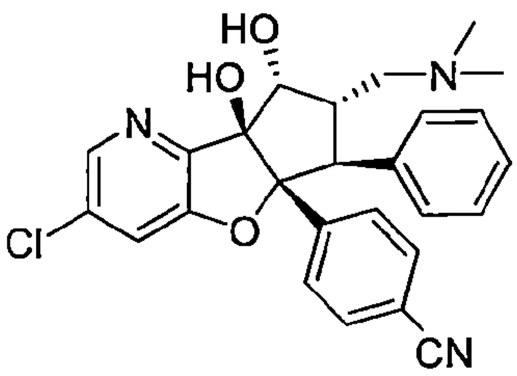
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 103F)

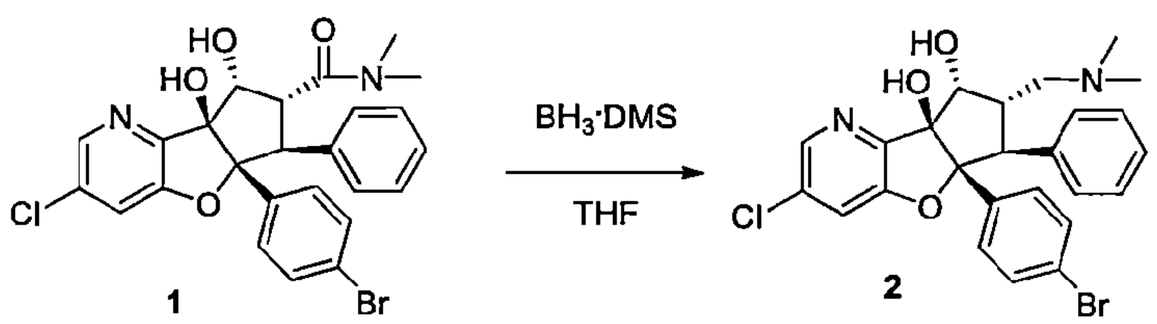
【0560】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.4 g, 1.04 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.45 g, 3.92 mmol)和鋅粉(0.026 g, 0.39 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 分鐘。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.021 g, 0.039 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.035g, 0.039 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 分鐘並將混合物於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈*為白色固體*。產率：0.220 g, 62.8%(外消旋)。MS(ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$.以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak ID(4.6 × 250) mm, 5μ]。波峰 1(43 mg), R_t=10.667 min, ee=99.24%, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.01-6.97(m, 3H), 5.73(s, 1H), 4.48(d, *J*=3.84 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J* =14.1 Hz, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.97(d, *J*=12.8 Hz, 1H)、1.89(s, 2H)。波峰 2(化合物編號 103F, 38 mg), $[\alpha]_D$ +25.0°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=13.904 min, ee >97%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.01-6.99(m, 3H), 5.73(s, 1H), 4.48(d, *J*=3.96 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14 Hz, 1H), 3.19-3.16(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.97(d, *J*=12.8 Hz, 1H)、1.88(s, 2H)。

實例 104

110年1月8日修正

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 104F)





合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(2)

【0561】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(7, 2.0 g, 3.78 mmol)之四氫呋喃(30 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 的期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(3.59 mL, 37.87 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質於 0°C 以甲醇進行驟冷並加熱回流 5 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 1-5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**8**)為白色固體。產率：1.2 g, 61.8 %；MS(ESI) *m/z* 515.32 $[M+1]^+$.

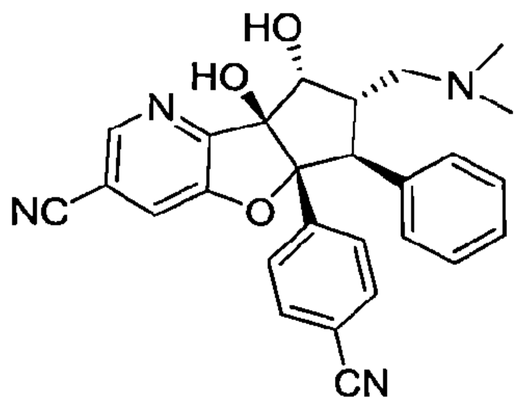
合成 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號

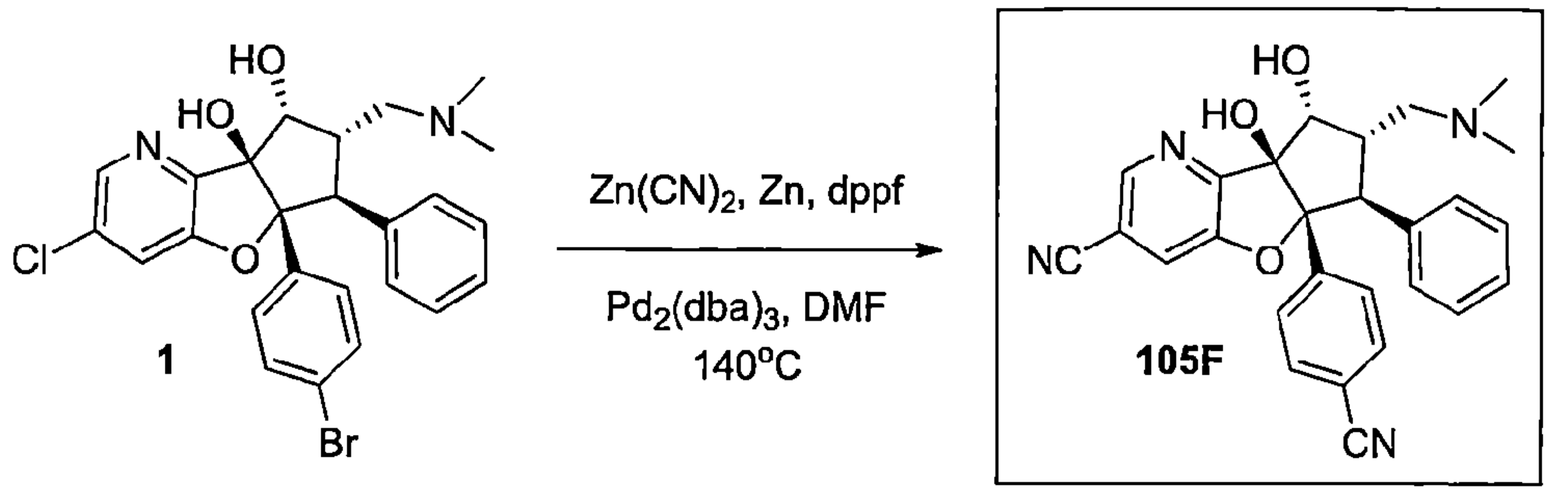
104F)

【0562】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**8**, 1.2 g, 2.32 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(48 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.273 g, 2.32 mmol)和鋅粉(0.304 g , 4.65 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.025 g, 0.046 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.064 g, 0.069 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 130°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋-4*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5a-基)苯甲腈*(*化合物編號 104F)為白色固體。產率：0.49 g, 46.2%(外消旋)。MS(ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$。以對掌 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]，正己烷/EtOH 20/80 V/V。波峰-1(137 mg), $[\alpha]_D$ -110.4°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=4.580 min, ee：98.5%MS(ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=1.60 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=1.68 Hz, 1H), 7.48(d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.15-6.98(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.41(bs, 1H), 4.45(s, 1H), 3.93(d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.24(bs, 1H), 2.66(s, 1H), 2.59(s, 1H), 2.25(s, 6H)。波峰-2(133 mg), $[\alpha]_D$ +105.4°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=12.693 min, ee：99.9%, MS(ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18(d, *J*=1.60 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=1.68 Hz, 1H), 7.48(d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.15- 6.98(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.41(bs, 1H), 4.45(s, 1H), 3.93(d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.24(bs, 1H), 2.66(s, 1H), 2.59(s, 1H), 2.25(s, 6H)。

實例 105

5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8*a*-二羥基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 105F)





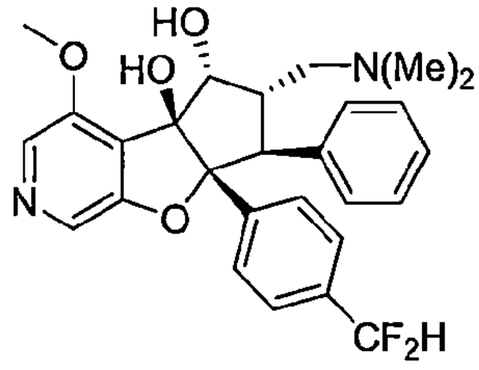
合成 5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號105F)

【0563】 *於外消旋*-(5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5*a*,6,7,8-四氫-8*aH*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8*a*-二醇(**1**, 0.4 g, 0.77 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.099 g, 0.85 mmol)和鋅粉(0.099 g , 1.55 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.011 g, 0.015 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.021 g, 0.023 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 0-15%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。以逆相製備式 HPLC 再次將化合物再純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8*a*-二羥基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-甲腈為白色固體。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]；0.1%TEA 溶於正己烷/IPA=80/20(v/v)；產率：120 mg, 34%；波峰 1(化合物編號 105F,

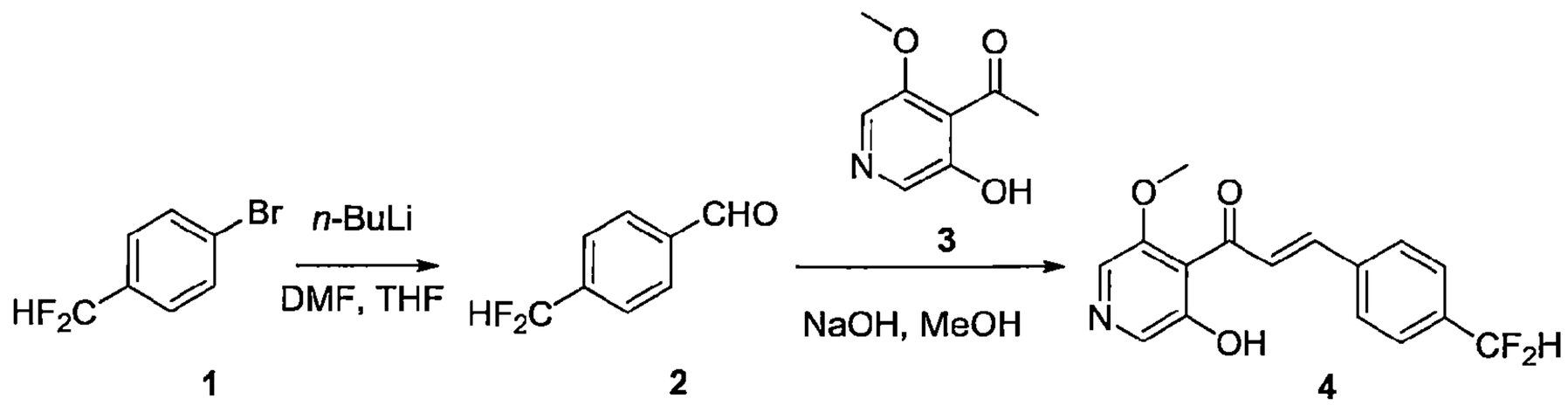
7 mg), $[\alpha]_D$ -71.9°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=22.203, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 453.29 $[M+1]^+$；UPLC：98.48%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.60(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.11-7.00(m, 5H), 6.33(s, 1H), 4.48(d, *J*=2.84 Hz, 1H), 3.96(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.25(m, 1H), 2.66-2.49(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.00-1.97(d, *J*=11.0 Hz, 1H)。波峰2(4 mg), $[\alpha]_D$ +21.9°(c 0.266, $CHCl_3$), R_t=34.931, ee >98%；MS(ESI) *m/z* 453.29 $[M+1]^+$；UPLC：99.54%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.60(d, *J*=1.32 Hz, 1H), 7.96(d, *J*=1.28 Hz, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11-6.98(m, 5H), 6.32(s, 1H), 5.46(brs, 1H), 4.48(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.96(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.41-3.25(m, 1H), 2.60-2.4(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.98(d, *J*=10.3 Hz, 1H)。

實例 106

(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 106F)



110年1月8日修正



合成 4-(二氟甲基)苯甲醛(2)

【0564】 於 1-溴-4-(二氟甲基)苯(**1**, 35.0 g, 169.08 mmol)之四氫呋喃(300 mL)溶液中在 30 min 的期間內於-78°C 逐滴加入正丁基鋰之己烷溶液

(2.5 M, 67.0 mL, 169.08 mmol)。將反應物質於-78°C 攪拌 1 h 並於相同的溫度加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(38.48 mL, 507.24 mmol)及將反應進一步於-78°C 攪拌 1 h。完成後，讓反應混合物回到 0°C 並以飽和的氯化銨溶液處理及以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(40 g, RediSep 管柱)使用 2%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓 30°C 以下濃縮，得到 4-(二氟甲基)苯甲醛(**2**)淡黃色液體(高不穩定性)。產率：17.0 g, 64 %；MS(ESI) *m/z* 離子化差。

合成(E)-3-(4-(二氟甲基) 苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(4)

【0565】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**3**, 12.6 g, 75.4 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(6.03 g, 150.0 mmol)和 4-(二氟甲基)苯甲醛(**2**, 11.7 g, 75.4 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。完成後，將反應混合物冷卻，加入水然後以 6M 氯化氫於 0°C 中和至 pH~7，將得到的固體過濾，以過量的水清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-(二氟甲基) 苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**4**)為黃色固體。產率：20.2 g, MS(ESI) *m/z* 304.13[M-1]$^-$.

合成 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(5)

【0566】 於(*E*)-3-(4-(二氟甲基)苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**4**, 20.2 g, 65.5 mmol)之甲醇(200 mL)溶液中於 0°C 加入 10%氫氧化鈉(65.6 mL, 163.9 mmol)，接著加入過氧化氫(18.6 mL, 163.9 mmol, 30%)。將反應物質於 0°C 攪拌 45 min。完成後，將反應混合物以 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。蒸發溶劑並將沉澱的固體濾出及於真空下乾燥，得到 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**5**)為淡黃色固體。產率：5.5 g, 26 %；MS(ESI) *m/z* 318.23[M-1]$^-$.

合成外消旋-甲基(2S,3S,4S,5R)-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(7,7a)

【0567】 將 2-(4-(二氟甲基) 苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**5**, 5.5 g, 17.24 mmol)和肉桂酸甲酯(**6**, 28.0 g, 172.4 mmol)之二氯

甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以 Combi-flash(40 g, RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**7,7a**)為棕色固體。產率：6.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(8)

【0568】 將粗*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**7,7a**, 6.0 g)懸浮於甲醇(60 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 60 mL)處理及將混合物加熱至 90°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑並以氯化銨溶液稀釋混合物及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**)為棕色固體。產率：5.3 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(9)

【0569】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(14.0 g, 66.1 mmol), *外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**, 5.3 g, 11 mmol)之乙腈(50 mL)溶液中加入乙酸(6.6 mL, 110.0 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 4h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(40 g, RediSep)使用90%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**9**)為灰白色固體。產率：2.35 g, 44 %；MS(ESI) *m/z* 482.22 $[M-1]^-$.

*合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**10**)*

【0570】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**9**, 2.35 g, 4.86 mmol)之甲醇和水(3：1, 24 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.16 g, 48.6 mmol)並將反應於室溫下攪拌1 h。完成後，蒸發甲醇並將反應物質冷卻至0°C及以1 M氯化氫酸化至pH~ 6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**10**)為灰白色固體。產率：1.97 g, 93%；MS(ESI) *m/z* 468.31[M-1]$^-$.

*合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**11**)*

【0571】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**10**, 0.6 g, 1.27 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.73 g, 3.83 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.518 g, 3.83 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.34 mL, 7.67 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.518 g, 6.39 mmol)並將混合物於40°C攪拌16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(12 g, RediSep)使用90%乙酸乙酯之已烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**11**)為灰白色固體。產率：0.59 g, 93%；MS(ESI) *m/z* 497.42 $[M+1]^+$.

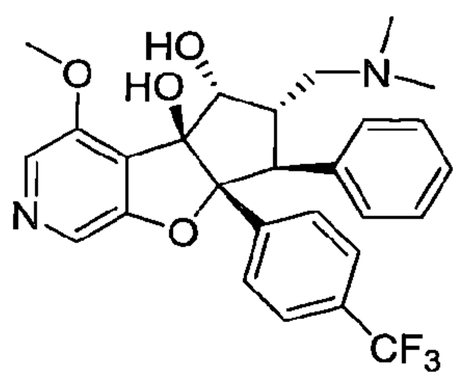
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物

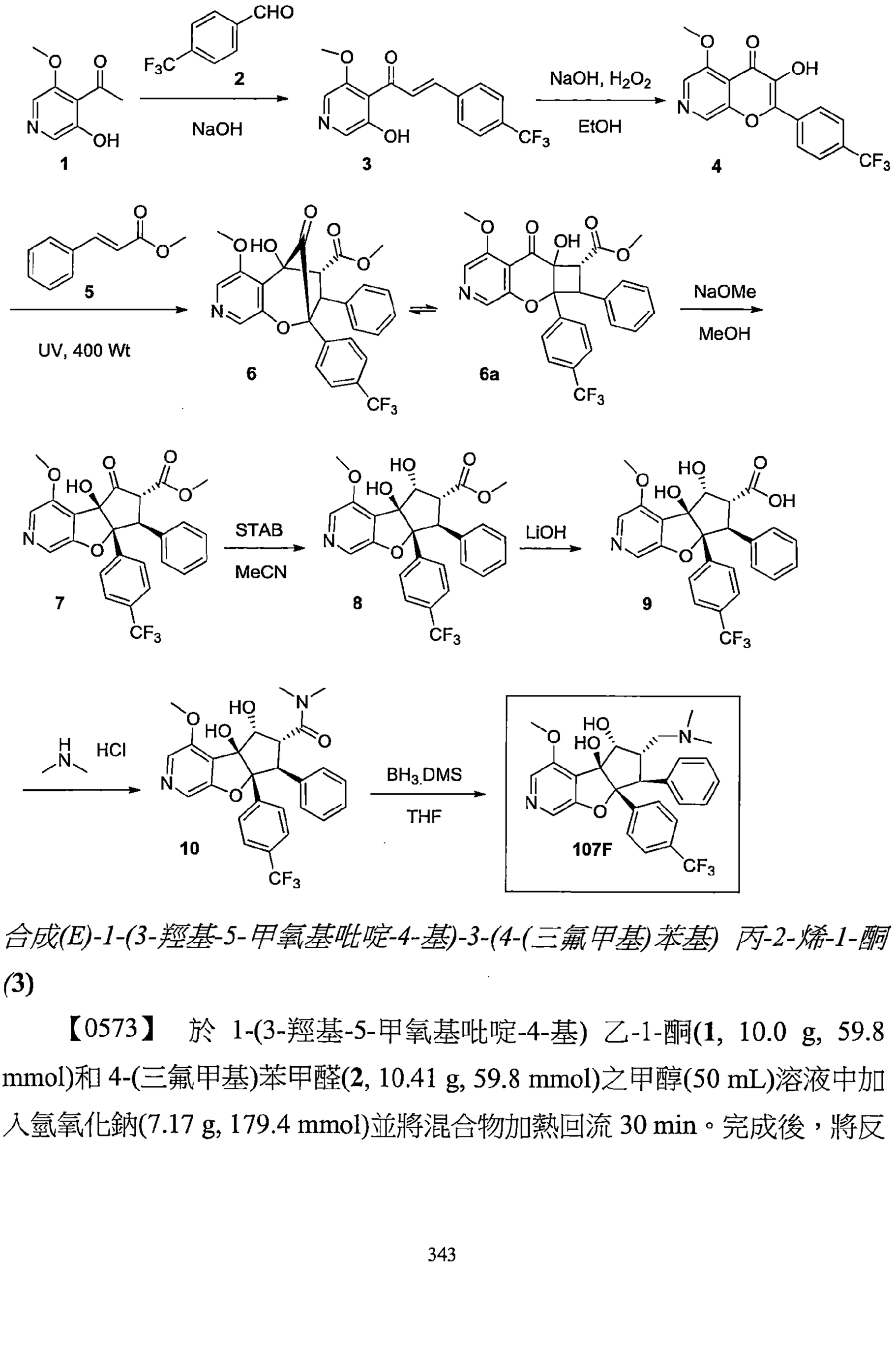
編號 106F)

【0572】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**11**, 0.59 g, 1.18 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.13 mL 11.8 mmol)並將混合物於 60°C.攪拌 2 h。完成後，將反應物質以甲醇(5.0 mL)進行驟冷及再次於 60°C 加熱 10 h。將反應混合物於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep)使用 20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇為白色固體。產率：75 mg, 13%。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]移動相：0.1%TEA 溶於正己烷/EtOH=85/15(v/v)。波峰 1(46 mg), $[\alpha]_D$ +9.6°(c 0.250, $CHCl_3$), R_t=14.72, ee >99%MS(ESI) *m/z* 483.28 [M+1]+UPLC：98.5%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.04(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.33(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.21(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.97-6.90(m, 3H), 6.83(t, *J*=55.9 Hz, 1H), 5.64(s, 1H), 4.52(d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.19-3.15(m, 1H), 2.65-2.61(m, 2H), 2.22(s, 6H)、1.98(s, 1H)。波峰 2(化合物編號 106F, 29 mg), $[\alpha]_D$ -2.4°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=26.39, ee >99%MS(ESI) *m/z* 483.33 $[M+1]^+$, UPLC：99.3%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.03(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.32(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.07-7.03(m, 2H) 6.97-6.95(m, 3H), 6.83(t, *J*=55.8 Hz, 1H), 5.641(s, 1H), 4.51(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.76(d, *J*= 14.1 Hz, 1H), 3.18(t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.58-2.50(m, 2H), 2.20(s, 6H)、1.95(d, *J*=4.2 Hz, 1H)。

實例 107

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 107F)





合成(E)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基) 丙-2-烯-1-酮(3)

【0573】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基) 乙-1-酮(**1**, 10.0 g, 59.8 mmol)和 4-(三氟甲基)苯甲醛(**2**, 10.41 g, 59.8 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中加入氫氧化鈉(7.17 g, 179.4 mmol)並將混合物加熱回流 30 min。完成後，將反

應物質冷卻至室溫，於減壓下蒸發溶劑甲醇並將殘餘物於 0°C 以 1N 鹽酸中和至 pH-7。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基) 苯基) 丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：16.1 g, 83.0%；MS(ESI) *m/z* 324.22$[M+1]^+$.

*合成 3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基) 苯基)-4H-吡喃并[2,3-c] 吡啶-4-酮(**4**)*

【0574】 於(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 15.0 g, 46.4 mmol)之乙醇(150 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(2.22 g, 55.68 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(36.80 mL, 324.8 mmol)。將反應物質於 60°C 攪拌 30 min。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6 M 鹽酸中和至 pH~ 7。將得到的固體過濾，以冷乙醇、戊烷清洗並於真空下乾燥，得到 3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：3.2 g, 20%；MS(ESI) *m/z* 338.09$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基) 苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c] 吡啶-4-羧酸酯(**6**)*

【0575】 將 *3*-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4*H*-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**, 3.2 g, 9.48 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 15.38 g, 94.88 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(3*S*,4*S*,5*R*)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為棕色固體。產率：3.5 g, 74%；MS(ESI) *m/z* 499.39$[M-1]^-$.

*合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)*

【0576】 將*外消旋*-甲基(3*S*,4*S*,5*R*)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 3.5 g, 7.0 mmol)懸浮於甲醇(35 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(7.0 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 4 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯

化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**)為棕色固體。產率：3.2 g，粗產物；MS(ESI) *m/z 500.16*$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)

【0577】 將*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(7, 3.2 g, 6.40 mmol)之乙腈(60 mL)溶液於0°C冷卻，加入乙酸(3.84 g, 64.07 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(8.14 g, 38.44 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以2-3% 甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**)為白色固體。產率：1.2 g, 38.0 %；MS(ESI) *m/z* 502.19$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)

【0578】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**, 1.2 g, 2.39 mmol)之甲醇、四氫呋喃和水(2：1：1, 12 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.574 g, 23.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質濃縮並冷卻至 0°C 及以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)為灰白色固體。產率：0.90 g, 80%；MS(ESI) *m/z 488.37* $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基

-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**10**)

【0579】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**, 0.9 g, 1.84 mmol)之二氯甲烷(18 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.859 g, 5.53 mmol)、羥基苯并三唑(0.846 g, 5.53 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.82 mL, 11.04 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.750 g, 9.2 mmol)並將混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N,N*-二甲基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**10**)為灰白色固體；產率：0.60 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 515.22 $[M+1]^+$.

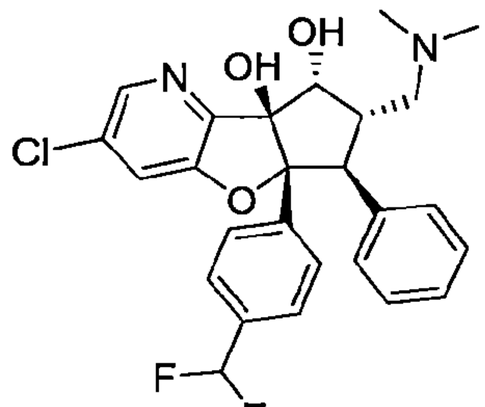
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 107F)

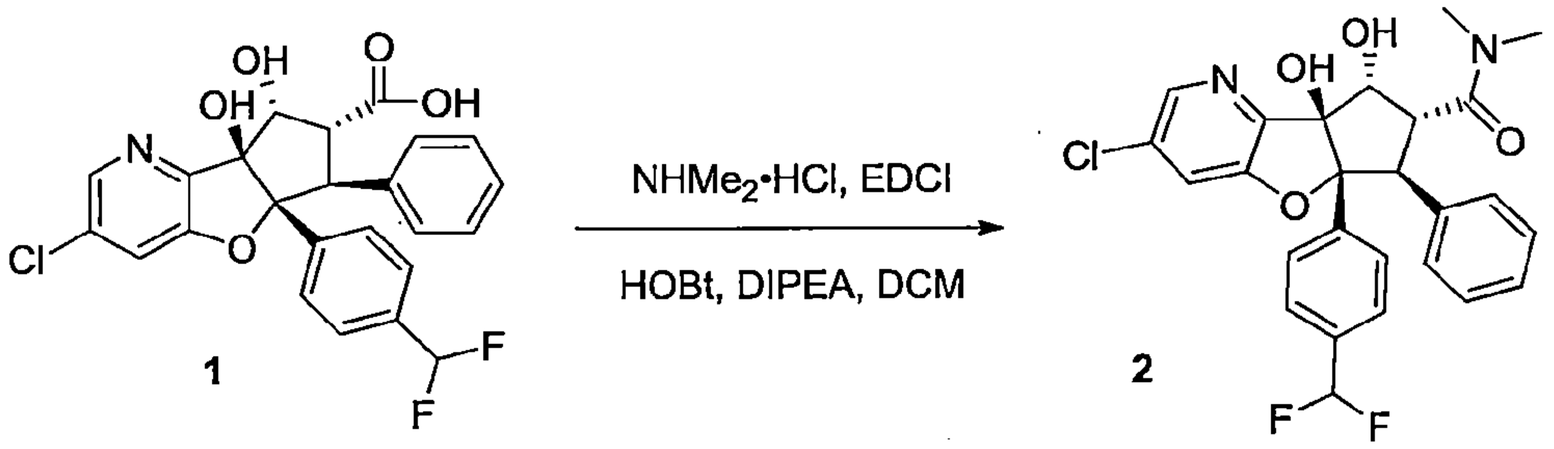
【0580】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N,N*-二甲基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**10**, 0.6 g, 1.16 mmol)之四氫呋喃(12 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.10 ml, 11.66 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌 4.0 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷。然後於 70°C 回流 36 h。濃縮溶劑，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 5-10%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇為白色固體；產率：0.310 g, 53%(外消旋混合物), MS(ESI) *m/z* 501.27 $[M+1]^+$。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250)mm, 5μ] 0.1%二乙胺溶於正己烷/異丙醇 70/30 v/v；波峰 1(42 mg), $[\alpha]_D$ +34.1°(c 0.3, $CHCl_3$), R_t=7.587 min, ee=99.78%；^1H

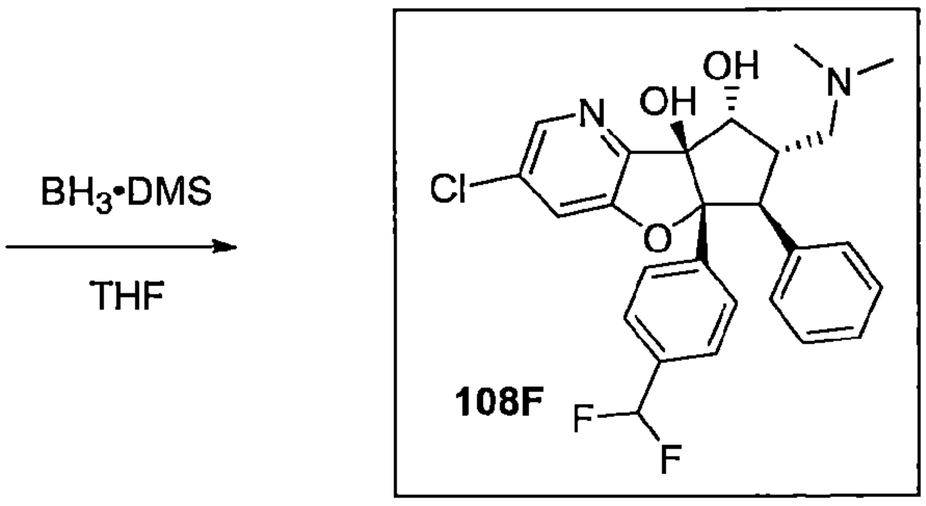
NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.42-7.37(m, 4H), 7.08(t, *J*=7.76 Hz, 2H), 7.00(d, *J*=7.32 Hz, 2H), 5.70(s, 1H), 5.14(d, *J*=1.72 Hz, 1H), 4.51(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.92 Hz, 1H), 3.20(d, *J=21.16* Hz 1H), 2.21(s, 6H)、1.99(s, 2H)；波峰 2(化合物編號 107F, 65 mg), $[\alpha]_D$ -53.2°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=15.337 min, ee=99.60%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.07(t, *J*=7.76 Hz, 2H), 7.00(d, *J*=7.32 Hz, 2H), 5.70(s, 1H), 5.14(s, 1H), 4.51(d, *J*=3.16, 1H), 3.87(s, 3H), 3.87(d, *J*=14.04 Hz, 1H), 3.16(s,1H), 2.20(s, 6H)、1.99(d, *J*=9.4 Hz, 2H)。

實例 108

(*5aR,6S,7R,8R,8aS*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 108F)







合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基

-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0581】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.47 g, 1.00 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.576 g, 3.00 mmol)、羥基苯并三唑(0.46 g, 3.00 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.776 g, 6.00 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.408 g, 5.0 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(4.0 g, RediSep)使用3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**2**)為淡黃色固體。產率：0.35 g, 70%；MS(ESI) *m/z* 501.13 $[M+1]^+$.

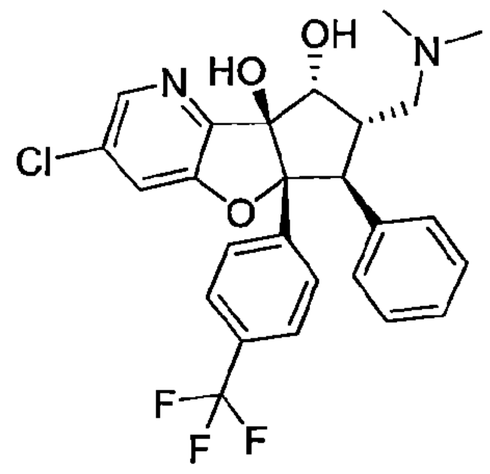
合成(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號108F)

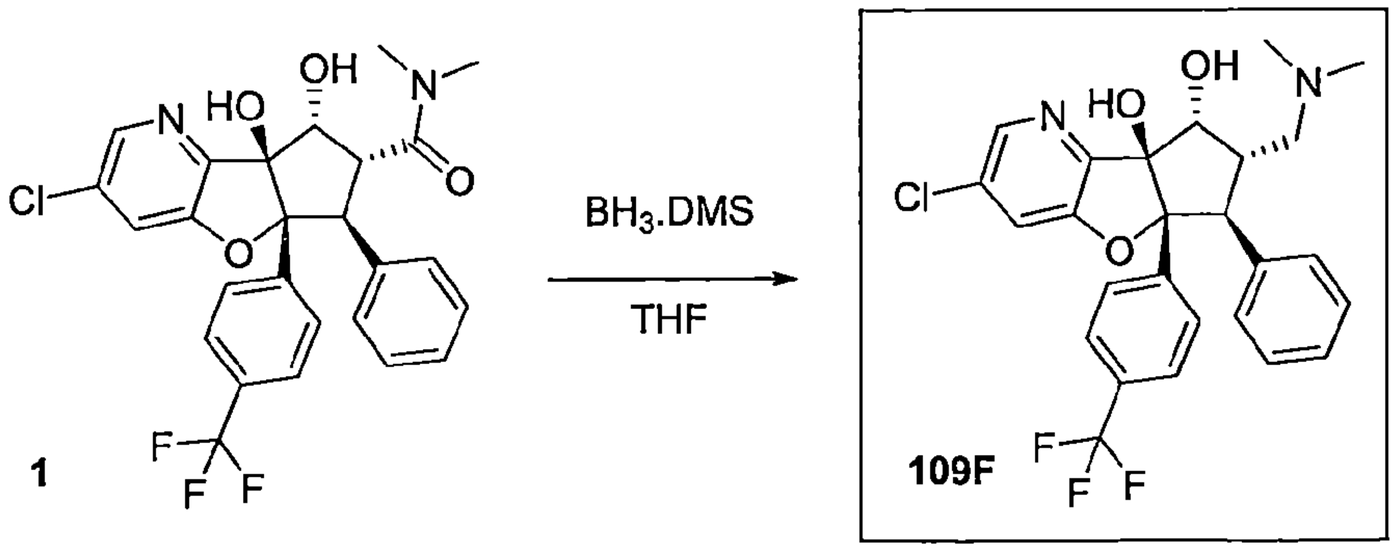
【0582】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*) 3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-*N,N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 0.35 g, 0.6796 mmol)之四氫呋喃(6.0 ml)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.66 mL, 6.796 mmol)。將反應於60-70°C加熱5 h。完成後，將反應混合物以甲醇於0°C進行驟冷並再次於60°C加熱10 h。於減壓下移除溶劑並將殘餘物以Combi-flash(4.0 g, RediSep管柱)使用5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇為白色固體。產率：80 mg, 23.53%；MS(ESI) *m/z* 487.15 $[M+1]^+$, UPLC：98.5%. 將鏡像異構物以對掌製備式HPLC分離[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]；正己

烷/EtOH=75/25(v/v)；波峰 1(化合物編號 108F, 2.2 mg)；R_t=7.69, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 487.22 $[M+1]^+$；UPLC：98.6%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.31(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.11-6.96(m, 5H), 6.82(t, *J*=55.6 Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 4.47(s, 1H), 3.89(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.73-2.61(m, 2H), 2.12(s, 6H), 2.00(d, *J*=12.6 Hz, 1H)、1.90(s, 1H)。波峰-2(2.1 mg)；R_t=19.71, ee >95%；MS(ESI) *m/z* 487.23 $[M+1]^+$；UPLC：99.0%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.31(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.06-6.99(m, 5H), 6.83(t, *J*=57.1 Hz, 1H), 6.02(S, 1H), 4.47(s, 1H)，3.89(d, *J*=14.5 Hz, 1H), 2.70-2.61(m, 2H), 2.23(s, 6H), 2.02(bs,1H)、1.90(s, 1H)。

實例 109

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 109F)



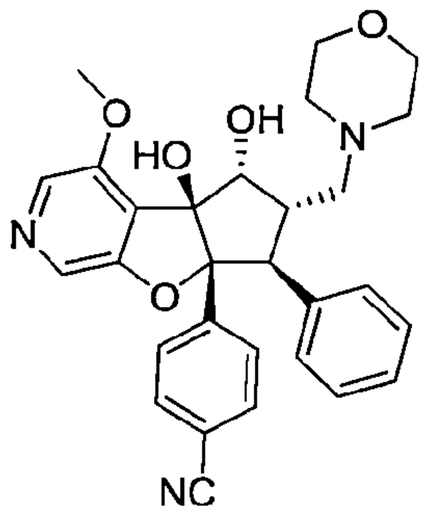


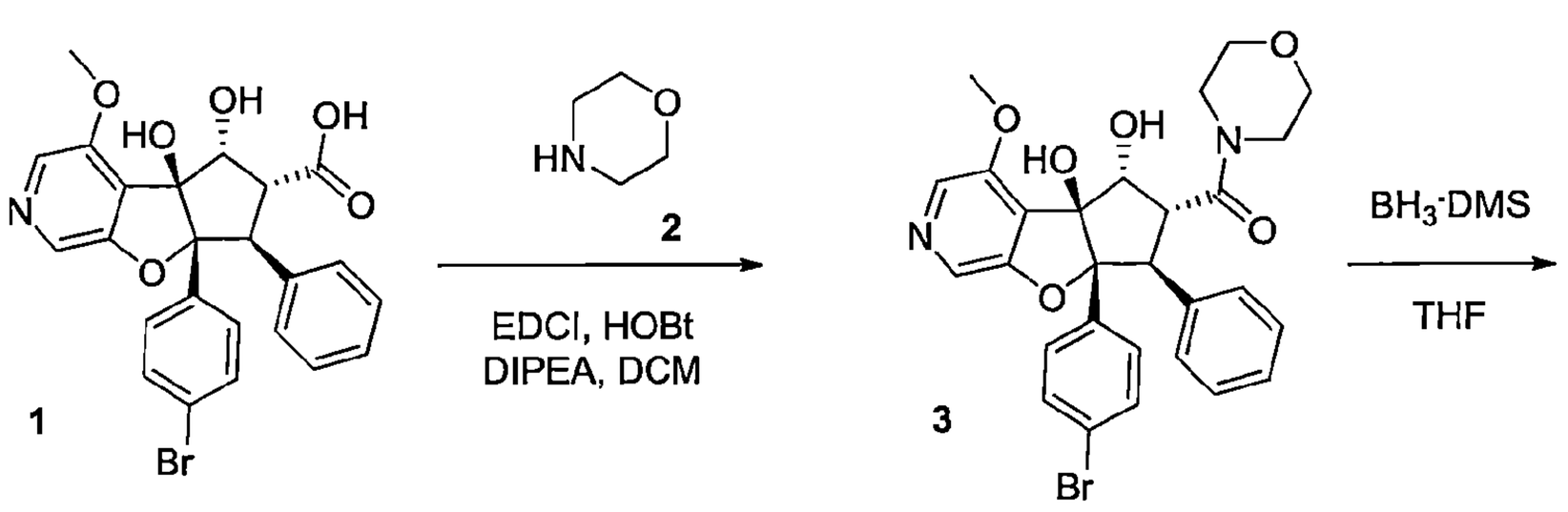
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 109F)

【0583】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 0.20 g, 0.386 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚(0.36 mL 3.86 mmol)並將混合物於60°C攪拌3 h。完成後，將反應混合物以甲醇(3.0 mL)進行驟冷並再次於60°C加熱10 h。將反應混合物濃縮，得到粗產物。將粗產物以Combi-flash(12.0 g, RediSep管柱)使用20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇為灰白色固體。產率：32 mg, 16 %。以對掌製備式HPLC[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]使用正己烷/EtOH=70/30(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號109F, 17 mg), $[\alpha]_D$ -93.2°(c 0.25 , $CHCl_3$), R_t=6.12, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 505.19 $[M+1]^+$, UPLC：97.06%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.18(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.09-6.97(m, 5H), 6.09(s, 1H), 5.38(bs, 1H), 4.47(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.92(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.21(m, 1H), 2.66(m, 1H), 2.26(s, 6H), 2.05(m, 1H)。波峰2(11 mg), $[\alpha]_D$ +99.1°(c 0.25 , $CHCl_3$), R_t=12.18, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 505.19 $[M+1]^+$, UPLC：97.92%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.18(d, *J*=1.84 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.41-7.38(m, 4H), 7.09-6.96(m, 5H), 6.09(s, 1H), 5.34(bs, 1H), 4.47(d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.92(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.23(m, 1H), 2.61(d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.29(s, 6H), 2.02-2.00(m, 1H)。

實例110

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號110F)





合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(3)

【0584】 *於外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.2 g, 2.40 mmol)之二氯甲烷(12 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.37 g, 7.22 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.97 g, 7.22 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(2.21 mL, 12.12 mmol)並將混合物攪拌 5 分鐘。於相同的溫度加入嗎福啉(**2**, 0.63 g, 7.20 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 0-4%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*

-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：0.91 g, 66 %；MS(ESI) *m/z* 567 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)

【0585】 *於外消旋*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(**3**, 0.8 g, 1.41 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.1 ml, 14.2 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並於 80°C 回流 6 h。完成後，將反應物質濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：0.65 g, 80 %；MS(ESI) *m/z* 553.17 $[M+1]^+$.

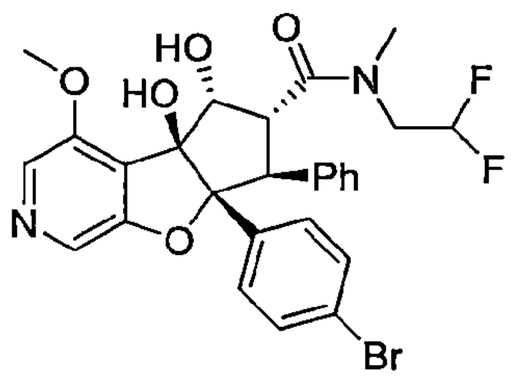
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號110F)

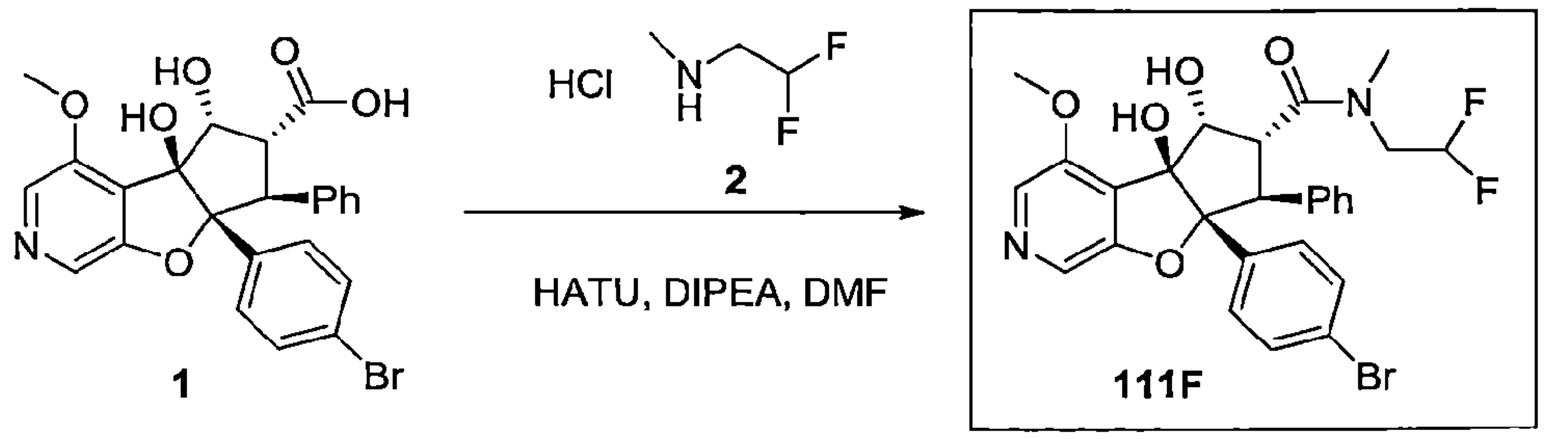
【0586】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**4**, 0.6 g, 1.00 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.76 g, 6.52 mmol)和鋅粉(0.07 g , 0.12 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.006 g, 0.02 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.003g, 0.003 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 及將混合物於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 3-4%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈為

白色固體。產率：0.30 g, 55 %(外消旋混合物)。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]，正己烷/EtOH=30/70 v/v。波峰-1(化合物編號 110F, 69 mg), $[\alpha]_D$ - 4.0°(c 0.45, $CHCl_3$), R_t =5.548 min, ee >99.88%, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.0 Hz 2H), 7.09-7.00(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.10(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.61(bs, 4H), 3.31(bs, 1H), 2.62-2.50(m, 4H), 2.33(bs, 1H), 2.09(d, *J*=12.0 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$；波峰-2(60 mg), $[\alpha]_D$ +4.3°(c 0.28, $CHCl_3$), R_t=8.285min, ee >95.22%, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.0 Hz 2H), 7.09-7.00(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.10(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.61(bs, 4H), 3.31(bs, 1H), 2.62-2.50(m, 4H), 2.33(bs, 1H), 2.09(d, *J*=12.0 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$.

實例 111

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 111F)**



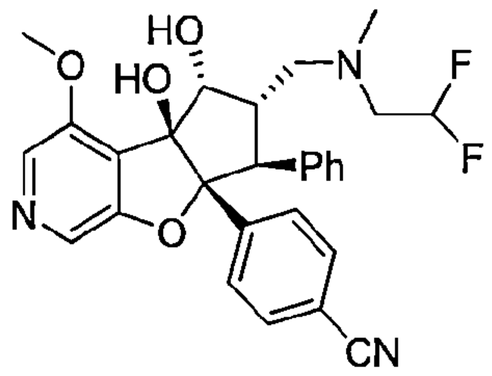


合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 111F)

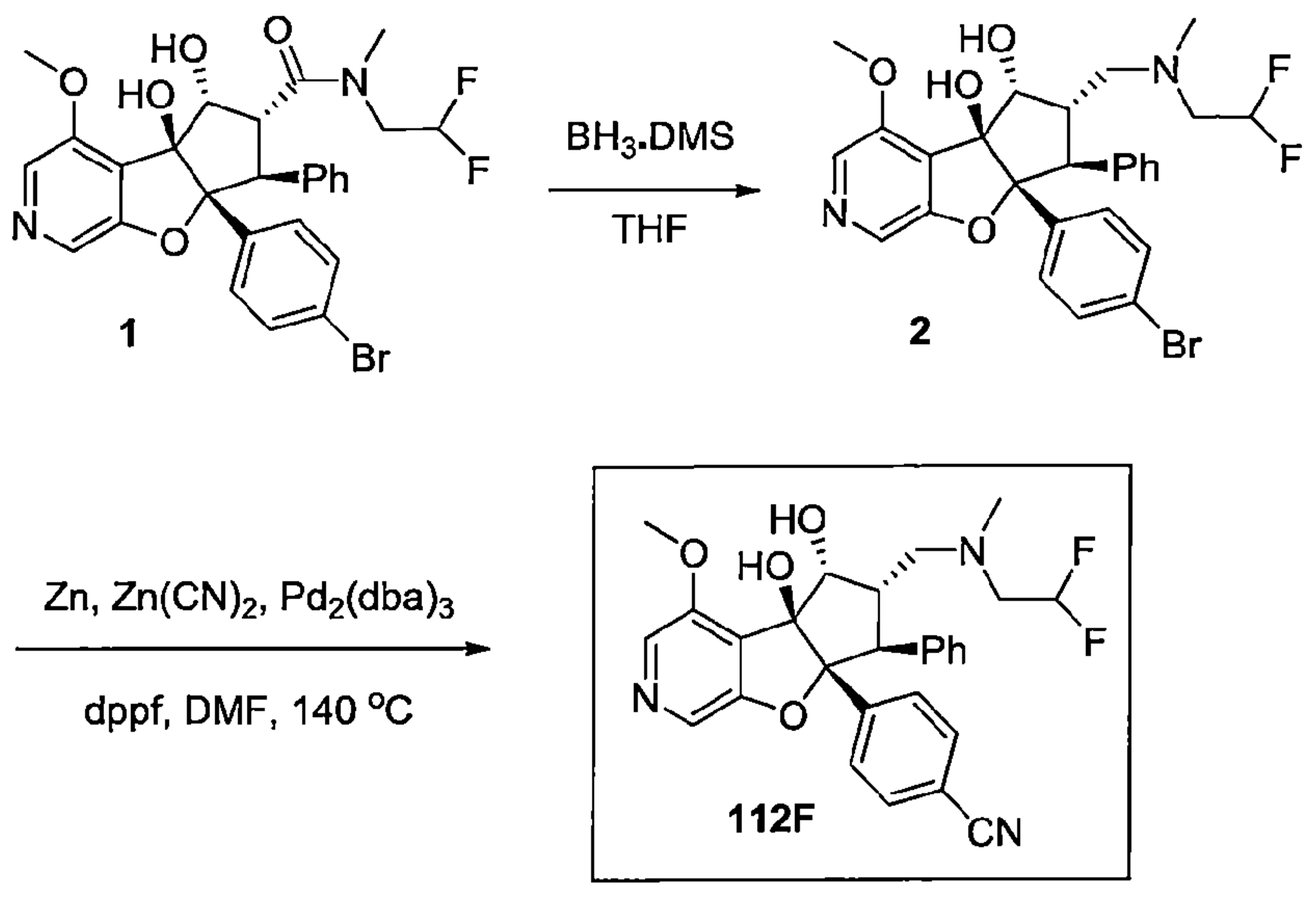
【0587】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.0 g, 2.0 mmol)之 *N*,*N*- 二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(2.29 g, 6.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.8 ml, 10.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入2,2-二氟乙-1-胺鹽酸鹽(**2**, 0.39 g, 3.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。於逆相製備式 HPLC 上進行進一步純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 111F)為棕色固體。產率：0.6 g, 54%；MS(ESI) *m/z* 575.25 $[M+1]^+$, UPLC：99.64%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.09-7.01(m, 4H), 6.97(d, *J*=7.01 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.56-6.29(m, 1H), 5.74(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.79(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.45(d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.24(dd, *J*=5.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.68-3.56(m, 2H), 3.38(s, 3H)。

實例 112

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 112F)



110年1月8日修正



合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0588】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.6 g, 1.0 mmol)之四氫呋喃溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.0 ml, 10.0 mmol)。將反應於 60°C 加熱 5 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後並於 80°C 加熱 6 h。濃縮溶劑並將化合物乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為棕色固體。產率：0.55 g, 95%；MS(ESI) *m/z* 559.57[M-1]$^-$, UPLC：89.48%.

合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 112F)

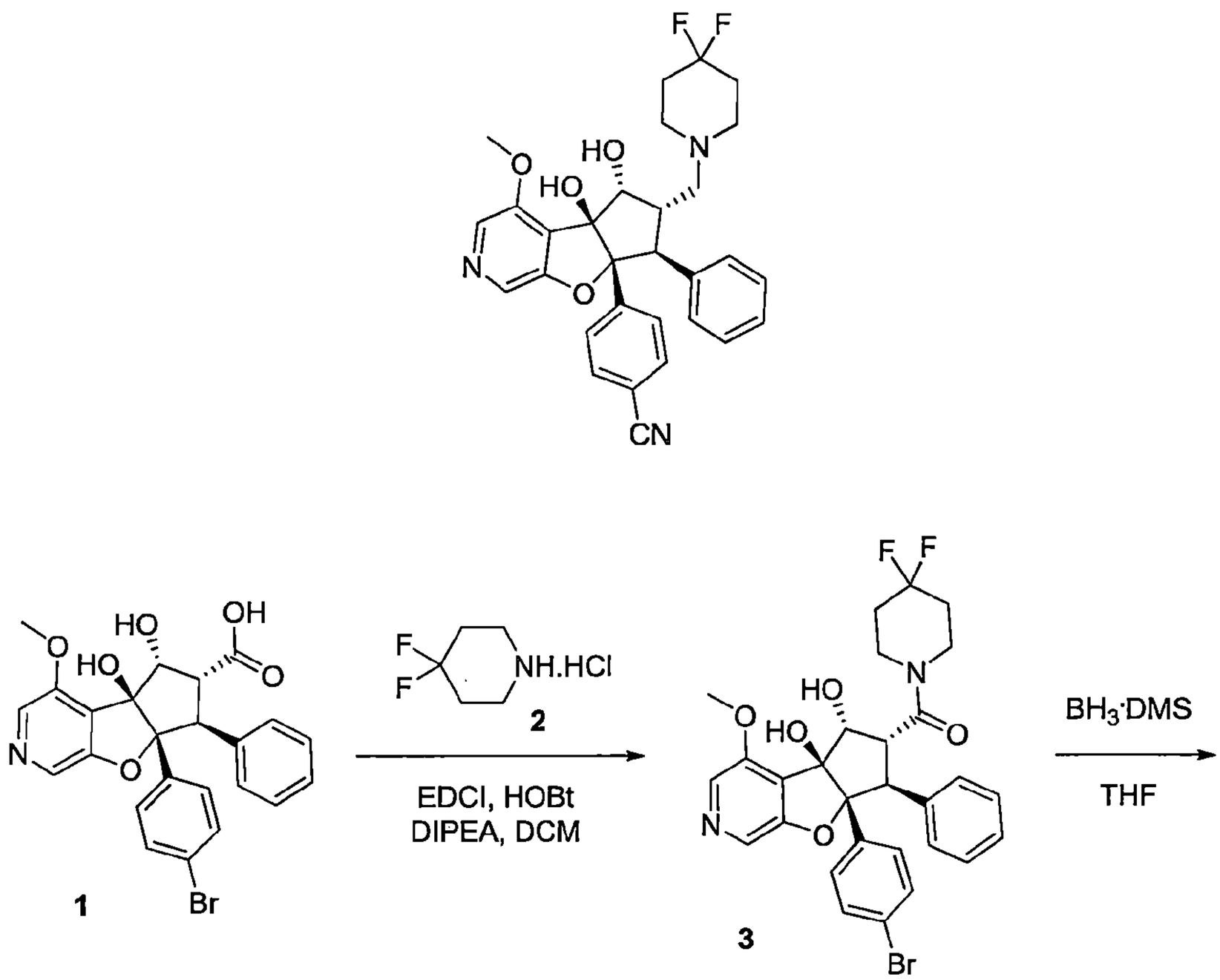
【0589】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.55 g, 0.98 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(690 mg, 5.89 mmol)和鋅粉(13 mg, 0.19 mmol)並

將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(16.0 mg, 0.029 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(27.0 mg, 0.029 mmol)加到反應混合物中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 6 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出。將得到的固體以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將粗產物進行逆相製備式 HPLC。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]使用 0.1%TEA 溶於正己烷/IPA=80/20(v/v)移動相，分離鏡像異構物。產率：0.12 g, 23%, 波峰 1(49 mg), $[\alpha]_D$ +48.8°(c 0.24, $CHCl_3$), R_t=9.414 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 508.29 $[M+1]^+$；UPLC：99.36%. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.47(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.09-6.98(m, 5H), 6.33-6.06(m, 1H), 4.56(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.75(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.31-2.87(m, 2H), 2.66-2.60(m, 3H), 2.53(s, 3H) . 波峰 2(化合物編號 112F, 49 mg), $[\alpha]_D$ -10.8°(c 0.24, $CHCl_3$), R_t=14.357 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 508.29 $[M+1]^+$；UPLC：96.14%. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.51(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.40(d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.09-7.01(m, 5H), 6.31-5.17(m, 1H), 4.53(d, *J*=7.0 Hz ,1H), 3.90(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.8, 1H), 3.15-2.95(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

實例 113

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 113F)

110年1月8日修正



合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(3)

【0590】 *於外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.9 g, 1.8 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.03 g, 5.41 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.72 g, 5.41

mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.65 mL, 9.12 mmol)並攪拌5分鐘，之後於相同的溫度加入4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(**2**, 1.4 g, 9.12 mmol)並將混合物於RT攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以0-4%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：0.67 g, 67 %；MS(ESI) *m/z* 601.01$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0591】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**, 0.6 g, 1.00 mmol)之四氫呋喃(25 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.0 ml, 10.2 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌16 h。完成後，將反應物質以甲醇於0°C進行驟冷並於80°C回流6 h。完成後，將反應物質濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用1-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：0.560 g, 95.7%；MS(ESI) *m/z* 587.17$[M+1]^+$.

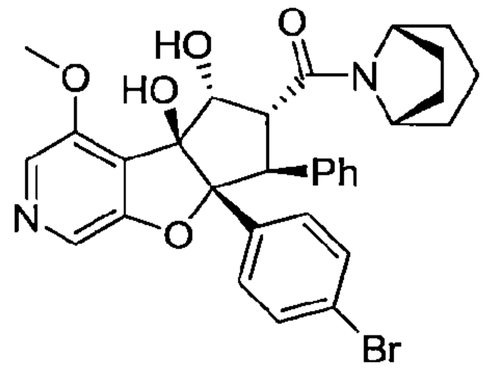
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號113F)

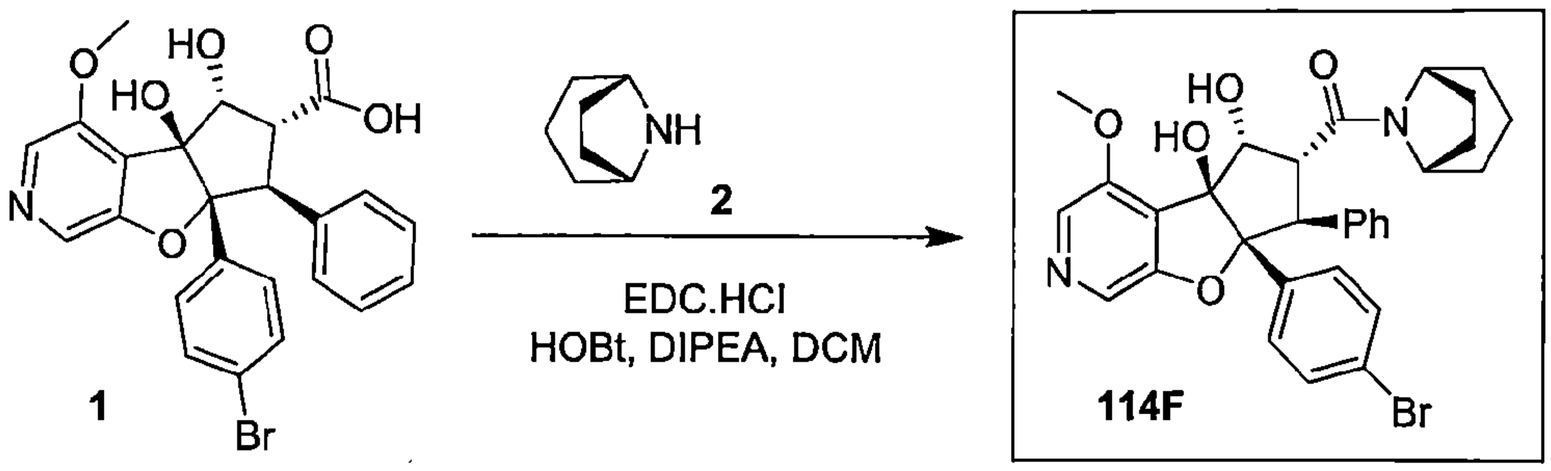
【0592】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 0.50 g, 0.85 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.59 g, 5.12 mmol)和鋅粉(0.006 g , 0.10 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.009 g, 0.0025 mmol)和

叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.023g, 0.025 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-4%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.325 g, 71 %(外消旋混合物)。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IC(4.6 × 250)mm, 5μ]以等度正己烷/異丙醇 80/20v/v 分離鏡像異構物。波峰-1(79 mg), $[\alpha]_D$ +10.0°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=10.477 min, ee=99.90%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98(m, 5H), 5.73(s, 1H), 5.08(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.51(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.32(s, 1H), 2.70-2.49(m, 5H), 2.15(d, *J*=9.6 Hz, 1H)、1.97(bs, 4H)；MS(ESI) *m/z* 458.3$[M+1]^+$；波峰-2(化合物編號 113F, 74 mg), $[\alpha]_D$ - 4.4°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=13.904 min, ee=99.42%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98(m, 5H), 5.73(s, 1H), 5.08(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.51(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.32(s, 1H), 2.70-2.49(m, 5H), 2.15(d, *J*=9.6 Hz, 1H)、1.97(bs, 4H)；MS(ESI) *m/z* 458.31$[M+1]^+$.

實例 114

***外消旋*-((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 114F)**





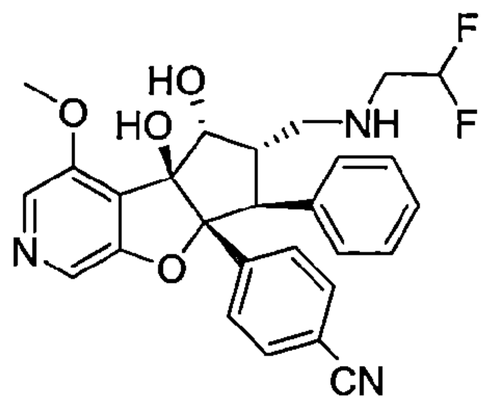
合成外消旋-((1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 114F)

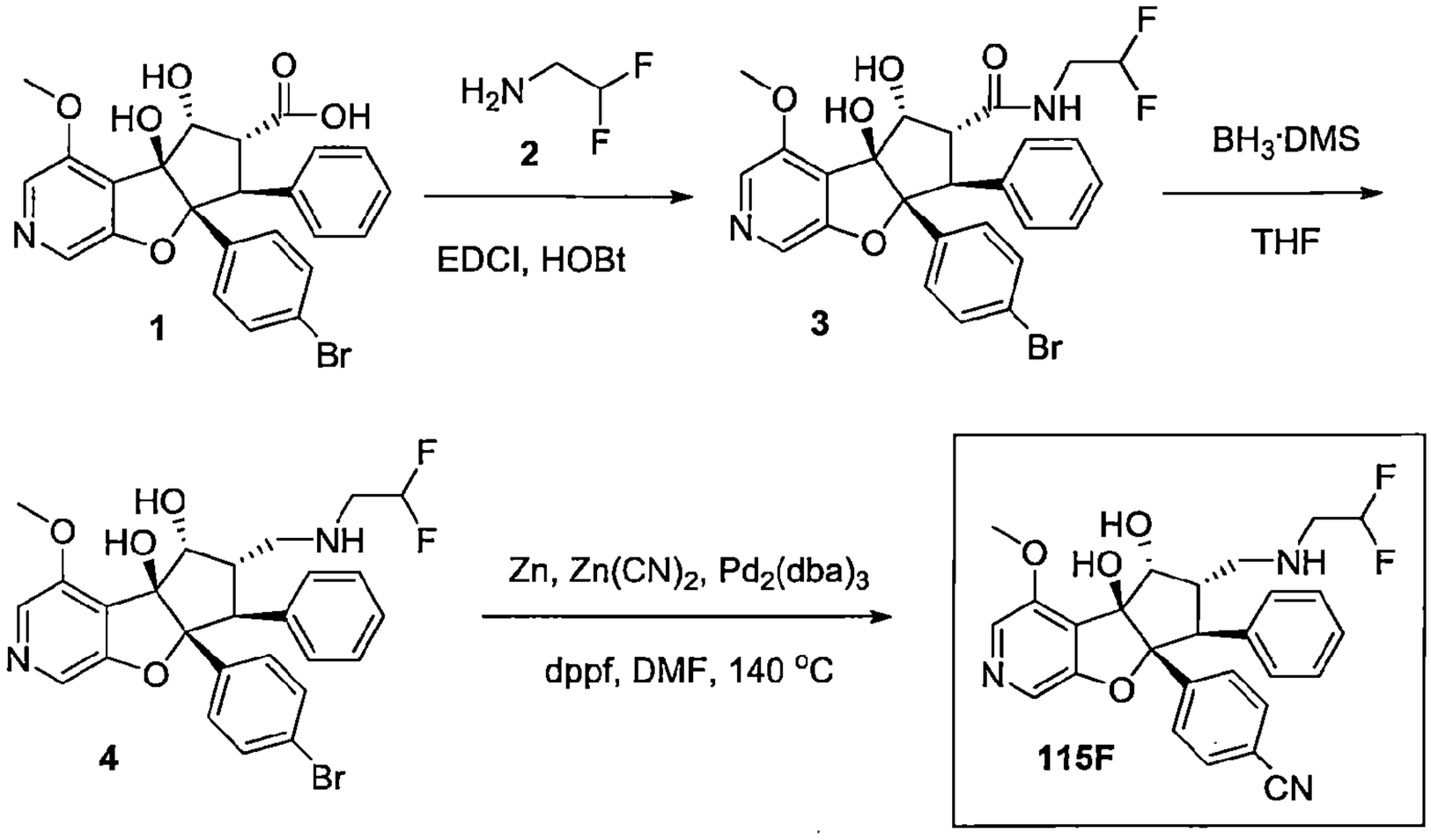
【0593】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.05 g, 0.10 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(0.043 g, 0.32 mmol)、羥基苯并三唑(0.04 g, 0.3 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入 8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(0.016 g, 0.15 mmol)並將反應於室溫下攪拌 5 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(20 mL)稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以逆相HPLC純化，得到*外消旋*-((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 114F)為白色固體。產率：23.0 mg, 43%. MS(ESI) *m/z* 591.18$[M+1]^+$；UPLC 99.6%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, 於高溫 VT(373K) δ：8.11(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.21(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.11(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94(m, 5H), 4.70(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.52(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05(m, 1H), 3.92(s, 3H), 2.01-1.78(m, 8H)、1.60-1.55(m, 4H)。

實例 115

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 115F)

110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(3)

【0594】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.00 g, 2.01 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(1.15 g, 6.03 mmol)、羥基苯并三唑(0.923 g, 6.03 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(1.81 g, 14.08 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 2,2-二氟乙-1-胺(**2**, 0.814 g, 10.06 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4*b*,5-二羥基

-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：1.00 g, 83%；MS(ESI) *m/z* 561.14$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)

【0595】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**3**, 1.0 g, 1.78 mmol)之四氫呋喃(60 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 的期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.35 g, 70.85 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 5 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 5% 甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇*(**4**)*為白色固體。產率：0.8 g, 82 %；MS(ESI) *m/z* 547.20$[M+1]^+$.

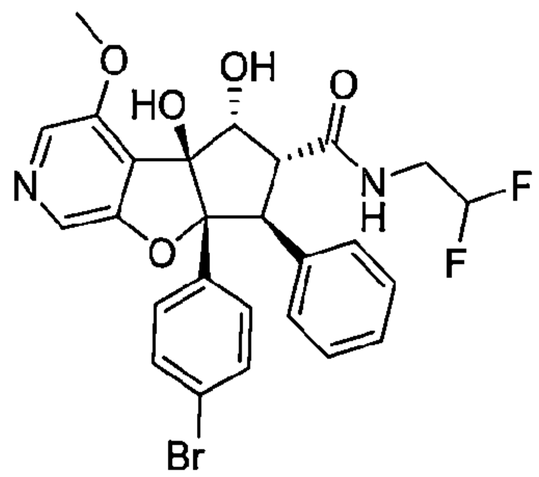
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 115F)

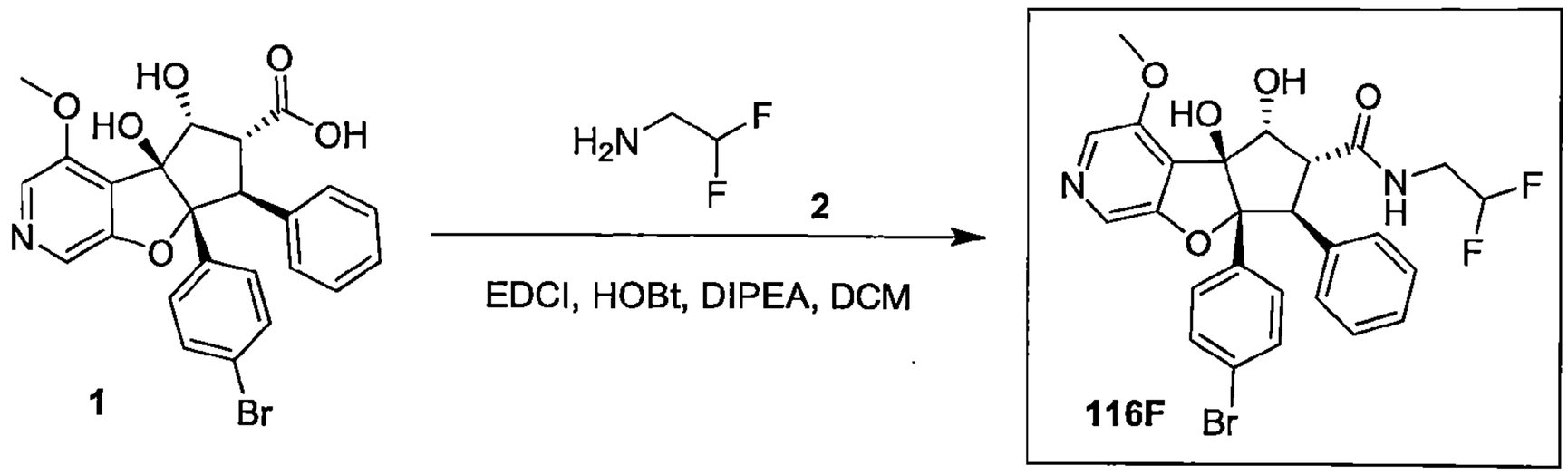
【0596】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b 環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 0.6 g, 1.09 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.771 g, 6.59 mmol)和鋅粉(0.0085 g, 0.131 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.012g, 0.021 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.030g, 0.032 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於140°C加熱 8 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并

[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.230 g, 42%(外消旋)；MS(ESI) *m/z* 494.32$[M+1]^+$。以對掌 HPLC[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]以己烷/IPA=20/80(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 115F, 113 mg), $[\alpha]_D$ +48.6°(c 0.283, $CHCl_3$), R_t=6.441 min, ee ：99.66%；MS(ESI) *m/z* 494.32$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) d 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.37(d, *J*= 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05(m,3H), 7.00(d, *J*=7.28 Hz, 2H), 6.10-5.70(m, 1H), 5.70(s, 1H), 5.19(d, *J*=5.16 Hz, 1H), 4.54(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.75(d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.14(d, *J*=12.56 Hz, 1H), 2.88(t, *J*=15.42Hz, 2H), 2.69(t, *J*=11.84Hz, 1H), 2.54(m, 1H)。波峰-2(117 mg), $[\alpha]_D$ -48.9°(c 0.35, $CHCl_3$), R_t=19.449 min, ee ：99.67%；MS(ESI) *m/z* 494.32$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) d 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H)，7.49(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.37(d, *J*= 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05(m,3H), 7.00(d, *J*=7.28 Hz, 2H), 6.11-5.70(m, 1H), 5.70(s, 1H), 5.19(d, *J*=5.16 Hz, 1H), 4.54(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.75(d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.14(d, *J*=12.56 Hz, 1H), 2.88(t, *J*=15.42 Hz, 2H), 2.69(t, *J*=11.84 Hz, 1H), 2.54(m,1H)。

實例 116

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 116F)**





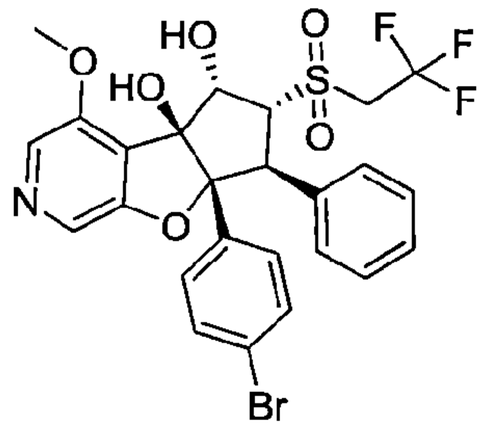
合成外消旋-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-溴苯基)-7,7a-二羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-N,N-二甲基-5-苯基-2,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡唑-6-甲醯胺(化合物編號 116F)

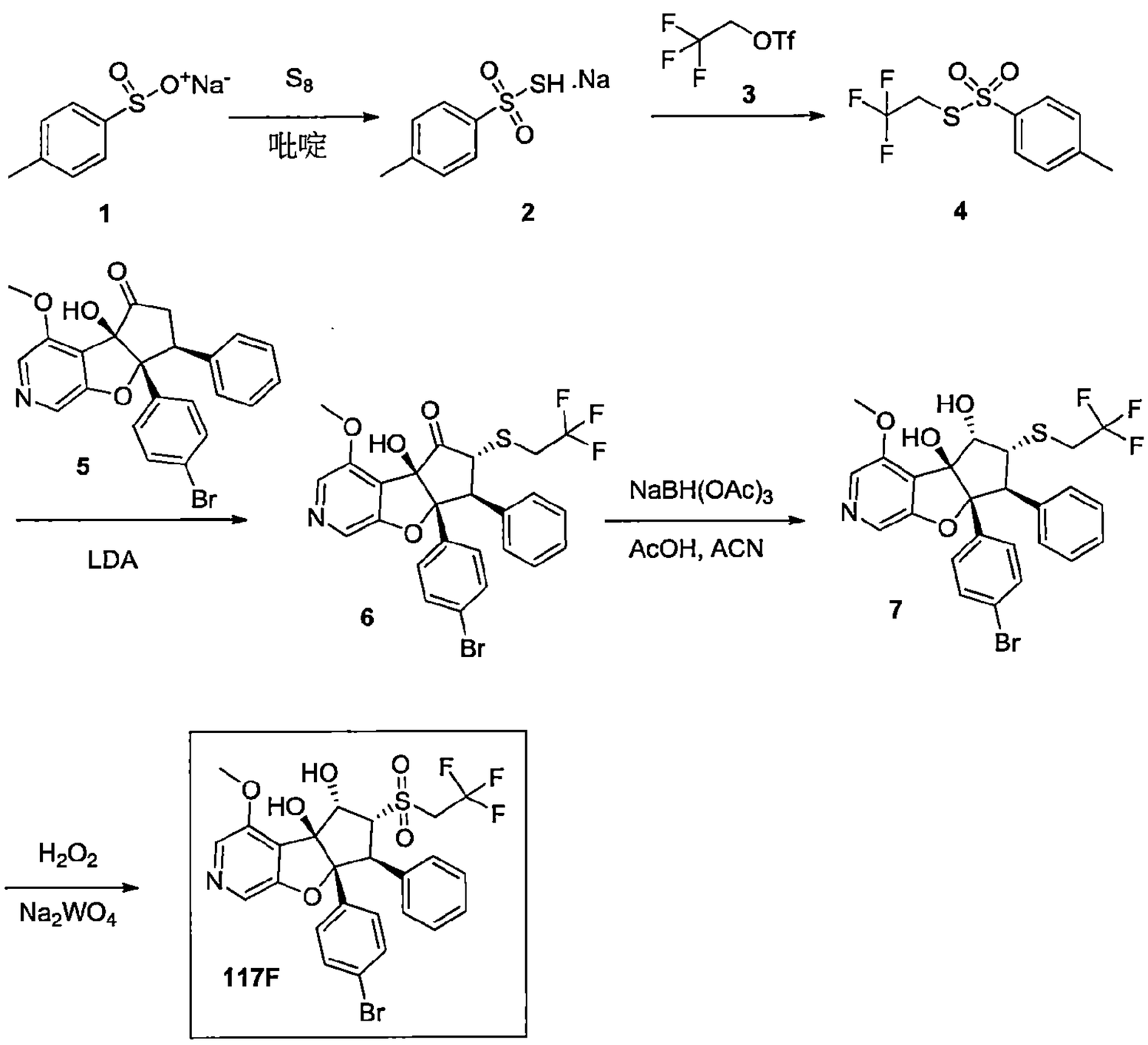
【0597】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.07 g, 0.14 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.08 g, 0.42 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.064 g, 0.42 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.2 mL, 0.98 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入 2,2-二氟乙-1-胺(0.057 g, 0.70 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 116F)為白色固體。產率：0.05 g, 50.7%；MS(ESI) *m/z* 561.19$[M+1]^+$；Purity：98.25%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57(t, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.23(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.06-7.03(m, 4H), 6.99-6.94(m, 3H), 6.04-5.76(m, 1H), 5.06(d, J=4.72 Hz, 1H), 4.61(t, J=4.6 Hz, 1H), 4.36(d, J=14.08 Hz, 1H), 3.94(dd, J=14.16 & 4.72 Hz, 1H), 3.87(s, 3H) 3.48-3.36(m, 2H)。

實例 117

***外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合**

物編號 117F)





合成 4-甲基苯硫代磺酸 S-鈉鹽(2)

【0598】 將 4-甲基苯亞磺酸鈉(**1**, 50.0 g, 280.6 mmol)和硫粉(8.96 g, 59.8 mmol)之吡啶(200 mL)溶液於室溫下攪拌 16 h。完成後，於減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，將其以正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到 4-甲基苯硫代磺酸 S-鈉鹽(**2**)為棕色固體。產率：55.0 g, 92.0%；MS(ESI) *m/z* 186.97[M-1]$^-$.

合成 S-(2,2,2-三氟乙基)4-甲基苯硫代磺酸酯(4)

【0599】 於4-甲基苯硫代磺酸S-鈉鹽(**2**, 10.0 g, 47.39 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中於 0°C 加入 K_2CO_3(6.54 g, 47.39 mmol)和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(**3**, 13.14 g, 56.8 mmol)。將反應物質於室溫攪拌4 h。完成後，將反應混合物以冰水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 5-10%乙酸乙酯之己烷溶液溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*S*-(2,2,2-三氟乙基)4-甲基苯硫代磺酸酯(**4**)為無色液體。產率：2.6 g, 20.0 %；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81(d, *J*=8.32, 2H), 7.37(d, *J*=8.16, 2H), 3.77(m, 2H), 2.46(s, 3H)；

合成外消旋-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**6**)

【0600】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**5**, 1.0 g, 2.21 mmol)之無水四氫呋喃(20 mL)溶液中於-78°C 加入二異丙基醯胺鋰(2.0 M 之 THF 溶液)(1.32 mL, 2.65 mmol)。將反應混合物於-78°C 攪拌 1.5 h。於-78°C 加入*S*-(2,2,2-三氟乙基)4-甲基苯硫代磺酸酯(**4**, 1.19 g, 4.42 mmol)之四氫呋喃溶液，然後緩慢地讓反應物質回到室溫。將反應於室溫下攪拌 16 h。完成後，冷卻至 0°C，以飽和的氯化銨溶液進行驟冷，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將移於矽膠塞上以 5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**6**)為白色固體。產率：1.0 g, 80%；MS(ESI) *m/z* 566.35$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**7**)

【0601】 將*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**6**, 1.0 g, 1.76 mmol)之乙腈(20 mL)溶液於 0°C 冷卻，於此溶液中

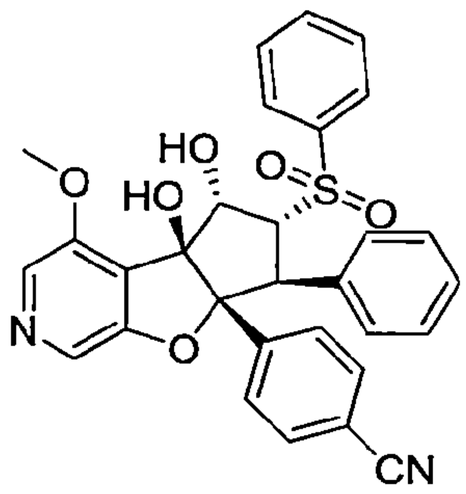
加入乙酸(1.06 g, 17.65 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(2.25 g, 10.59 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 5-6%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇*(7)*為白色固體。產率：0.81 g, 81.0 %；MS(ESI) *m/z* 568.14$[M+1]^+$.

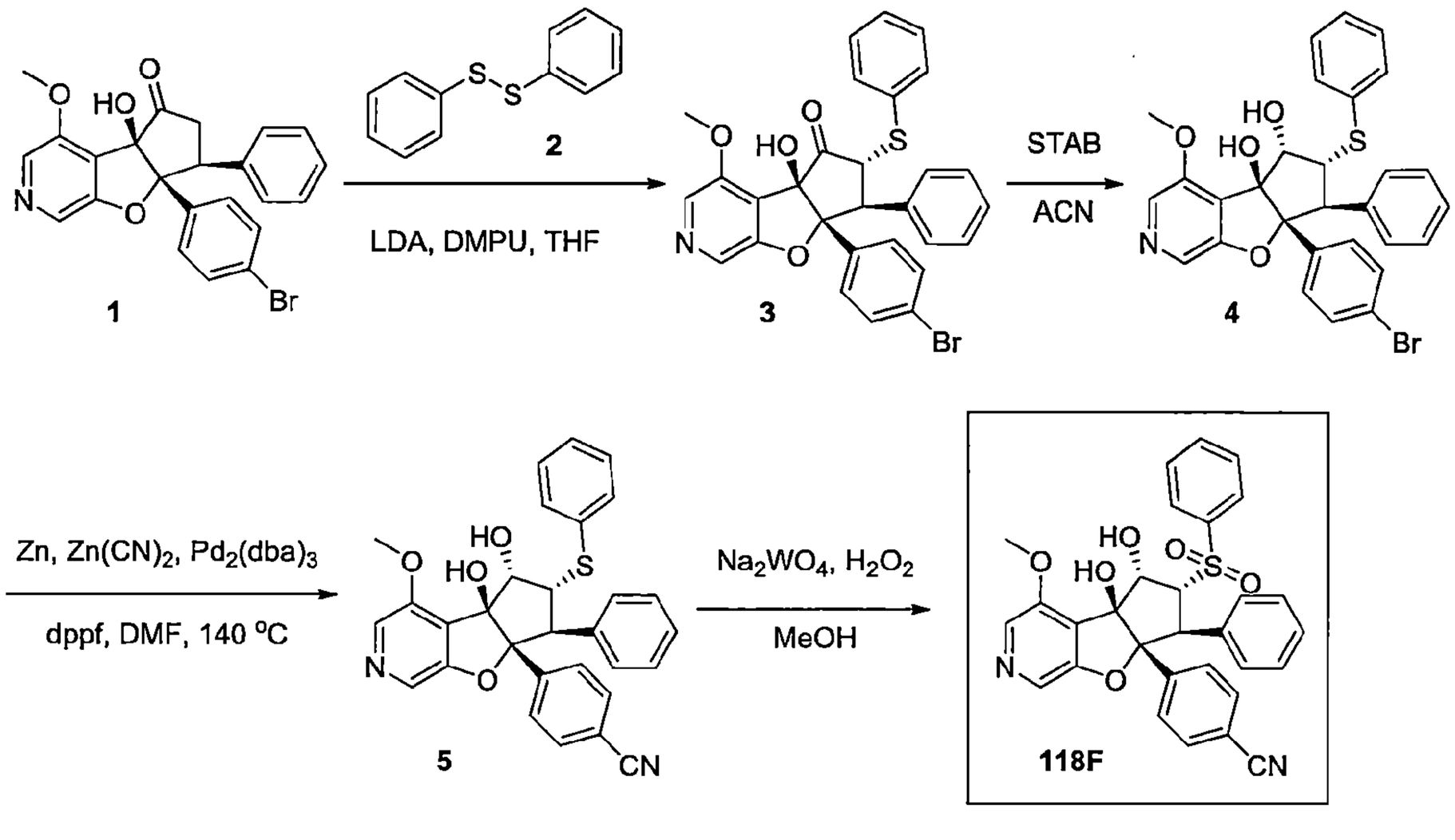
合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 117F)

【0602】 將*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(7, 0.1 g, 0.175 mmol)之甲醇(2 mL)溶液於 0°C 冷卻，然後將 30%過氧化氫之水溶液(0.1 mL, 0.87 mmol)和鎢酸鈉(0.022 g, 0.0875 mmol)加到上述溶液中。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，濃縮溶劑，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇*(*化合物編號 117F)為白色固體。產率：0.009 g, 9%；MS(ESI) *m/z* 600.18$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.29(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.20(d, *J*=9.4 Hz, 2H), 7.06(m, 5H), 6.28(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 4.90(d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.43(m, 3H), 3.90(s, 3H)。

實例 118

***外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 118F)**





合成外消旋-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(3)

【0603】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**1**, 1.0 g, 2.212 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於-15°C 加入二異丙醯胺鋰之 1M 四氫呋喃(4.42 ml, 4.424 mmol)溶液並於相同溫度攪拌 30 min，接著加入 1,2-二硫化苯(**2**, 0.53 g, 2.433 mmol)和 *N*,*N*'-二甲基伸丙基脲(1.1 ml)。將反應混合物於室溫下攪拌 6 hr。完成後，將混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 45%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫

基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**3**)為黃色固體。產率：0.9 g, 73%；MS(ESI) *m/z* 560.96$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0604】 於*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**3**, 0.9 g, 1.60 mmol)之乙腈(36 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內分次加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2.04 g, 9.64 mmol)，接著加入乙酸(0.96 g, 16.01 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 65%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為灰白色固體。產率：0.6 g, 67 %；MS(ESI) *m/z* 562.37$[M-1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(5)

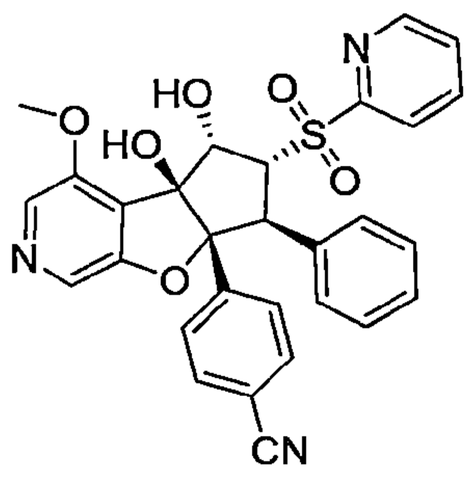
【0605】 於*外消旋*-(4*bS*,5*S*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**4**, 0.8 g, 1.42 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(16 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.251 g, 2.14 mmol)和鋅粉(0.01 g , 0.14 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.104 g, 0.14 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.04 g, 0.042 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 及將混合物於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**5**)*為黃色固體*。產率：0.6 g, 83 %；MS(ESI) *m/z* 509.5$[M-1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 118F)

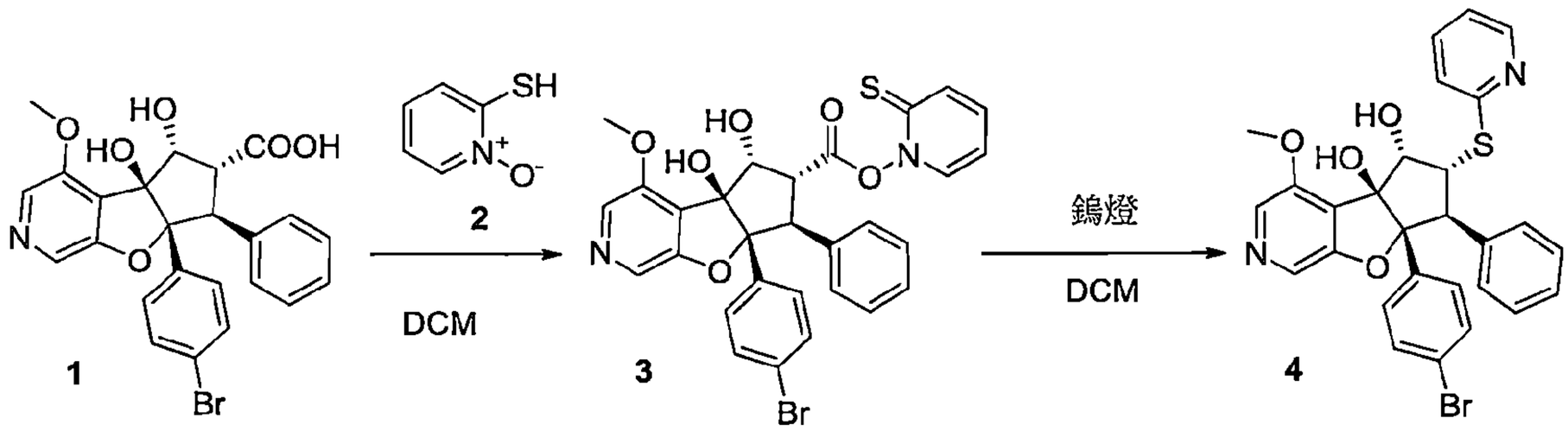
【0606】 於*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**5**, 0.1 g, 0.196 mmol)之甲醇(2.0 mL)溶液中於0°C加入30%過氧化氫水溶液(0.11 mL, 0.984 mmol)，接著加入鎢酸鈉(0.029 g, 0.098mmol)。將反應物質於室溫攪拌 36 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以水稀釋並以10%甲醇之二氯甲烷萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(苯基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 118F)為白色固體。產率：0.025 g, 23.5 %；MS(ESI) *m/z* 541.3$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.60(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47(m, 4H), 7.44-7.38(m, 4H), 6.97-6.91(m, 5H), 6.15-6.08(m, 2H), 5.11(dd, *J*=13.8 Hz, 4.0 Hz 1H), 4.69(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.33(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.87(s, 3H)。

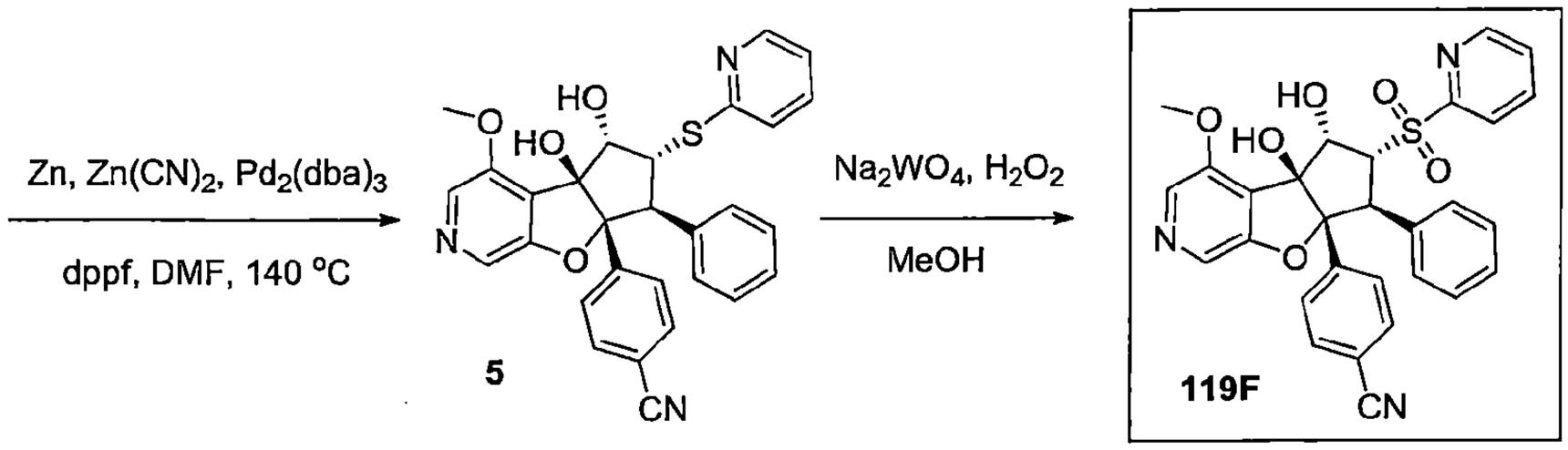
實例 119

***外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 119F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-2-硫基吡啶-1(2H)-基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(3)

【0607】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.50 g, 5.03 mmol)和2-巯基吡啶1-氧化物(**2**, 0.958 g, 7.54 mmol)之二氯甲烷(60 mL)溶液中於0°C加入*N,N'*-二環己基碳化二亞胺(1.5 g, 7.54 mmol)並將反應於室溫黑暗中攪拌 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以純化以正戊烷和乙醚濕磨得到*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯*(***3)為白色固體**。產率：1.80 g, 59%；MS(ESI) *m/z* 606.42$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**4**)

【0608】 於*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(4b*S*,5*R*,6*R*,7S,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*] 吡啶-6-羧酸酯(**3**, 1.80 g, 2.97 mmol)之無水二氯甲烷溶液中於氮氣下。

使用鎢燈(200 W)將反應混合物回流 10 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為白色固體。產率：1.66 g, 54%；MS(ESI) *m/z* 563.36$[M+1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(**5**)

【0609】 於 *外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**, 0.4 g, 0.711 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.499 g, 4.27mmol)和鋅粉(0.005 g , 0.085 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.008 g, 0.0142 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.019 g, 0.0213 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 8 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到合成*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**5**)為白色固體。產率：0.2 g, 55 %；MS(ESI) *m/z* 510.41$[M+1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 119F)

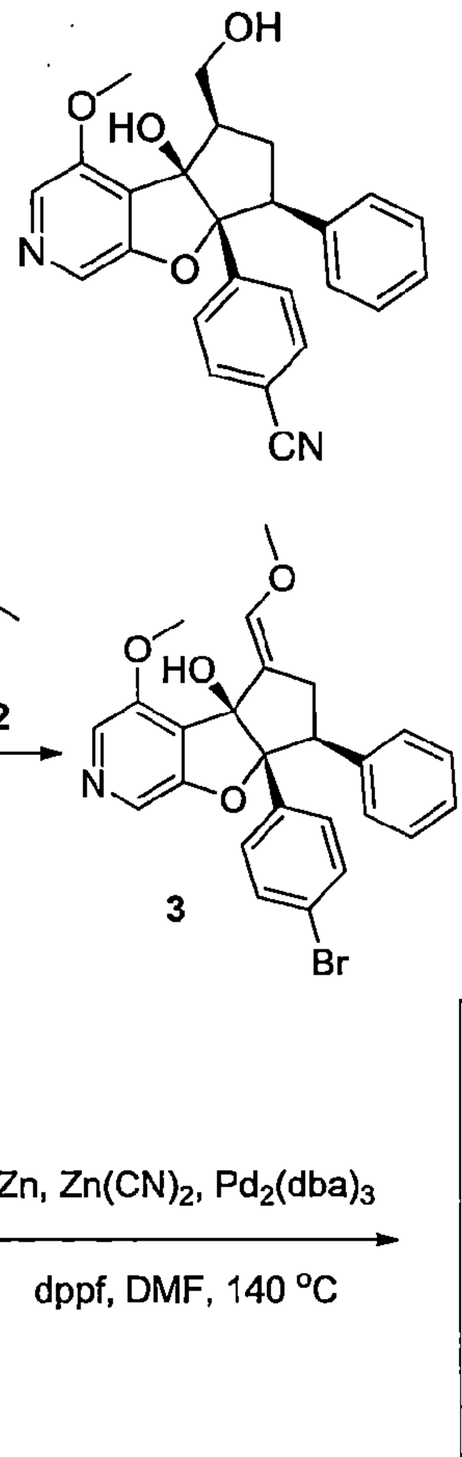
【0610】 於*外消旋*-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基硫基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(**5**, 0.20 g, 0.392 mmol)之甲醇(75 mL)溶液中於 0°C 加入 30%過氧化氫水溶液(0.066 g, 1.96 mmol)，接著加入鎢酸鈉(0.080 g, 0.275 mmol)。將反應物質於室溫攪拌 18 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以水稀釋並以二氯甲烷萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*

110年1月8日修正

-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(吡啶-2-基磺醯基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號119F)為白色固體。產率：0.025 g, 11.7 %；MS(ESI) *m/z* 542.28$[M+1]^+$. ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79(d, J=4.12 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.79(t, J=7.30 Hz, 1H), 7.63(t, J=5.56 Hz, 1H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 7.39-7.37(m, 3H), 6.84(t, J=7.1 Hz,1H), 6.74(t, J=7.28 Hz, 2H), 6.58(d, J=7.28 Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 6.06(d, J=5.92 Hz, 1H), 5.24(dd, J=15.64 Hz,4.92 Hz, 1H), 4.88(t, J=9.8 Hz, 1H), 4.56(d, J=13.8 Hz, 1H), 3.86(s, 3H)。

實例 120

4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 120F)



合成外消旋-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**3**)

【0611】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**1**, 0.5 g, 1.105 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中於 0°C 加入二甲基(1-二氮雜-2-側氧丙基)磷酸酯(**2**, 0.248 mL, 1.658 mmol)，接著加入 K_2CO_3(0.305 g, 2.210 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 min，然後將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。反應完成後，將其藉由加入飽和的碳酸氫鈉溶液(30 mL)進行驟。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(**3**)為白色固體。產率：0.4 g, 75%；MS(ESI) *m/z* 480.18$[M+1]^+$；482.19$[M+2]^+$；LCMS 顯示所欲質量二個波峰(71%+20%)。

合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(**4**)

【0612】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(**3**, 0.4 g, 0.832 mmol)之 THF(6 mL)溶液中於 0°C 加入 6N 鹽酸(1 mL)。將反應混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入飽和碳酸氫鈉中和至 pH~7 及以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，將得到的粗產物於正戊烷中濕磨並過濾固體，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛(**4**)為淡黃色固體。產率：0.3 g, 79%；MS(ESI) *m/z* 464.12$[M-1]^-$；466.13$[M-2]^-$. LCMS 顯示所欲質量二個波峰(57%+23%)。

合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**5**)

【0613】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛(**4**, 0.3 g, 0.643 mmol)之甲醇(12 mL)溶液中於 0°C 一次加入硼氫化鈉(0.06 g, 1.608 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應混合物冷卻並以冷水進行驟冷。將沉澱的固體過濾出，以水、正戊烷及 10%乙醚之戊烷混合物清洗並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧

110年1月8日修正

基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**5**)為白色固體。產率：0.2 g, 67%；MS(ESI) *m/z* 468.17$[M+1]^+$；470.15$[M+2]^+$. LCMS顯示所欲質量二個波峰(82%+7%)。

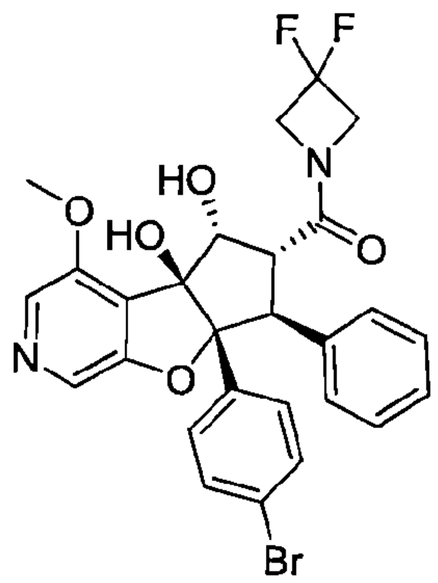
合成 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號120F)

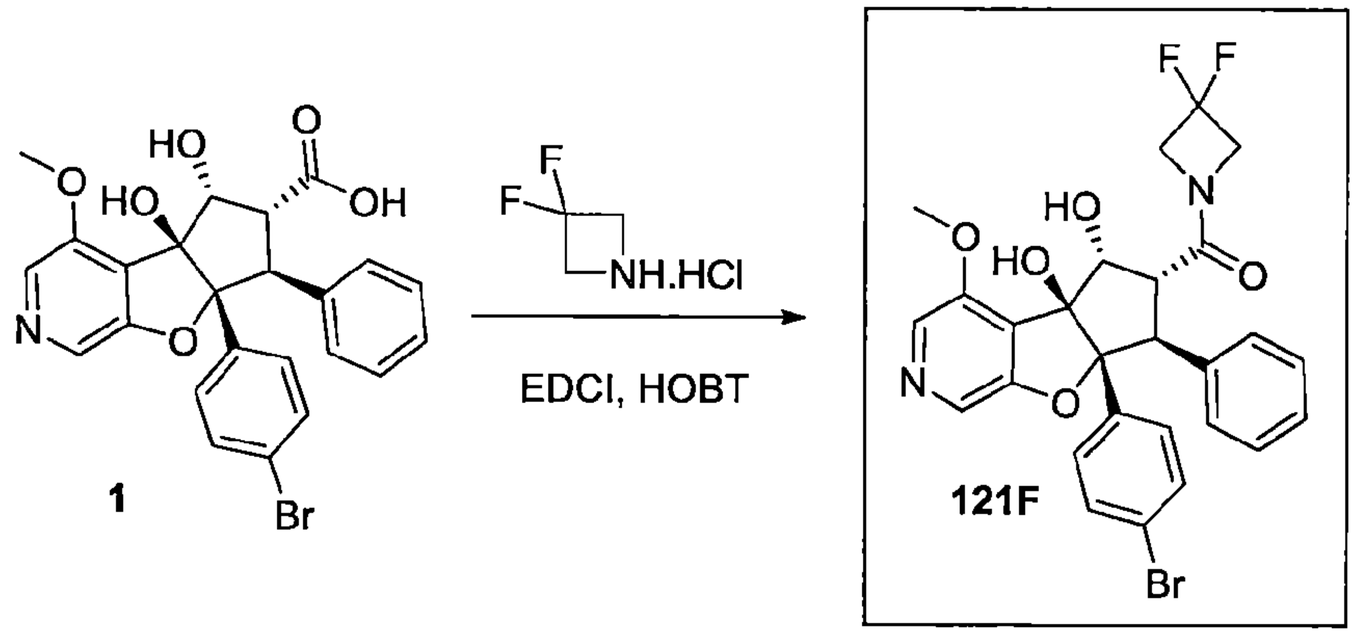
【0614】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**5**, 0.30 g, 0.64 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.112 g, 0.96 mmol)和鋅粉(0.0041 g, 0.064 mmol)並將混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.046g, 0.064 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.017 g, 0.0192 mmol)加到上述反應混合物中並另再持續脫氣5分鐘。將反應於140°C加熱3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.2 g, 75%.(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 415.42$[M+1]^+$；以對掌製備式HPLC[chiralpak IC(4.6 × 250) mm, 5μ]以等度0.1%三乙胺溶於正己烷/異丙醇80/20v/v分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號120F, 50 mg), $[\alpha]_D$ -74.5°(c 0.22, $CDCl_3$), R_t=28.294 min, ee =99.64%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.58(d, J=8.28 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.28 Hz, 2H)，7.11(m, 3H), 6.97(d, *J*=7.28 Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.60(t, *J*=5.16 Hz, 1H), 4.09(t, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.93(t, *J*=6.68 Hz, 1H), 3.54(dd, *J*=5.6 Hz, J=5.48 Hz, 1H), 2.71(d, *J=Hz* 1H), 2.42(d, *J=7.12Hz*, 1H), 2.25(t, *J*=6.12 Hz, 1H)；波峰-2(45 mg), $[\alpha]_D$ +75.0°(c 0.20, $CDCl_3$), R_t=38.405 min, ee >99%^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.58(d, J=8.36 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.24 Hz, 2H)，7.11(m, 3H), 6.97(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.60(t, *J*=4.12 Hz, 1H), 4.09(t, *J*=5.72 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.93(t, *J*=6.96 Hz, 1H), 3.54(dd,

J=5.88 Hz, J=5.72 Hz, 1H), 2.75(t, *J*=8.08 *Hz* 1H), 2.45(d, *J=9.4 Hz*, 1H), 2.25(t, *J*=6.68 Hz, 1H)。

實例 121

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 121F)**





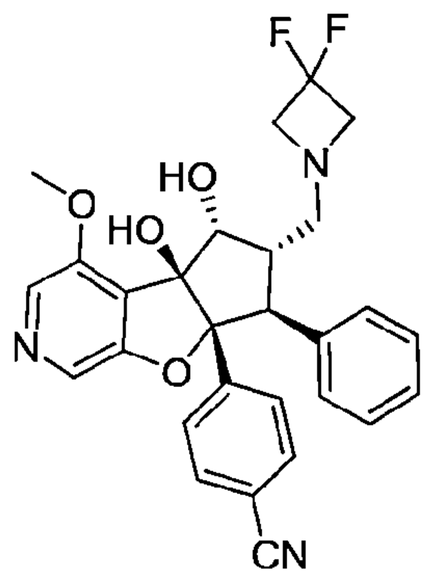
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 121F)

【0615】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(1.72 g, 9.05 mmol)、羥基苯并三唑(1.40 g, 9.045 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(3.20 g, 18.1 mmol)並將混合物攪拌 5 分鐘。然後於相同溫度加入 3,3-二氟吖咀鹽酸鹽(1.16 g, 9.05 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及

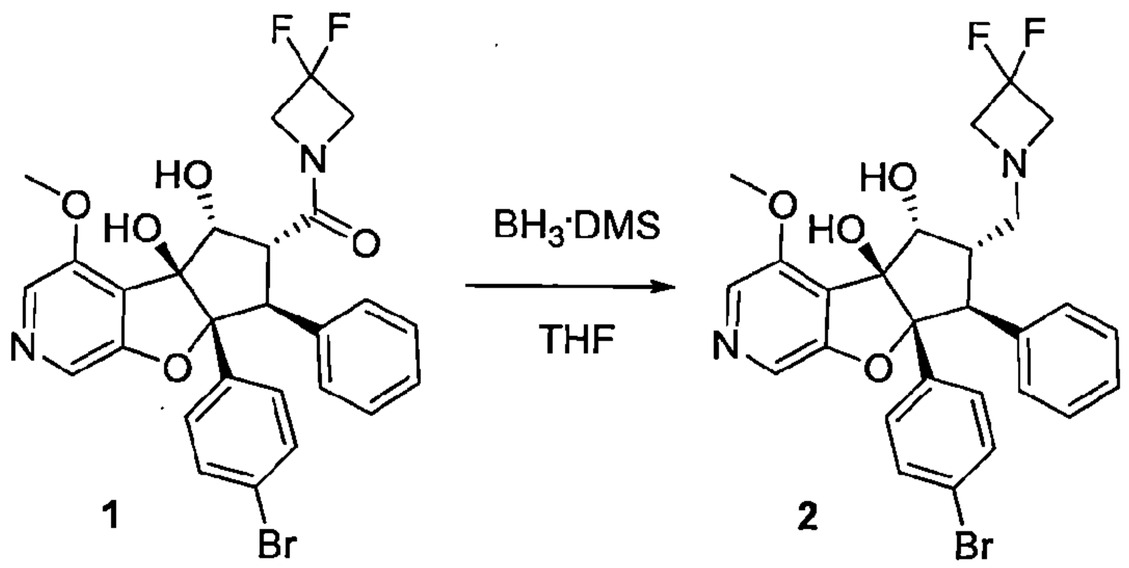
以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 121F)為白色固體。產率：1.20 g, 70%；MS(ESI) *m/z* 573.18$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.21(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03(m, 4H), 6.99(m, 3H), 5.67(s, 1H), 5.34(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.15(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.36(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.22(bs, 3H), 4.02(dd, *J*=13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.88(s, 3H)。

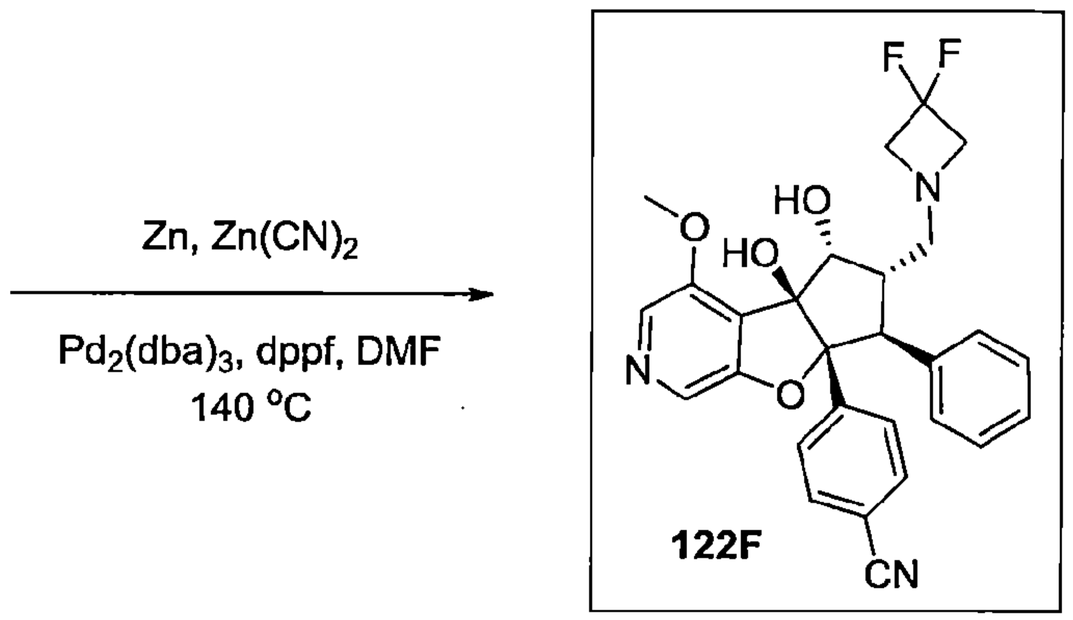
實例 122

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 122F)



110年1月8日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

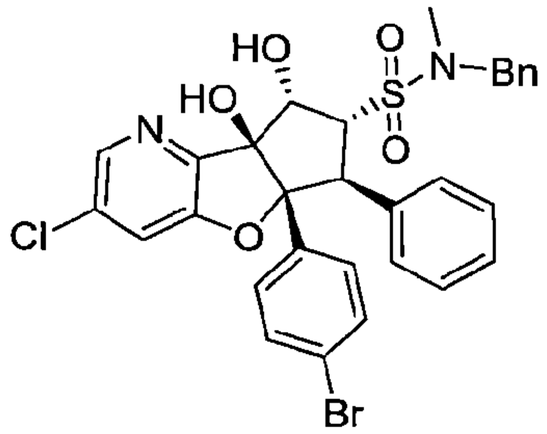
【0616】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(**1**, 1.20 g, 2.09 mmol)之無水四氫呋喃(20 mL)溶液中於0°C，於相同的溫度加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.90 ml, 20.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 16h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 稀釋並於 80°C 回流 6 h。完成後，將反應混合物濃縮而得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.60 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 559.24$[M+1]^+$.

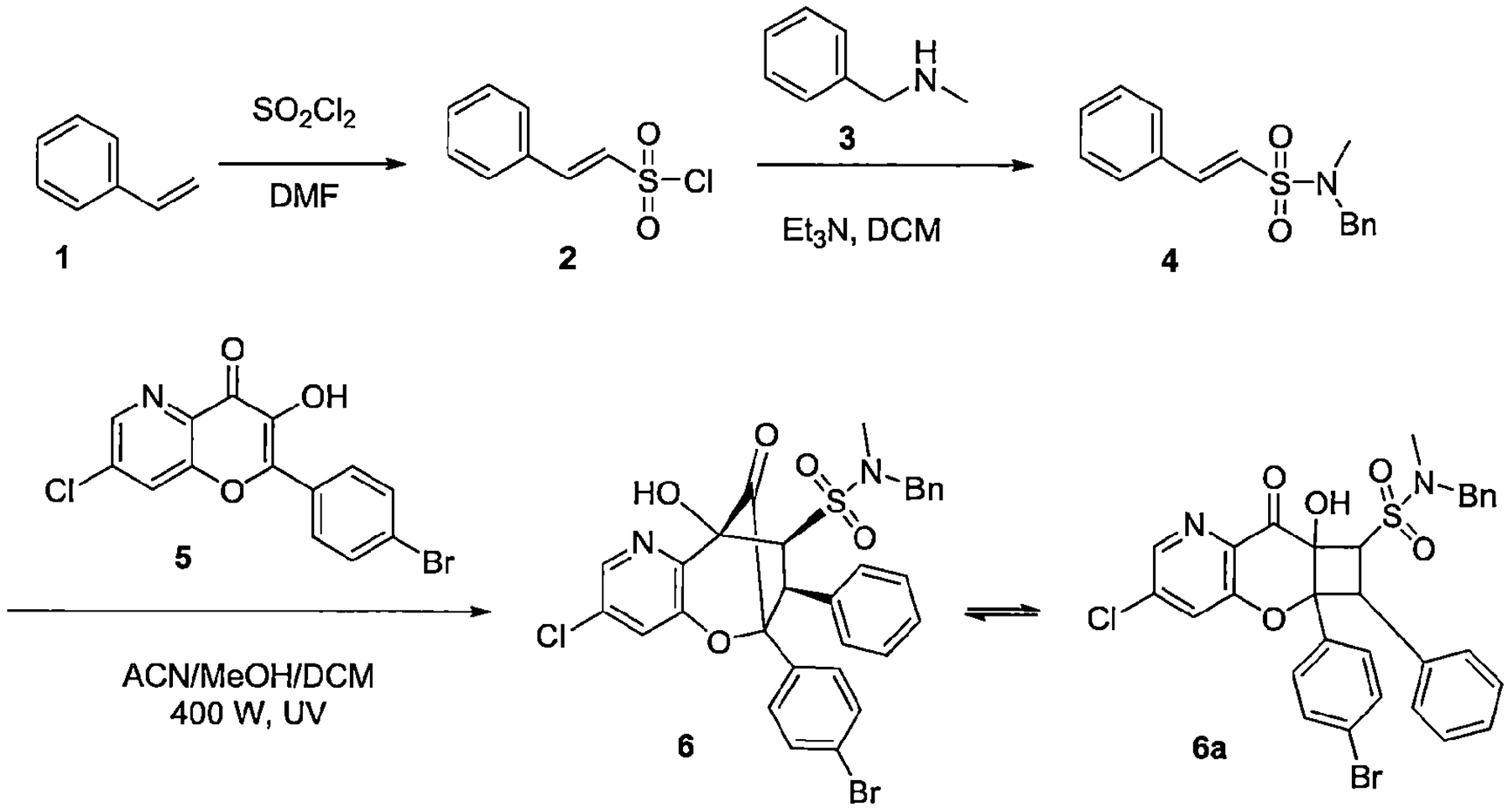
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 122F)

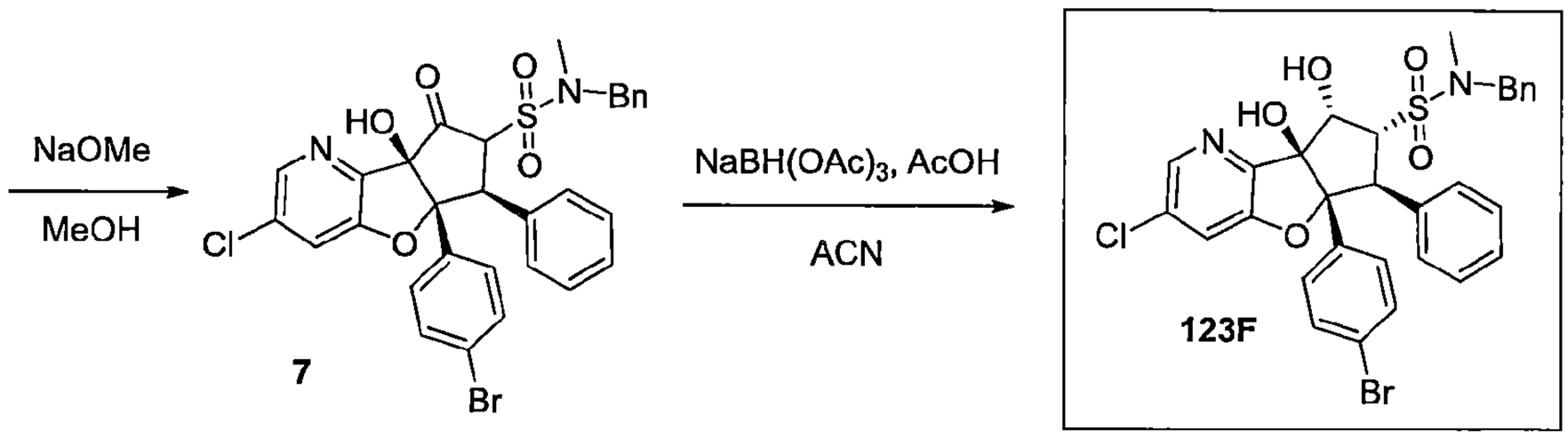
【0617】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.60 g, 1.04 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.60 g, 5.23 mmol)和鋅粉(0.0079 g , 0.124 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 分鐘。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.012 g, 0.0208 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.028g, 0.0312 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 分鐘並將混合物於 140°C 加熱 1 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.330 g, 61%(外消旋), MS(ESI) *m/z* 506.27 $[M+1]^+$。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IC(4.6 × 250) mm, 5μ]以等度 0.1%三乙胺溶於己烷/異丙醇 80/20 v/v 分離鏡像異構物。波峰 1(80 mg), $[\alpha]_D$ -8.1°(c 0.43, $CHCl_3$), R_t=10.350 min, ee=99.54%, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz 2H), 7.10(m, 2H), 7.02(m, 3H), 5.74(s, 1H), 5.23(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.48(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.81(d, *J*=14 Hz, 1H), 3.67(m, 4H), 3.05(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.50(bs, 1H)；波峰 2(化合物編號 122F, 85 mg), $[\alpha]_D$ +9.0°(c 0.43, $CHCl_3$), R_t=14.833 min, ee=99.18%, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10(m, 2H), 7.02(m, 3H), 5.74(s, 1H), 5.23(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.48(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.81(d, *J*=14 Hz, 1H), 3.67(m, 4H), 3.05(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.50(bs, 1H)。

實例 123

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 123F)**







合成((E)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(2)

【0618】 於苯乙烯(**1**, 55.00 g, 528.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中於 0°C 加入磺醯氯(142.0 g, 1056.1 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。完成後，將混合物以冰冷水(500 mL)進行驟冷並將混合物以乙酸乙酯萃取(1000 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，分離及以無水硫酸鈉乾燥，過濾然後於減壓下濃縮，得到(*E*)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(**2**)為白色固體。產率：90.0 g，粗化合物。

合成(E)-N-苯甲基-N-甲基-2-苯乙烯-1-磺醯胺(4)

110年1月8日修正

【0619】 於f(*E*)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(**2**, 35.00 g, 173.26 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中加入三乙胺(25.0 mL, 173.26 mmol)和*N*-甲基-1-苯基甲胺(**3**, 20 mL, 156.0 mmol)。 將反應混合物於室溫下攪拌16 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將混合物以冰冷碳酸氫鈉水溶液(300 mL進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(1000 mL)。將有機層以水和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔)管柱層析使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下，濃縮，得到(*E*)-*N*-苯甲基-*N*-甲基-2-苯乙烯-1-磺醯胺(**4**)為白色固體。產率：9.0 g, 18%；MS(ESI) *m/z* 288.23$[M+1]^+$.

*合成N-苯甲基-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7a-羥基-N-甲基-8-側氧-6-苯基-5a,6,7a,8-四氫-7H-環丁[5,6]吡喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(**6 & 6a**)*

【0620】 將 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-4*H*-吡喃并[3,2-*b*]吡啶-4-酮(**5**, 3.0 g, 8.54 mmol)和(*E*)-*N*-苯甲基-*N*-甲基-2-苯乙烯-1-磺醯胺(**4**, 7.0 g, 25.64 mmol)之二氯甲烷(100 mL)、乙腈(50 mL)和甲醇(50 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射96 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上(100-200 網孔)以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到 *N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-7*a*-羥基-*N*-甲基-8-側氧-6-苯基-5*a*,6,7*a*,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**6 & 6a**)為棕色黏稠固體。產率：1.3 g，粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-N-苯甲基-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-N-甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(7)

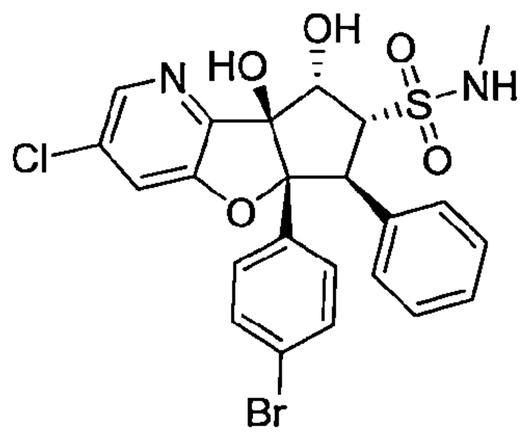
【0621】 將粗化合物 *N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-7*a*-羥基-*N*-甲基-8-側氧-6-苯基-5*a*,6,7*a*,8-四氫-7*H*-環丁[5,6]吡喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**6 & 6a**, 1.30 g)懸浮於甲醇(15 mL)並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(15 mL)處理。將反應於90°C加熱3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-*N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-8*a*-羥基-*N*-甲基-8-側氧-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**7**)為棕色黏稠固體。產率：1.3 g，粗化合物。

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-苯甲基-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號123F)

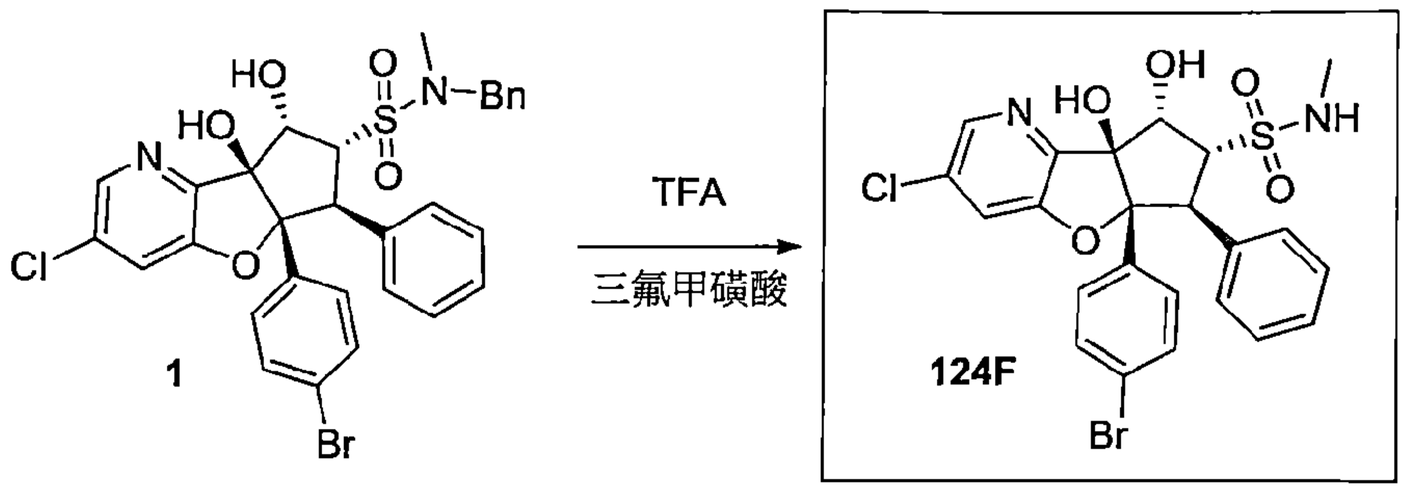
【0622】 於三乙醯氧基硼氫化鈉(1.20 g, 5.64 mmol)、*外消旋*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-*N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-8*a*-羥基-*N*-甲基-8-側氧-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(7, 0.6 g, 0.94 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入乙酸(0.56 g, 9.40 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-*N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-8,8*a*-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號123F)為棕色固體。產率：0.23 g, 39.0%；MS(ESI) *m/z* 641.09$[M+1]^+$；UPLC 98.0%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=1.9 Hz. 1H), 7.32-7.29(m, 3H), 7.26-7.23(m, 4H), 7.20-7.15(m, 4H), 7.12-7.02(m, 3H), 6.36(s, 1H), 6.02(s, 1H), 4.99(dd, *J*=4.7 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.70(d, *J*= 3.4 Hz, 1H), 4.59(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 4.00(d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.75(m,1H), 2.37(s, 3H)。

實例 124

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 124F)**



110年1月8日修正

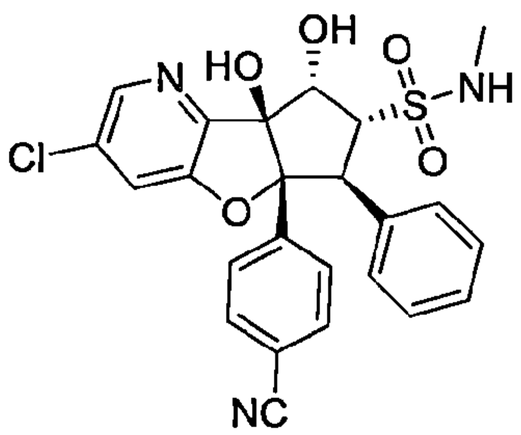


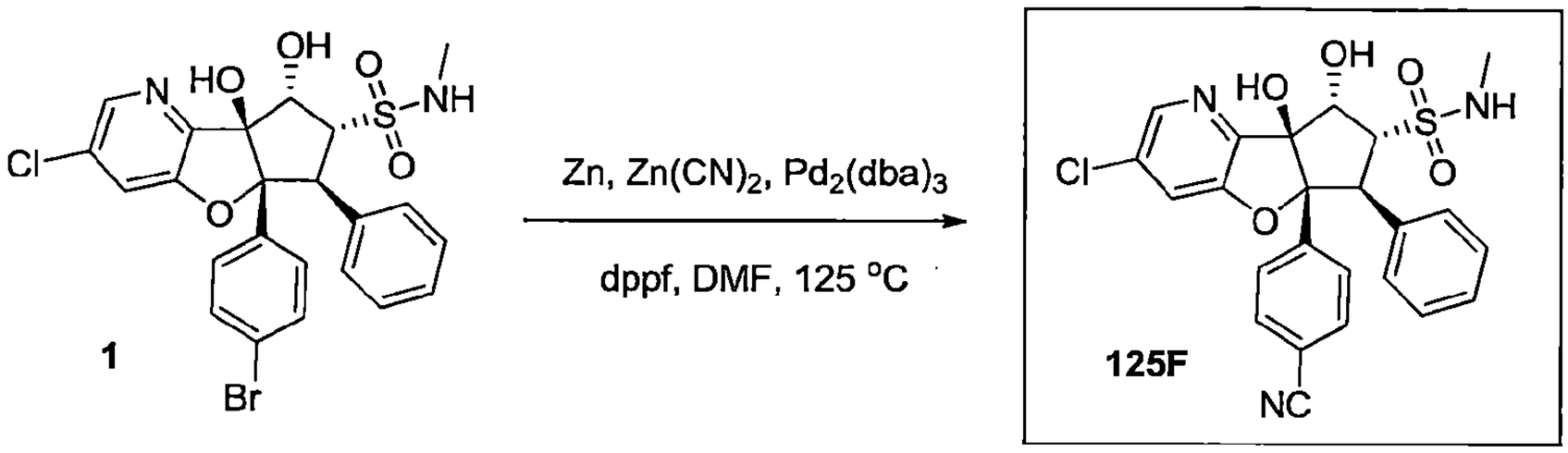
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號124F)

【0623】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-*N*-苯甲基-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-8,8*a*-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(**1**, 0.190 g, 0.290 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0 mL)和三氟甲磺酸(2.0 mL)並將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應以二氯甲烷稀釋及以冷的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5*a*-(4-溴苯基)-3-氯-8,8*a*-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 124F)為棕色固體。產率：0.18 g, 92.0%；MS(ESI) *m/z* 550.9 $[M+1]^+$；UPLC 99.3%； ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=1.8 Hz. 1H), 7.21(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14(d, *J*=8.6 Hz, 4H), 7.08-6.95(m, 3H), 6.28(bs. 1H), 6.27-6.25(m, 1H), 5.84(bs, 1H), 4.79(dd, *J*=4.3 Hz, 13.5 Hz, 1H), 4.69(m, 1H), 4.55(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.43(d, J= 4.8 Hz, 3H)。

實例 125

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號125F)**





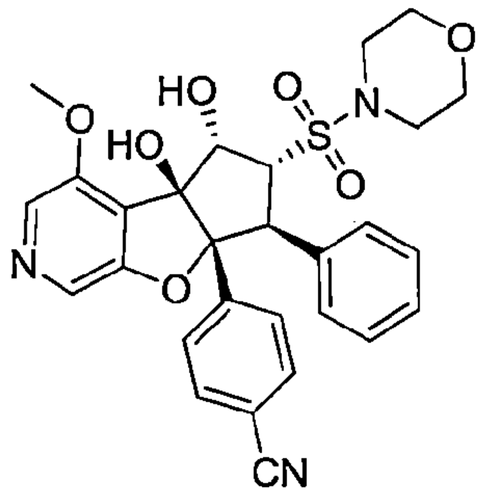
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號125F)

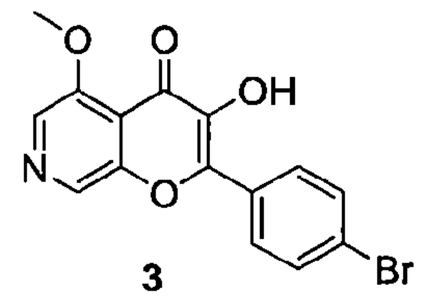
【0624】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-磺醯胺(**1**, 0.065 g, 0.11 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.028 g, 0.23 mmol)和鋅粉(0.031 g , 0.472 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(1 mg, 0.0024 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(2 mg, 0.0024 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 125°C 加熱 6 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 3%甲醇：二氯甲烷作為溶離劑純化，另外將其以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-氯-5*a*-(4-氰基苯基)-8,8*a*-二羥基-*N*-甲基-6-苯基-5*a*,7,8,8*a*-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-磺醯胺(化合物編號 125F)為灰白色固體。產率：4 mg, 4%(外消旋混合物)。MS(ESI) *m/z* 498.17 $[M+1]^+$；UPLC 98.3%；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.01(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 6.41(s, 1H), 6.30(d,

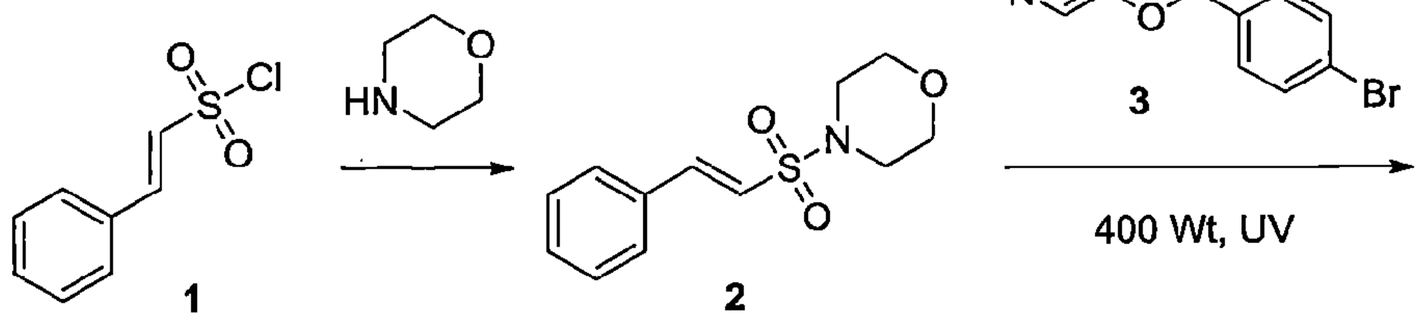
J=4.3 Hz, 1H), 5.90(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.90(dd, *J*=4.0 Hz, 13.4 Hz, 1H), 4.69(m, 1H), 4.60(d, *J*=13.8, 1H), 2.50(s, 3H)。

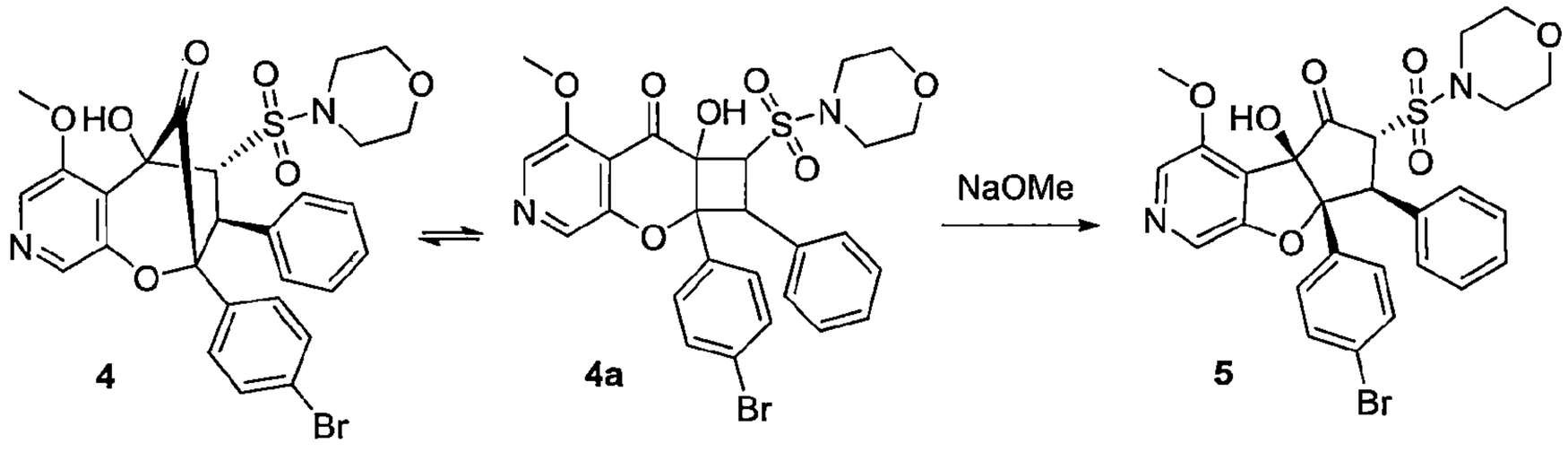
實例 126

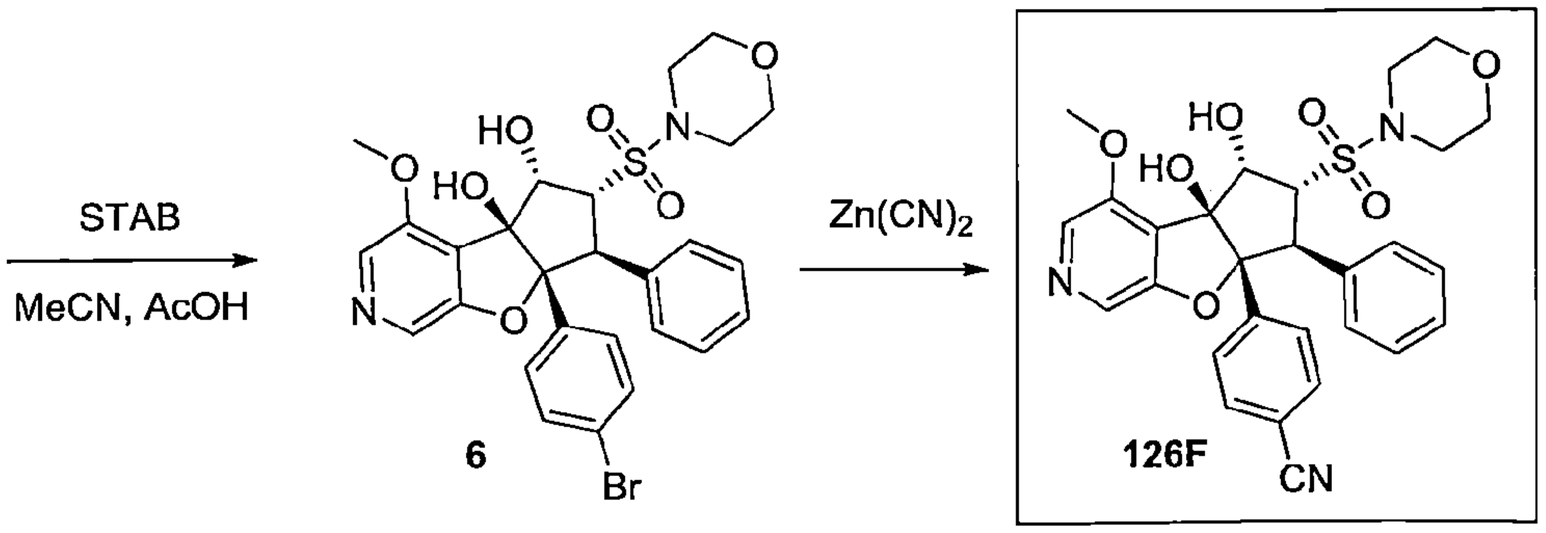
4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7S,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號126F)











合成(E)-4-(苯乙烯基磺醯基)嗎福啉(2)

【0625】 於嗎福啉(0.65 mL, 355.3 mmol)之二氯甲烷(700 mL)溶液中於0°C於15 min的期間逐滴加入三乙胺(109.4 mL, 888.2 mmol)和(E)-2-苯乙烯-1-磺醯氯(**1**, 60.0 mL, 296.0 mmol)之二氯甲烷溶液。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(500 mL)和水(250 mL)稀釋。將有機層分離，以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以矽膠管柱層析使用 20%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到(*E*)-4-(苯乙烯基磺醯基)嗎福啉(**2**)為白色固體。產率：38.0 g, 50.6 %；MS(ESI) *m/z* 254.19$[M-1]^+$.

合成外消旋-(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-4-(嗎福啉基磺醯基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-10-酮(4)

【0626】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**3**, 5.0 g, 14.36 mmol)和(*E*)-4-(苯乙烯基磺醯基)嗎福啉(**2**, 36.86 g, 113.4 mmol)之二氯甲烷(150 mL)、乙腈(150 mL)和甲醇(150 mL)溶液置入UV反應器燒瓶中。將反應混合物以400瓦UV光照射72 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-4-(嗎福啉基磺醯基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-10-酮(**4**)為黃棕色固體。產率：4.05 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 601.42$[M-1]^+$.

合成外消旋-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(5)

【0627】 將*外消旋*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-4-(嗎福啉基磺醯基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-10-酮(**4**, 2.0 g, 3.32 mmol)懸浮於甲醇(40 mL)並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(7.1 mL, 33.25)處理。將反應於80°C加熱4 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**5**)為棕色固體。產率：1.8 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 601.31$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(6)

【0628】 將*外消旋*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**5**, 2.0 g, 3.32 mmol)之乙腈(40 mL)溶液於 0°C 冷卻，加入乙酸(1.99 g, 33.25 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(7.21 g, 33.25 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 12 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7S,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**6**)為白色固體。產率：0.4 g, 20 %；MS(ESI) *m/z 601.41*[M-1]$^-$.

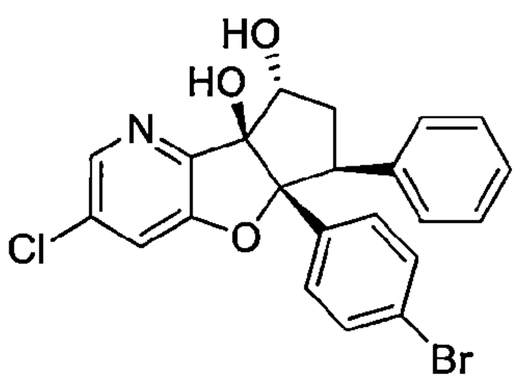
合成 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 126F)

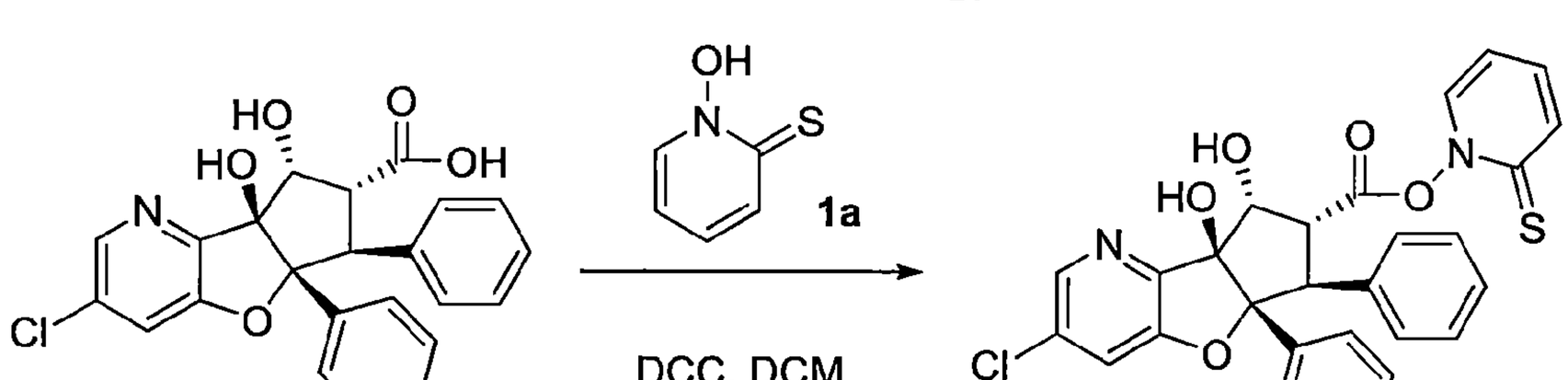
【0629】 於*外消旋*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**6**, 0.4 g, 0.662 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(8.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.468 g, 3.97 mmol)和鋅(0.0052 g , 0.079 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0096 g, 0.0132 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.0018 g, 0.00199 mmol)加到反應中並另再持續脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.28 g, 77%.(外消旋混合物)；MS(ESI) *m/z* 550.41[M+1]$^+$；以對掌製備式 HPLC[chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]以等度己烷/乙醇 25/75 v/v 分離鏡像異構物，得到波峰 1(化合物編號 126F, 50 mg), $[\alpha]_D$ +49.5°(c 0.20, DMSO), R_t=8.916 min, ee >99%^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07(s, 1H),

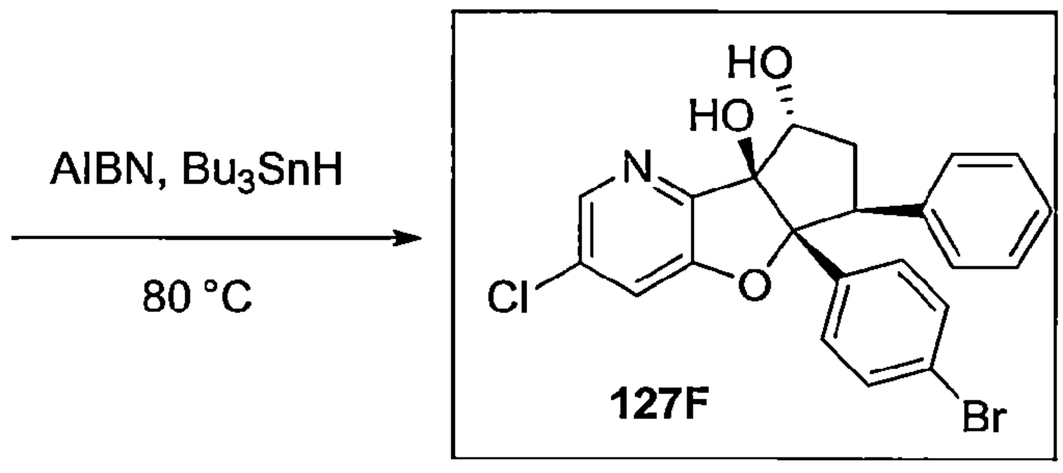
7.99(s, 1H), 7.51(m, 4H), 7.14(d, *J*=7.28 Hz, 2H)，7.06(m, 3H), 6.02(bs, 2H), 4.96(dd, *J*=3.88 Hz, *J*=3.96 Hz, 1H), 4.72(d, *J*=3.72 Hz, 1H), 4.49(d, *J*=13.72 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.41(m, 4H), 2.96(d, *J*=12.88 Hz, 2H), 2.86(d, *J*= 8.4Hz, 2H)；波峰-2(50 mg), $[\alpha]_D$ -47.5°(c 0.29, DMSO), R_t=22.074 min, ee >97% ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.50(m, 4H), 7.14(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.05(m, 3H), 6.02(bs, 2H), 4.95(dd, *J*=9.64 Hz, 1H), 4.72(d, *J*=4.04 Hz, 1H), 4.49(d, *J*=13.68 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.40(m, 4H), 2.97(d, *J*=9.92 Hz, 2H), 2.86(d, *J*= 5.76Hz, 2H)。

實例 127

***外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 127F)**







合成外消旋-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸

酯(2)

【0630】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**1**, 350 mg, 0.70 mmol)和 1-羥基吡啶-2(1H)-硫酮(**1a**, 443 mg, 3.48 mmol)之二氯甲烷(10 mL)混合物中加入 *N,N'*-二環己基碳化二亞胺(0.16 mL, 1.04 mmol)並劇烈攪拌 4 h。LCMS 分析顯示酸起始物完全消耗並觀察到所欲的產物。將反應混合物過濾以移除尿素及濃縮，得到粗所欲產物*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**2**)。MS(ESI) *m/z* 611.2$[M+1]^+$。將粗產物直接用於下個步驟。

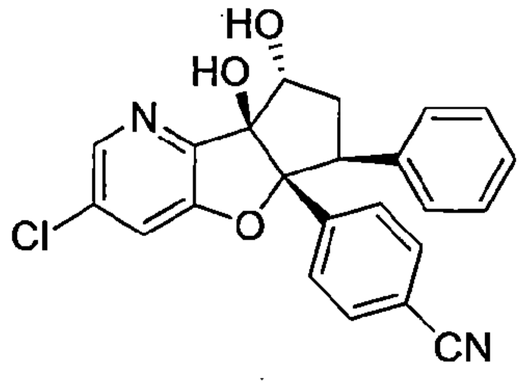
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 127F)

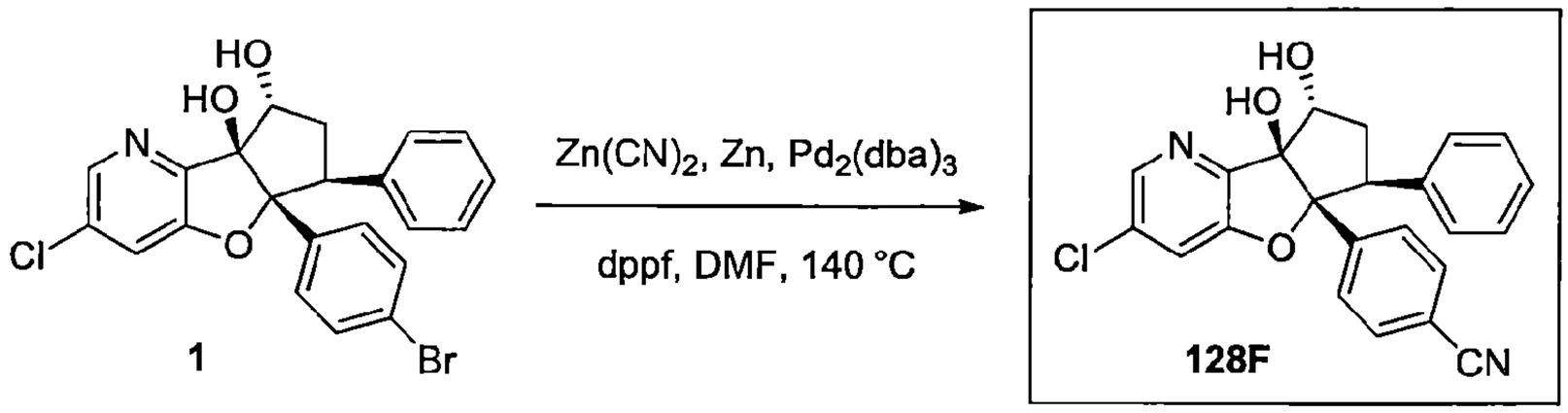
【0631】 將粗物質*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**2**)之苯(50 mL)溶液以三丁基錫烷(0.55 mL, 2.03 mmol)和偶氮二異丁腈(22 mg, 0.14 mmol)處理並於 80°C 加熱及在無光下劇烈攪拌 3 h。此時間過後，將反應混合物真空濃縮，再溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺中並經由 5 微米膜過濾。將粗物質以逆相 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 127F)為白色固體。產率：0.031 g, 10%；MS(ESI) *m/z* 460.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.23(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.30–7.26(m, 2H), 7.21–7.13(m, 3H), 7.05–7.01(m, 4H), 5.01(dd, *J*=5.7, 3.4 Hz, 1H), 4.20(dd, *J*=11.6, 6.7 Hz, 1H), 2.89-2.78(m, 1H)。

實例 128

***外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 128F)**

110年1月8日修正



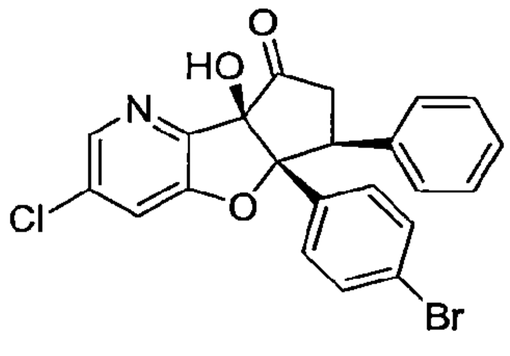


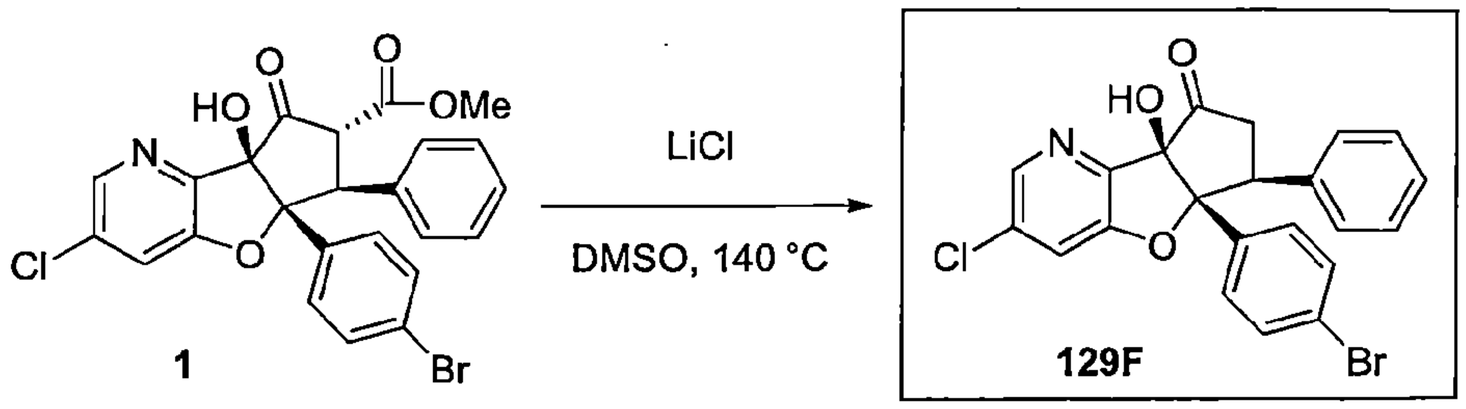
合成外消旋-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號128F)

【0632】 於*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 1a mg, 0.020 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中加入氰化鋅(17 mg, 0.14 mmol)和鋅(1 mg, 0.015 mmol)並將混合物以氮氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(1 mg, 0.0015 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(1 mg, 0.0011 mmol)加到上述反應中並另再持續脫氣 5 min，接著將反應混合物於 140°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液以逆相製備式 HPLC 純化，得到所欲產物，然後製備式薄層層析(二氯甲烷/MeOH)和製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 128F)為白色粉末。產率：0.0015 g, 15.6%；MS(ESI) *m/z* 405.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.21(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.47 – 7.38(m, 2H), 7.36 – 7.26(m, 2H), 7.17- 7.12(m, 3H), 7.01 - 6.97(m, 2H), 5.00(dd, *J*=5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.23(dd, *J*=12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.87(td, *J*=13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.30(m, 1H)。

實例 129

***外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(化合物編號 129F)**



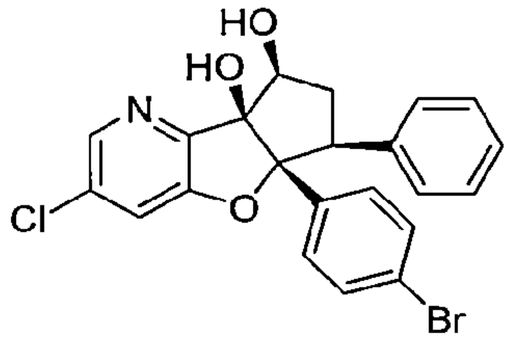


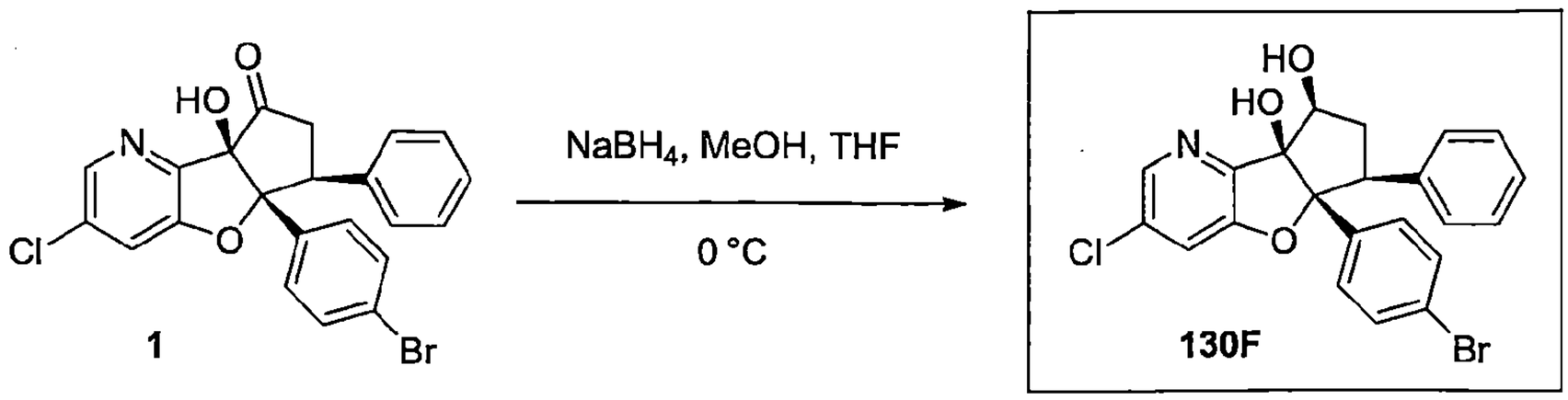
合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(化合物編號129F)

【0633】 將*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(1, 500 mg, 0.97 mmol)和氯化鋰(0.21 mL, 1.94 mmol)之二甲基亞碸(5 mL)混合物加熱至140 °C並攪拌4 h。反應混合物之LCMS分析顯示完全轉化為所欲化合物。將反應混合物直接以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(化合物編號 129F)為白色粉末。產率：0.350 g, 79%；MS(ESI) *m/z* 458.1[M+1]$^+$；^{1}H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.30(m, 2H), 7.21 -7.16(m, 3H), 6.99 – 6.93(m, 4H), 3.91 – 3.76(m, 2H), 3.10(dd, *J*=10.9, 1.9 Hz, 2H)。

實例 130

***外消旋*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 130F)**



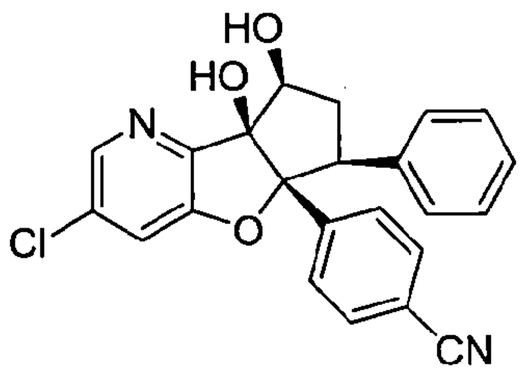


合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 130F)

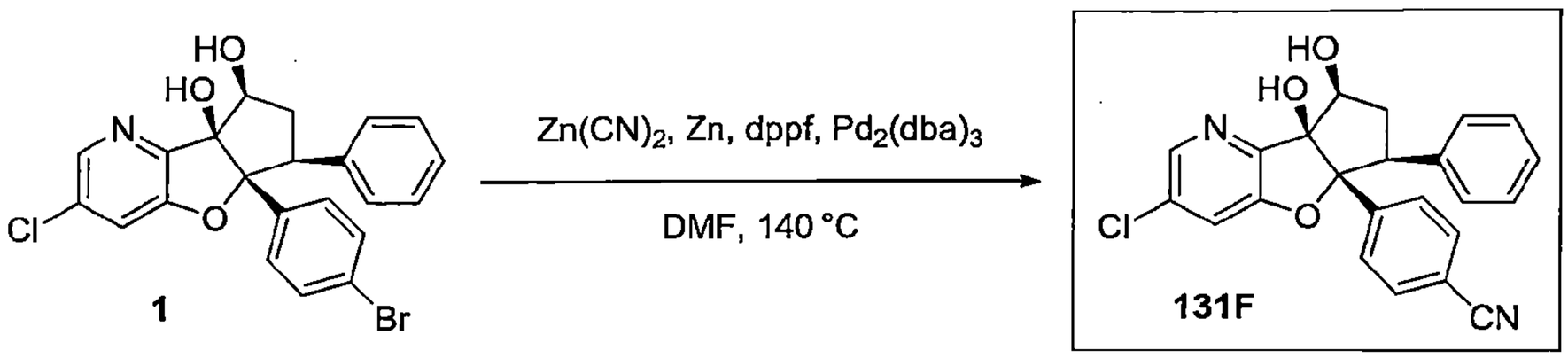
【0634】 於*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**1**, 43 mg, 0.09 mmol)之甲醇(1 mL)和 THF(1 mL)溶液中於 0°C 加入硼氫化鈉(11 mg, 0.28 mmol)。攪拌 1 h 後，藉由加入 NH_4Cl 飽和水溶液(50 mL)將反應混合物進行驟冷。將混合物以 EtOAc(3x50 mL)萃取，以鹽水(50 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥。將粗物質以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 130F)為白色固體。產率：0.023 g, 53%；MS(ESI) *m/z* 476.35$[M+1]^+$；^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.22(s, 1H), 7.60(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.25(m, 2H), 7.19 – 7.05(m, 5H), 6.96(dd, *J*=6.7, 2.9 Hz, 2H), 4.91 – 4.79(m, 1H), 3.37(dd, *J*=14.9, 6.5 Hz, 1H), 2.70(dt, *J*=13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.48(td, *J*=14.2, 8.6 Hz, 1H)。

實例 131

***外消旋*-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 131F)**



110年1月8日修正

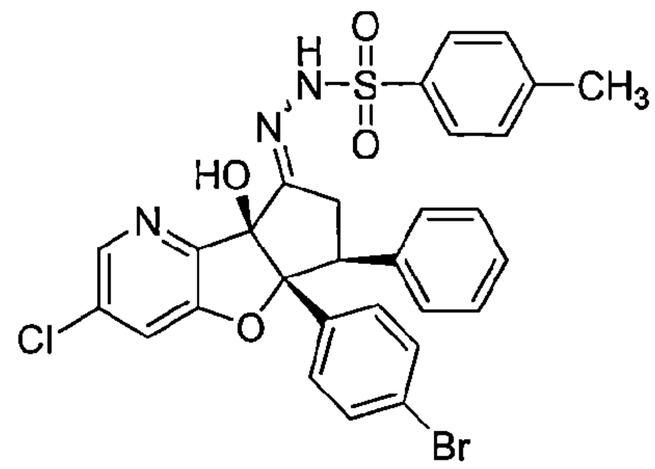


合成外消旋-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號131F)

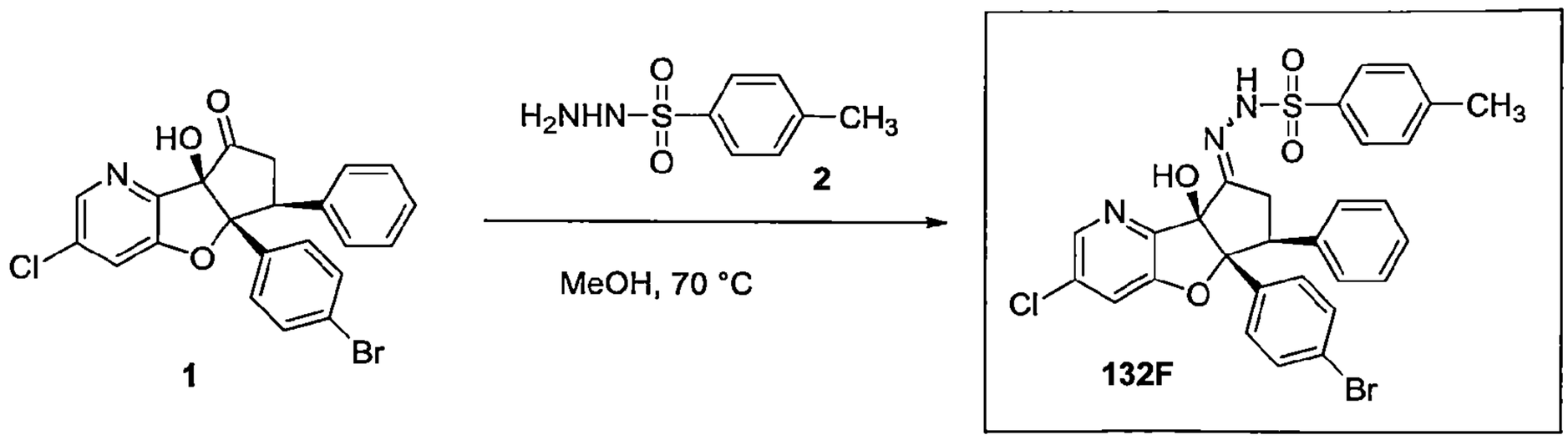
【0635】 將*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 19.4mg, 0.04000 mmol)、氰化鋅(29.79mg, 0.25000 mmol)和鋅(0.41mg, 0.01000 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)混合物以氮氣脫氣 15 min。加入雙(二苯基膦)二茂鐵(0.47mg, 0 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)-二鈀(1.16mg, 0 mmol)並另再脫氣 5 min，接著將反應混合物於 140°C 加熱 1 h。完成後，將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液以逆相製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 131F)為白色固體。產率：0.006 g, 35%；MS(ESI) *m/z* 405.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.23(s, 1H), 7.52(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.41(d, *J*=41.6 Hz, 4H), 7.11(t, *J*=3.2 Hz, 3H), 6.96 – 6.88(m, 2H), 4.86(t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.41(dd, *J*=14.7, 6.7 Hz, 1H), 2.76 – 2.63(m, 1H)、1.25(s, 1H)。

實例 132

***外消旋*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-亞基)-4-甲基苯磺醯肼(化合物編號 132F)**



110年1月8日修正

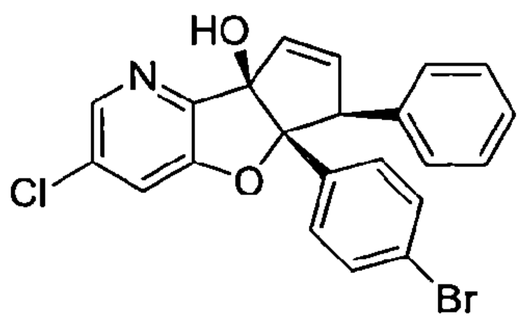


合成外消旋-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-亞基)-4-甲基苯磺醯肼(化合物編號132F)

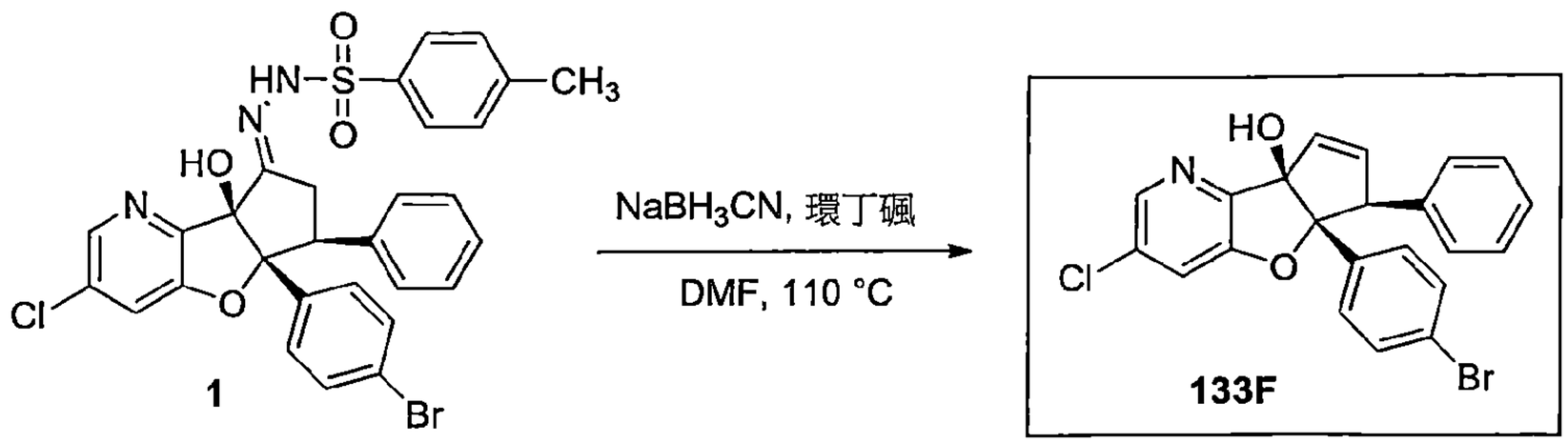
【0636】 於*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**1**, 194.mg, 0.42000 mmol)之甲醇(3 mL)溶液中加入4-甲基苯磺醯肼(**2**, 87.01mg, 0.47000 mmol)並將反應於70°C攪拌6h。冷卻後產物沉澱出。將產物過濾並以乙醚清洗，得到*外消旋*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-亞基)-4-甲基苯磺醯肼(化合物編號132F)為白色固體。產率：0.090 g, 34%；MS(ESI) *m/z* 476.35$[M+1]^+$；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60(s, 1H), 8.31(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.83(m, 3H), 7.48(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.25(m, 2H), 7.11(qd, *J*=5.4, 4.8, 3.1 Hz, 3H), 6.98 – 6.81(m, 4H), 6.26(s, 1H), 3.57(dd, *J*=12.1, 9.6 Hz, 1H), 3.16 – 2.90(m, 2H), 2.45(s, 3H)。

實例 133

***外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 133F)**



110年1月8日修正

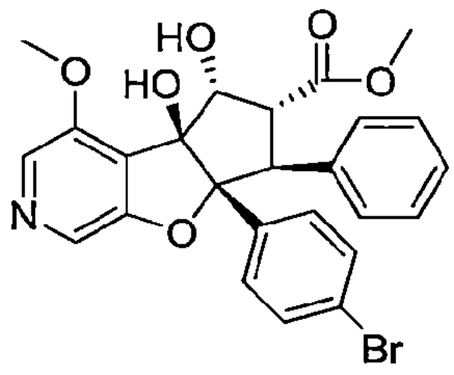


合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 133F)

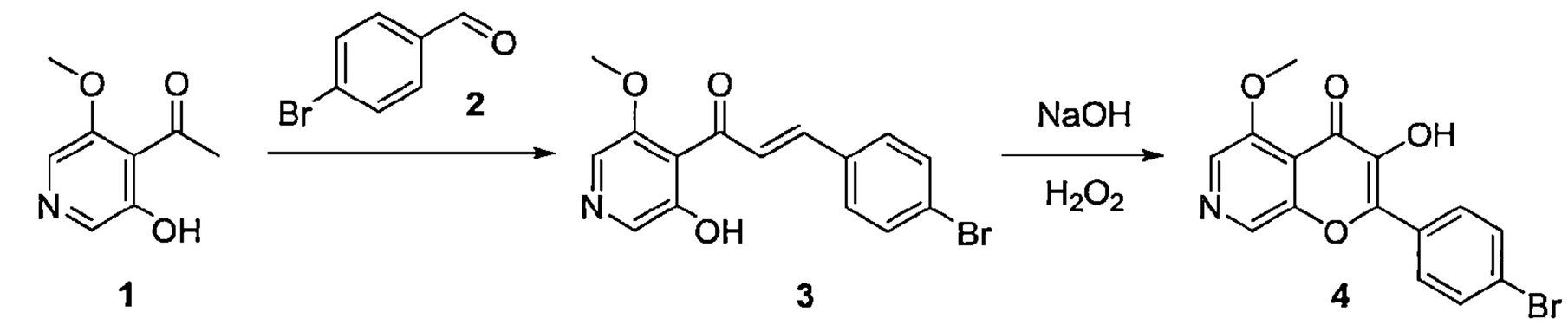
【0637】 將*外消旋*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-亞基)-4-甲基苯磺醯肼(**1**, 50.mg, 0.08000 mmol)之二甲基甲醯胺(1 mL)和環丁碸(1 mL, 0.08000 mmol)溶液以氰基硼氫化鈉(24.32mg, 0.64000 mmol)處理並將反應加熱至 110°C 歷時 4h。LCMS 之反應分析顯示起始物消耗及產物物質。加入水(0.1 mL)並直接以製備式 HPLC 純化反應混合物，然後正相快速管柱層析，得到*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6-二氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 133F)為白色固體。產率：0.002 g, 35%；MS(ESI) *m/z* 476.35$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.45(m, 1H), 7.42 – 7.09(m, 5H), 7.06 – 6.95(m, 3H), 6.41(ddd, *J*=20.7, 5.9, 2.2 Hz, 2H), 5.32(s, 6H), 4.52(t, *J*=2.2 Hz, 1H)。

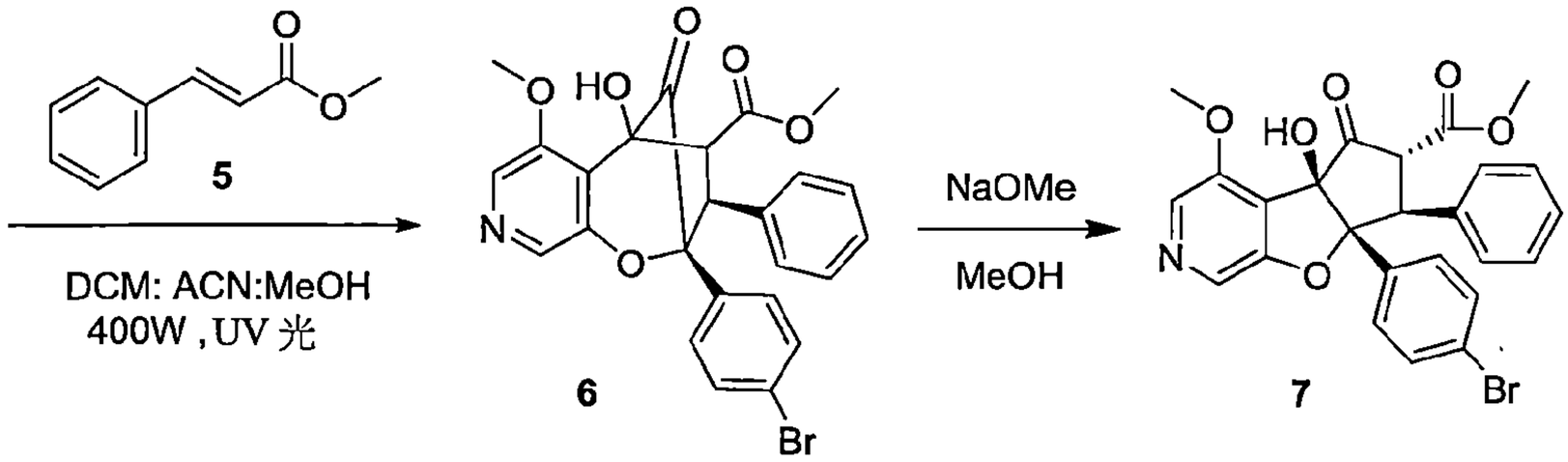
實例 134

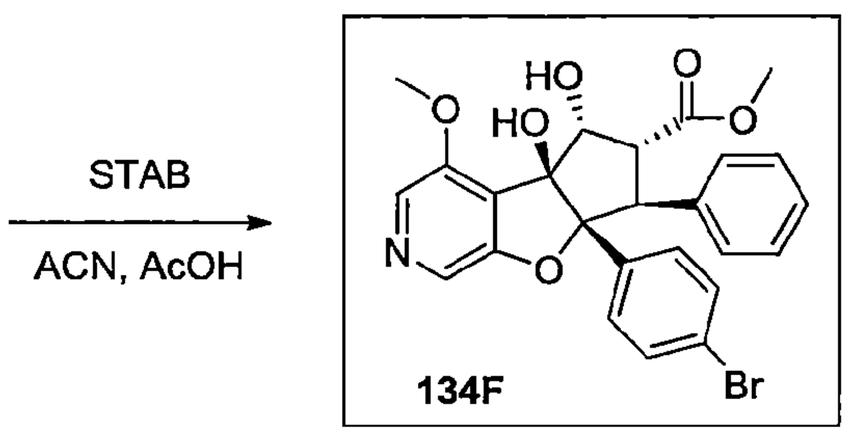
***外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 134F)**



110年1月8日修正







合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0638】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**1**, 200.0 g, 1.197 mol)之甲醇(1000 mL)溶液中加入氫氧化鈉(143.7 g, 3.59 mmol)，接著加入4-溴苯甲醛(**2**, 221.56 g, 1197.57 mmol)。將反應加熱回流 30 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫，以水(2000 mL)稀釋。將得到的固體過濾並乾燥。將得到的固體以戊烷濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：400.0 g, 96 %；MS(ESI) *m/z* 332.0[M-1]$^-$.

合成 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(4)

【0639】 於(E)-3-(4-溴苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 5x40 g, 600.06 mmol)之乙醇(6.0 L)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(28.8 g, 720.72 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(429.25 mL, 4204.2 mmol)。將反應於 60°C 加熱 30 min。完成後，將反應混合物冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~ 7。將得到的固體過濾並乾燥，得到粗化合物。將得到的粗產

物以乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為黃色固體。產率：54.0 g, 26.0 %；MS(ESI) *m/z* 348.3$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(2R,3R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)

【0640】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**, 50.0 g, 144.5 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 234.0 g, 1445.0 mmol)之二氯甲烷(1200 mL)、乙腈(600 mL)和甲醇(600 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 48 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2R,3R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為黃棕色固體。產率：70.0 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 508.42$[M-1]^-$.

合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)

【0641】 將粗*外消旋*-甲基(2R,3R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 70.0 g)懸浮於甲醇(700 mL)中並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(222 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋，將固體沉澱濾出並以水清洗及於真空下乾燥。將得到的固體於乙醚中攪拌並過濾，以己烷清洗及於真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**)為棕色固體。產率：60.0 g, 85.7 %；MS(ESI) *m/z* 510.3$[M+1]^+$.

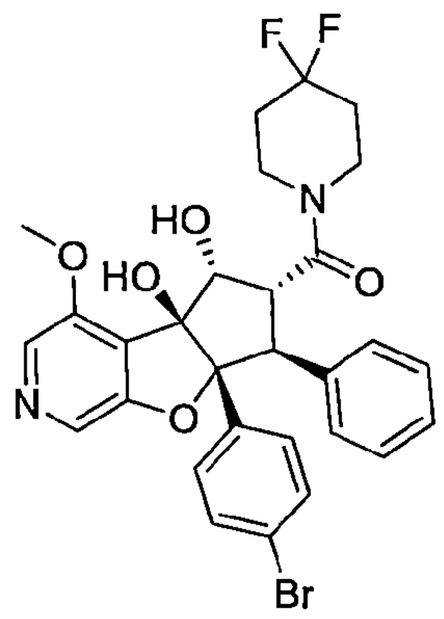
合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號134F)

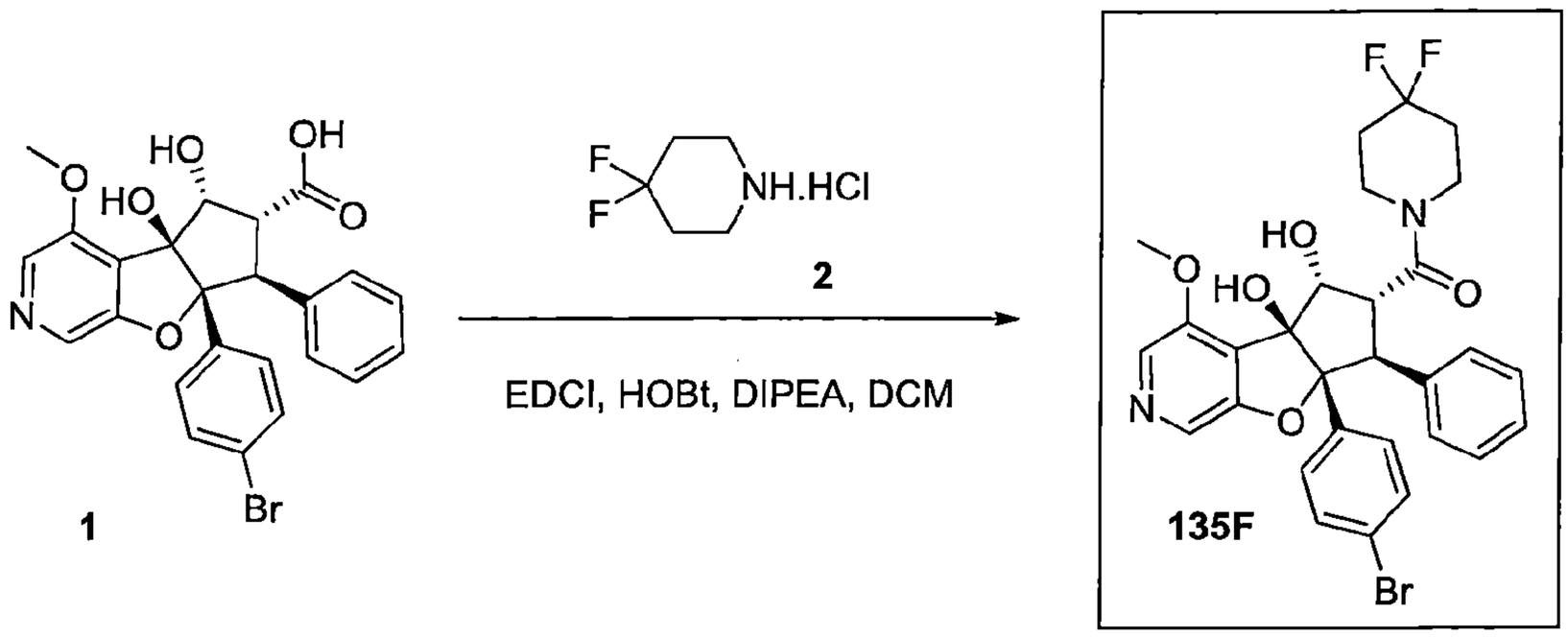
【0642】 於*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯

(7, 60.0 g, 117.6 mmol)之乙腈(600 mL)和乙酸(42.0 ml, 705.0 mmol)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(149.6 g, 705.0 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 5 %甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 134F)為灰白色固體。產率：26.0 g, 43.2 %；MS(ESI) *m/z* 512.18$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.64 Hz, 2H), 7.08-7.04(m, 4H), 7.0-6.95(m, 3H), 5.75(s, 1H), 5.60(d, *J*=5.72 Hz, 1H), 4.68(t, *J*=6.18 Hz, 1H), 4.33(d, *J*=14.36 Hz, 1H), 4.07(dd, *J*=14.18, 4.7 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.56(s, 3H)。

實例 135

***外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 135F)**





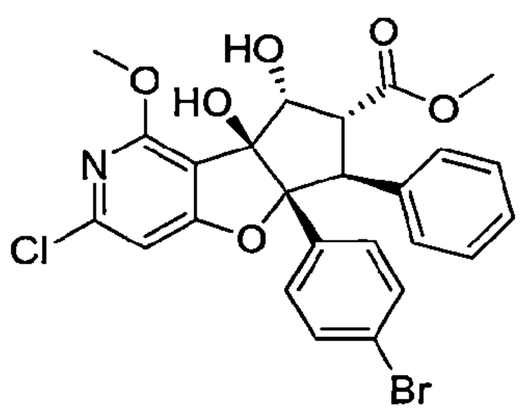
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 135F)

【0643】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(1, 0.9 g, 1.8 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.03 g, 5.41 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.72 g, 5.41 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.65 mL, 9.12 mmol)並攪拌 5 分鐘，之後於相同的溫度加入 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(**2**, 1.4 g, 9.12 mmol)並將混合物於 RT 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析以 0-4%甲醇之二氯甲烷溶液溶離純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 135F)為白色固體。產率：0.67 g, 67 %；MS(ESI) *m/z* 601.01$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 5.73(s, 1H), 5.29(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.71(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.43(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.26(dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.97(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.79-3.69(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.20(m, 2H)、1.88(m, 2H)。

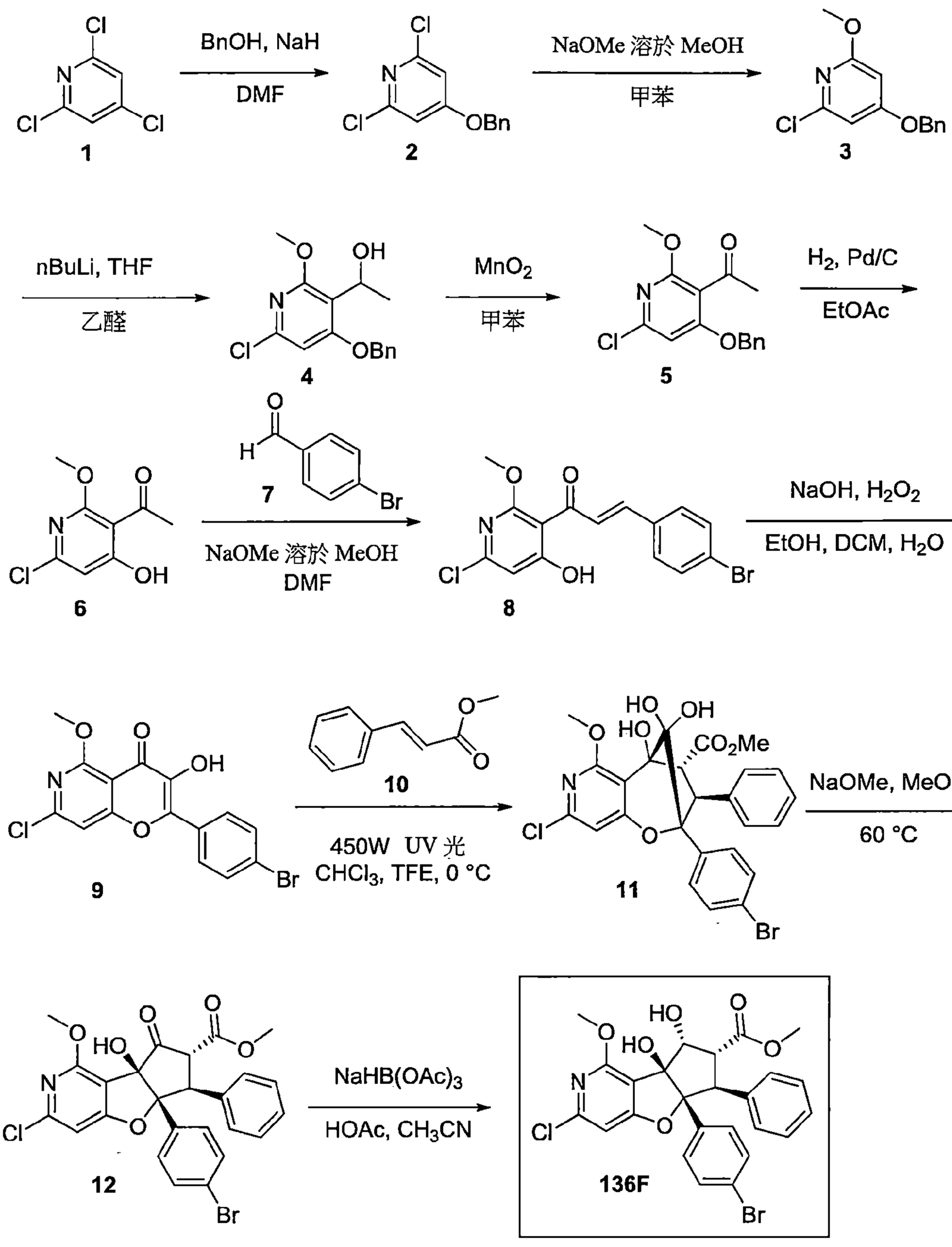
實例 136

110年1月8日修正

外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 136F)



110 年 1 月 8 日修正



合成 4-(苯甲基氧基)-2,6-二氯吡啶(2)

【0644】 將氫化鈉(60%溶於礦物油)(14.22 g, 355.6 mmol)於 0°C 氮氣下分四次加到經攪拌的 2,4,6-三氯吡啶(**1**, 58.98 g, 323.3 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(473 mL)溶液中。5 min 後，經由添加漏斗於 1.5 h 內逐滴加入苯甲醇(33.45 mL, 323.3 mmol)。將生成的反應混合物於 0°C 氮氣下攪拌 2.5 h。於 0°C 非常緩慢地逐滴加入水(5 mL)， 然後將反應混合物倒入劇烈攪拌的

水(580 mL)中。以真空過濾收集固體，以水清洗並風乾至隔夜，得到 65.44 g 灰白色固體。將固體溶於熱 EtOAc 並過濾。將濾液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物從 2%EtOAc 之己烷溶液再結晶，得到 4-(苯甲基氧基)-2,6-二氯吡啶(**2**)為灰白色固體。產率：55.10 g, 67 %；MS(ESI) *m/z* 254.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 – 7.34(m, 5H), 7.29(s, 2H), 5.27(s, 2H)。

合成 4-(苯甲基氧基)-2-氯-6-甲氧基吡啶(3)

【0645】 將甲醇鈉(25 重量%之甲醇溶液)(58.04 mL, 253.9 mmol)於室溫氮氣下加到經攪拌的 4-苯甲基氧基-2,6-二氯-吡啶(**2**, 54.86 g, 215.9 mmol)之甲苯(910 mL)溶液中。將生成的混合物劇烈攪拌並於 70°C 在回流冷凝器下氮氣下加熱 9 h。將生成的混合物置於水和乙醚間分溶。將有機層以水、鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮，及經由矽膠層析純化(0.5-1-3 %EtOAc 之己烷溶液)，得到 4-(苯甲基氧基)-2-氯-6-甲氧基吡啶(**3**)為白色固體。產率：35.51 g, 66 %；R*f*=0.33(10 %EtOAc/己烷 s)；MS(ESI) *m/z* 250.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 7.32(m, 5H), 6.81(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.46(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

合成 1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(4)

【0646】 將 Sigma Aldrich 之無水乙醛(00070)在使用前以 4 埃分子篩乾燥。將經攪拌的 4-苯甲基氧基-2-氯-6-甲氧基-吡啶(**3**, 31.89 g, 127.7 mmol)之 THF(480 mL)溶液以乾冰/丙酮浴冷卻至-75°C 歷時 15 min。於 10 min 內緩慢地加入正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液)(61.3 mL, 153.3 mmol)。將生成的深黃色溶液於-75°C 攪拌 30 min 及然後加入乙醛(14.35 mL, 255.4 mmol)。10 min 後，加入飽和的氯化銨水溶液(45 mL)並將生成的混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並於旋轉蒸發器上濃縮。將粗物質於 10%EtOAc 之己烷溶液中處理並經由矽膠層析純化(3-6-15 %EtOAc 之己烷溶液)，得到 1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(**4**)為無色油狀物，其為 10：1 位置異構物之混合物。產率：32.24 g, 83 %；MS(ESI) *m/z* 294.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 – 7.31(m, 5H), 6.93(s, 1H), 5.25(s, 2H), 5.14(p, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=6.1 Hz,

1H), 3.84(s, 3H)、1.39(d, *J*=6.7 Hz, 3H)。位置異構物可藉由小心地於矽膠上層析來分離。

合成1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(5)

【0647】 將氧化錳(IV)(26.41 g, 303.8 mmol)於室溫加到經攪拌的1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(**4**, 29.75 g, 101.3 mmol)之甲苯(400 mL)溶液中。將生成的混合物劇烈攪拌並於60°C於回流冷凝器下氮氣下加熱。24 h後，加入更多的氧化錳(IV) (26.41 g, 303.8 mmol)並持續於60°C加熱。在48 h時，加入更多的氧化錳(IV)(20.00 g, 230.0 mmol)並於60°C持續加熱。在73 h時加入更多的氧化錳(IV)(10.00 g, 115.0 mmol)並於60°C持續加熱，總反應時間90 h。冷卻至室溫後，將反應混合物經由矽藻土過濾並以EtOAc徹底清洗濾餅。將濾液於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(1-4-10 %EtOAc/己烷)，得到1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**5**)為白色固體。產率：23.36 g, 79 %；MS(ESI) *m/z* 292.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 7.32(m, 5H), 7.11(s, 1H), 5.28(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

合成1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(6)

【0648】 將 1-(4-(苯甲基氧基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**5**, 23.35 g, 80.04 mmol)於2 L圓底燒瓶中攪拌下溶於乙酸乙酯(600 mL)。裝上組合的真空/氮氣/氫氣歧管及移除燒瓶中的氣壓並以氫氣取代。加入10%鈀碳(188.mg, 1.88 mmol)移除燒瓶中的氣壓並以氫氣取代。將生成的混合物於室溫氫氣下劇烈攪拌3 h。將反應混合物經由矽藻土過濾並將濾餅以EtOAc徹底清洗。將濾液於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(1%乙酸乙酯之己烷溶液等度)，得到1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**6**)為白色固體。產率：14.15 g, 88 %；MS(ESI) *m/z* 202.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.91(s, 3H), 2.53(s, 3H)。

合成(E)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(8)

【0649】 於帶有攪拌子的1 L圓底燒瓶中依序加入：1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**6**, 14.13 g, 70.09 mmol)、4-溴苯甲醛(**7**, 13.34 g, 72.13 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(170 mL)，及然後甲醇鈉(25 重量%之甲醇

溶液)(48.04 mL, 210.1 mmol)。將反應混合物劇烈攪拌並於回流冷凝器下於50°C加熱20 min。反應混合物起初為澄清淡黃色，但之後有一些固體沉澱。加入更多的*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)並持續攪拌反應。將反應混合物倒入劇烈攪拌的1 N鹽酸之水溶液(210 mL, 210 mmol)和冰水(500 mL)混合物中。將生成的淡黃色混合物劇烈攪拌10 min及然後以真空過濾收集固體。將固體以水清洗並於高真空下乾燥，得到(E)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**8**)為黃色固體。產率：25.83 g, 100 %；MS(ESI) *m/z* 368.0, 369.9$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 – 7.67(m, 2H), 7.65 – 7.59(m, 2H), 7.40(d, *J*=16.2 Hz, 1H), 7.17(d, *J*=16.1 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 3.81(s, 3H)。

*合成2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**9**)*

【0650】 將10 %氫氧化鈉水溶液(18.1 mL, 49.78 mmol)加入以室溫水浴冷卻的經攪拌(並非全部溶解)(E)-3-(4-溴苯基)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(**8**, 8.31 g, 22.54 mmol)之乙醇(160 mL)和二氯甲烷(40 mL)混合物中。1 min 後，加入 30%過氧化氫水溶液(16.19 mL, 158.5 mmol)。將反應混合物劇烈攪拌同時以室溫水浴冷卻1 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，倒入飽和氯化銨水溶液(250 mL)，並以二氯甲烷萃取三次。將有機層於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘的固體以二氯甲烷(1 L)和飽和氯化銨水溶液(250 mL)於分液漏斗中震盪。進行分層並以二氯甲烷萃取水層二次。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並於旋轉蒸發器上濃縮。將10%乙酸乙酯之己烷溶液(100 mL)加到殘餘物中並將生成的混合物至以熱風器回流加熱。將混合物加蓋並於室溫留置1 h。以真空過濾收集固體，以10%乙酸乙酯之己烷溶液清洗並於高真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**9**)為橙色固體。產率：1.61 g, 19 %；MS(ESI) *m/z* 382.0, 384.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01(s, 1H), 8.15 – 8.09(m, 2H), 7.80 – 7.75(m, 2H), 7.55(s, 1H), 4.02(s, 3H)。

*合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**11**)*

【0651】 於 500 mL 圓底燒瓶中依序加入：攪拌子、2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**9**, 1.61 g, 4.21 mmol)、肉桂酸甲酯(**10**, 6.83 g, 42.1 mmol)、氯仿(80 mL)和三氟乙醇(80 mL)。將反應混合物劇烈攪拌並以 450 W UV 光照射同時以 0°C 冷卻浴冷卻 5 h。將反應混合物以 3%三乙胺之乙酸乙酯溶液(15 mL)稀釋，於旋轉蒸發器上以矽膠濃縮並於高真空下乾燥至隔夜。將殘餘物載入承載管柱並經由矽膠層析純化(0-5-100 %EtOAc/已烷)(管柱在以 0%已烷平衡之前，以含 3%三乙胺的 10%EtOAc 之已烷溶液預平衡)，得到 1.67 g 不純的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**11**)橙色殘餘物，將其用於下個步驟無進一步純化。MS(ESI) *m/z* 562.3, 564.2 [M]+.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(12)

【0652】 將甲醇鈉(25 重量%之甲醇溶液)(2.03 mL, 8.89 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的不純*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**11**, 1.67 g, 2.97 mmol)之甲醇(60 mL)溶液。澄清黃色溶液變成深橙色。將反應於 60°C 回流冷凝管氬氣下加熱 40 min 及然後於旋轉蒸發器上移除大部分的溶劑。將殘餘物置於飽和氯化銨水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到不純的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**12**)為橙色殘餘物。產率：1.57 g；MS(ESI) *m/z* 544.0, 546.1$[M+1]^+$。將此物質繼續進行反應無進一步純化。

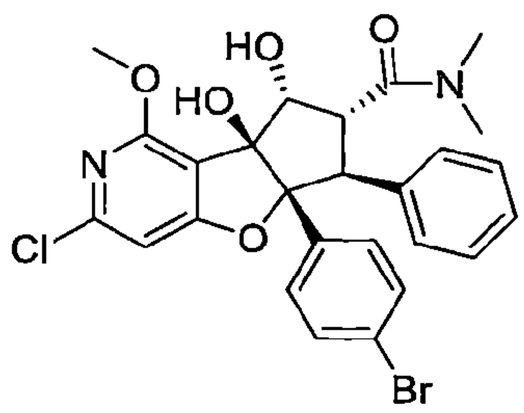
合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 136F)

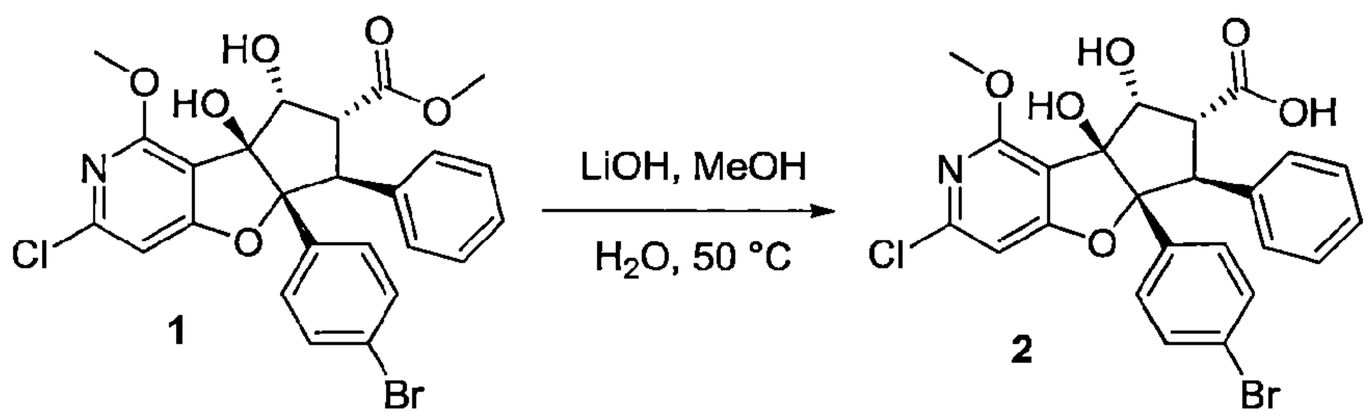
【0653】 於經攪拌的不純*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃

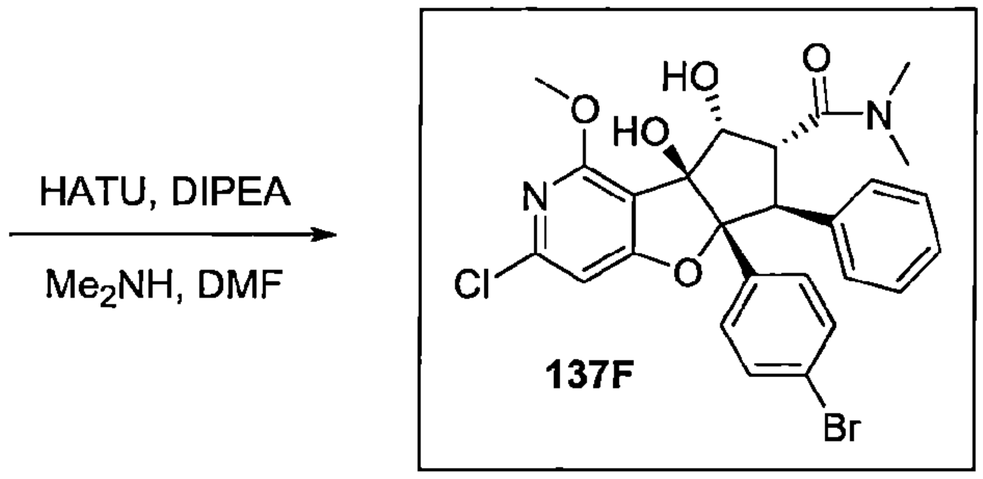
并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**12**, 1.57 g, 2.88 mmol)之 MeCN (50 mL)溶液中於室溫加入乙酸(1.65 mL, 28.8 mmol)及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(3.05 g, 14.4 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下劇烈攪拌 40 min。緩慢地逐滴加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)並將生成的混合物至於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液及然後鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(12-22%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(化合物編號 136F)為淡黃色泡沫固體。產率：631 mg, 27 %於三個步驟；MS(ESI) *m/z* 546.1, 548.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.19(m, 2H), 7.09 – 6.92(m, 8H), 5.70 – 5.64(m, 2H), 4.62(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.31(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.09(dd, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.57(s, 3H)。

實例 137

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 137F)**







合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2)

【0654】 於經攪拌的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 1.09 g, 1.99 mmol)之甲醇(40 mL)溶液中加入水(4 mL)及然後氫氧化鋰(477 mg, 19.9 mmol)。將生成的黃色反應混合物劇烈攪拌並於 50°C 於回流冷凝器下加熱 4.5 h。將反應混合物以 0°C 冷卻浴冷卻並於劇烈攪拌下加入 1 N 鹽酸之水溶液(19.9 mL, 19.9 mmol)。加入數滴 1 N 鹽酸使混合物略呈酸性。於旋轉蒸發器上移除大部分的甲醇。將殘餘物以二氯甲烷萃取三次。將組合的有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥至隔夜，得到粗*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**2**)帶有黃色雜質之白色固體。產率：961 mg, 90 %；MS(ESI) *m/z* 532.1, 534.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23(s, 1H), 7.24 – 7.18(m, 2H), 7.06(m, 2H), 7.03 – 6.94(m, 5H), 6.93(s, 1H), 5.62(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.62(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.29(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84(s, 3H)。

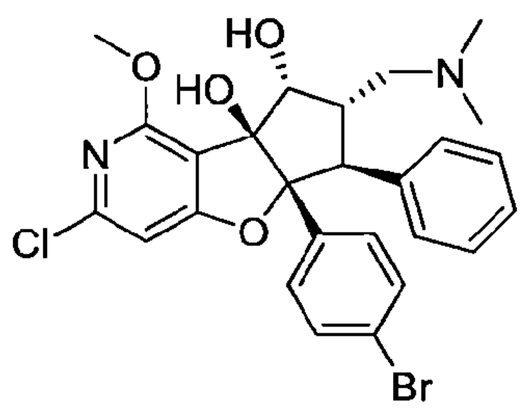
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基

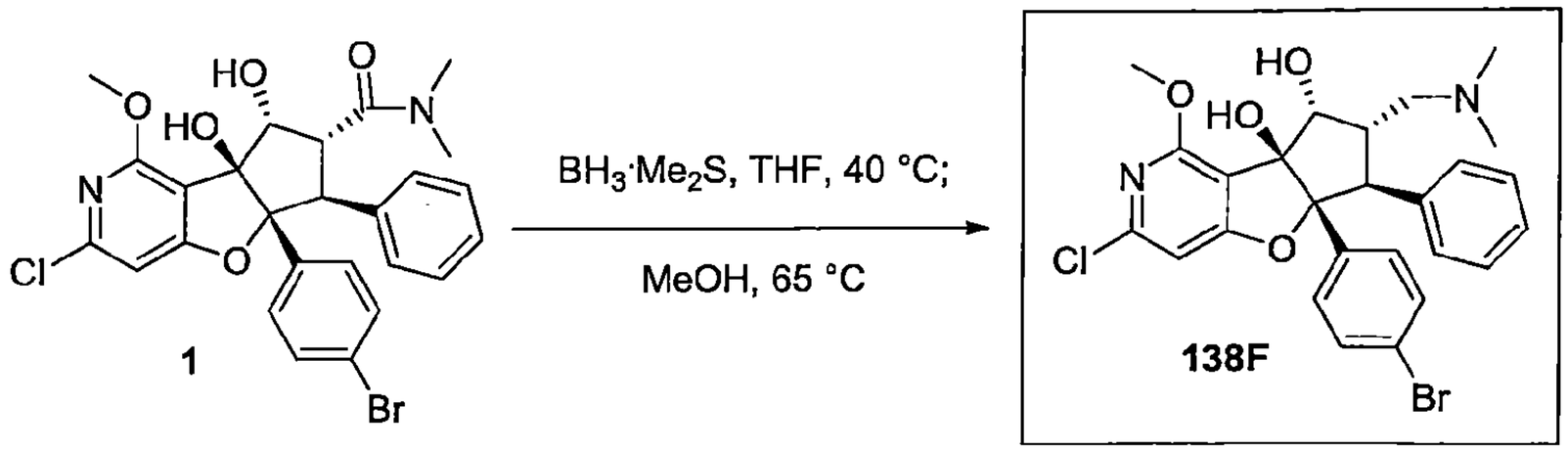
-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號137F)

【0655】 將HATU(686 mg, 1.80 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**2**, 915 mg, 1.72 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中。2 min後，加入N,N-二異丙基乙基胺(0.45 mL, 2.58 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。加入二甲胺(2 M之THF溶液)(2.58 mL, 5.15 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌3 h。將反應混合物以90%乙酸乙酯之己烷溶液稀釋，以水清洗三次，以鹽水清洗一次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(30-100 %EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號137F)為白色泡沫固體。產率：917 mg, 95 %；MS(ESI) *m/z* 559.1, 561.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 – 7.20(m, 2H), 7.07 – 7.00(m, 4H), 6.99 – 6.93(m, 2H), 6.89(dt, *J*=8.2, 1.2 Hz, 2H), 5.62(s, 1H), 5.19(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.69(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.41(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.18(dd, *J*=13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.27(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

實例138

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號138F)**



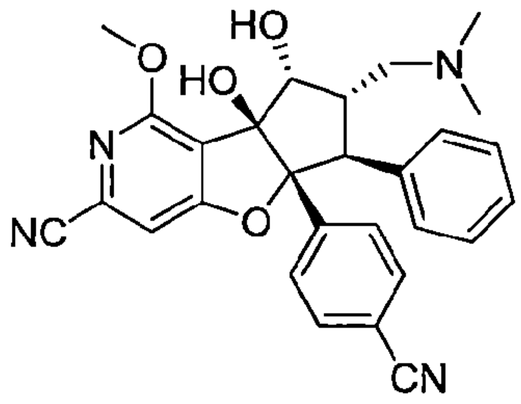


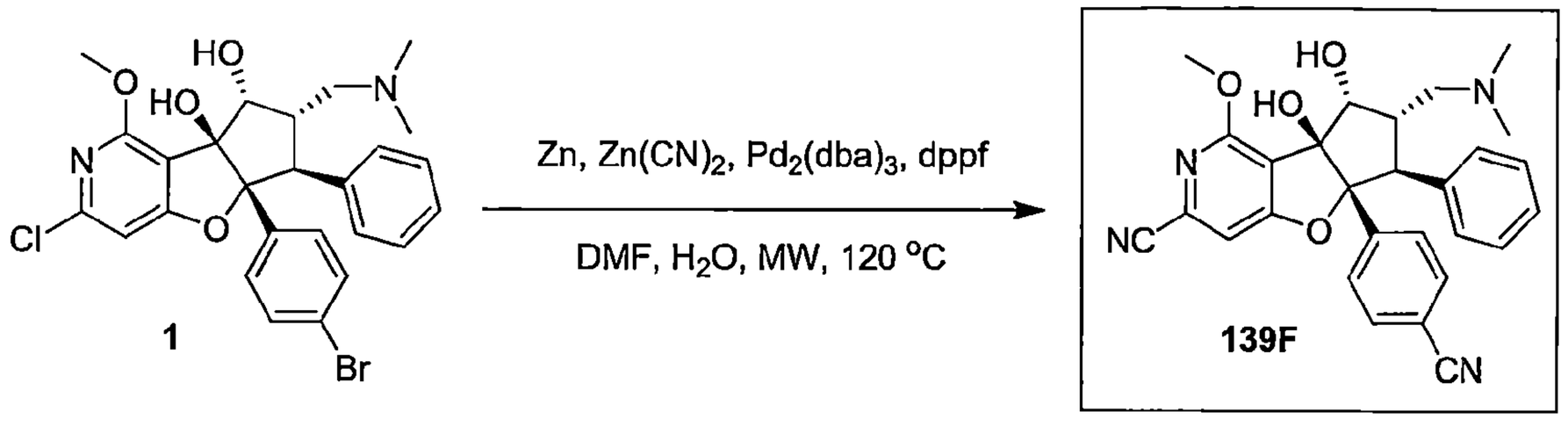
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 138F)

【0656】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(1.47 mL, 15.5 mmol)加入經攪拌於室溫回流冷凝管下氬氣下*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 866 mg, 1.55 mmol)之 THF(30 mL)溶液。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕性甲醇(20 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 36 h。將反應混合物載入五支 Phenomenex 之 2 g Strata X-C 離子交換管柱。依序以乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨溶於甲醇/二氯甲烷之混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 138F)為白色固體。產率：742 mg, 88 %；MS(ESI) *m/z* 545.2, 547.3；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 – 7.21(m, 2H), 7.13 – 7.05(m, 4H), 7.04 – 6.94(m, 3H), 6.86(s, 1H), 5.56(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.43(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.70(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.08(ddt, *J*=14.0, 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.56(m, 1H), 2.19(s, 6H)、1.94(d, *J*=11.1 Hz, 1H)。

實例 139

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 139F)





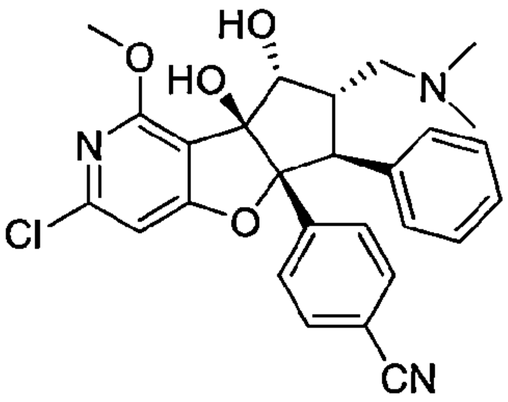
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 139F)

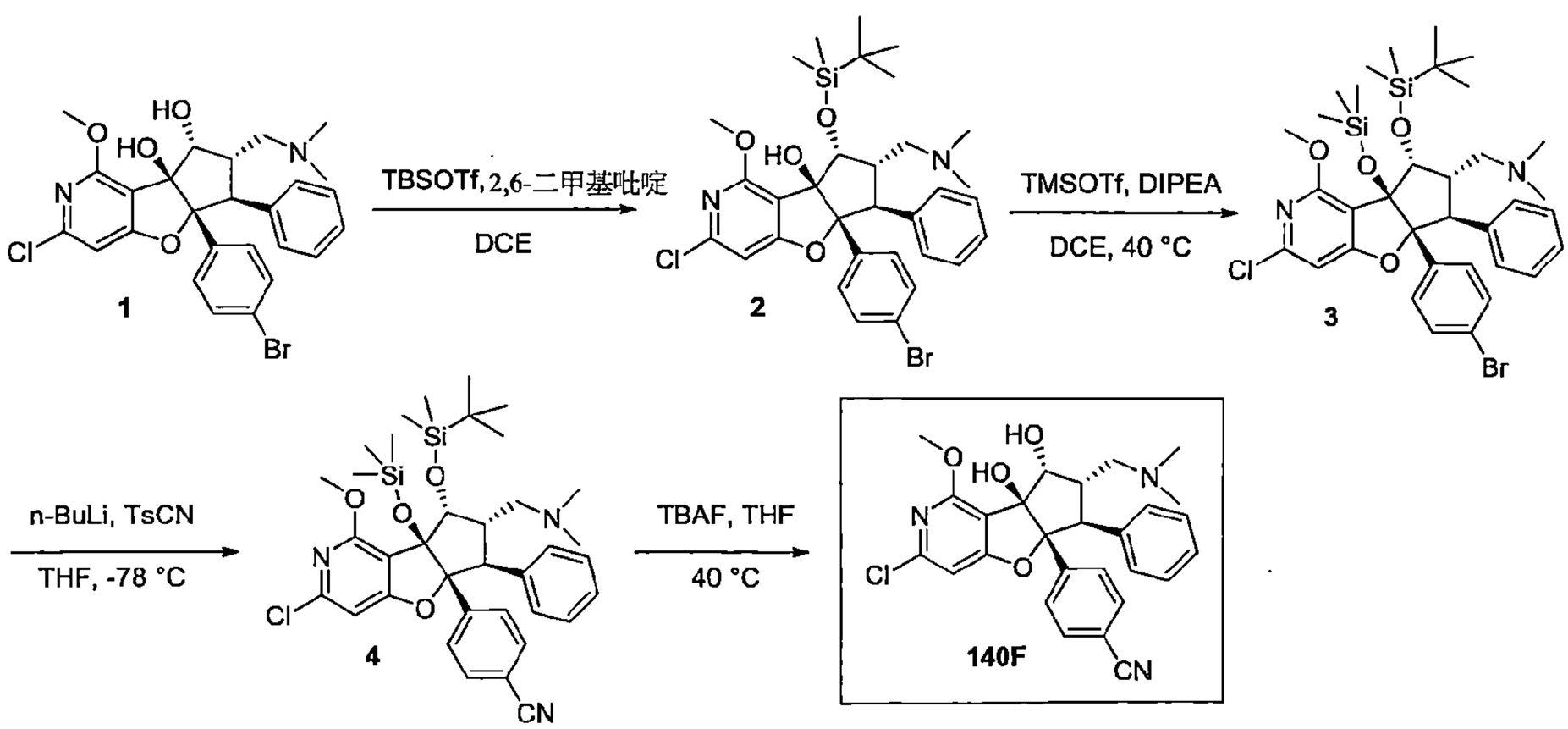
【0657】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 165 mg, 0.300 mmol)、氰化鋅(213 mg, 1.81 mmol)、鋅粉(19.8 mg, 0.300 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.9 mL)和水(0.09 mL)以攪拌子混合於微波瓶中。將生成的混合物通入氬氣 5 min。加入 Pd_2dba_3(27.7 mg, 0.030 mmol)和 dppf(33.5 mg, 0.060 mmol)並將生成的混合物通入氬氣 5 min。將反應混合物密封，攪拌及於 120°C 微波 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-35 %乙腈之水溶液含 0.1 %TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 3 個 2 g Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 10 %氫氧化銨、20 %二氯甲烷和 70 %甲醇之混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離份組合，於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈為白色固體。產率：91.6 mg, 63 %；以對掌製備式 SFC[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]使用 CO_2：EtOH：TEA(60：

40：0.1)移動相分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 139F), $[\alpha]_D$ -36.4°(c 0.3, $CHCl_3$), R_t=1.52 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 483.15$[M+1]^+$；UPLC：99.75；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.51(m, 3H), 7.37(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.10–7.06(m, 2H), 7.02-6.98(m, 3H), 5.86(s, 1H), 5.35(bs, 1H), 4.51(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.17-3.16(m, 1H), 2.62-2.60(m, 1H), 2.23(bs, 6H)。1.98(bs, 1H)。波峰 2, SOR(未記錄溶解度內容) R_t=2.04 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 483.15$[M+1]^+$；UPLC：99.78%.^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54-7.50(m, 3H), 7.35(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.01-6.88(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.42(bs, 1H), 4.59(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.18-3.16(m, 1H), 2.58-2.50(m, 1H), 2.21(s, 6H)、1.96(d, *J*=10.3 Hz, 1H)。

實例 140

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 140F)





合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧

基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(2)

【0658】 將二甲基矽基三氟甲磺酸第三丁酯(0.82 mL, 3.56 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的(並非全部溶解)*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 648 mg, 1.19 mmol)和 2,6-二甲基吡啶(0.83 mL, 7.12 mmol)之 DCE(10 mL)溶液中。(所有的固體溶解)將反應混合物密封並於室溫下攪拌 11 h。將反應混合物直接載入矽膠承載管柱並經由矽膠層析純化(10-50 %EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**2**)為白色固體。產率：677 mg, 86 %；MS(ESI) *m/z* 661.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.12 – 6.96(m, 7H), 6.89(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.46(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.97(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.25(t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.21(s, 6H)、1.92(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 0.69(s, 9H), 0.12(s, 3H), -0.30(s, 3H)。

合成外消旋-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(3)

【0659】 將三甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.26 mL, 1.45 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**2**, 640 mg, 0.970 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.51 mL, 2.91 mmol)之 DCE(10 mL)混合物中。將反應於 40°C 在回流冷凝管下氬氣下加熱 2.5 h。加入更多的 N,N-二異丙基乙基胺(0.51 mL, 2.91 mmol)，接著三甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.26 mL, 1.45 mmol)。並將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 1.5 h。將反應混合物置於二氯甲烷和飽和的碳酸氫鈉水溶液間分溶。以二氯甲烷萃取水層。將組合的有機層濃縮至乾並經由矽膠層析純化(1-20%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯

-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**3**)為90 %純度之白色固體。產率：649 mg, 81 %；MS(ESI) *m/z* 733.2$[M+1]^+$.

合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(4)

【0660】 將Aldrich之對甲苯磺醯腈(248835)從甲苯/己烷再結晶，溶於THF並在使用前以4埃分子篩乾燥。將*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**3**, 467 mg, 0.640 mmol)於氬氣下攪拌下溶於THF(6 mL)。將生成的無色溶液以乾冰/丙酮浴冷卻至-78°C歷時15 min。緩慢地逐滴加入正丁基鋰(2.5 M之己烷溶液)(0.29 mL, 0.73 mmol)。將反應混合物於-78°C氬氣下攪拌30 min。加入對甲苯磺醯腈(2 M之THF溶液)(0.48 mL, 0.96 mmol)並將生成的混合物於-78°C氬氣下攪拌25 min。加入飽和氯化銨水溶液(2 mL)並將生成的混合物至於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮並經由矽膠層析純化(10-25 %EtOAc/己烷)，得到不純的*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(**4**)為白色泡沫固體。產率：296 mg；MS(ESI) *m/z* 678.4$[M+1]^+$。將此物質進行下個步驟無進一步純化。

合成 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號140F)

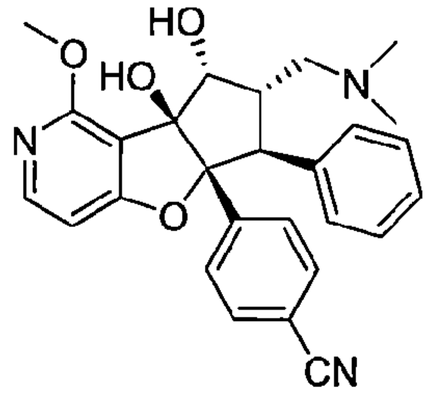
【0661】 將四丁基氟化銨(1 M之THF溶液)(2.60 mL, 2.60 mmol)加入經攪拌的*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(4, 294 mg, 0.430 mmol)之

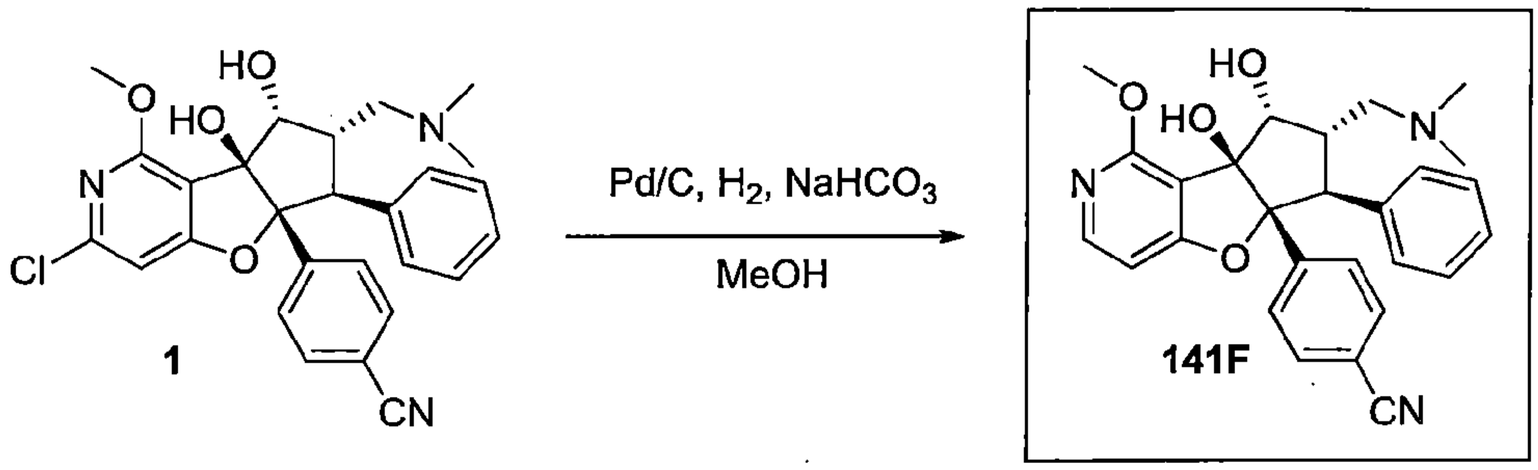
THF(5 mL)溶液。將反應混合物密封，攪拌並於40°C加熱17 h。於旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物以DMSO和甲醇處理，過濾，並經由製備式HPLC純化(25-35%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱，依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨溶於甲醇/二氯甲烷之混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物以 50%乙腈之水溶液處理，以音波處理數秒及然後冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈為白色固體。產率：176 mg, 56 %於二個步驟；以對掌製備式 SFC[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]使用 CO_2:EtOH:TEA(60：40：0.2)移動相，分離鏡像異構物。波峰 1(320 mg)，$[\alpha]_D$ +45°(c 0.3, $CHCl_3$), R_t=1.90 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 492.2 $[M+1]^+$；UPLC：99.88%. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.09–7.05(m, 2H), 7.01-6.97(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.27(brs, 1H), 4.44(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.18-3.14(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.22(s, 6H)、1.99(brs, 1H)；波峰 2(化合物編號 140F, 478 mg), $[\alpha]_D$ -41.0°(c 0.3, $CHCl_3$), R_t=3.76 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 492.24$[M+1]^+$；UPLC：99.68%. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09–7.05(m, 2H), 7.01-6.97(m, 3H), 6.88(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.22(brs, 1H), 4.44(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.17-3.14(m, 1H), 2.57(m,1H), 2.20(s, 6H)、1.97(d, *J*=12.08 HZ, 1H)。

實例 141

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 141F)**

110年1月8日修正





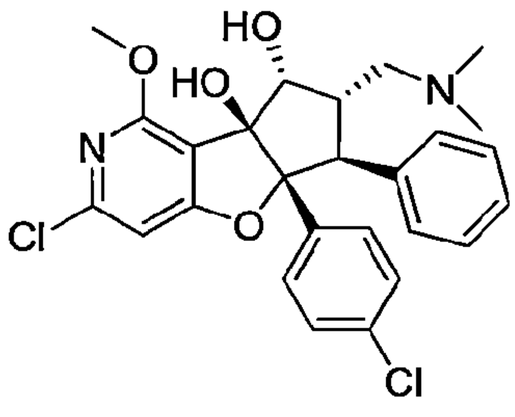
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號141F)

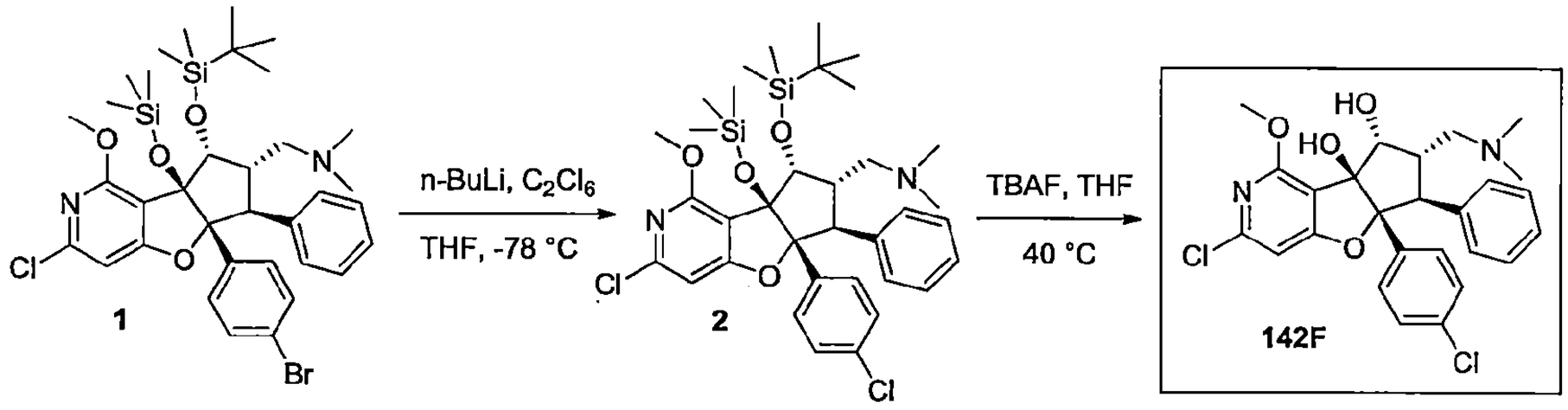
【0662】 將*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(**1**, 27.2 mg, 0.060 mmol)、碳酸氫鈉(9.3 mg, 0.11 mmol)和甲醇(7 mL)於 25 mL 圓底燒瓶中以攪拌子混合。將混合物於室溫以音波處理 1 min 溶解起始物。裝上組合的真空/氮氣/氫氣歧管及移除燒瓶中的氣壓並以氫氣置換二次。加入 10%活性碳鈀(5.9 mg, 0.010 mmol)並移除燒瓶中的氣壓及以氫氣置換二次。將反應混合物於室溫氫氣球下劇烈攪拌 10 h。將反應混合物經由注射過器過濾器過濾並於旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物置於 DMSO 和甲醇中處理並經由製備式 HPLC 純化(10-30%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於 50 % 乙腈之水溶液中處理並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號

141F)為白色固體。產率：11.7 mg, 46 %；MS(ESI) *m/z* 458.5$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.34(m, 2H), 7.12 – 7.04(m, 2H), 7.03 – 6.95(m, 3H), 6.75(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.50(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.74(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.27(s, 6H), 2.06(m, 1H)。

實例 142

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)**





合成外消旋-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(2)

【0663】 將 Aldrich 之六氯乙烷溶於 THF 並在使用前以 4 埃分子篩乾燥 2 小時。將*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**1**, 205 mg, 0.280 mmol)於氬氣下攪拌下溶於 THF(3 mL)。將生成的無色溶液以乾冰/丙酮浴冷卻至-78 °C 歷時 15 min。緩慢地逐滴加入正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液)(0.15

mL, 0.36 mmol)。將反應混合物於-78°C 氬氣下攪拌 30 min 及然後加入六氯乙烷(0.42 M 之 THF 溶液)(1.07 mL, 0.450 mmol)並將生成的混合物於-78°C 氬氣下攪拌 45 min。加入飽和氯化銨水溶液(1 mL)並讓反應混合物於攪拌下升溫至室溫。將生成的混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(5-20 %EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**2**)為白色固體。產率：154 mg, 80 %；MS(ESI) *m/z* 687.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 – 6.95(m, 10H), 4.49(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.95(d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.19(m, 1H), 2.18(s, 6H), 2.00(m, 1H), 0.67(s, 9H), 0.11(s, 3H), -0.16(s, 9H), -0.26(s, 3H)。

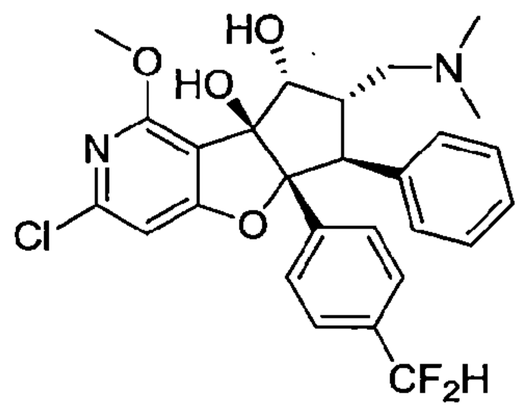
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)

【0664】 將四丁基氟化銨(1 M之THF溶液)(0.97 mL, 0.97 mmol)加入經攪拌的*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**2**, 111 mg, 0.160 mmol)之 THF 溶液(3 mL)。將反應混合物密封，攪拌並於 40°C 加熱 14 h。於旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物置於 DMSO 和甲醇中處理，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-47 %乙腈之水溶液含 0.1 %TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨溶於甲醇/二氯甲烷清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)為白色固體。產率：40.0 mg, 49 %；MS(ESI) *m/z* 501.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 – 7.11(m, 2H), 7.09 – 7.01(m, 4H), 7.01 –

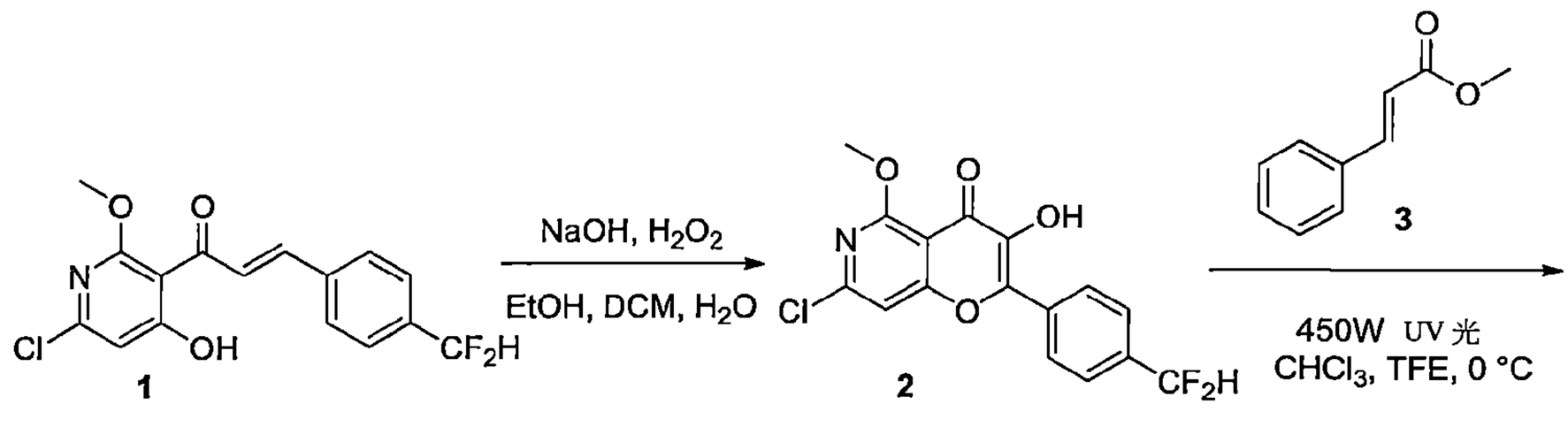
6.90(m, 3H), 6.83(s, 1H), 5.54(s, 1H), 5.17(s, 1H), 4.41(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.66(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.07(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.95(m, 1H)。

實例 143

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)**



110年1月8日修正



合成 7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(2)

【0665】 將10%氫氧化鈉水溶液(3.87 mL, 10.7 mmol)加入經攪拌(並非全部溶解)(E)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(二氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**1**, 1.64g, 4.83 mmol)溶於乙醇(32 mL)和二氯甲烷(8 mL)經室溫水浴冷卻的混合物。1 min後，加入30%過氧化氫水溶液(3.46 mL, 33.9 mmol)。將反應混合物劇烈攪拌同時以室溫水浴冷卻1.5 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，倒入飽和氯化銨水溶液(50 mL)並以二氯甲烷萃取三次。將有機層

於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘的固體以二氯甲烷(200 mL)和飽和氯化銨水溶液(50 mL)於分液漏斗中震盪。進行分層並將水層以二氯甲烷萃取二次。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物以甲醇於室溫濕磨並於高真空下乾燥，得到 7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**2**)為褐色固體。產率：231 mg, 14 %；MS(ESI) *m/z* 354.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07(s, 1H), 8.34 – 8.28(m, 2H), 7.79 – 7.73(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.12(t, *J*=55.7 Hz, 1H), 4.03(s, 3H)。

合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(4)

【0666】 於 100 mL 圓底燒瓶中依序加入：攪拌子、7-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**2**, 257 mg, 0.730 mmol)、肉桂酸甲酯(**3**, 1.18 g, 7.27 mmol)、氯仿(12 mL)和三氟乙醇(12 mL)。(並非所有的物質皆溶解)。將反應混合物劇烈攪拌並以 450 W UV 光照射同時以 0°C 冷卻浴冷卻 3 h。將反應混合物以 3%三乙胺之乙酸乙酯溶液(15 mL)稀釋，以矽膠於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥至隔夜。將殘餘物載入一承載管柱並經由矽膠層析純化(0-5-100 %EtOAc/己烷)，得到不純的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**4**)為橙色殘餘物。產率：280 mg；MS(ESI) *m/z* 534.3 [M]+。將此物質進行下個步驟無進一步純化。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(5)

【0667】 將甲醇鈉(25重量%之甲醇溶液)(0.34 mL, 1.49 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**4**, 273 mg, 0.490 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中。澄清黃色溶液變成深橙色。將反應於 60°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 40 min 及然後於旋轉蒸發

器上移除大部分的溶劑。將殘餘物置於飽和氯化銨水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**5**)為黃色殘餘物。產率：240 mg；MS(ESI) *m/z* 534.1$[M+1]^+$。將此物質繼續進行反應無進一步純化。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(6)

【0668】 於經攪拌的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**5**, 264 mg, 0.510 mmol)之 MeCN(9 mL)溶液中於室溫加入乙酸(0.29 mL, 5.12 mmol)及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(542 mg, 2.56 mmol)。將生成的反應混合物於室溫劇烈攪拌 40 min。緩慢地逐滴加入飽和氯化銨水溶液(5 mL)並將生成的混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液及然後鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(12-22 %EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**6**)為微黃色固體。產率：100 mg, 27 %於三個步驟；MS(ESI) *m/z* 518.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22(s, 4H), 7.07 – 7.00(m, 2H), 6.99 – 6.92(m, 4H), 6.80(t, *J*=55.9 Hz, 1H), 5.71 – 5.66(m, 2H), 4.67 – 4.62(m, 1H), 4.33(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 4.14(dd, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.58(s, 3H)。

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(7)

【0669】 於經攪拌的(並非全部溶解)*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**6**, 98.2 mg, 0.190 mmol)之甲醇(4 mL)混合物中加入水(0.4 mL)及然後氫氧化鋰(45.4 mg, 1.90

mmol)。攪拌所生成的黃色反應混合物並於 50°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3 h。將反應混合物以 0°C 冷卻浴冷卻並於劇烈攪拌下加入 1N 鹽酸水溶液 (1.89 mL, 1.89 mmol)。加入數滴 1 N 鹽酸使混合物略微呈酸性。於旋轉蒸發器上移除大部分的甲醇。將殘餘物以二氯甲烷萃取三次。將組合的有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥至隔夜，得到粗*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**7**)為帶有黃色雜質之白色固體。產率：84.3 mg, 88 %；MS(ESI) *m/z* 504.2$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**8**)*

【0670】 將 HATU(66.6 mg, 0.180 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**7**, 84.1 mg, 0.170 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.250 mmol)。將生成的反應混合物加蓋並於室溫下攪拌 20 min。加入二甲胺(2 M 之 THF 溶液)(0.25 mL, 0.50 mmol)並將反應混合物加蓋及於室溫下攪拌 40 min。將反應混合物以乙酸乙酯和乙醚稀釋，以水清洗三次，以鹽水清洗一次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(20-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**8**)為白色泡沫固體。產率：80.1 mg, 90 %；MS(ESI) *m/z* 531.3$[M+1]^+$.

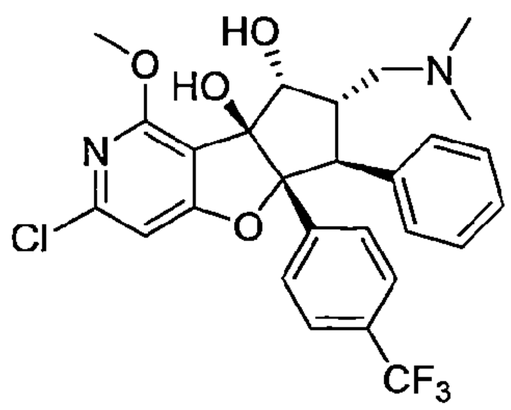
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)

【0671】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.14 mL, 1.51 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟

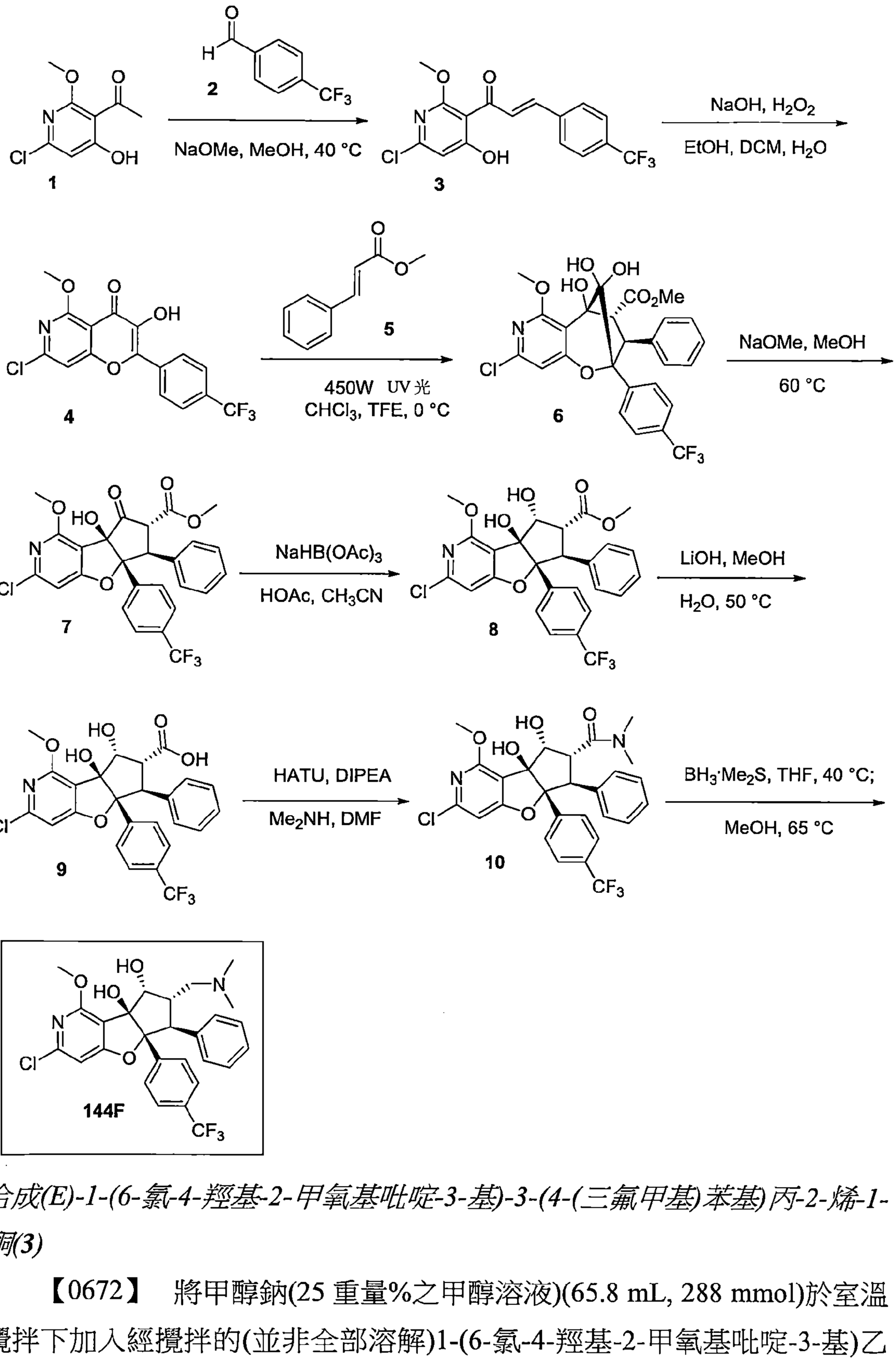
甲基)苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**8**, 80.1 mg, 0.150 mmol)之 THF(3.5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3.5 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2.5 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 43 h。將反應混合物載入至 2 g Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨溶於二氯甲烷/甲醇之溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於 50%乙腈之水溶液中處理(並非全部溶解)，以音速處理數秒及然後冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)為白色固體。產率：67.8 mg, 87%；MS(ESI) *m/z* 517.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.24(dt, *J*=8.6, 1.1 Hz, 2H), 7.09 – 7.02(m, 2H), 7.01 – 6.93(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.85(t, *J*=55.9 Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 5.16(s, 1H), 4.46(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.72(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.14(ddt, *J*=14.0, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.52(m, 1H), 2.21(s, 6H)、1.99 – 1.92(m, 1H)。

實例 144

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)**



110年1月8日修正



合成(E)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0672】 將甲醇鈉(25重量%之甲醇溶液)(65.8 mL, 288 mmol)於室溫攪拌下加入經攪拌的(並非全部溶解)1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(**1**, 19.33 g, 95.88 mmol)和4-(三氟甲基)苯甲醛(**2**, 15.8 mL, 116 mmol)

之甲醇(300 mL)混合物中。將生成的澄清黃色反應混合物於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱18.5 h。將反應混合物倒入經攪拌的1 N鹽酸水溶液(288 mL, 288 mmol)和冰水(1 L)混合物中。將生成的混合物劇烈攪拌 5 min。以真空過濾收集固體，以水清洗及然後以己烷清洗並於高真空下乾燥，得到(E)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為淡黃色固體。產率：29.24 g, 85%；MS(ESI) *m/z* 358.0$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.93(m, 2H), 7.81 – 7.74(m, 2H), 7.51(d, *J*=16.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 3.82(s, 3H)。

合成 7-氯-3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(4)

【0673】 將 10%氫氧化鈉水溶液(10.2 mL, 27.9 mmol)加入經攪拌的(並非全部溶解)(E)-1-(6-氯-4-羥基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 4.53 g, 12.66 mmol)之乙醇(80 mL)和二氯甲烷(20 mL)經室溫水浴冷卻的混合物中。1 min 後，加入 30%過氧化氫水溶液(9.07 mL, 88.8 mmol)。將反應混合物劇烈攪拌同時以室溫水浴冷卻 2 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，倒入飽和氯化銨水溶液(125 mL)並以二氯甲烷萃取三次。將有機層於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物以甲醇於室溫濕磨並於高真空下乾燥，得到 7-氯-3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：319 mg, 7%；MS(ESI) *m/z* 372.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24(s, 1H), 8.41 – 8.35(m, 2H), 7.97 – 7.90(m, 2H), 7.57(s, 1H), 4.03(s, 3H)。

合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(6)

【0674】 於 250 mL 圓底燒瓶中依序加入：攪拌子、7-氯-3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(**4**, 317 mg, 0.850 mmol)、肉桂酸甲酯(**5**, 1.38 g, 8.53 mmol)、氯仿(15 mL)和三氟乙醇(15 mL)。將反應混合物劇烈攪拌並以 450 W UV 光照射同時以 0°C 冷卻浴冷卻 3 h。將反應混合物以 3%三乙胺之乙酸乙酯溶液(15 mL)稀釋，以矽膠於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥 2 h。將殘餘物載入一承載管柱並經由矽膠層析

純化(0-5-100%EtOAc/己烷)，得到不純的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為橙色殘餘物。產率：273 mg；MS(ESI) *m/z* 552.2 [M]+。將此物質進行下個步驟無進一步純化。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(7)

【0675】 將甲醇鈉(25重量%之甲醇溶液)(0.34 mL, 1.49 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-8-氯-5,10,10-三羥基-6-甲氧基-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 273 mg, 0.490 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中。澄清黃色溶液變成深橙色。將反應於 60°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 40 min 及然後於旋轉蒸發器上移除大部分的溶劑。將殘餘物置於飽和氯化銨水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到不純的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**7**)為黃色殘餘物。產率：240 mg；MS(ESI) *m/z* 534.1$[M+1]^+$。將此物質繼續進行反應無進一步純化。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(8)

【0676】 於經攪拌的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**7**, 240 mg, 0.450 mmol)之 MeCN(9 mL)溶液中於室溫加入乙酸(0.26 mL, 4.5 mmol)及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(476 mg, 2.25 mmol)。將生成的反應混合物於室溫劇烈攪拌 40 min。緩慢地逐滴加入飽和氯化銨水溶液(5 mL)並將生成的混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液及然後鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(12-22%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-甲基

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**8**)為微黃色半固體。產率：101 mg, 22%於三個步驟；MS(ESI) *m/z* 536.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.31(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.07 – 7.01(m, 2H), 6.99 – 6.93(m, 4H), 5.76(s, 1H), 5.72(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.65(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.37(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.16(dd, *J*= 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.58(s, 3H)。

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**9**)*

【0677】 於經攪拌的(並非全部溶解)*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**8**, 97.6 mg, 0.180 mmol)之甲醇(4 mL)混合物中加入水(0.4 mL)及然後氫氧化鋰(43.6 mg, 1.82 mmol)。攪拌所生成的黃色反應混合物並於 50°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3 h。將反應混合物以 0°C 冷卻浴冷卻並於劇烈攪拌下加入 1 N 鹽酸水溶液(1.82 mL, 1.82 mmol)。加入數滴 1 N 鹽酸使混合物略呈酸性。於旋轉蒸發器上移除大部分的甲醇。將殘餘物以二氯甲烷萃取三次。將組合的有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥至隔夜，得到粗*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**9**)為帶有黃色雜質之白色固體。產率：84.8 mg, 89%；MS(ESI) *m/z* 522.3$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**10**)*

【0678】 將 HATU(64.9 mg, 0.171 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**9**, 84.8 mg, 0.162

mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.24 mmol)。將生成的反應混合物加蓋並於室溫下攪拌 20 min。加入二甲胺(2 M 之 THF 溶液)(0.24 mL, 0.49 mmol)並將反應混合物加蓋及於室溫下攪拌 40 min。將反應混合物以乙酸乙酯和乙醚稀釋，以水清洗三次，以鹽水清洗一次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(20-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**10**)為白色泡沫固體。產率：83.0 mg, 93%；MS(ESI) *m/z* 549.2$[M+1]^+$.

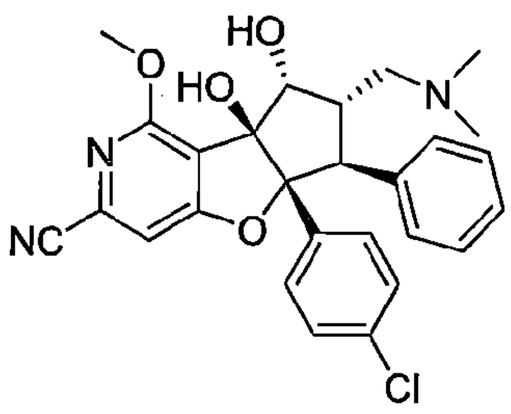
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)

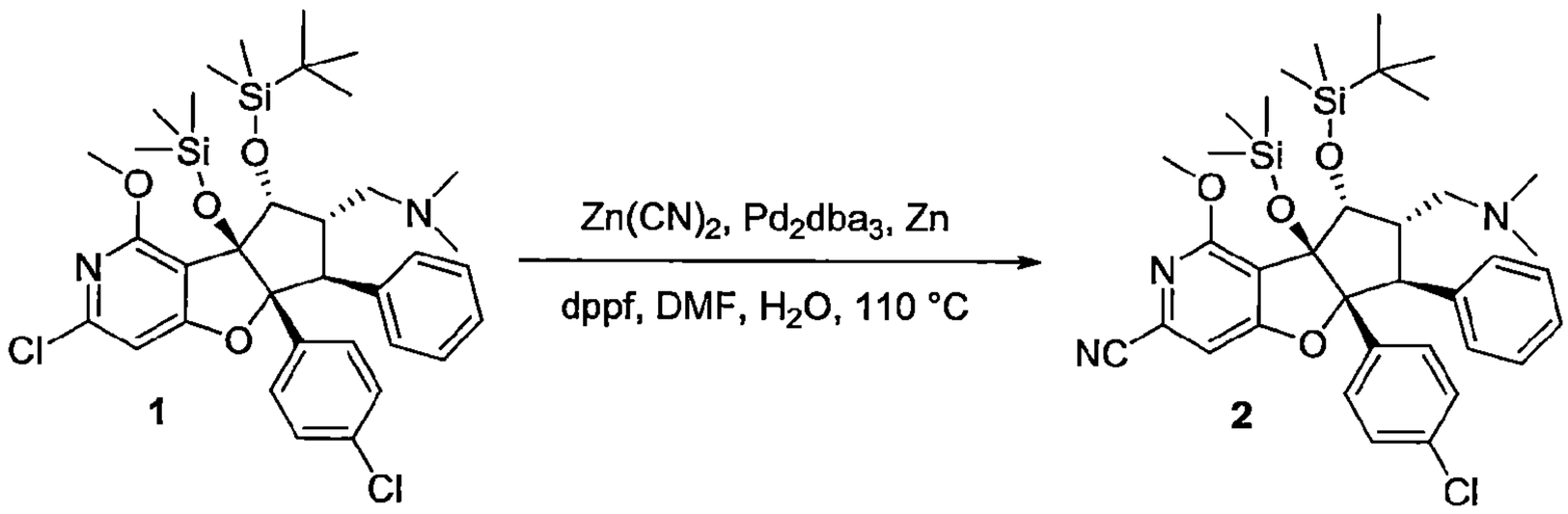
【0679】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.14 mL, 1.51 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**10**, 83.0 mg, 0.150 mmol)之 THF(3.5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3.5 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2.5 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 43 h。將反應混合物載入至 2 g Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於 50%乙腈之水溶液中處理(並非全部溶解)，以音速處理數秒及然後冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)為白色固體。產率：74.0 mg, 91%；MS(ESI) *m/z* 535.2$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 – 7.35(m, 4H), 7.06(dd, *J*=8.3, 6.3 Hz, 2H), 7.02 – 6.94(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.64(s, 1H), 5.20(s, 1H), 4.46(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.75(d, *J*=14.0

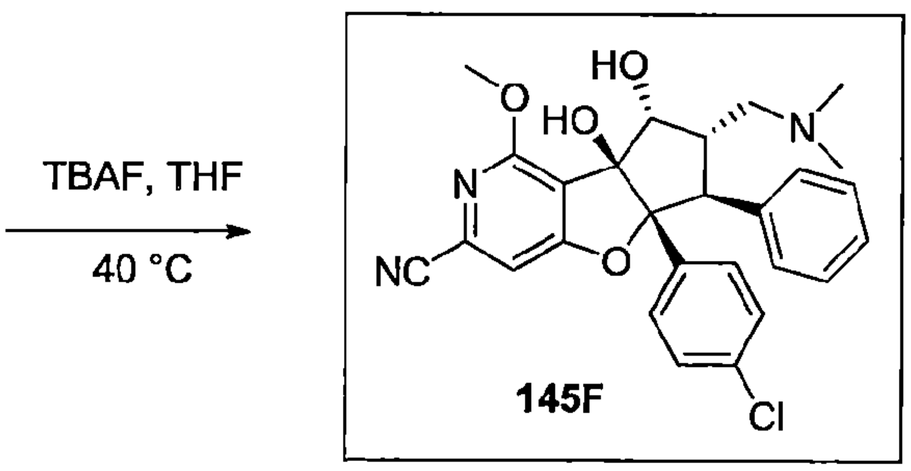
Hz, 1H), 3.14(ddt, *J*=13.9, 9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.62 – 2.53(m, 1H), 2.21(s, 6H)、1.97(d, *J*=12.0 Hz, 1H)。

實例 145

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 145F)







*合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(**2**)*

【0680】 將*外消旋*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基甲胺(**1**, 40.8 mg,

0.059 mmol)、鋅粉(4.5 mg, 0.069 mmol)、氰化鋅(20.9 mg, 0.178 mmol)、dppf(3.3 mg, 0.006 mmol)、Pd_2dba_3(2.7 mg, 0.003 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.55 mL)和水(0.055 mL)於1 dram瓶中以攪拌子混合。將混合物通入氬氣5 min及然後密封，劇烈攪拌及以塊加熱器於100°C加熱2.5 h。加入更多全部的試劑(包括水)。將混合物通入氬氣5 min及然後密封，劇烈攪拌並以加熱塊於100°C加熱5.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物以甲醇稀釋，過濾並經由製備式HPLC純化(30-85%乙腈之水溶液含0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份組合並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(**2**)為灰白色固體。產率：17.6 mg, 44%；MS(ESI) *m/z* 678.4$[M+1]^+$.

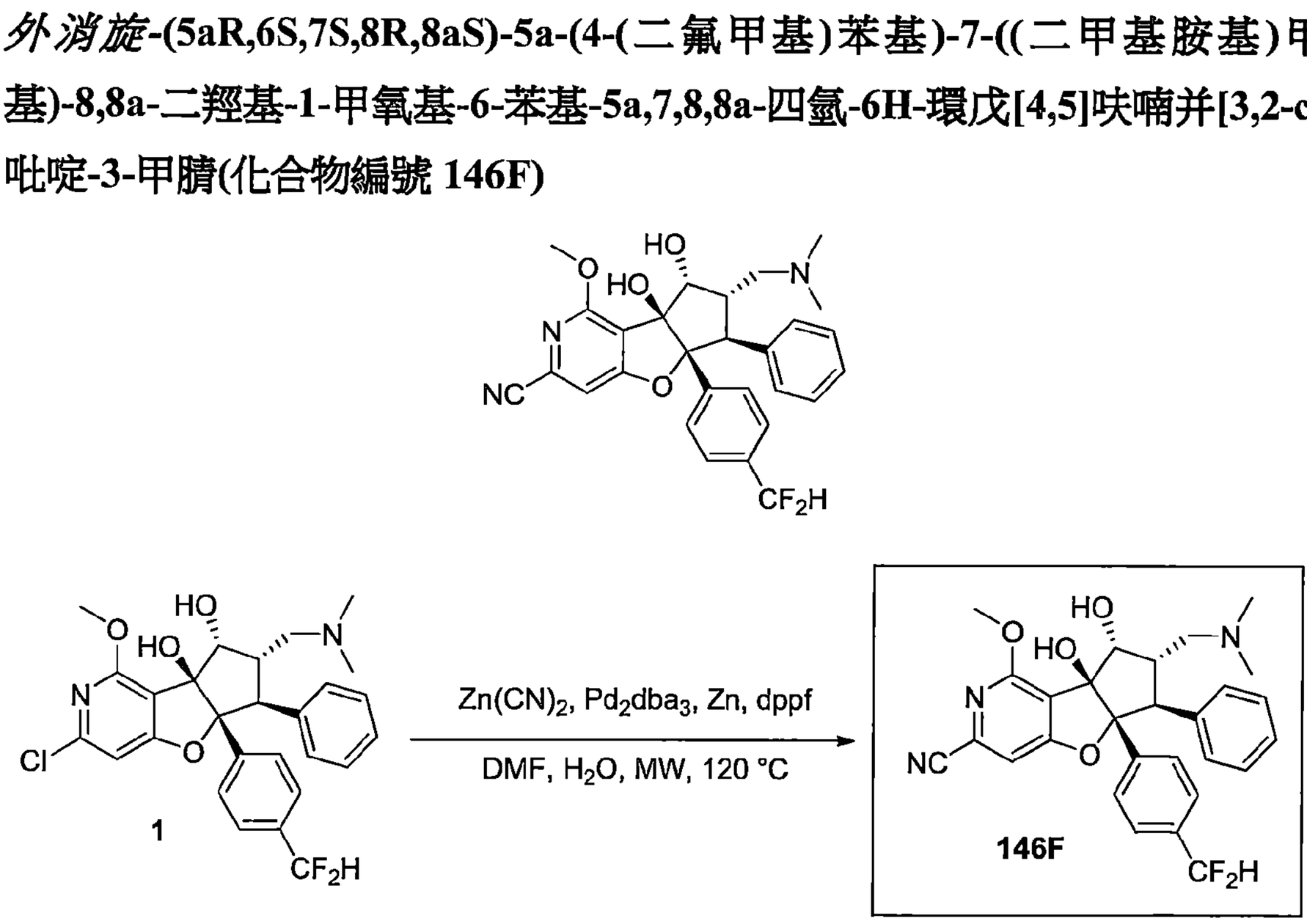
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號145F)

【0681】 將四丁基氟化銨(1 M之THF溶液)(0.15 mL, 0.150 mmol)加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(**2**, 17.0 mg, 0.025 mmol)之THF(1.5 mL)溶液中。將反應混合物密封，攪拌並於40°C加熱20 h。於旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物置於DMSO和甲醇中處理，過濾並經由製備式HPLC純化(15-40%乙腈之水溶液含0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於 50%乙腈之水溶液中處理(並非全部溶解)，以音速處理數秒及然後冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈為白色固體。產率：9.4 mg, 76%；以對掌SFC分離鏡像異構物[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]，CO_2/0.2%TEA溶於IPA 60/40(v/v)。波峰1(化合物編號145F, 2.60

g), $[\alpha]_D$ -71.6°(c 0.35, $CHCl_3$), R_t=1.978 min, ee：99.48%MS(ESI) *m/z* 492.13$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.51(s, 1H), 7.17(d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.11-6.96(m, 7H), 5.74(s, 1H), 5.29(bs, 1H), 4.47(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(d, *J*=14.04 Hz, 1H), 3.10(t, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.51(bs, 1H), 2.20(s, 6H)、1.94(t, *J*=12.52 Hz, 1H)；波峰 2(2.54 g), $[\alpha]_D$ +77.8°(c 0.30, $CHCl_3$), R_t=2.332 min, ee：99.46%MS(ESI) *m/z* 492.15$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.51(s, 1H), 7.17(d, *J*=8.72 Hz, 2H), 7.11-6.96(m, 7H), 5.74(s, 1H), 5.29(bs, 1H), 4.47(d, *J*=3.76 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(d, *J*=13.96 Hz, 1H), 3.09(t, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.53(bs, 1H), 2.19(s, 6H)、1.95-1.90(m, 1H)。

實例 146

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)**



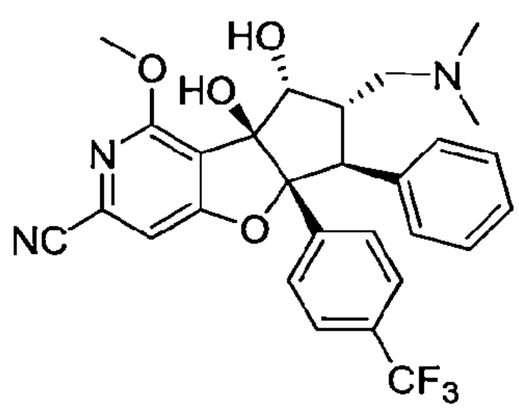
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)

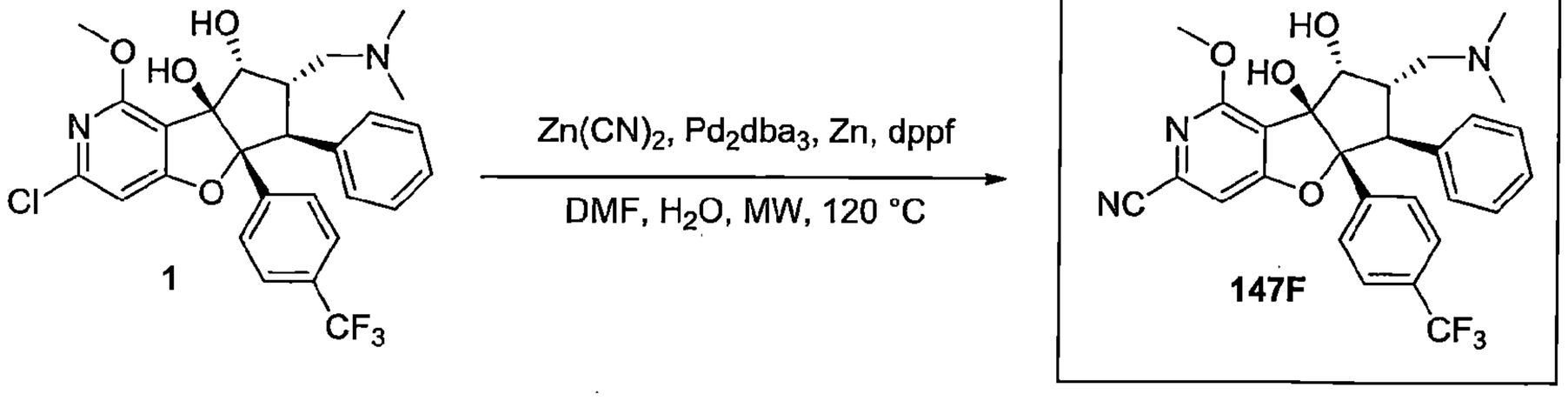
【0682】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃

并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 22.8 mg, 0.044 mmol)、鋅粉(2.9 mg, 0.044 mmol)、氰化鋅(25.9 mg, 0.221 mmol)、dppf(4.9 mg, 0.009 mmol)、Pd_2dba_3(4.0 mg, 0.004 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.30 mL)和水(0.03 mL)於微波瓶中以攪拌子混合。將混合物通入氬氣 5 min 及然後密封，於 110°C 微波 1 h。加入更多所有的試劑和水。將混合物通入氬氣 5 min 及然後密封，攪拌及於 120°C 微波 2 h。加入更多所有的試劑和水。將混合物通入氬氣 5 min 及然後密封，攪拌及於 120°C 微波 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-40%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於水/乙腈中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)為白色固體。產率：12.7 mg, 57%；MS(ESI) *m/z* 508.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.37 – 7.21(m, 4H), 7.03(dt, *J*=28.4, 7.6 Hz, 5H), 6.86(t, *J*=55.9 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 5.34(s, 1H), 4.53(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.74(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.19(m, 1H), 2.24(s, 6H)。

實例 147

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 147F)





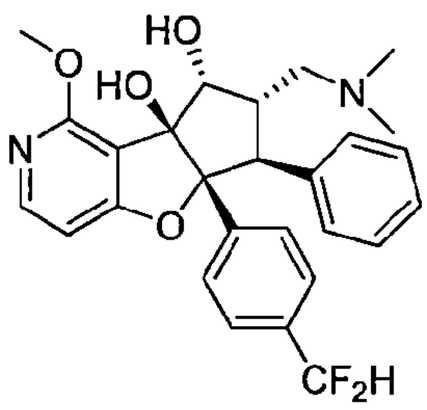
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 147F)

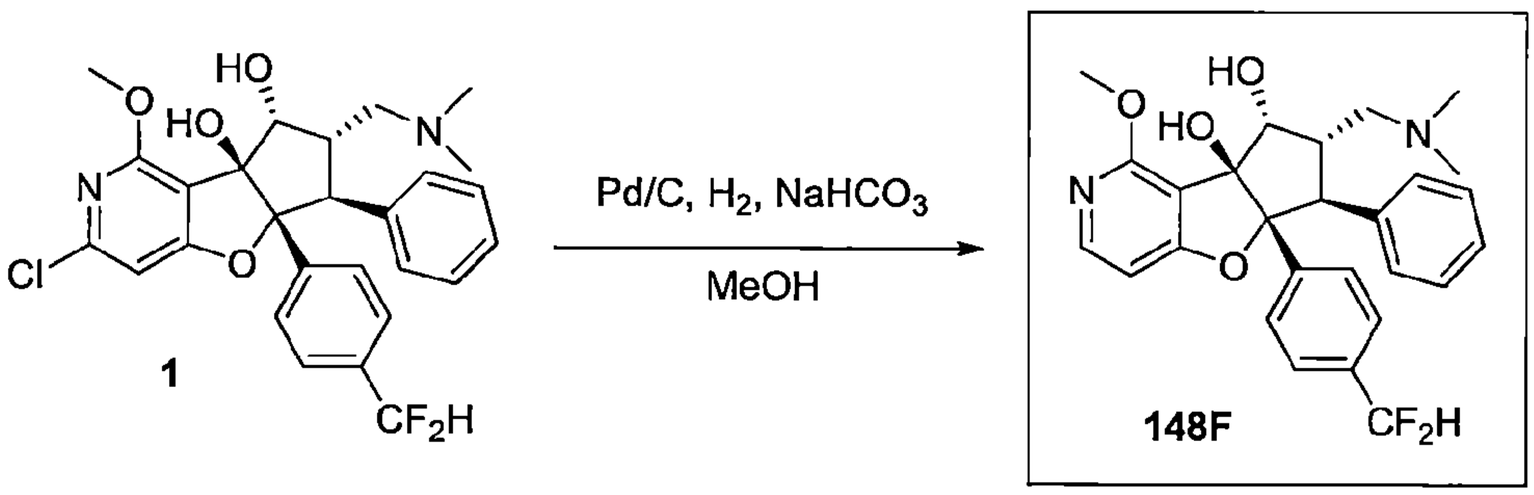
【0683】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(1, 22.6 mg, 0.042 mmol)、鋅粉(2.8 mg, 0.042 mmol)、氰化鋅(24.8 mg, 0.211 mmol)、dppf(4.7 mg, 0.008 mmol)、Pd_2dba_3(3.9 mg, 0.004 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)於微波瓶中以攪拌子混合。將混合物通入氬氣 5 min 及然後密封，攪拌及於 120°C 微波 5 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-43%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於水/乙腈中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈為白色固體。產率：12.4 mg, 56%；以對掌 SFC[CHIRALPAK IG(4.6x250)mm, 5μ]以 CO_2/MeOH/TEA(80：20：0.2)分離鏡像異構物。波峰 1(650 mg), R_t=2.337 min, ee ：99.92%, $[\alpha]_D$ +74.10°(c 0.35, 氯仿)；MS(ESI) *m/z* 526.16 $[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.55(s, 1H), 7.42-7.39(m, 4H), 7.08-6.96(m, 5H), 5.82(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.50(d, *J*=3.2Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.12 Hz, 1H), 3.16(m, 1H), 2.55(s, 2H), 2.21(s,6H)、1.95(d, , *J*=10.16 Hz, 1H)。波峰-2(化合物編號 147F, 650 mg), R_t=3.77 min, ee：99.75%,

$[\alpha]_D$ -80.4°(c 0.3, 氯仿)；MS(ESI) *m/z* 495.16$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.55(s, 1H), 7.40(s, 4H), 7.06-6.97(m, 5H), 5.83(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.51(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 2.59-2.50(m, 2H), 2.21(s, 6H)、1.96(bs, 1H)。

實例 148

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 148F)**





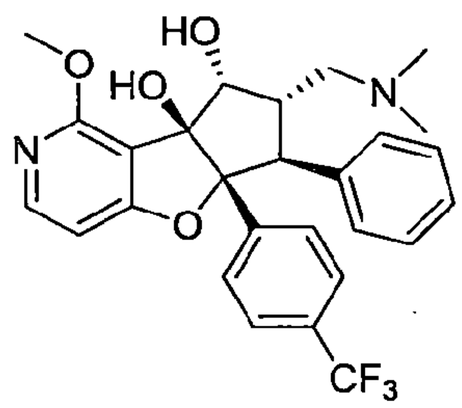
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 148F)

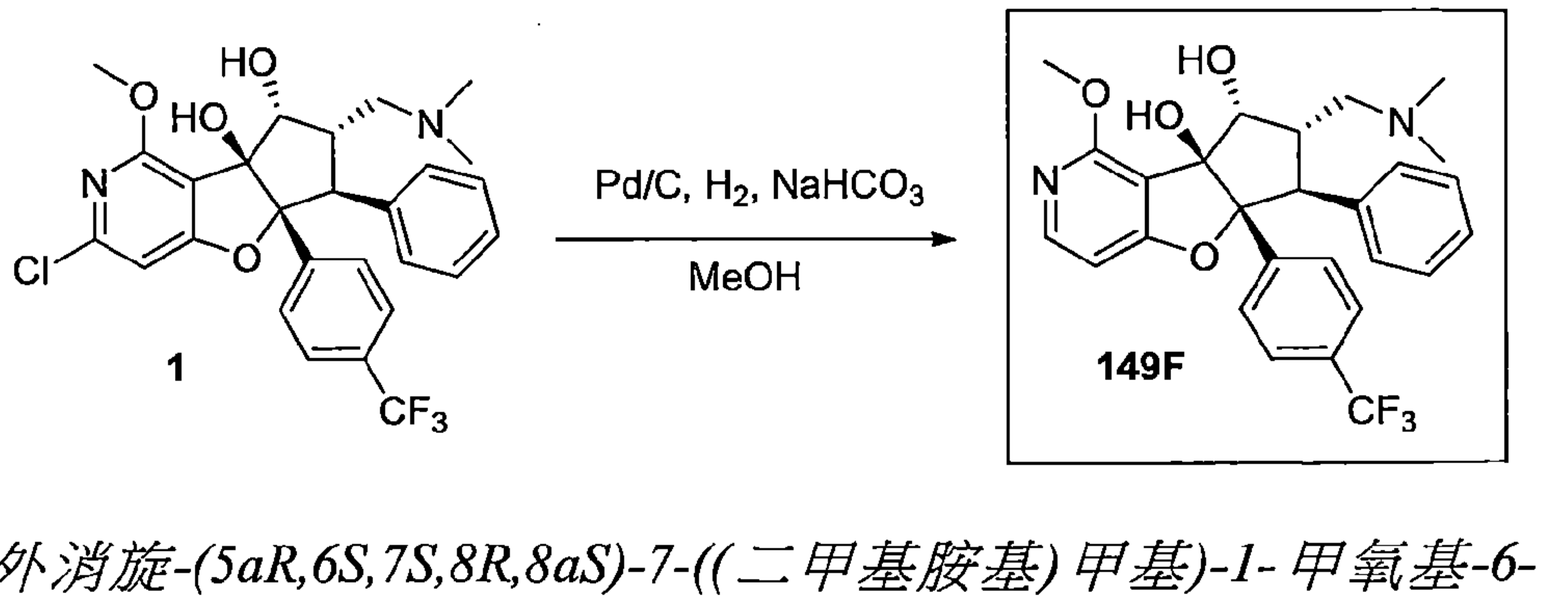
【0684】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 12.6 mg, 0.024 mmol)、碳酸氫鈉(2.3 mg, 0.027 mmol),和甲醇(3 mL)於 10 mL 錐形瓶中以攪拌子混合。裝上組合的真空/氮氣/氫氣歧管及移除燒瓶中的氣壓並以氫氣置換二次。加入 10%活性碳鈀(5.2 mg, 0.005 mmol)並移除燒瓶中的氣壓及以氫氣置換二次。將反應混合物於室溫氫氣球下劇烈攪拌 1.5 h。將反應混合物經由注射過器過濾器過濾至

Phenomenex 之 1 g Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於水/乙腈中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 148F)為白色固體。產率：11.3 mg, 96%；MS(ESI) *m/z* 483.3 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.21(m, 2H), 7.09 – 7.01(m, 2H), 7.01 – 6.94(m, 3H), 6.85(t, *J*=56.0 Hz), 6.74(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 5.04(s, 1H), 4.51(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.69(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.27(s, 6H), 2.04(m, 1H)。

實例 149

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 149F)**



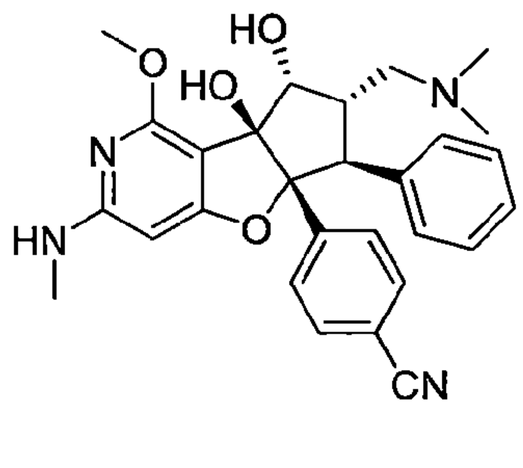


合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 149F)

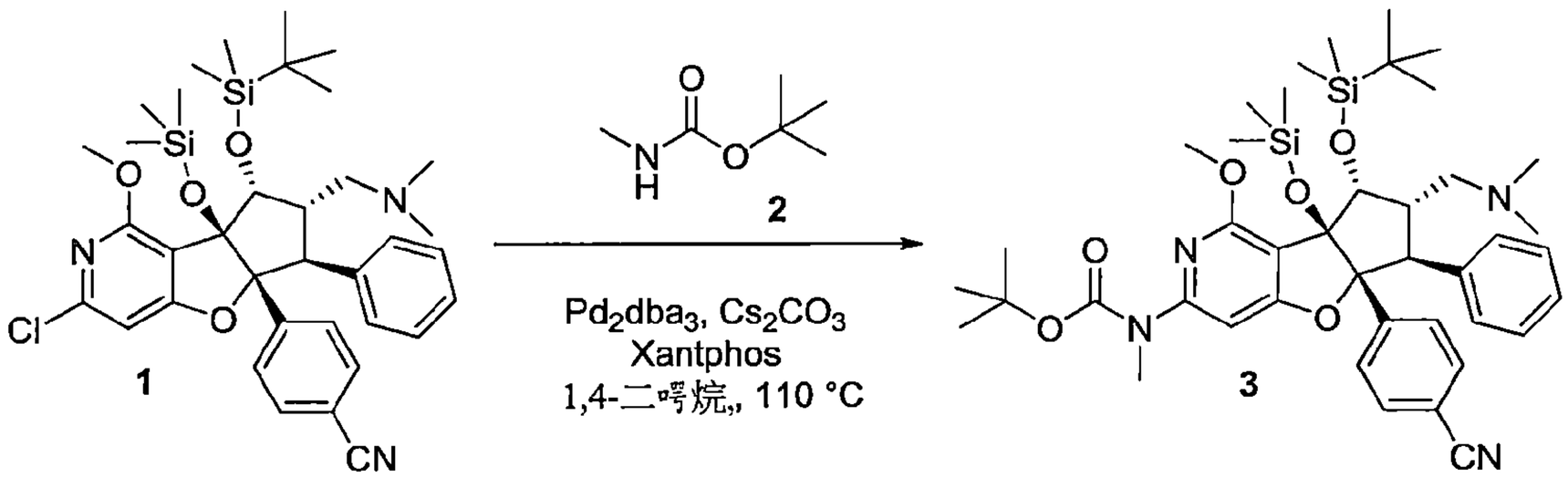
【0685】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 12.5 mg, 0.023 mmol)、碳酸氫鈉(2.2 mg, 0.026 mmol)和甲醇(3 mL)於15 mL圓底燒瓶中以攪拌子混合。裝上組合的真空/氮氣/氫氣歧管及移除燒瓶中的氣壓並以氫氣置換二次。加入10%活性碳鈀(5.0 mg, 0.005 mmol)並移除燒瓶中的氣壓及以氫氣置換二次將反應混合物於室溫氫氣球下劇烈攪拌 1.5 h。將反應混合物經由注射過器過濾器過濾至Phenomenex之1 g Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於水/乙腈中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 149F)為白色固體。產率：10.9 mg, 93%；MS(ESI) *m/z* 501.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.40(m, 4H), 7.10 – 6.94(m, 5H), 6.76(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.52(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.72(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.18(m, 1H), 2.28(s, 6H)。

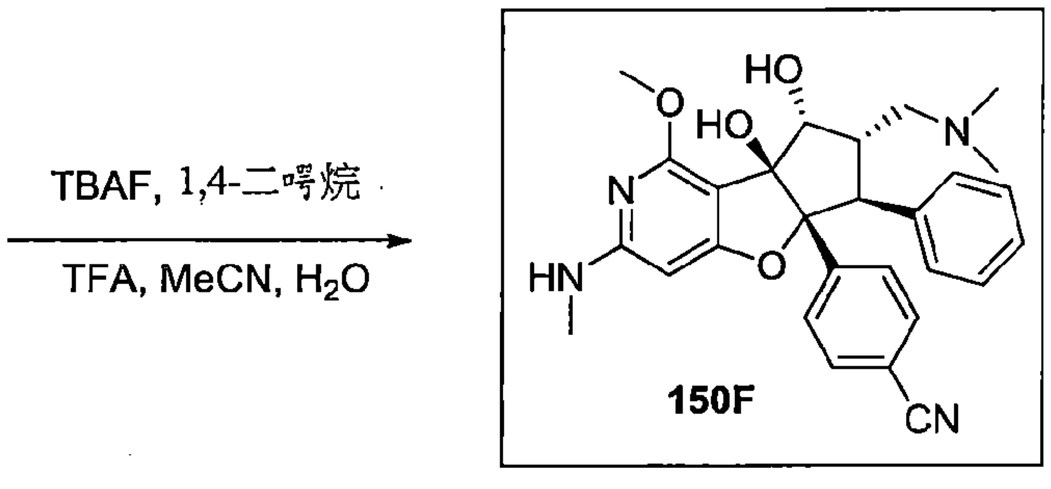
實例 150

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-3-(甲基胺基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 150F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-第三丁基((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸酯(3)

【0686】 將*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(**1**, 30.9 mg, 0.046 mmol)、Xantphos(5.3 mg, 0.009 mmol)、Pd_2dba_3(4.2 mg, 0.005 mmol), 碳酸銫(74.2 mg, 0.228 mmol)、第三丁基-N-甲基胺甲酸酯(29.9 mg, 0.227 mmol)和 1,4-二㗁烷(0.7 mL)於 HPLC 小瓶中以攪拌子混合。將混合物通入氬氣 5 min 及然後密封，劇烈攪拌並以加熱塊於 110°C 加熱 2 h。將反應混合物直接載入矽膠承載管柱並經由矽膠層析純化(5-50%EtOAc/己烷)，得到不純的*外消旋-第三丁基*((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸酯(**3**)為黃色泡沫固體。產率：29.6 mg；MS(ESI) *m/z* 773.6 $[M+1]^+$。將此物質繼續進行下個步驟無進一步純化。

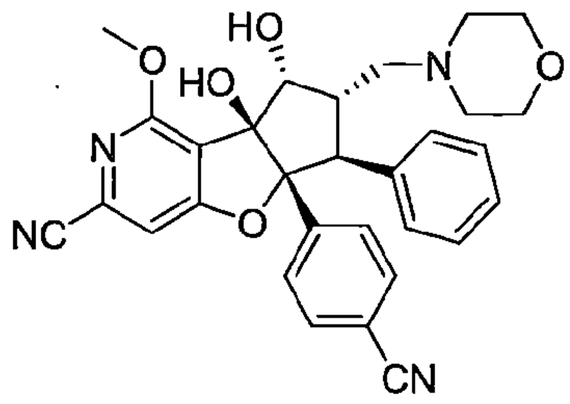
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-3-(甲基胺基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號150F)

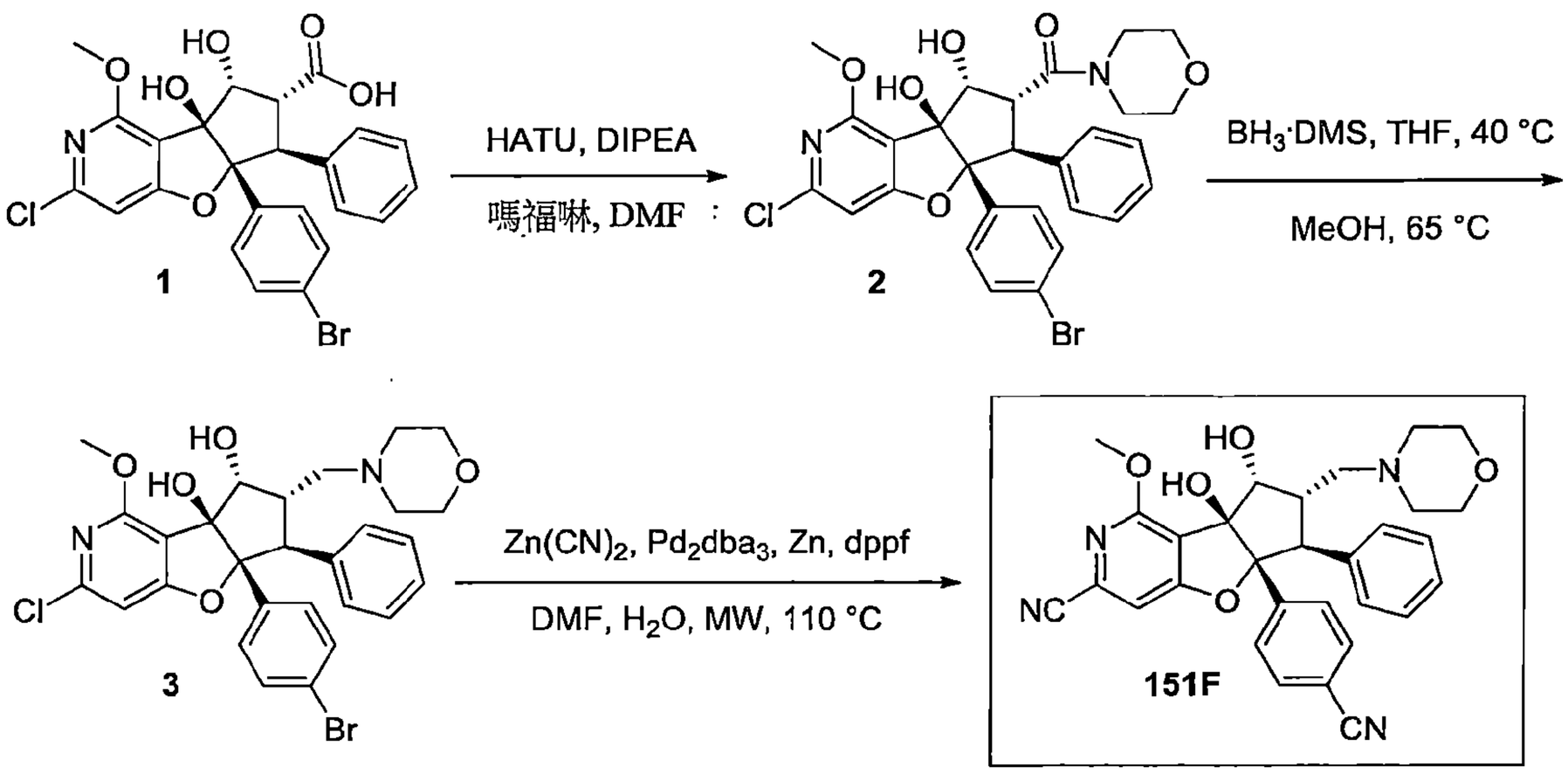
【0687】 將四丁基氟化銨(1 M之THF溶液)(0.57 mL, 0.57 mmol)加入帶有攪拌子之可密封小瓶中經攪拌的*外消旋*-第三丁基((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸酯(**3**, 29.6 mg, 0.038 mmol)之1,4-二㗁烷(2 mL)溶液。將反應混合物密封，攪拌並於60°C加熱19 h。將反應混合物濃縮，於 DMSO 和甲醇中處理，並經由製備式 HPLC 純化(15-50%乙腈之水溶液含0.1%TFA)。MS(ESI) *m/z* 587.5 $[M+1]^+$。將含有所欲中間物之溶離份組合並於旋轉蒸發器上濃縮至~15 mL。加入乙腈(5 mL)，接著TFA(1 mL)(總體積~20 mL)。攪拌反應混合物並於40°C於回流冷凝器下加熱1 h 10 min及然後於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於DMSO/甲醇中處理並經由製備式 HPLC 純化(15-28%乙腈之水溶液含0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份組合並載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物以乙腈/水處理，以音波處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-3-(甲基胺基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 150F)為白色固體。產率：8.6 mg, 39%於三個步驟；MS(ESI) *m/z* 487.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 – 7.47(m, 2H), 7.37 – 7.32(m, 2H), 7.07(dd, *J*=8.0, 6.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.93(m, 3H), 6.32(m, 1H), 5.63(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.82(s, 1H), 4.43(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.67(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.16(m, 1H), 2.75(d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.33(br s, 6H)。

實例 151

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編

號 151F)





合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(嗎福啉基)甲酮(2)

【0688】 將 HATU(153 mg, 0.40 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 204 mg, 0.38 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.5 mL)溶液中。2 min 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.57 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌 20 min。加入嗎福啉(66.7 mg, 0.77 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌 20 min。將反應混合物以乙醚稀釋，以水清洗三次，以鹽水清洗一次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(20-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(嗎福啉基)甲酮(**2**)

為白色泡沫固體。產率：186 mg, 81%；MS(ESI) *m/z* 601.3, 603.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.19(m, 2H), 7.08 – 7.01(m, 4H), 6.99 – 6.89(m, 4H), 5.62(s, 1H), 5.31(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.63(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.43(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.22(dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.90(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.82 – 3.55(m, 4H), 3.46(m, 2H)。

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0689】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.29 mL, 3.06 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(嗎福啉基)甲酮(**2**, 184 mg, 0.310 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 於回流冷凝管下氬氣下加熱 3 h 45 min。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(5 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 40 h。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 5 g Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**)為白色固體。產率：163 mg, 91%；MS(ESI) *m/z* 587.4, 589.2；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.13 – 7.05(m, 4H), 7.04 – 6.94(m, 3H), 6.86(s, 1H), 5.56(s, 1H), 5.09(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.44(t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.70(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.61(m, 4H), 3.16(m, 1H), 2.61 – 2.53(m, 2H), 2.31(m, 2H), 2.03(d, *J*=11.2 Hz, 1H)。

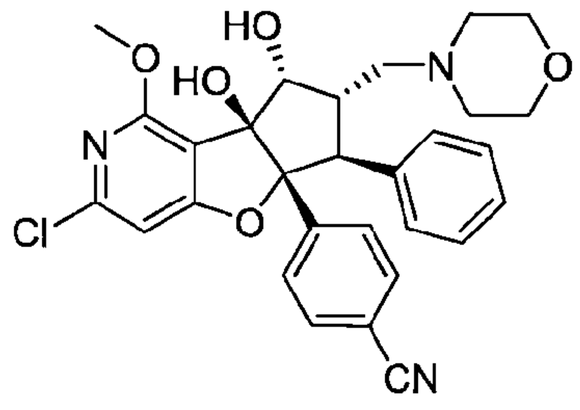
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 151F)

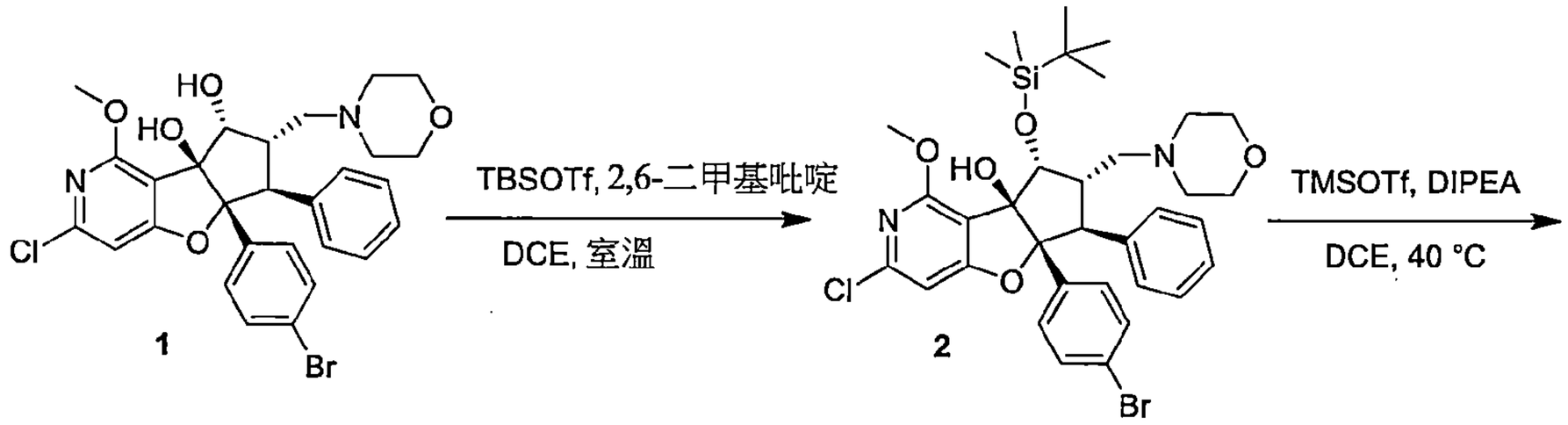
【0690】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶

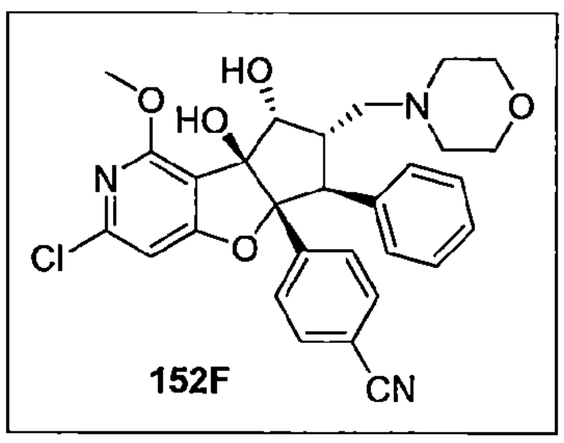
-8,8a-二醇(**3**, 30.2 mg, 0.051 mmol)、氰化鋅(36.2 mg, 0.308 mmol)、鋅粉(3.4 mg, 0.051 mmol)、Pd_2dba_3(4.7 mg, 0.005 mmol)、dppf(5.7 mg, 0.010 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)和水(0.03 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。將反應混合物於室溫攪拌同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於 110°C 加熱 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-38%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物至於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈 為白色固體。產率：19.5 mg, 72%；以對掌 SFC[Lux Amylose-1(4.6X250) mm, 5μ]以 CO2/MeOH/TEA(60：40：0.2)分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 151F, 373 mg), R_t=1.379 min, ee：99.86%, $[\alpha]_D$ -69.0°(c 0.20, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 525.20$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.55(s, 1H), 7.51(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.00-6.98(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.50(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.61(bs, 4H), 3.25(bs, 1H), 2.57(bs, 2H), 2.32(bs, 2H), 2.07(bs ,1H)。波峰-2(383 mg), R_t=2.578 min, ee：99.90%,%, $[\alpha]_D$ +68.8°(c 0.25, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 525.20$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.55(s, 1H), 7.51(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*= 7.16 Hz, 2H), 7.08-7.01(m, 5H), 5.85(s, 1H), 5.29(bs, 1H), 4.50(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.61(bs, 3H), 3.50(s, 1H), 3.26(s, 1H), 2.57(bs, 2H), 2.32(bs, 2H), 2.07(bs, 1H)。

實例 152

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)**







合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(2)

【0691】 將*外消旋*-第三丁基二甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.16 mL, 0.67 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的(並非全部溶解)(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 132 mg, 0.225 mmol)和 2,6-二甲基吡啶(0.16 mL, 1.35 mmol)之 DCE(2 mL)混合物中。(所有的固體溶解)將反應混合

物密封並於室溫下攪拌 11 h。將反應混合物直接載入矽膠承載管柱並經由矽膠層析純化(5-30%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**2**)為白色泡沫固體。產率：151 mg, 96%；MS(ESI) *m/z* 701.3, 703.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 – 7.14(m, 2H), 7.13 – 6.96(m, 7H), 6.89(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.48(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.02(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.68 – 3.58(m, 4H), 3.49 – 3.34(m, 1H), 2.63 – 2.54(m, 1H), 2.31 – 2.25(m, 2H), 2.08(dd, *J*=12.2, 2.8 Hz, 1H), 0.69(s, 9H), 0.13(s, 3H), -0.30(s, 3H)。

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶(3)

【0692】 將三甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.06 mL, 0.32 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**2**, 149 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.64 mmol)之 DCE(2 mL)混合物中。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 1.5 h。加入更多的 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.64 mmol)，接著三甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.06 mL, 0.32 mmol)。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 1 h。將反應混合物置於二氯甲烷和飽和的碳酸氫鈉水溶液間分溶。以二氯甲烷萃取水層。將組合的有機層濃縮至乾並經由矽膠層析純化(1-20%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶(**3**)為白色固體。產率：155 mg, 94%；MS(ESI) *m/z* 773.3, 775.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.18(m, 2H), 7.15 – 6.94(m, 4H), 7.05 – 6.93(m, 4H), 4.56(d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.98(d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.54(m, 4H), 3.30 – 3.23(m, 1H), 2.58 – 2.52(m, 1H), 2.35 – 2.29(m, 1H), 2.18(dd, *J*= 12.5, 3.5 Hz, 1H), 0.72(s, 9H), 0.14(s, 3H), -0.13(s, 9H), -0.22(s, 3H)。

合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(4)

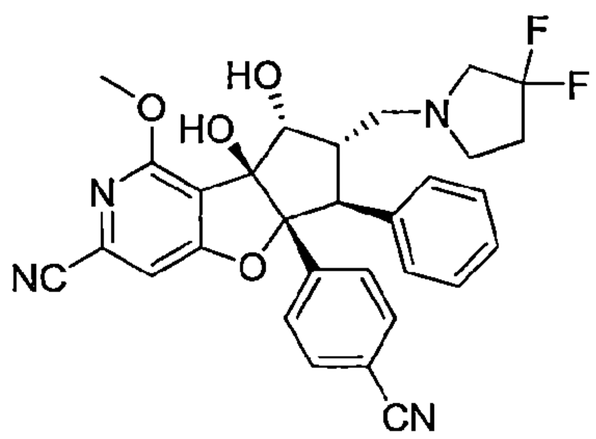
【0693】 將 Aldrich 之對甲苯磺醯腈(248835)從甲苯/己烷再結晶，溶於 THF 並在使用前以 4 埃分子篩乾燥 3 小時。將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶(**3**, 151 mg, 0.195 mmol)於氬氣下攪拌下溶於 THF(2 mL)中。將生成的無色溶液以乾冰/丙酮浴冷卻至-78°C 歷時 10 min。緩慢地加入正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液)(0.086 mL, 0.215 mmol)。將微黃色反應混合物於-78°C 氬氣下攪拌 30 min。加入對甲苯磺醯腈(2 M 之 THF 溶液)(0.14 mL, 0.27 mmol)並將生成的混合物於-78°C 氬氣下攪拌 30 min。加入飽和氯化銨水溶液(1 mL)。升至室溫後，將生成的混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由製備式 HPLC 純化(35-82%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份組合，以飽和的碳酸氫鈉水溶液中和，並於旋轉蒸發器上移除乙腈。將殘餘物以二氯甲烷萃取二次。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並於高真空下乾燥，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(**4**)為微黃色泡沫固體。產率：52.8 mg, 38%；MS(ESI) *m/z* 720.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.48(m, 2H), 7.24 – 7.19(m, 2H), 7.15 – 7.08(m, 4H), 7.03 – 6.99(m, 2H), 4.57(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.03(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.67 – 3.55(m, 4H), 3.38 – 3.33(m, 1H), 2.58 – 2.52(m, 1H), 2.37 – 2.32(m, 2H), 2.20(dd, *J*=12.4, 3.4 Hz, 1H), 0.72(s, 9H), 0.15(s, 3H), -0.11(s, 9H), -0.23(s, 3H)。

合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)

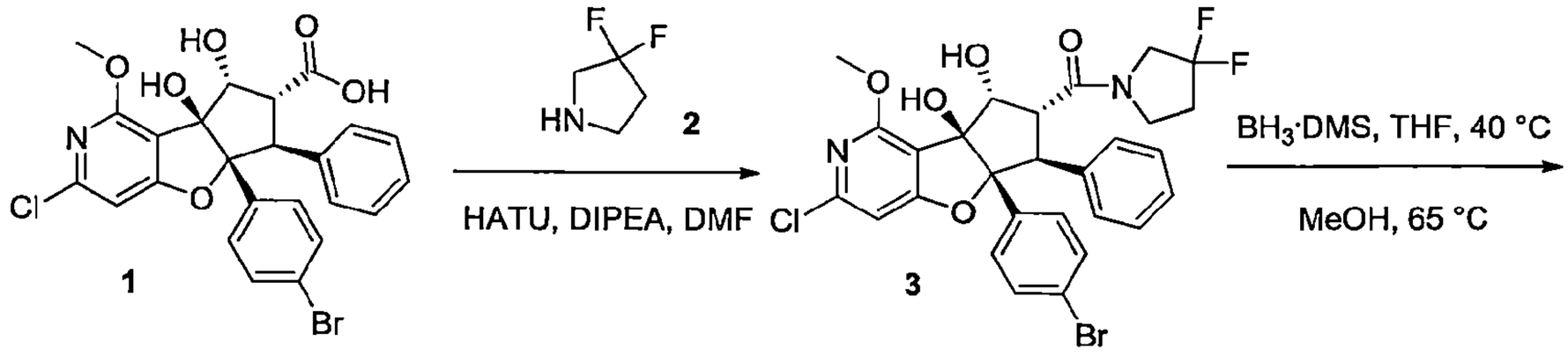
【0694】 將四丁基氟化銨(1 M之THF溶液)(0.24 mL, 0.24 mmol)加入經攪拌的*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氯-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(**4**, 28.9 mg, 0.040 mmol)之THF(2 mL)溶液中。攪拌反應混合物並於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 14 h。於旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物置於 DMSO 和甲醇中處理，過濾，並經由製備式 HPLC 純化(15-38%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 10%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於 50%乙腈之水溶液中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)為白色固體。產率：15.5 mg, 72%；MS(ESI) *m/z* 534.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.47(m, 2H), 7.38 – 7.33(m, 2H), 7.10 – 7.04(m, 2H), 7.01 – 6.97(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.15(d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 4.46(t, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.55(m, 4H), 3.22(ddt, *J*=14.0, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 2.62 – 2.56(m, 2H), 2.34 – 2.29(m, 2H), 2.09 – 2.03(m, 1H)。

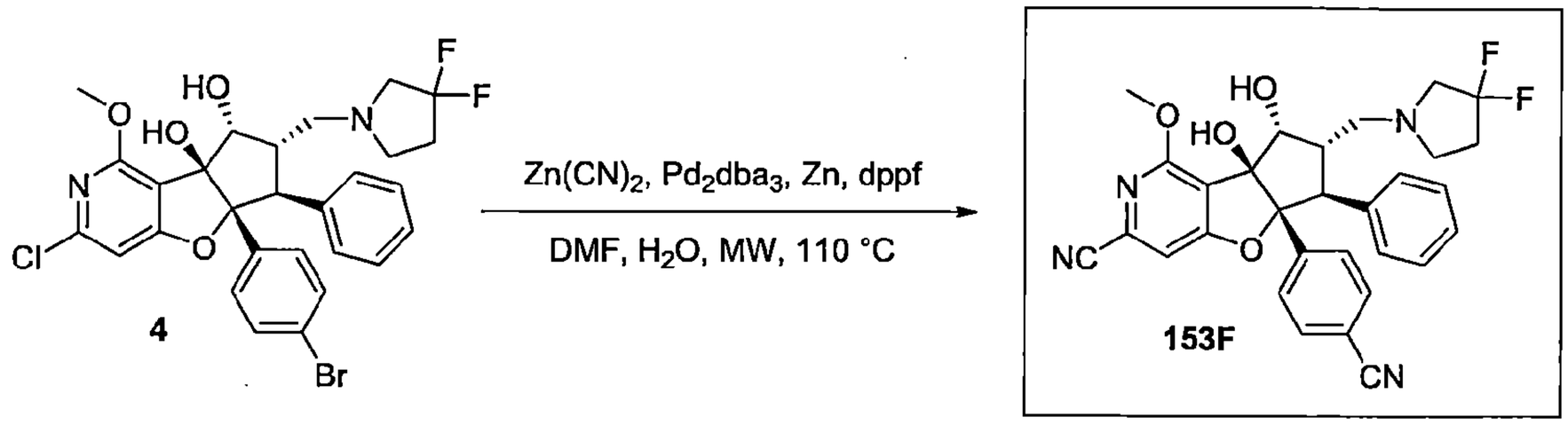
實例 153

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 153F)**



110年1月8日修正





合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(3)

【0695】 將 HATU(30.7 mg, 0.081 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 40.9 mg, 0.077 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)溶液中。2 min 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.033 mL, 0.192 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌 20 min。加入 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(**2**, 22.1 mg, 0.154 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌 40 min。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：47.7 mg, 99.9%；MS(ESI) *m/z* 621.1, 623.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0696】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.109 mL, 1.15 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(**3**, 47.7 mg, 0.077 mmol)之 THF(1 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 7 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(1 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 10 h。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：37.5 mg, 80%；MS(ESI) *m/z* 607.1, 609.2 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 – 7.20(m, 2H), 7.14 – 7.06(m, 4H), 7.03 – 6.96(m, 3H), 6.86(s, 1H), 5.59(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.43(t, *J*=4.7 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.70(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.05(m, 2H), 2.92 – 2.65(m, 4H), 2.31 – 2.18(m, 2H), 2.13(dd, *J*=11.9, 2.9 Hz, 1H)。

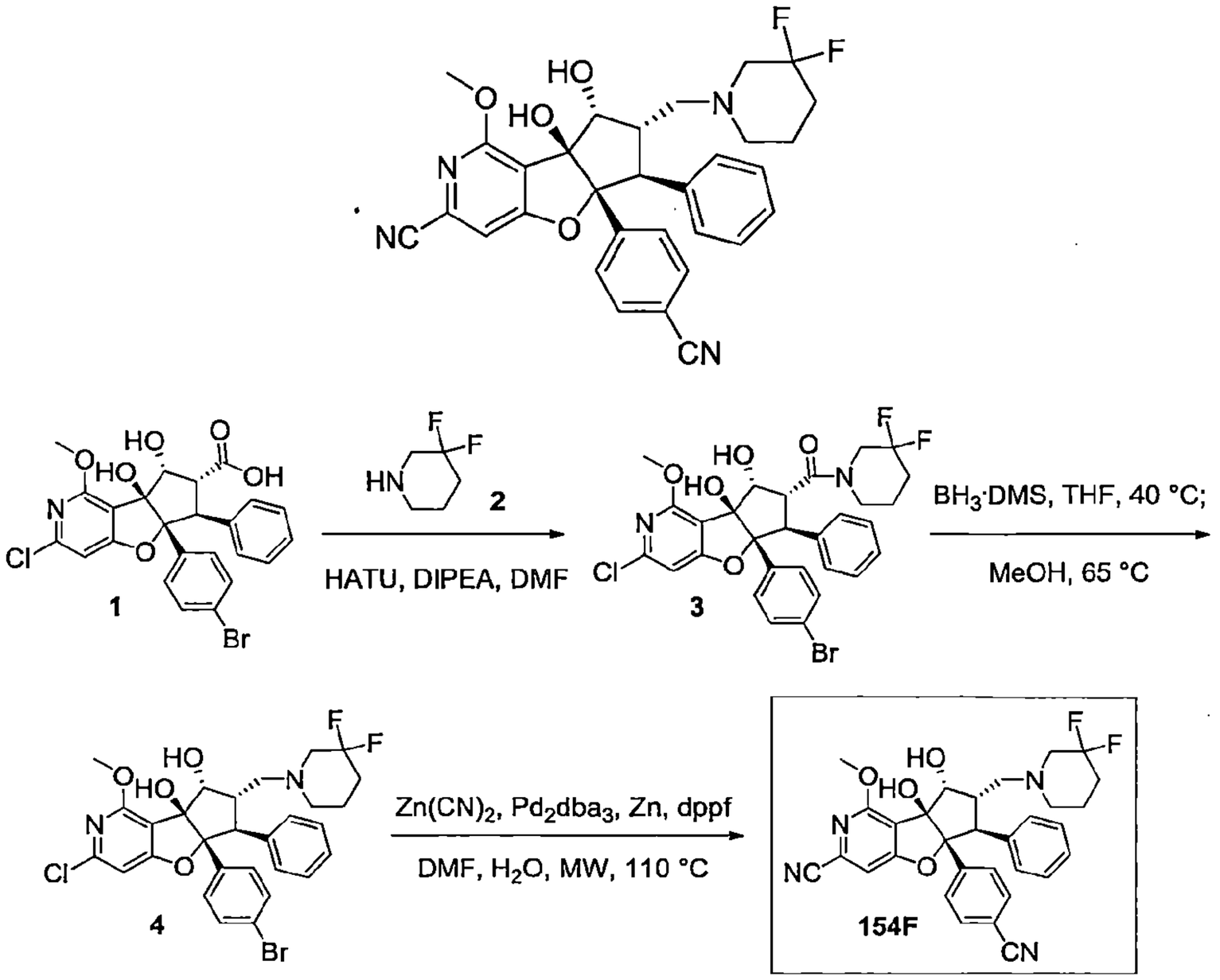
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 153F)

【0697】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 35.2 mg, 0.058 mmol)、氰化鋅(40.8 mg, 0.347 mmol)、鋅粉(3.8 mg, 0.058 mmol)、Pd_2dba_3(5.3 mg, 0.006 mmol), dppf(6.44 mg, 0.012 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(0.30 mL)和水(0.03 mL)於 1 dram 小瓶以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於 110°C 加熱 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-40%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依

序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 153F)為白色固體。產率：20.8 mg, 66%；MS(ESI) *m/z* 545.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.53 – 7.49(m, 2H), 7.40 – 7.35(m, 2H), 7.11 – 7.05(m, 2H), 7.03 – 6.97(m, 3H), 5.88(s, 1H), 5.36(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.50(dd, *J*=5.3, 4.1 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.22 – 3.12(m, 2H), 2.91 – 2.68(m, 4H), 2.30 – 2.19(m, 2H), 2.15(dd, *J*=11.9, 2.9 Hz, 1H)。

實例 154

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 154F)**



合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟哌啶

-1-基)甲酮(3)

【0698】 將HATU(29.5 mg, 0.077 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 39.3 mg, 0.074 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)溶液中。2 min後，加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.032 mL, 0.184 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。加入3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(**2**, 23.3 mg, 0.148 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌40 min。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：42.6 mg, 91%；MS(ESI) *m/z* 635.3, 637.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0699】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.095 mL, 1.00 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**, 42.6 mg, 0.067 mmol)之THF(1 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於40°C回流冷凝管下氬氣下加熱7 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(1 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於65°C回流冷凝管下氬氣下加熱10 h。將反應混合物直接載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於40°C高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：37.5 mg, 90%；MS(ESI) *m/z* 621.1, 623.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400

MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.21(m, 2H), 7.15 – 7.05(m, 4H), 7.02 – 6.98(m, 3H), 6.86(s, 1H), 5.58(s, 1H), 5.08(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.41(t, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.71(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.23 – 3.13(m, 3H), 2.92(q, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.54(m, 2H), 2.43 – 2.35(m, 1H), 2.14(dd, *J*=12.7, 2.9 Hz, 1H)、1.93 – 1.82(m, 2H)、1.72 –1.62(m, 2H)。

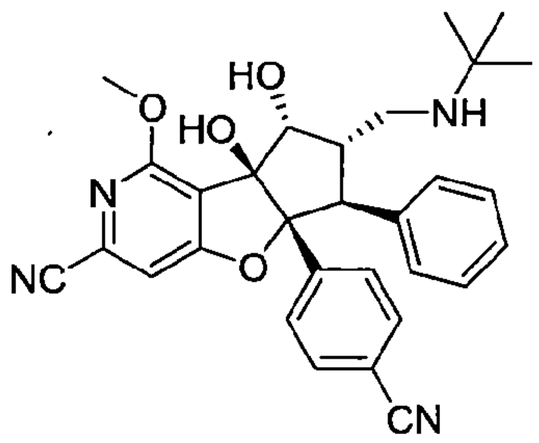
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 154F)

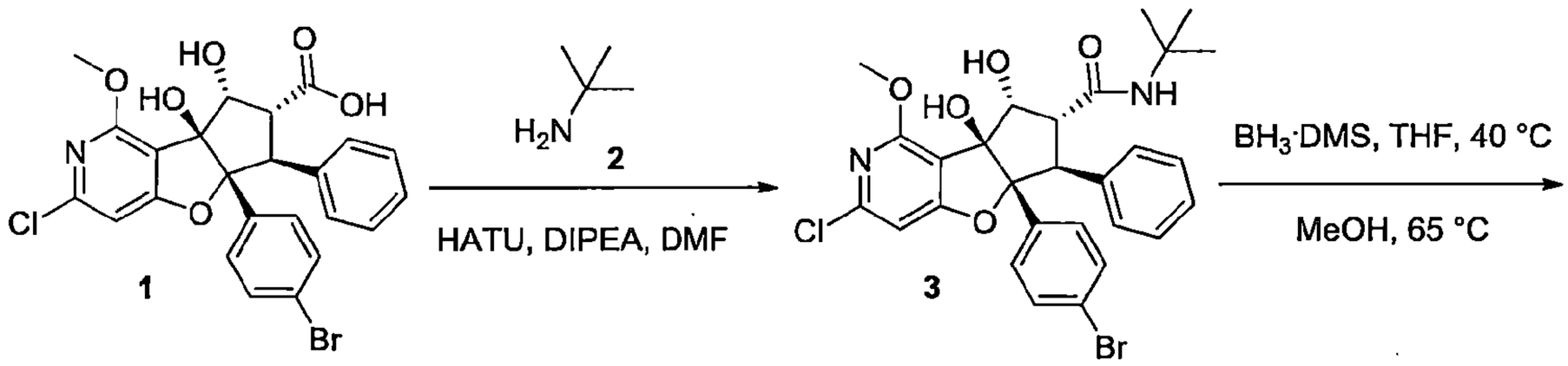
【0700】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 35.6 mg, 0.057 mmol)、氰化鋅(40.3 mg, 0.343 mmol)、鋅粉(3.7 mg, 0.057 mmol)、Pd_2dba_3(5.2 mg, 0.006 mmol)、dppf(6.4 mg, 0.011 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.30 mL)和水(0.03 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並於 110°C 以加熱塊加熱 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-42%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 154F)為白色固體。產率：21.9 mg, 68%；MS(ESI) *m/z* 559.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.53 – 7.48(m, 2H), 7.41 – 7.36(m, 2H), 7.11 – 7.05(m, 2H), 7.04 – 6.97(m, 3H), 5.86(s, 1H), 5.27(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.45(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.22(m, 1H), 2.96(q, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.54(m, 3H), 2.43 – 2.37(m, 1H), 2.15(dd, *J*=12.6, 2.9 Hz, 1H)、1.93 – 1.82(m, 2H)、1.72 – 1.63(m, 2H)。

實例 155

110 年 1 月 8 日修正

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((第三丁基胺基)甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 155F)





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-N-(第三丁基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(3)

【0701】 HATU(46.4 mg, 0.122 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 61.9 mg, 0.116 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.030 mL, 0.174 mmol)。將生成的反應混合物加蓋並於室溫下攪拌 20 min。加入 2-甲基丙-2-胺(**2**, 0.24 mL, 2.32 mmol)並將反應混合物加蓋及於室溫下攪拌 1 h。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂

乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(20-60%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-N-(第三丁基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**3**)為白色固體。產率：61.7 mg, 90%；MS(ESI) *m/z* 587.3, 589.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((第三丁基胺基)甲基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0702】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.049 mL, 0.512 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-N-(第三丁基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**3**, 30.1 mg, 0.051 mmol)之 THF(1.5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 6 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(1 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 9.5 h。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((第三丁基胺基)甲基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：23.7 mg, 81%；MS(ESI) *m/z* 573.2, 575.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((第三丁基胺基)甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號155F)

【0703】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((第三丁基胺基)甲基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 20.8 mg, 0.036 mmol)、氰化鋅(25.5 mg, 0.217 mmol)、鋅粉(2.4 mg, 0.036 mmol)、Pd_2dba_3(3.3 mg, 0.004 mmol)、dppf(4.0 mg, 0.007 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.30 mL)和水(0.03 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以

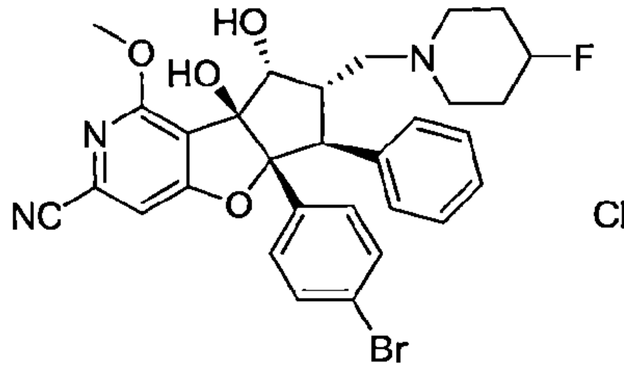
加熱塊於 110°C 加熱 2 h。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-43%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((第三丁基胺基)甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 155F)為白色固體。產率：12.6 mg, 68%；MS(ESI) *m/z* 511.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56(s, 1H), 7.55 – 7.49(m, 2H), 7.37 – 7.30(m, 2H), 7.12 – 7.05(m, 2H), 7.04 – 6.95(m, 3H), 5.88(s, 1H), 5.78(s, 1H), 4.55(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.85(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.09 – 3.02(m, 1H), 2.63(d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.58 – 2.53(m, 1H), 0.96(s, 9H)。

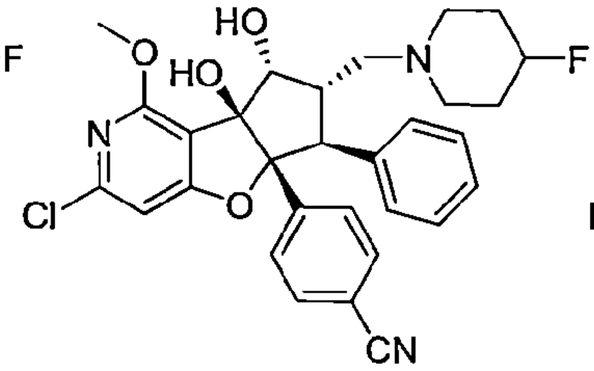
實例 156

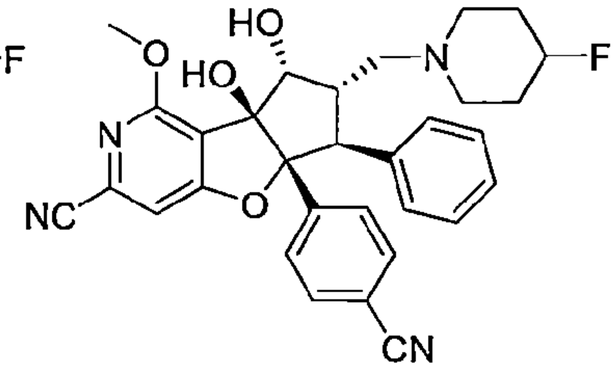
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156aF)**

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 156bF)**

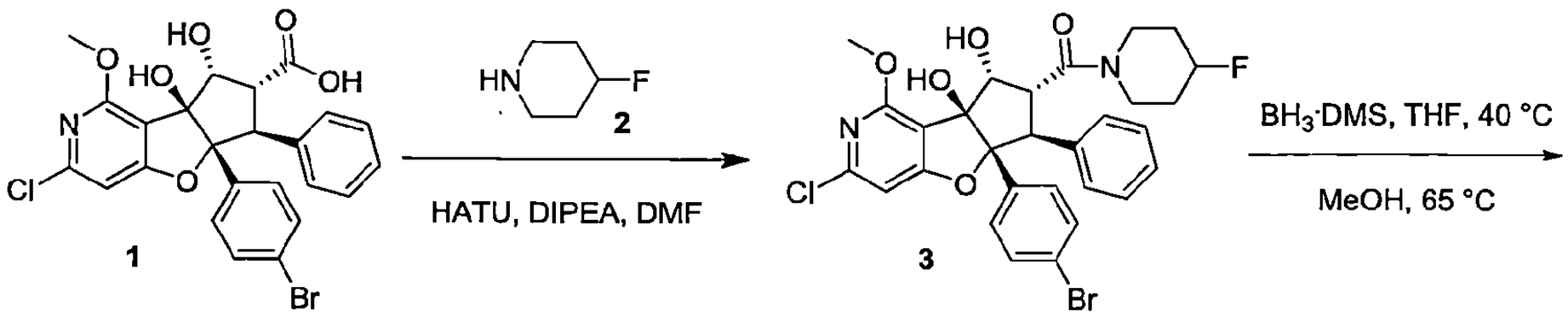
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156cF)**

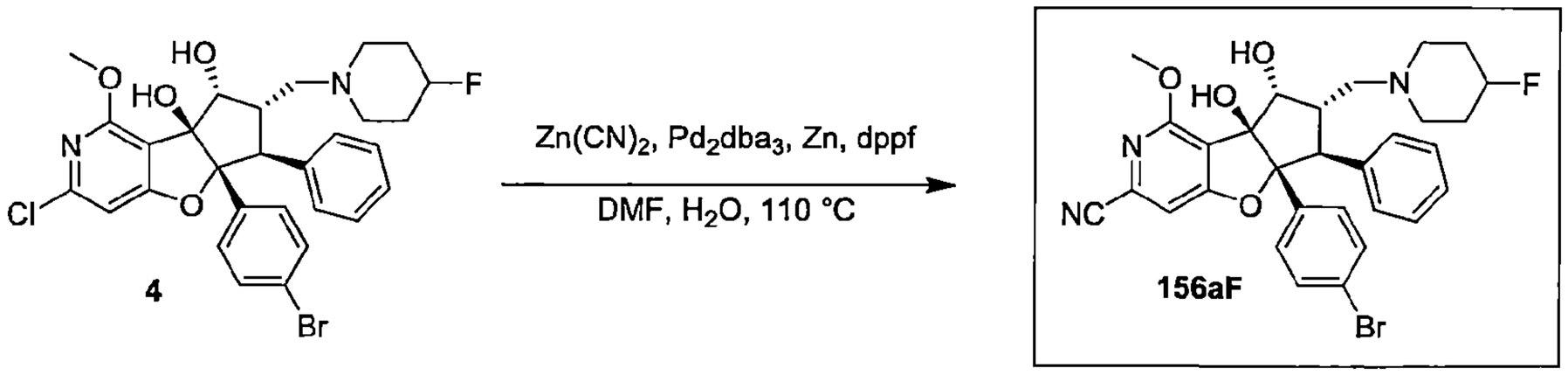






110年1月8日修正





合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4-氟哌啶-1-基)甲酮(3)

【0704】 將 HATU(75.2 mg, 0.198 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 100.4 mg, 0.188 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.082 mL, 0.471 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌 20 min。加入 4-氟哌啶鹽酸鹽(**2**, 52.6 mg, 0.377 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌 1 h。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4-氟哌啶-1-基)甲酮(**3**)為白色泡沫固體。產率：107.6 mg, 92%；MS(ESI) *m/z* 617.3, 619.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0705】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.165 mL, 1.74 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4-氟哌啶-1-基)甲酮(**3**, 107.6 mg, 0.174 mmol)之 THF(2.5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 11.5 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 3 h 45 min。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：102.4 mg, 97%；MS(ESI) *m/z* 603.4, 605.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156aF)

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 156bF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156cF)

【0706】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 25.1 mg, 0.042 mmol)、氰化鋅(24.4 mg, 0.208 mmol)、鋅粉(0.3 mg, 0.004 mmol)、Pd_2dba_3(3.8 mg, 0.004 mmol)、dppf(4.6 mg, 0.008

mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.60 mL)和水(0.06 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於110°C加熱22 min。將反應混合物以DMSO和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-44%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到所欲產物為白色固體。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156aF)：產率：2.6 mg, 11%；MS(ESI) *m/z* 594.2, 596.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 7.25 – 7.22(m, 2H), 7.14 – 7.05(m, 4H), 7.04 – 6.96(m, 3H), 5.74(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.76 – 4.58(m, 1H), 4.47(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.20 – 3.12(m, 1H), 2.80 – 2.71(m, 1H), 2.57(dd, *J*=12.7, 10.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.38(m, 1H), 2.30 – 2.17(m, 1H), 2.04(dd, *J*=12.6, 3.1 Hz, 2H)、1.99 – 1.60(m, 4H)。

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 156bF)：產率：5.7 mg, 25%；MS(ESI) *m/z* 550.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.47(m, 2H), 7.38 – 7.33(m, 2H), 7.10 – 7.04(m, 2H), 7.02 – 6.96(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.16(s, 1H), 4.67(ddt,*J*=49.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.17(m, 1H), 2.81 – 2.70(m, 1H), 2.59(dd, *J*=12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.19(m, 1H), 2.10 – 2.03(m, 1H)、1.98 – 1.62(m, 4H)。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 156cF)：產率：5.6 mg, 25%；MS(ESI) *m/z* 541.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.53 – 7.49(m, 2H), 7.39 – 7.34(m,

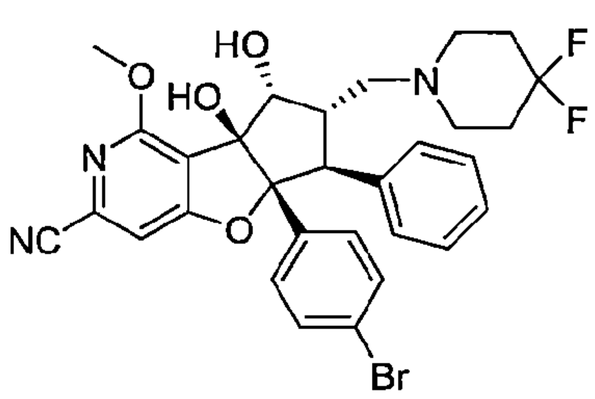
2H), 7.10 – 7.04(m, 2H), 7.02 – 6.97(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.76 – 4.58(m, 1H), 4.49(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.27 – 3.17(m, 1H), 2.81 – 2.70(m, 1H), 2.59(dd, *J*=12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.19(m, 1H), 2.11 – 2.03(m, 1H)、1.98 – 1.65(m, 4H)。

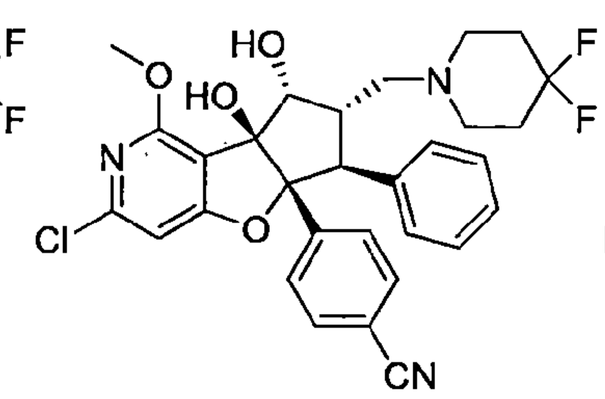
實例 157

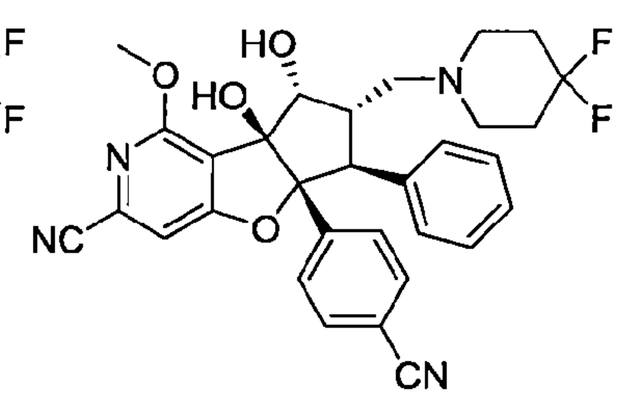
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157aF)**

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)**

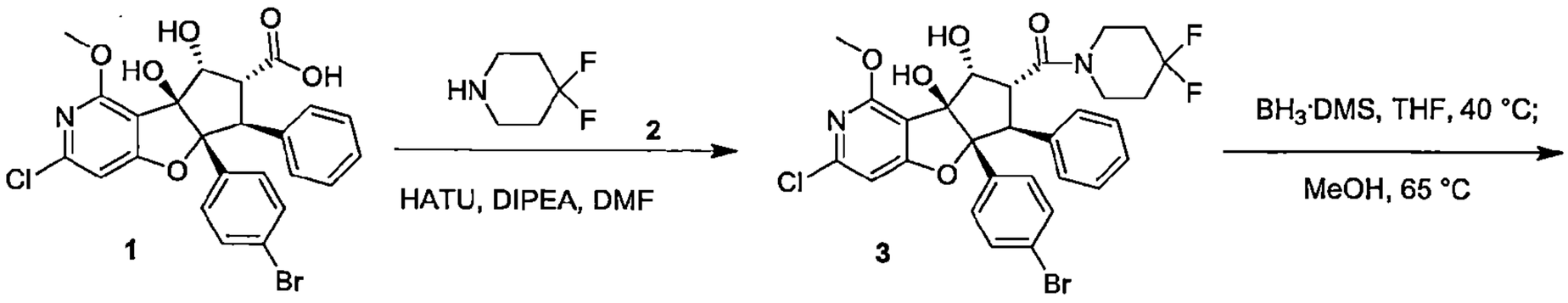
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157cF)**

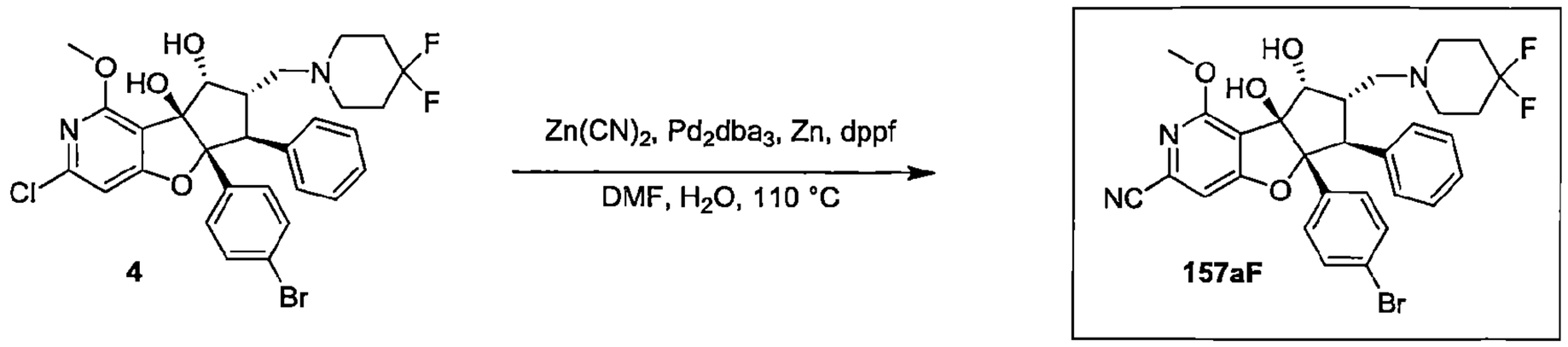


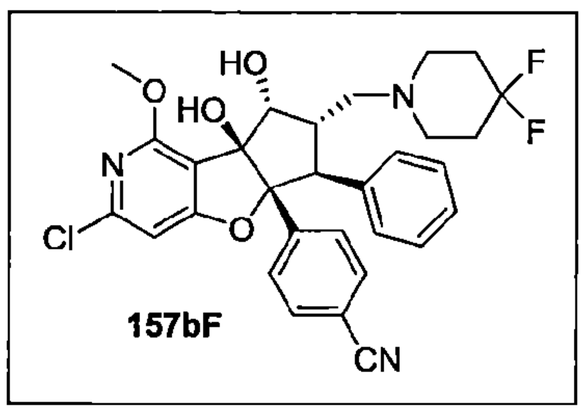




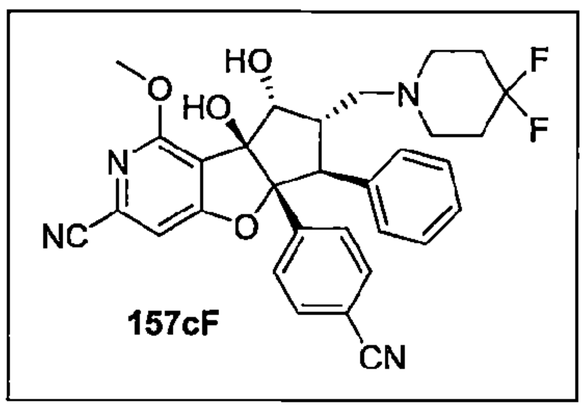
110年1月8日修正







+



+

合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(3)

【0707】 將 HATU(74.9 mg, 0.197 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 99.9 mg, 0.188 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.049 mL, 0.281 mmol)。將生成的反應混合物加蓋並於室溫下攪拌 20 min。加入 4,4-二氟哌啶(**2**, 45.4 mg, 0.375 mmol)並將反應混合物加蓋及於室溫下攪拌 40 min。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水清洗一次，以鹽水清洗二次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-80%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：113.7 mg, 95%；MS(ESI) *m/z* 635.3, 637.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)

甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0708】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.254 mL, 2.68 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**3**, 113.7 mg, 0.179 mmol)之 THF(3 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 17 h。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 2.5 h。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：102.6 mg, 92%；MS(ESI) *m/z* 621.2, 623.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157aF)

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157cF)

【0709】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 39.9 mg, 0.064 mmol)、氰化鋅(37.7 mg, 0.321 mmol)、鋅粉(0.4 mg, 0.006 mmol)、Pd_2dba_3(5.9 mg, 0.006 mmol)、dppf(7.1 mg, 0.013 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.90 mL)和水(0.09 mL)於 1 dram 小瓶

中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於 110°C 加熱 25 min。將反應混合物以 DMSO 和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-46%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到所欲產物為白色固體。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157aF)：產率：3.2 mg, 8%；MS(ESI) *m/z* 612.2, 614.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 7.25 – 7.22(m, 2H), 7.15 – 7.06(m, 4H), 7.04 – 6.96(m, 3H), 5.75(s, 1H), 5.19(s, 1H), 4.49(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.70(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.13(m, 1H), 2.74 – 2.58(m, 3H), 2.47 – 2.39(m, 2H), 2.10(dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.90(m, 4H)。

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)：產率：8.2 mg, 23%；MS(ESI) *m/z* 568.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.48(m, 2H), 7.39 – 7.34(m, 2H), 7.11 – 7.04(m, 2H), 7.02 – 6.96(m, 3H), 6.90(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.14(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.46(t, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.26 – 3.17(m, 1H), 2.76 – 2.60(m, 3H), 2.48 – 2.42(m, 2H), 2.13(dd, *J*=12.7, 3.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.91(m, 4H)。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157cF)：產率：6.7 mg, 19%；MS(ESI) *m/z* 559.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.54 – 7.49(m, 2H), 7.40 – 7.35(m, 2H), 7.10 – 7.04(m, 2H), 7.03 – 6.97(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.26(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.50(t, *J*=4.6 Hz, 1H, 3.90(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.20(m, 1H), 2.76 – 2.59(m, 3H), 2.47 – 2.41(m, 2H),

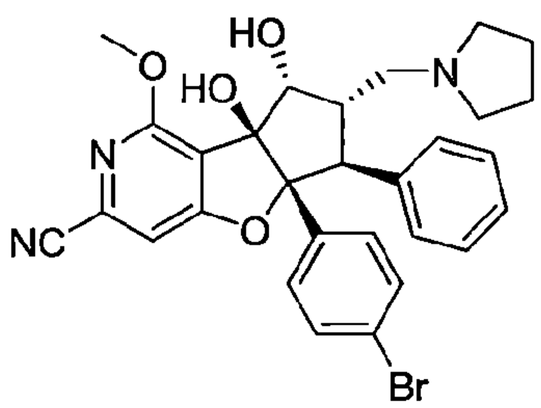
2.13(dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.91(m, 4H)。

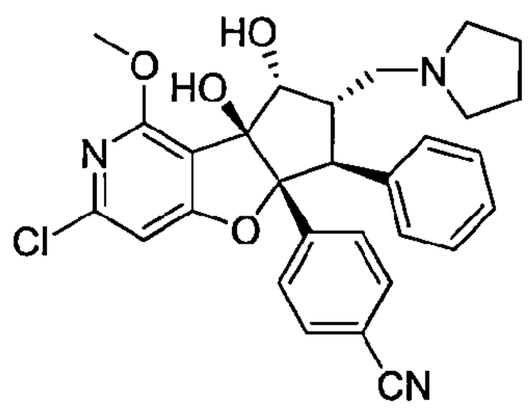
實例 158

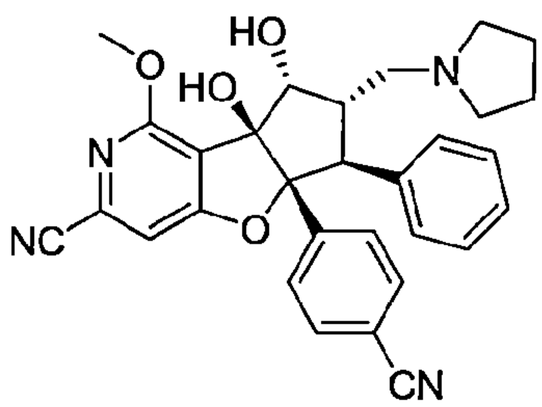
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158aF)**

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)**

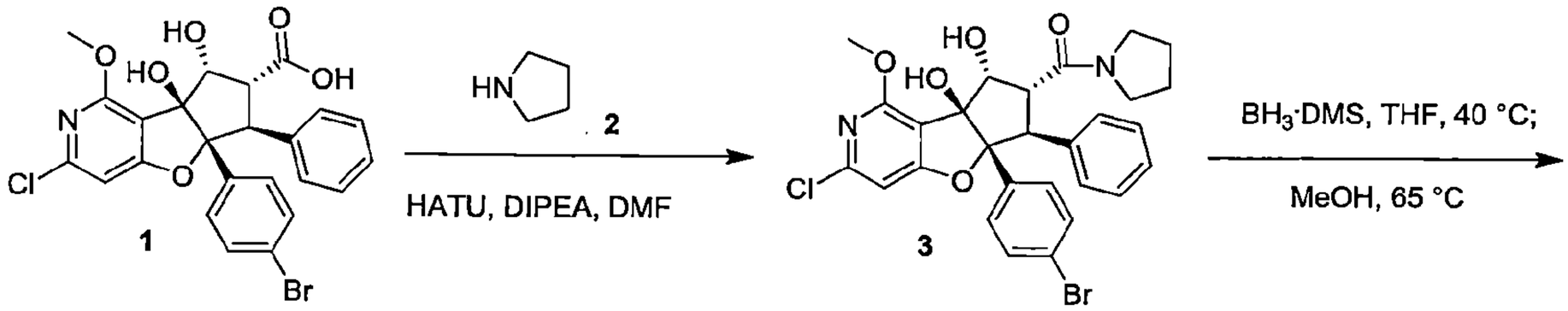
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158cF)**

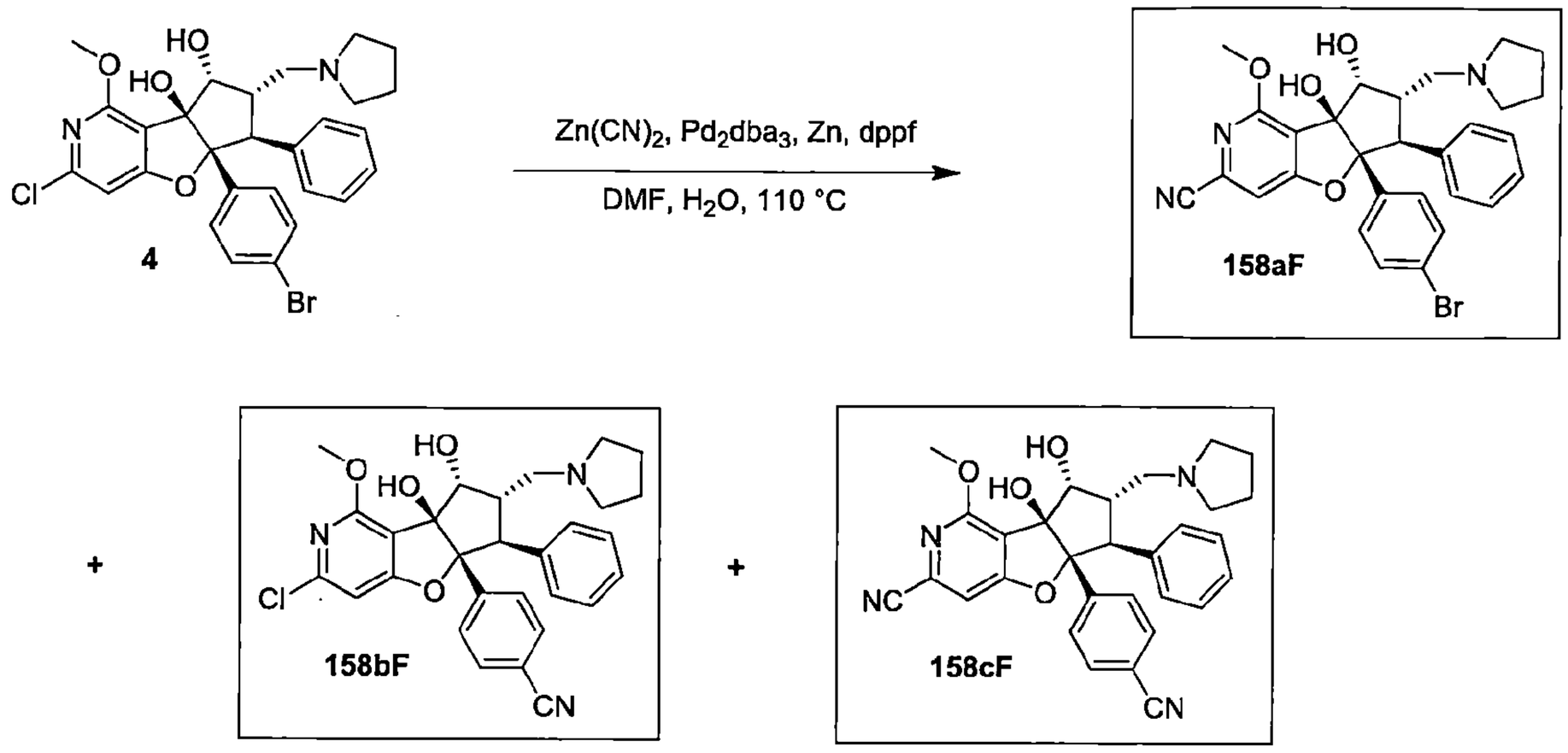






110年1月8日修正





合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(3)

【0710】 將HATU(75.2 mg, 0.198 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 100.4 mg, 0.188 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.082 mL, 0.471 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。加入吡咯啶(**2**, 26.8 mg, 0.377 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌25 min。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(**3**)為白色泡沫固體。產率：110 mg, 99.9%；MS(ESI) *m/z* 585.2, 587.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0711】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.178 mL, 1.88 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(**3**, 110 mg, 0.188 mmol)之 THF(3 mL)溶液。觀察到一些起泡。將反應於 40°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 8 h 45 min。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 65°C 回流冷凝管下氬氣下加熱 34 h。將反應混合物直接載入 Phenomenex 之 Strata X-C 離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5% 氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇之混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：92.9 mg, 87%；MS(ESI) *m/z* 571.4, 573.1.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158aF)

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158cF)

【0712】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 39.5 mg, 0.069 mmol)、氰化鋅(40.6 mg, 0.345 mmol)、鋅粉(0.5 mg, 0.007 mmol)、Pd_2dba_3(6.3 mg, 0.007 mmol)、dppf(7.7 mg, 0.014 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.90 mL)和水(0.09 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於110°C加熱22 min。將反應混合物以DMSO和甲醇稀釋，

過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-42%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到所欲產物為白色固體。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158aF)：產率：4.7 mg, 12%；MS(ESI) *m/z* 562.2, 564.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 7.27 – 7.22(m, 2H), 7.12 – 7.06(m, 4H), 7.04 – 6.95(m, 3H), 5.74(s, 1H), 5.43(br s, 1H), 4.50(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.74(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.16 – 3.06(m, 1H), 2.80 – 2.73(m, 1H), 2.58 – 2.53(m, 2H), 2.46 – 2.39(m, 2H), 2.15(dd, *J*=12.0, 3.0 Hz, 1H)、1.71 – 1.66(m, 4H)。

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)：產率：8.9 mg, 25%；MS(ESI) *m/z* 518.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.49(m, 2H), 7.37 – 7.32(m, 2H), 7.10 – 7.05(m, 2H), 7.02 – 6.96(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.38(br s, 1H), 4.48(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.12(m, 1H), 2.80(t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.56(m, 2H), 2.48 – 2.42(m, 2H), 2.19(d, *J*=12.0 Hz, 1H)、1.73 – 1.67(m, 4H)。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(Cpd. No.158cF)：產率：4.1 mg, 12%；MS(ESI) *m/z* 509.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.54 – 7.49(m, 2H), 7.37 – 7.32(m, 2H), 7.11 – 7.05(m, 2H), 7.03 – 6.97(m, 3H), 5.86(s, 1H), 4.53(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.81(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.22 – 3.14(m, 1H), 2.85 – 2.78(m, 1H), 2.65 – 2.58(m, 2H), 2.21(d, *J*=12.1 Hz, 1H)、1.74 – 1.67(m, 4H)。

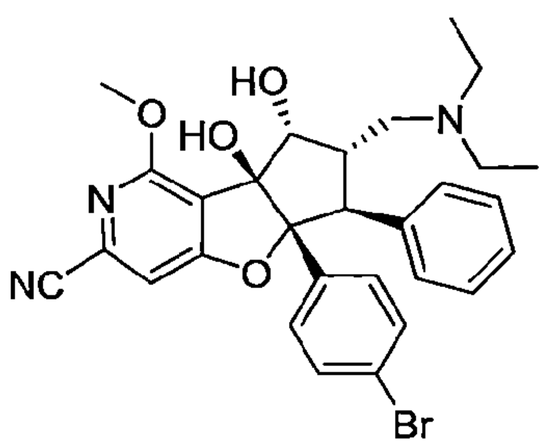
實例 159

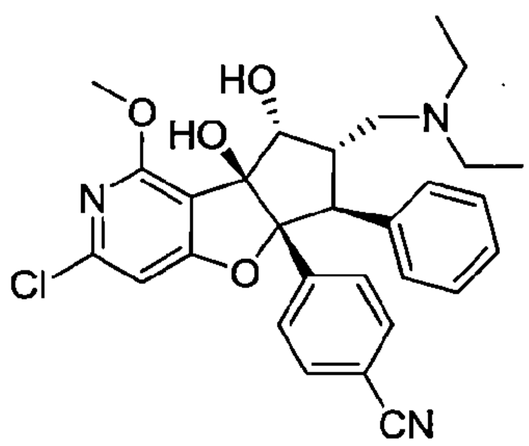
110年1月8日修正

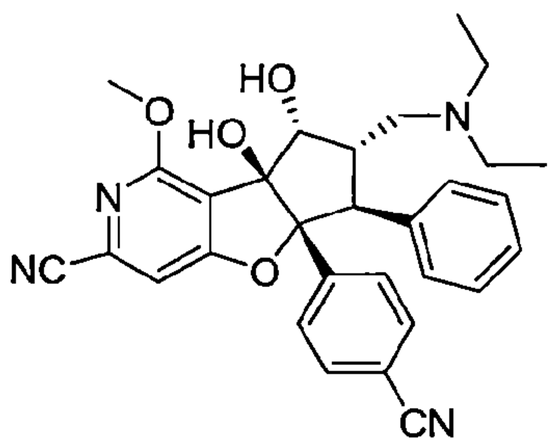
外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159aF)

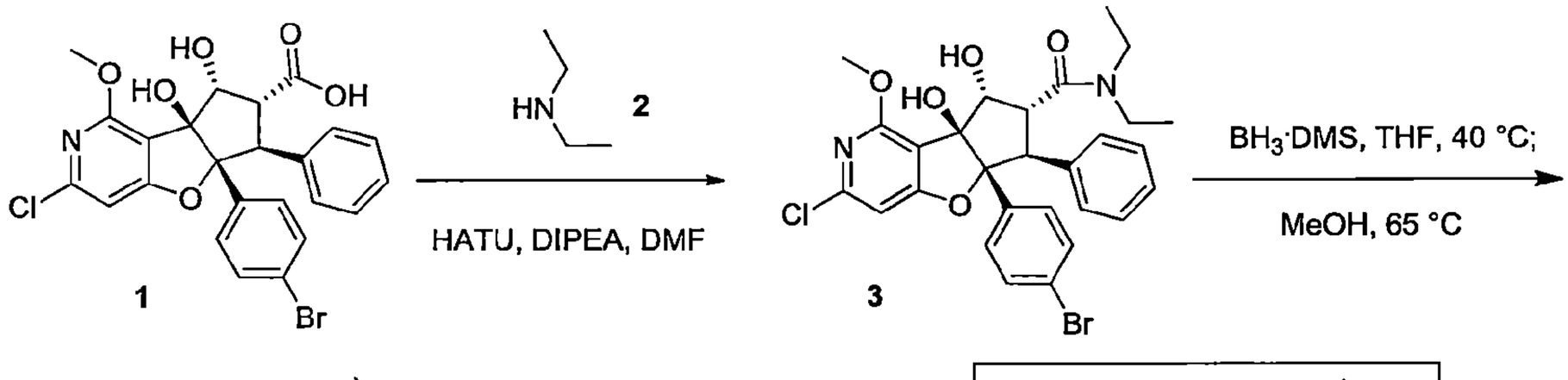
外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 159bF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159cF)

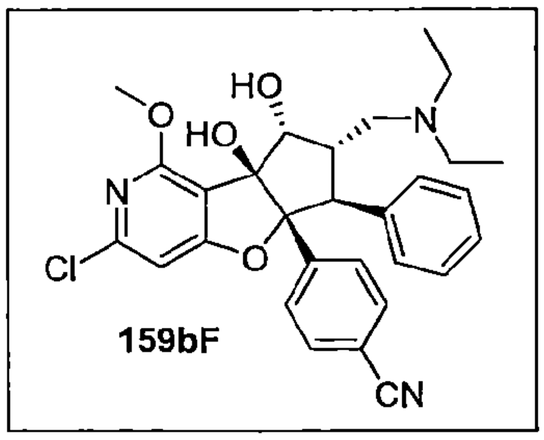




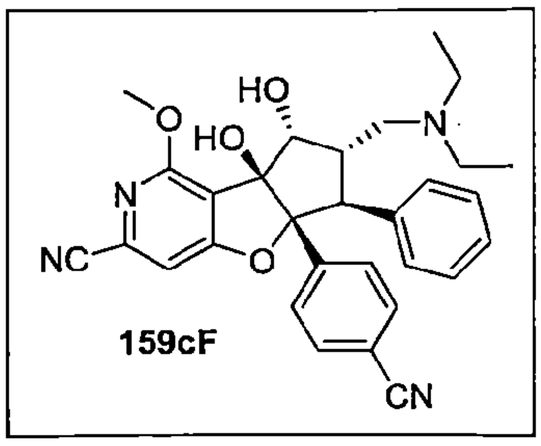




\+



\+



合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N,N-二乙基-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(3)

【0713】 將HATU(75.4 mg, 0.198 mmol)於室溫氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 100.6 mg, 0.189 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中。2 min後，加入*N,N*-二異丙基乙基胺(0.082 mL, 0.472 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。加入二乙基胺(**2**, 0.039 mL, 0.378 mmol)並將反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。加入更多的二乙基胺(**2**, 0.50 mL, 4.83 mmol)。將生成的反應混合物於室溫氬氣下攪拌20 min。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗三次，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮並經由矽膠層析純化(10-100%EtOAc/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N,N-二乙基-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**3**)為白色泡沫固體。產率：90.1 mg, 81%；MS(ESI) *m/z* 587.4, 589.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(4)

【0714】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.145 mL, 1.53 mmol)於室溫回流冷凝管下氬氣下加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N,N-二乙基-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**3**, 90.1 mg, 0.153 mmol)之THF(2.5 mL)溶液中。觀察到一些起泡。將反應於40°C回流冷凝管下氬氣下加熱8 h 45 min。冷卻至室溫後，緩慢地逐滴加入濕甲醇(2 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於65°C回流冷凝管下氬氣下加熱11.5 h。將反應混合物直接載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後5%氫氧化銨之二氯甲烷/甲醇混合物清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮並於40°C高真空下乾燥，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-

苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體。產率：72.3 mg, 82%；MS(ESI) *m/z* 573.2, 575.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號159aF)

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號159bF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號159cF)

【0715】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 39.9 mg, 0.070 mmol)、氰化鋅(40.8 mg, 0.348 mmol)、鋅粉(0.5 mg, 0.007 mmol)、Pd_2dba_3(6.4 mg, 0.007 mmol)、dppf(7.7 mg, 0.014 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.90 mL)和水(0.09 mL)於 1 dram 小瓶中以攪拌子混合。於室溫攪拌反應混合物同時通入氬氣 2 min。將反應混合物密封，攪拌並以加熱塊於110°C加熱25 min。將反應混合物以DMSO和甲醇稀釋，過濾並經由製備式 HPLC 純化(15-43%乙腈之水溶液含 0.1%TFA)。將含有所欲產物之溶離份載入Phenomenex之Strata X-C離子交換管柱。依序以水、乙腈、甲醇及然後 5%氫氧化銨之甲醇/二氯甲烷溶液清洗管柱。將含有所欲產物之溶離液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物置於乙腈/水中處理，以音速處理數秒並冷凍乾燥至乾，得到所欲產物為白色固體。

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159aF)：產率：5.2 mg, 13%；MS(ESI) *m/z* 564.2, 566.2 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 7.28 – 7.22(m, 2H), 7.13 – 7.06(m, 4H), 7.04 – 6.96(m, 3H), 5.74(s, 1H), 4.48(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.14 – 3.07(m, 1H), 2.66 – 2.58(m, 3H), 2.47 – 2.40(m,

2H), 2.22(d, *J*=12.7 Hz, 1H), 0.94(t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

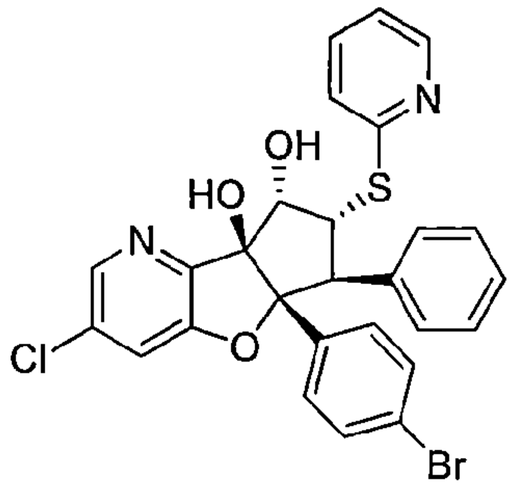
外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 159bF)：產率：9.4 mg, 26%；MS(ESI) *m/z* 520.3 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 – 7.49(m, 2H), 7.37 – 7.32(m, 2H), 7.10 – 7.04(m, 2H), 7.02 – 6.97(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.45(d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.81(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.18 – 3.10(m, 1H), 2.69 – 2.56(m, 3H), 2.47 – 2.40(m, 2H), 2.27 – 2.19(m, 1H), 0.94(t, *J*=7.1 Hz, 6H)。

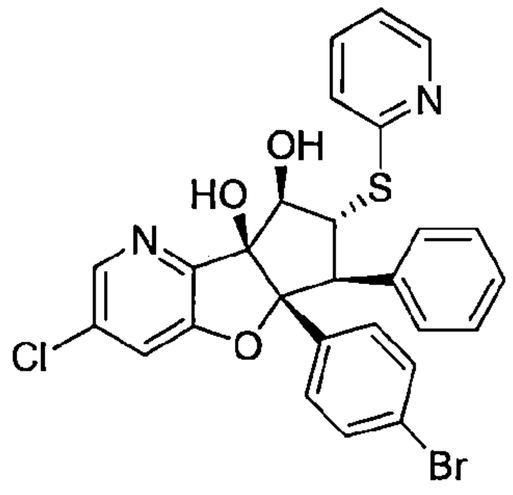
外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159cF)：產率：5.9 mg, 17%；MS(ESI) *m/z* 511.3 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55(s, 1H), 7.54 – 7.49(m, 2H), 7.38 – 7.33(m, 2H), 7.11 – 7.05(m, 2H), 7.03 – 6.97(m, 3H), 5.84(s, 1H), 4.50(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.83(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.21 – 3.12(m, 1H), 2.67 – 2.59(m, 3H), 2.48 – 2.40(m, 2H), 2.24(d, *J*=12.7 Hz, 1H), 0.95(t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

實例 160

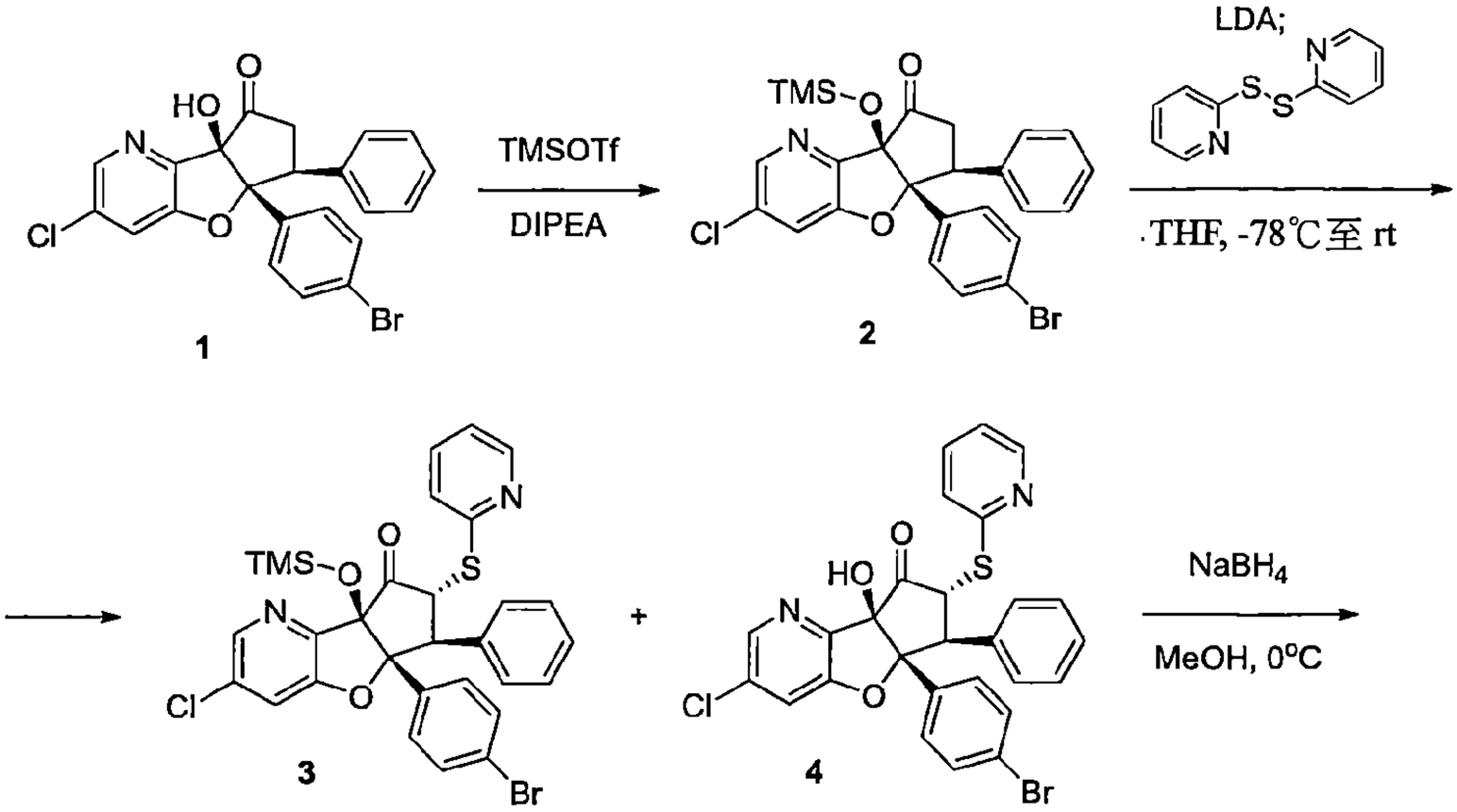
***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160aF)**

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160bF)**





110 年 1 月 8 日修正



合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(2)

【0716】 於火燄乾燥的燒瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**1**, 300 mg, 0.657 mmol)溶於二氯甲烷(4.4 mL)並冷卻至 0°C。加入二異丙基乙基胺(0.24 mL, 1.4 mmol)和三甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.15 mL, 0.83 mmol)並將混合物於 0°C 攪拌。20 min 後，觀察到完全轉化。加入水，進行分層，並萃取水層(3 x 二氯甲烷)。然後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-20%乙酸乙酯/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**2**)為白色固體。產率：292 mg, 84%；MS(ESI) *m/z* 527.9 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(3)和外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(4)

【0717】 於火燄乾燥的燒瓶中，將 *N,N*-二異丙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)溶於 THF(2.5 mL)並冷卻至 0°C。加入正丁基鋰溶液(2.5 M 之己烷溶液, 0.15 mL, 0.38 mmol)並將混合物攪拌 10 min，然後冷卻至-78°C。然後加入*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**2**, 188 mg, 0.355 mmol)之 1.5 mL THF 溶液，並將混合物於-78°C 攪拌 1.5h。加入 2-(2-吡啶基二硫氫基)吡啶(102 mg, 0.462 mmol)之 1 mL THF 溶液，並將混合物緩慢地升溫至 rt 至隔夜。然後將反應以 NH_4Cl(aq)進行驟冷。將混合物以二氯甲烷萃取三次，並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-40%乙酸乙酯/己烷)得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**3**)。產率：(87 mg, 0.14 mmol, 39%)；MS(ESI) *m/z* 637.0 $[M+1]^+$, 及*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**4**)。產率：46 mg(0.081 mmol), 23%；MS(ESI) *m/z* 565.0 $[M+1]^+$.

經由(3)之去矽化合成外消旋-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(4)

【0718】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-8a-((三甲基矽基)氧基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**3**, 79.3 mg, 0.124 mmol)溶於 THF(2.5 mL)，冷卻至 0 °C 並以四丁基氟化銨(1.0 M 之 THF 溶液, 0.14 mL, 0.14 mmol)處理。將混合物於 rt 攪拌。15 min 後，以 TLC 觀察到完全及徹底轉化。將反應以(NH_4Cl(aq))進行驟冷並將混合物以二氯甲烷(3 x)萃取。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物與來自以 5.3 mg(0.0083 mmol)起始物所類似進行反

應之粗產物組合，進行純化目的。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**4**)為白色固體。產率：74.2 mg(0.131 mmol, 99%)；MS(ESI) *m/z* 565 $[M+1]^+$.

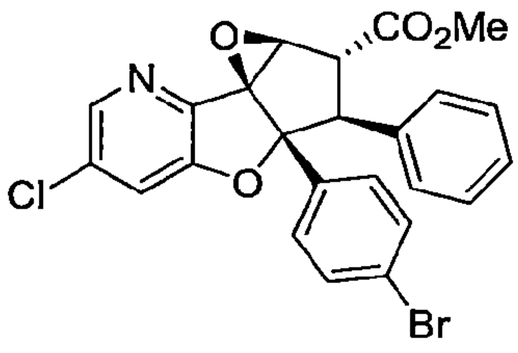
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號160aF)和外消旋-(5aR,6S,7R, 8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號160bF)

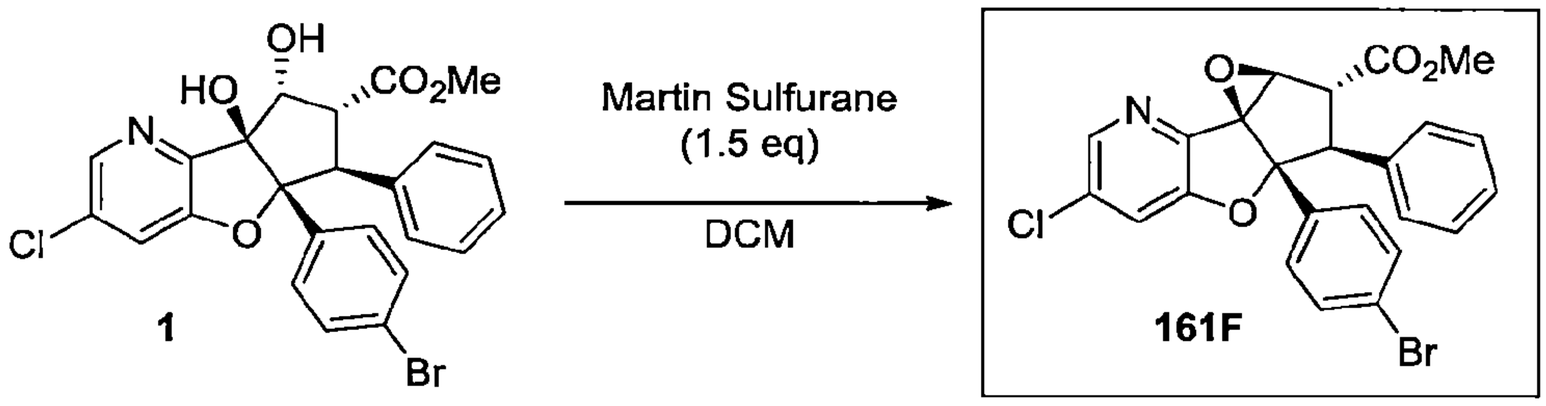
【0719】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(4, 33 mg, 0.058 mmol)溶於甲醇(1 mL)並冷卻至 0°C。加入 $NaBH_4$(22 mg, 0.58 mmol)並將混合物於 0°C 攪拌。10 min 後，觀察到完全轉化；LCMS 顯示確切徹底轉化成非對映異構物醇 5：6 之混合物(比率 5：6 約 1：9)。將混合物直接進行管柱層析(SiO_2, 0-40%乙酸乙酯/己烷)，得到 12.3 mg 略微不純的同-二醇(化合物編號 160bF)和 3 mg 略微不純的逆-二醇(化合物編號 160aF)。將同-二醇(化合物編號 160bF)以逆相 HPL (C18, MeCN/水+0.1%TFA)及最後製備式 TLC 純化，得到純的*外消旋*-(5aR,6S,7R, 8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160bF)為白色固體。產率：4.1 mg；MS(ESI) *m/z* 567.0 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.35(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.13-8.10(m, 1H), 7.83(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56(ddd, *J*=7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.40(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.07(ddd, *J*=7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.04-6.97(m, 4H), 6.82-6.77(m, 2H), 6.65(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 4.90(dd, *J*=6.8, 5.1 Hz, 1H), 4.46(dd, *J*=14.2, 6.8 Hz, 1H), 3.73(d, *J*=14.2 Hz, 1H)。將逆-二醇(化合物編號 160aF)以製備式 TLC 純化(SiO_2, 二氯甲烷/MeOH=19/1)，得到純的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 160aF)為白色固體。產率：1.2 mg；MS(ESI) *m/z* 567.1

$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.61(bd, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.19(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.63(ddd, *J*=7.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 3H), 7.18(bdd, *J*=7.9 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.14(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.03-6.94(m, 5H), 6.26(s, 1H), 5.93(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 5.50(dd, *J*=14.7, 4.0 Hz, 1H), 4.47(dd, *J*=5.9, 4.0 Hz, 1H), 4.29(d, *J*=14.7 Hz, 1H)。

實例 161

***外消旋*-甲基(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'' : 1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸酯(化合物編號 161F)**





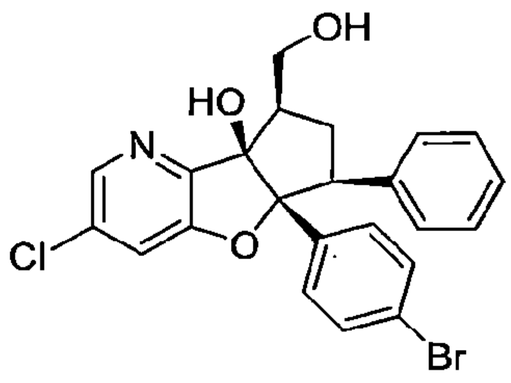
合成外消旋-甲基(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'' : 1',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸酯(化合物編號 161F)

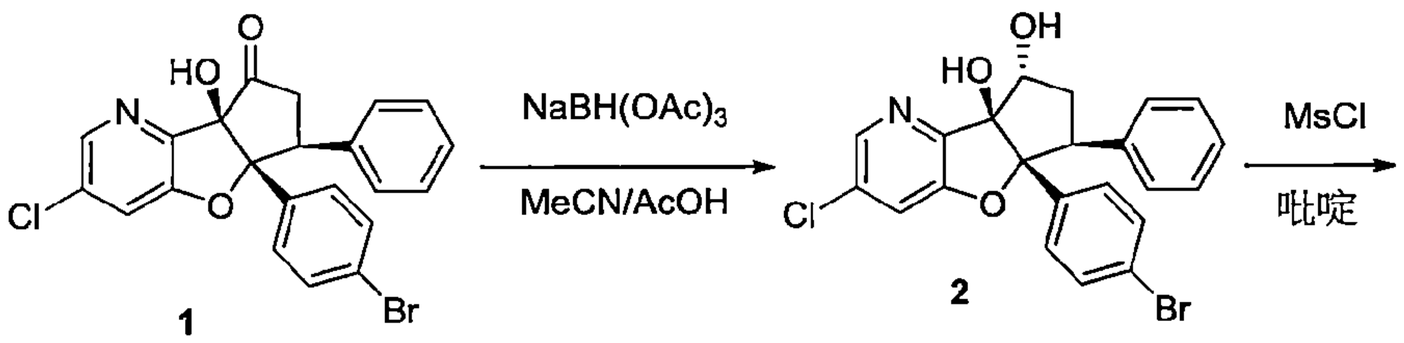
【0720】 將*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 42 mg, 0.081 mmol)氬氣下溶於二氯甲烷(0.6 mL)。加入 Martin sulfurane(82 mg, 0.12 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。混合物轉為深紅色。6 h 後，將反應以 NH_4Cl(aq)進行驟冷。將混合物以二氯甲烷(3 x)萃取並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以重複的管柱層析純化(SiO_2, 0-30%乙酸乙酯/己烷，然後 0-20%乙酸乙酯/己烷)，得到*外消旋*-甲基(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-3-苯基-1a,2,3,3a-四氫-氧環丙烯并[2'',3'':1',5']環戊[1',2':4,5]呋

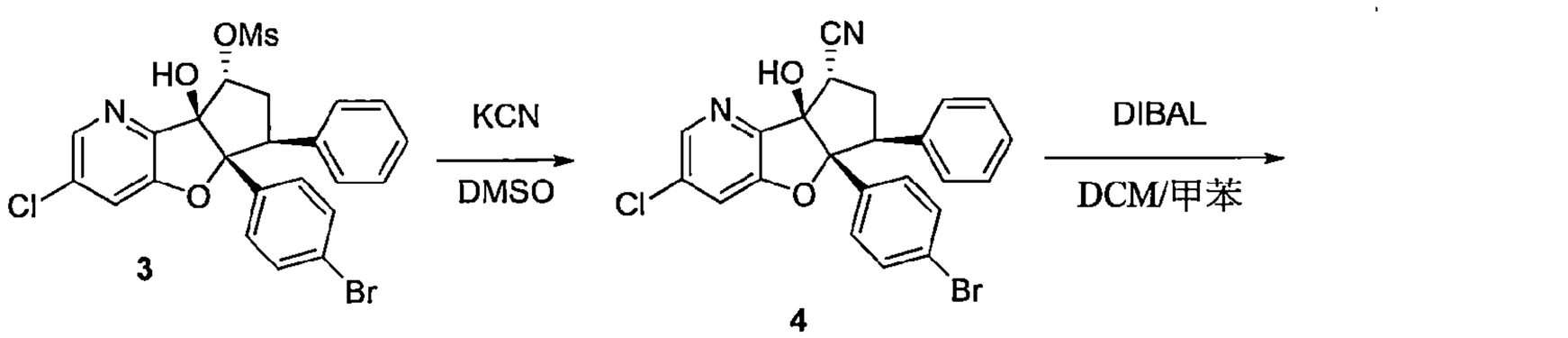
喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸酯(化合物編號 161F)為淡橙色固體。產率：29.6 mg(0.0594 mmol), 73%；MS(ESI) *m/z* 498.0 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.17(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.29(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.23-7.19(m, 2H), 7.15-7.10(m, 5H), 7.05-7.00(m, 2H), 4.91(d, *J*=11.8 Hz, 1H), 4.37(d, *J*=0.6 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.72(dd, *J*=11.8, 0.6 Hz, 1H)。

實例 162

***外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 162F)**







合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(2)

【0721】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7-二氫環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-8-酮(**1**, 209 mg, 0.458 mmol)溶於乙酸(2 mL)和 MeCN(2 mL)，並加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.97g, 4.6 mmol)。攪拌 20 min 後，小心地加入水。將混合物以二氯甲烷萃取三次並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-30%乙酸乙酯/己烷)，得到*外消旋-*(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**2**)。產率：196 mg(0.427 mmol), 93%；MS(ESI) *m/z* 458.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(3)

【0722】 於*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**2**, 196 mg, 0.427 mmol)之吡啶(4.5 mL)溶液中加入甲磺醯氯(0.04 mL, 0.5 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。攪拌至隔夜後，將反應以 NH_4Cl(aq)進行驟冷並以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(**3**)為白色固體。產率：185 mg(0.345 mmol), 81%；MS(ESI) *m/z* 535.9 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(4)

【0723】 於*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基甲磺酸酯(**3**, 185 mg, 0.345 mmol)之 DMSO(3.5 mL)溶液中加入氰化鉀(45 mg, 0.69 mmol)並將混合物於 rt 氬氣下攪拌。1.5 h 後，將混合物以乙酸乙酯稀釋並以水和鹽水清洗，然後乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-45%乙酸乙酯/己烷)，得到*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(**4**)為灰白色固體。產率：149 mg(0.319 mmol), 92%；MS(ESI) *m/z* 467.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(5)

【0724】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(**4**, 20 mg, 0.043 mmol)溶於二氯甲烷(0.4 mL)並冷卻至-78 °C。加入 DIBAL(1 M 之甲苯溶液)(0.1 mL, 0.1 mmol)並將混合物於-78°C 攪拌。2.5h 後，另再加入 0.05 mL DIBAL 溶液(1 M 之甲苯溶液, 0.05 mmol)。又 30 min 後，於 1h 內讓混合物升溫至-20°C。然後加入 MeOH(0.1 mL) 接著約 2 mL 飽和 Rochelle-鹽水溶液。將混合物於 rt 攪拌 1h，然後萃取(3x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將含有 C1-醛(**5**)之非對映異構物混合物之粗產物直接用於下個步驟。

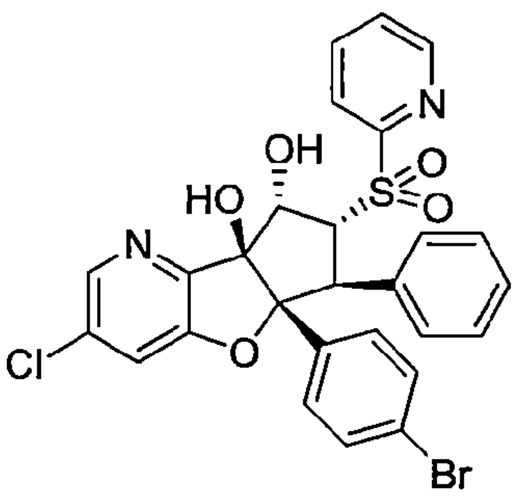
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 162F)

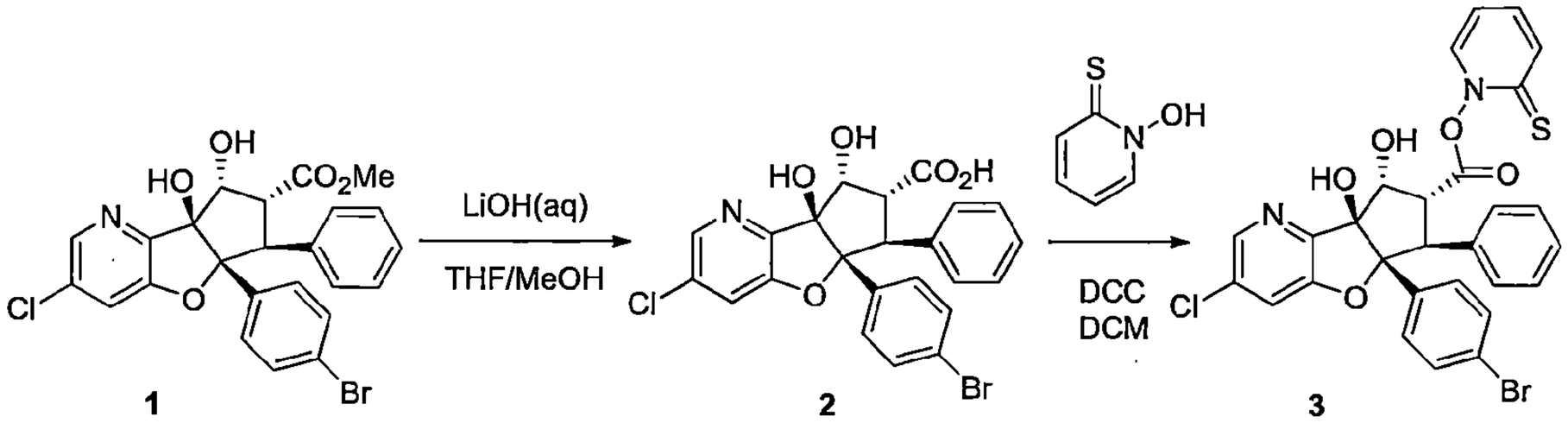
【0725】 將來自前一步驟之粗*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(**5**)於氫氣下溶於甲醇(1 mL)並冷卻至 0°C。加入硼氫化鈉(16 mg, 0.42 mmol)並將混合物於 0°C 攪拌 20 min，然後於 rt 攪拌。45 min 總反應時間後，將反應以冷水進行驟，並將生成的混合物以乙酸乙酯萃取三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以製備式 TL 純化(SiO_2, EtOAC/己烷=1/1)於 2 個步驟中得到一級醇*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 162F)為白色固體。產率：1.3 mg(0.0028 mmol), 6%；MS(ESI) *m/z* 472.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.25(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.75(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.31(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.14(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.13-7.07(m, 3H), 7.00-6.97(m, 2H), 5.57(s, 1H), 4.55(bt, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.85-3.76(m, 1H), 3.55(dd, *J*=14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.73-2.63(m, 1H), 2.35(ddd, *J*=13, 13, 13 Hz, 1H), 2.24(ddd, *J*=13, 6.5, 6.5 Hz, 1H)。

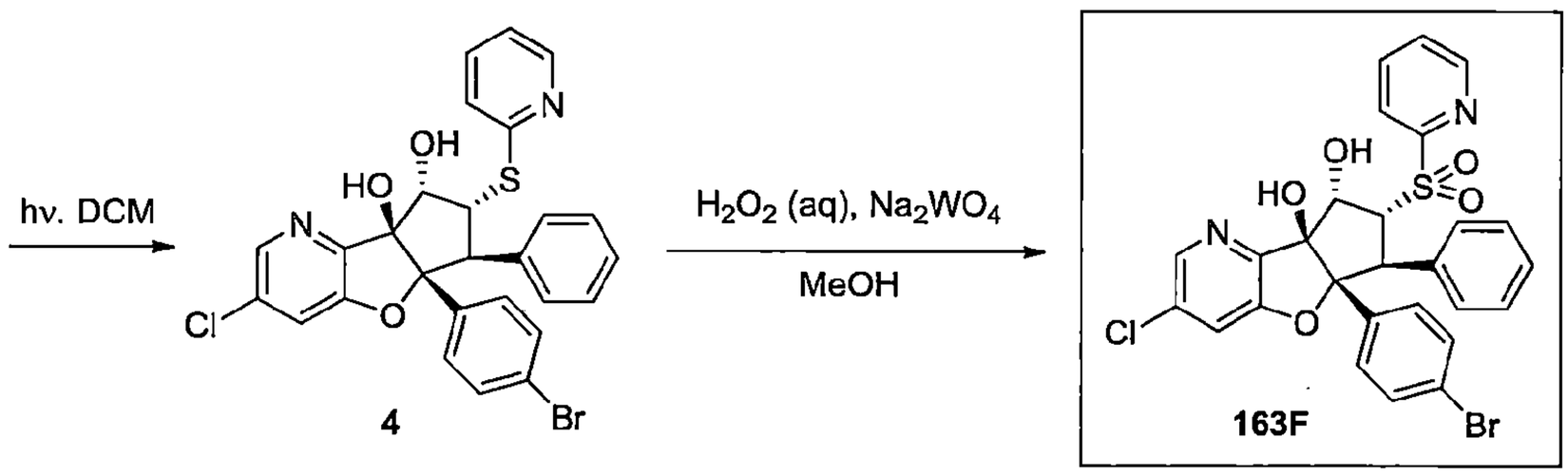
實例 163

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯**

基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號163F)







合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(2)

【0726】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 400 mg, 0.774 mmol)之甲醇(3 mL)和 THF(3 mL)溶液中於 rt 加入 LiOH(aq)(2 M, 6 mL, 12 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌。1h 後，將混合物冷卻至 rt，另再攪拌 1.5h，以 2M 鹽酸(aq)(6.5 mL)酸化並以 EtOAc 和水稀釋。萃取水層三次(EtOAc)並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到粗產物酸*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基

-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**2**)。產率：416 mg；MS(ESI) *m/z* 502.0 $[M+1]^+$。將粗產物用於下個步驟無進一步純化。

合成外消旋-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0727】 於避光小瓶中*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**2**, 416 mg 前一步驟所得到的粗產物)和 1-羥基吡啶-2-硫酮(112 mg, 0.881 mmol)之二氯甲烷(7.5 mL)溶液中加入 DCC(176 mg, 0.851 mmol)並將混合物於 r.t 攪拌至隔夜。17.5 h 後，將混合物濃縮並將殘餘物置於 MeCN 中處理及經由矽藻土過濾。將濾液濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷；管柱以鋁箔包覆)產生 464 mg(0.758 mmol, 98%於 2 個步驟)的*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**3**)為黃色/綠色固體；MS(ESI) *m/z* 611 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(4)

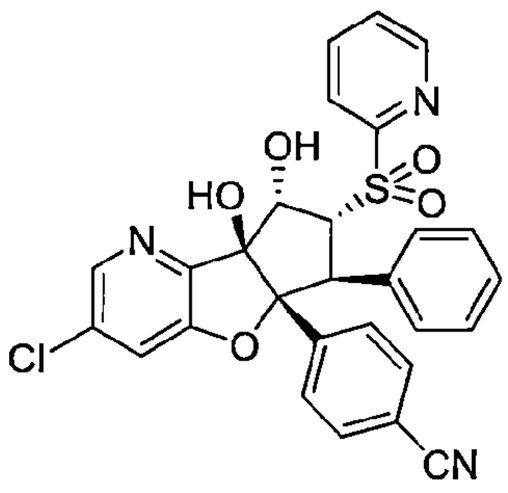
【0728】 將*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**3**, 56 mg, 0.092 mmol)於氬氣下於 5 mL MW 瓶中溶於二氯甲烷(2.5 mL)。將小瓶密封並攪拌混合物及照光。(HDX XG-1026 燈, 250 W 鹵素燈泡, 1h)。20 min 後，以 LCMS 觀察到完全轉化。將混合物濃縮並將粗產物以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)產生 42.3 mg(0.0745 mmol, 81%)的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**4**)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 566.9 $[M+1]^+$.

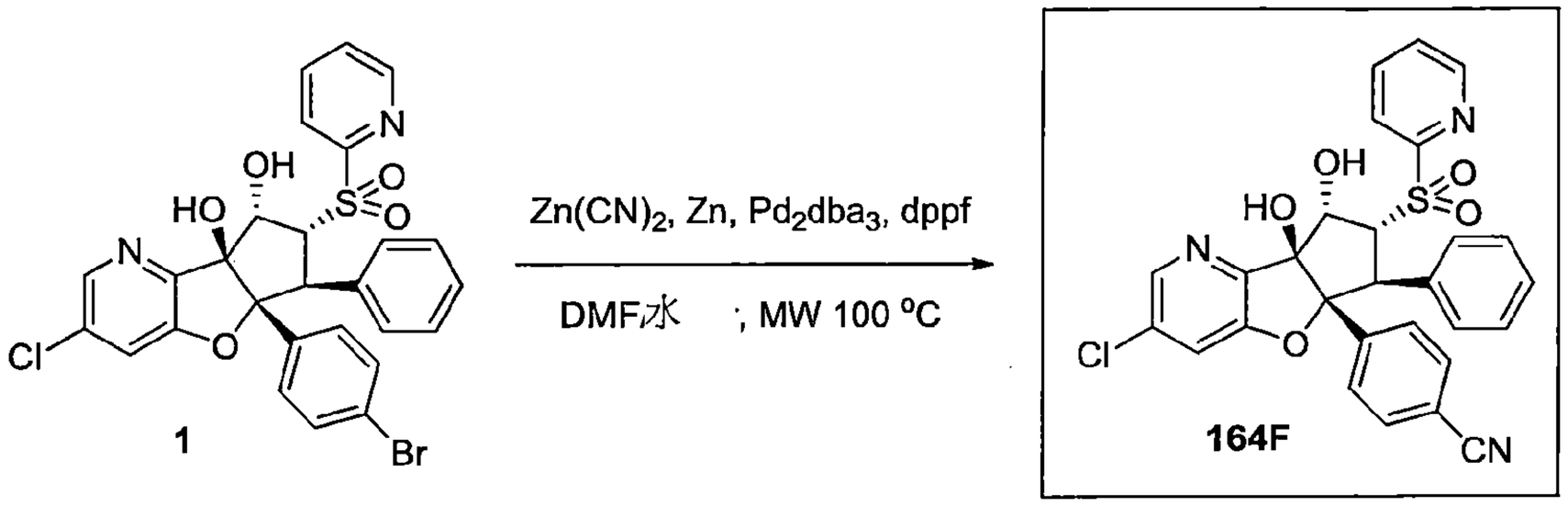
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號163F)

【0729】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**4**, 42.3 mg, 0.0745 mmol)溶於甲醇(2 mL)並冷卻至 0 °C。加入過氧化氫(30%之水溶液, 0.07 mL, 0.7 mmol)，接著鎢酸鈉二水合物(12.3 mg, 0.0373 mmol)，及將混合物於 rt 攪拌。25 h 後，加入水並以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/二氯甲烷)產生帶有亞碸中間物(不可分離的)汙染物之產物。將此物質再經歷相同的反應條件。9 h 後，加入 1 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺以改善溶解度。又再 1.5 h 後，另再加入 0.07 mL 過氧化氫(30%水溶液, 0.7 mmol)並將混合物攪拌至隔夜。然後另再加入 0.07 mL 過氧化氫(30%水溶液, 0.7 mmol)。2 天後，以 LCMS 判斷整個反應完成。將混合物以水稀釋並以二氯甲烷萃取(3 x)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-40%乙酸乙酯/二氯甲烷)產生 18.4 mg(41%)的外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號163F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 598.9 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.80(ddd, *J*=4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.19(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79(ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.7, 1H), 7.67(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.64(ddd, *J*=7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40(ddd, *J*=7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.13(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89-6.83(m, 1H), 6.77(t, J=7.3 Hz, 2H), 6.65(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 6.11(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.26(dd, *J*=13.7, 4.3 Hz, 1H), 4.80(dd, *J*=6.2, 4.3 Hz, 1H), 4.69(d, *J*=13.7 Hz)。

實例 164

***外消旋*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 164F)**





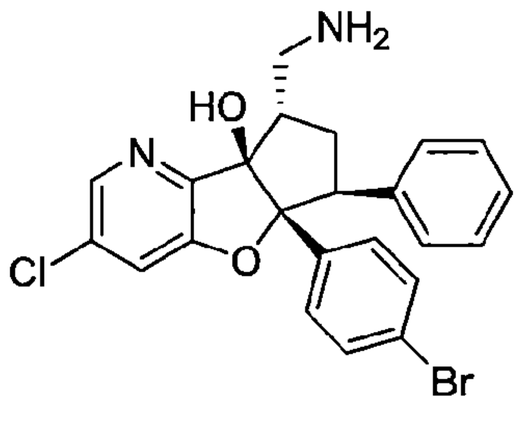
合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 164F)

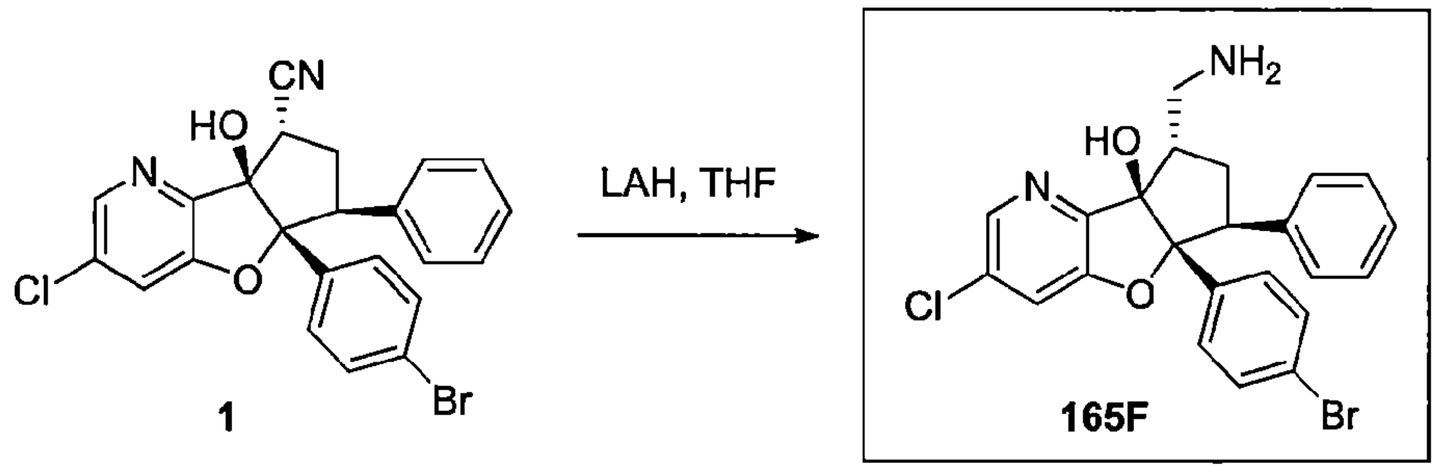
【0730】於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 50 mg, 0.083 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)和水(0.08 mL)。加入氰化鋅(33 mg, 0.28 mmol)和鋅(3 mg, 0.05 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(14 mg, 0.025 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(11 mg, 0.012 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 1h 15 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層二次。然後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/二氯甲烷)產生 16.3 mg 含有微量 SM 的*外消旋*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 164)。將此物質以 HPLC 純化(C18, MeCN/水 +0.1%TFA)，得到 10 mg(0.018 mmol, 22%)純的*外消旋*

-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基磺醯基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 164F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 546.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.80(ddd, *J*=4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.20(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.81(ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.65(ddd, *J*=7.8, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.43(ddd, *J*=7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.89-6.84(m, 1H), 6.78(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.71-6.67(m, 2H), 6.59(b, 1H), 6.14(b, 1H), 5.33(dd, *J*=13.8, 4.3, 1H), 4.80(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.75(d, *J*=13.8 Hz, 1H)。

實例 165

***外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 165)**





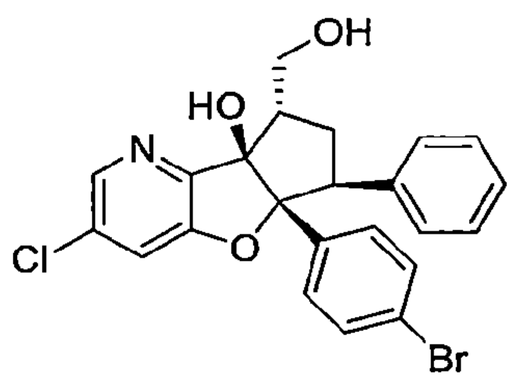
合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 165F)

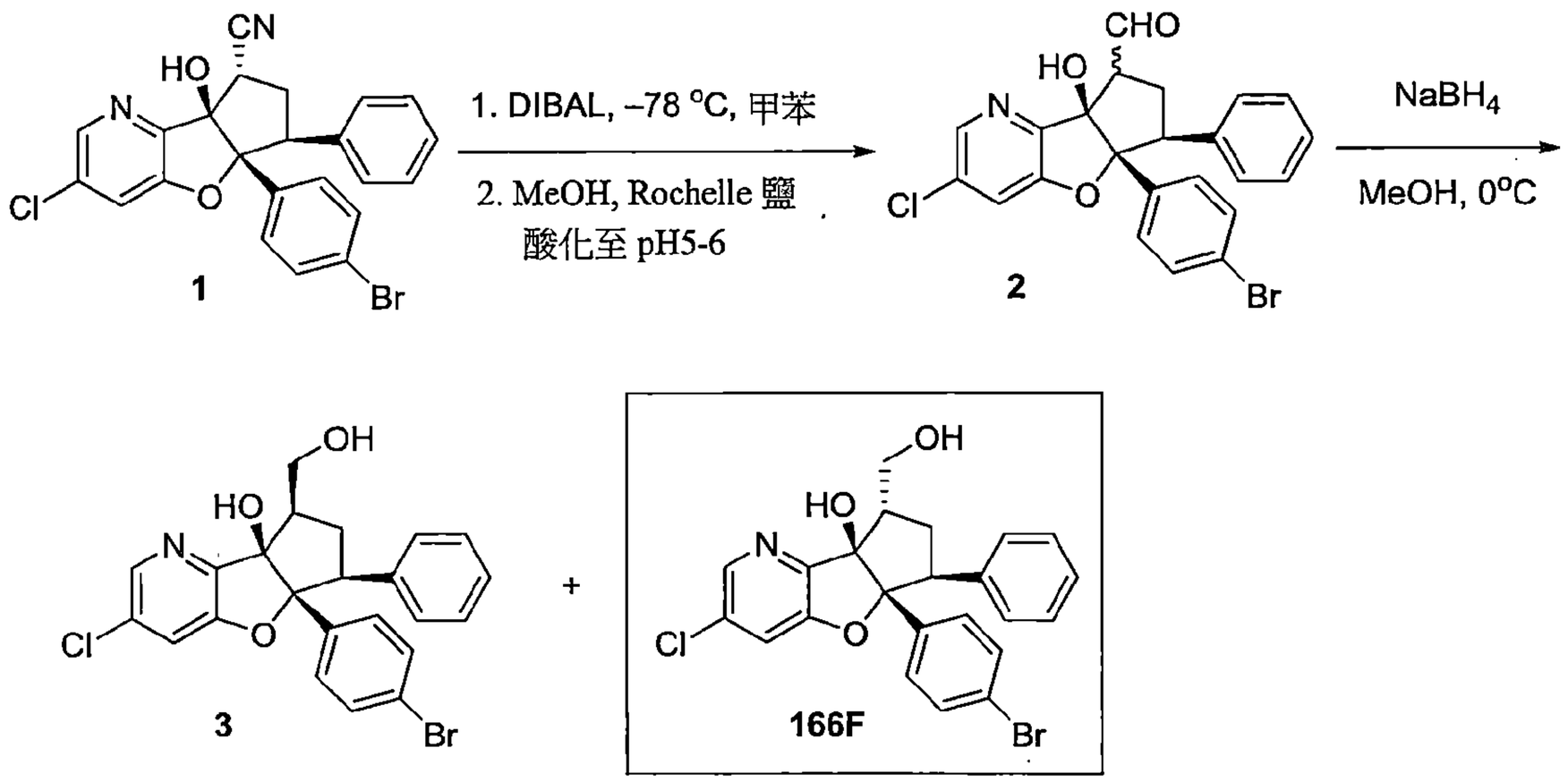
【0731】 *於外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(1, 20 mg, 0.043 mmol)之 THF(0.5 mL)溶液中於 0°C 加入 LAH(3.4 mg, 0.090 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。1h 後，於 0°C 加入 0.02 mL 水，接著 0.02 mL 12.5%NaOH(aq)和約 60 mg 的 Na_2SO_4。將混合物於 rt 攪拌 10 min，然後經由矽藻土過濾(以

二氯甲烷沖洗)及濃縮。將粗產物(約 19 mg, 黃色泡沫)以重複 HPLC 純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)產生 5.3 mg(0.0091 mmol, 21%) *外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 165F)之 TFA 鹽，為白色固體；MS(ESI) *m/z* 470.9 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.01(b, 3H), 7.88(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.16-7.08(m, 5H), 6.96-6.92(m, 2H), 6.01(s, 1H), 3.74(dd, *J*=9.9, 8.5 Hz, 1H), 3.56-3.47(m, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.08-2.97(m, 1H), 2.60(ddd, *J*=14.0, 9.9, 9.9 Hz, 1H)、1.86(ddd, *J*=14.0, 8.5, 6.2, 1H)。

實例 166

***外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 166F)**





合成外消旋-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(2)

【0732】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(**1**, 84 mg, 0.18 mmol)溶於二氯甲烷(1.8 mL)並冷卻至-78 °C。加入DIBAL(1.0 M之甲苯溶液, 0.39 mL, 0.39 mmol)並將混合物於-78 °C攪拌30 min，然後於30 min內升溫至0 °C並另再攪拌30 min。然後逐滴加入2M鹽酸水溶液(0.7 mL)並以飽和的Rochelle鹽水溶液和二氯甲烷稀釋混合物及劇烈攪拌30 min。然後以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物(表異構物之混合物)*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(**2**)直接用於下個步驟無進一步純化。

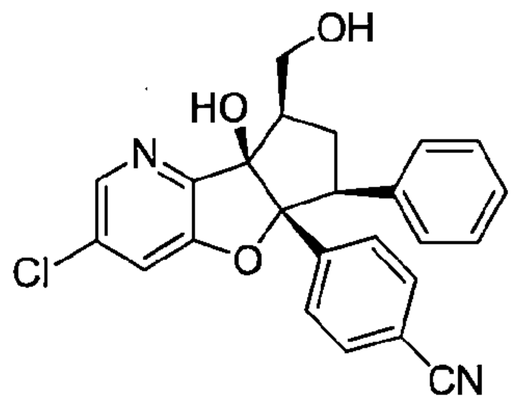
合成外消旋-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號166F)

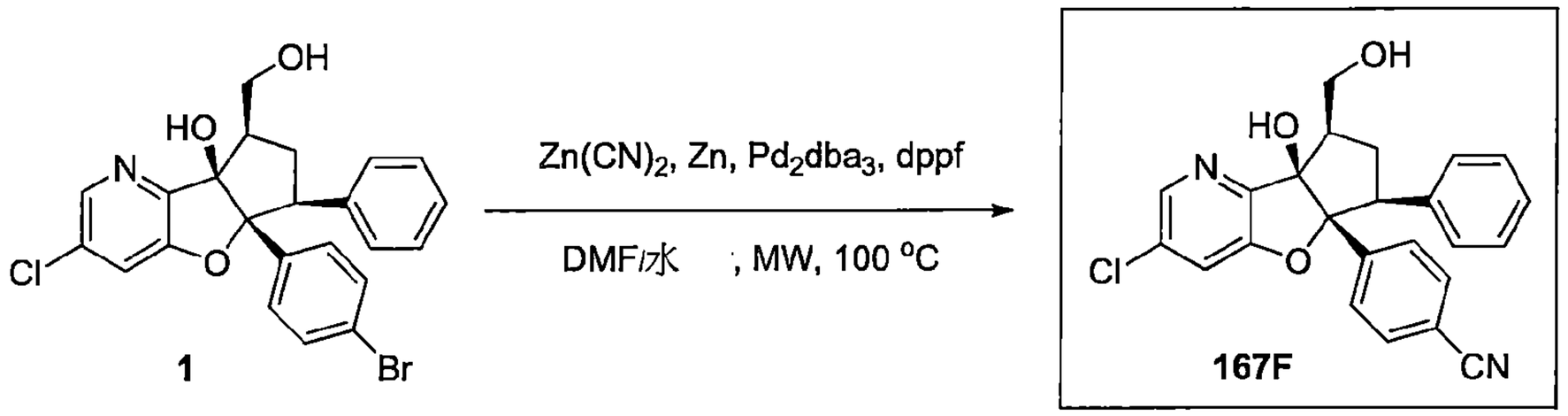
【0733】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲醛(**2**)(粗產物來自前一步驟)於氬氣下溶於甲醇(1.8 mL)並冷卻至0°C。加入硼氫化鈉(34 mg, 0.90 mmol)並將混合物於0°C攪拌20 min，然後於rt攪拌5 min。以TLC觀察到完全轉化(己烷/EtOAc=1/1)。將反應於0°C進行驟冷(水)並萃取混合物(3x二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-10%乙酸乙酯/二氯甲烷)產生14.6 mg(約0.03 mmol, 約17%)略微不純的產物，將其以HPLC(C18, MeCN/水+0.1%TFA)和最後以製備式TLC(SiO_2, EtOAc/己烷=1/1)純化，得到3.7 mg(0.0078 mmol)純的*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 166F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 472.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.26(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.76(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.14(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.12-7.07(m, 3H), 6.97-6.92(m, 2H), 5.98(s, 1H), 4.79(dd, *J*=6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05(ddd, *J*=10.8, 5.9, 4.4 Hz, 1H), 3.61(dd, *J*=12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.48-3.40(m, 1H), 2.95-2.84(m, 1H), 2.60-2.47(m, 1H)、1.89(ddd, *J*=13.5, 7.6, 3.6 Hz, 1H)。

實例167

110年1月8日修正

外消旋-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 167F)





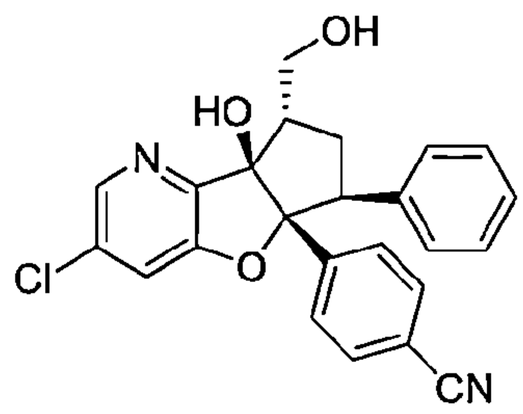
合成外消旋-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 167F)

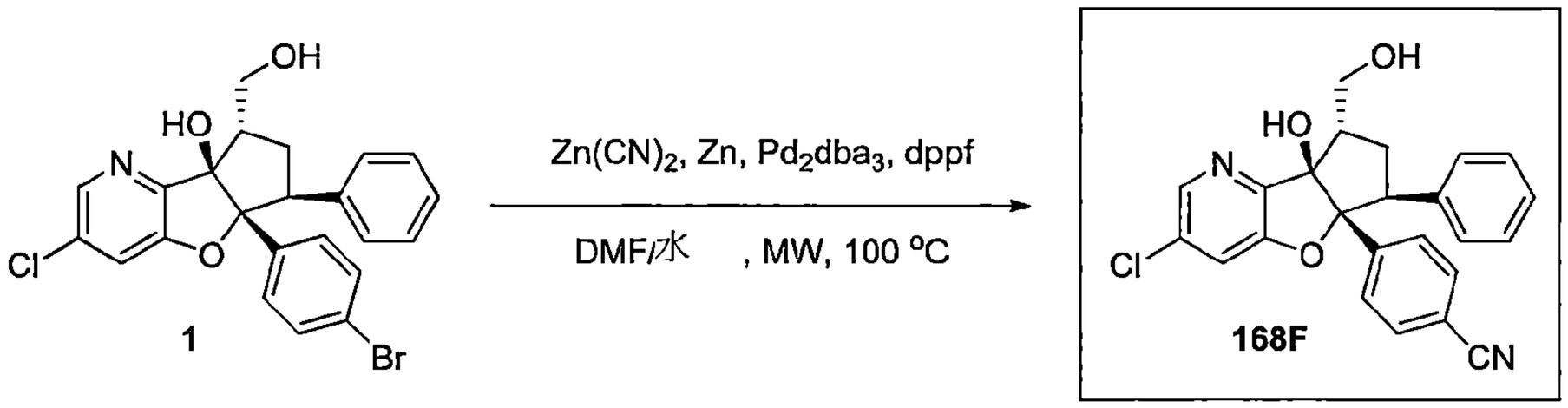
【0734】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 12.7 mg, 0.0269 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)和水(0.05 mL)。加入氰化鋅(11 mg, 0.094 mmol)和鋅(1 mg, 0.02 mmol)，並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(4.6 mg, 0.0083 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(3.5 mg, 0.0039 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃培養 1 h 10 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層二次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)產生 3.8 mg(0.0091 mmol, 34%)的*外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 167F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 419.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.27(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.78(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.59(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.12-7.03(m, 3H), 7.00-6.96(m, 2H), 5.66(s, 1H), 4.59(dd, *J*=6.1, 4.8 Hz, 1H),

4.06(ddd, *J*=11.0, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84(ddd, *J*=11.0, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 3.63(dd, *J*=14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.74-2.65(m, 1H), 2.40(b ddd, *J*=13, 13, 13 Hz, 1H), 2.26(b ddd, *J*=13, 6.5, 6.5 Hz, 1H)。

實例 168

***外消旋*-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 168F)**





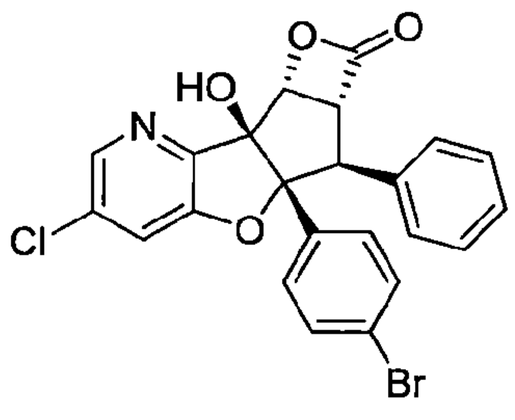
合成外消旋-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 168F)

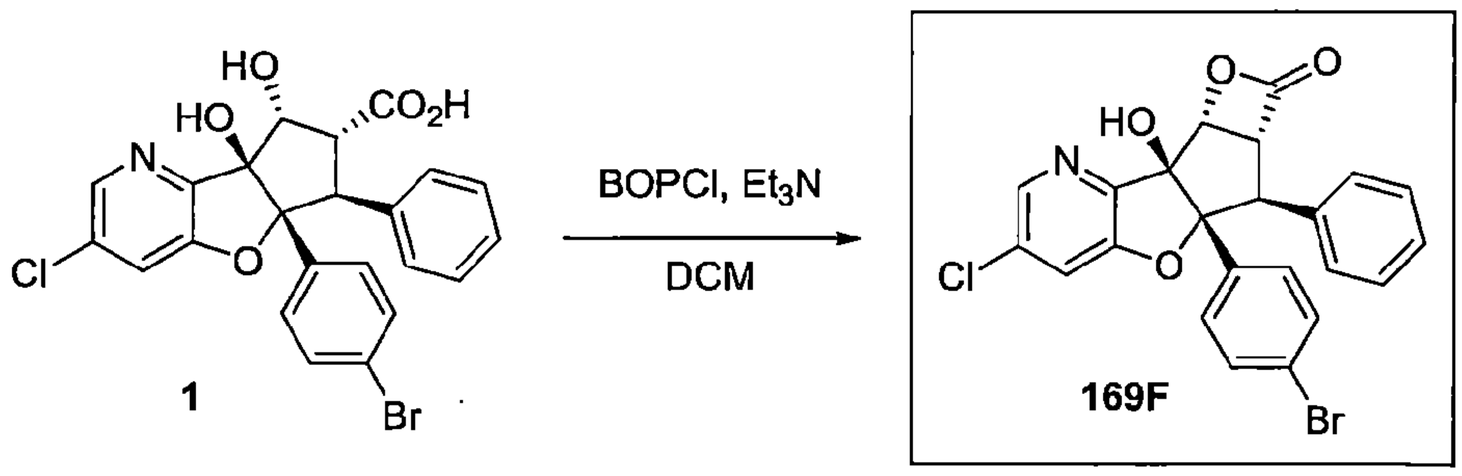
【0735】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(羥基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 12.4 mg, 0.0262 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)和水(0.05 mL)。加入氰化鋅(10.5 mg, 0.0894 mmol)和鋅(1 mg, 0.02 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(4.5mg, 0.0081 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(3.5mg, 0.0038 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 45 min。然後將混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。以二氯甲烷萃取水層二次。然後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)和製備式 TLC(SiO_2, EtOAC/己烷=2/1)純化，產生 3.8 mg(0.0091 mmol, 35%)的*外消旋*-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-氯-8a-羥

基-8-(羥基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 168F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 419.1 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.28(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 6.96-6.92(m, 2H), 5.77(s, 1H), 4.79(dd, *J*=6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.69(dd, *J*=12.1, 7.7 Hz, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 2.98-2.89(m, 1H), 2.65-2.54(m, 1H)、1.93(ddd, *J*=13.4, 7.7, 3.6 Hz, 1H)。

實例 169

***外消旋*-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-8b-羥基-3-苯基-3,3a,8b,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2(2aH)-酮(化合物編號 169F)**





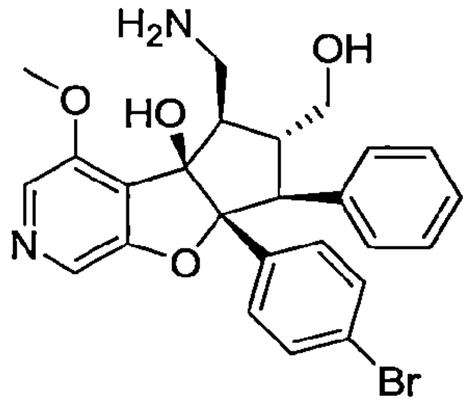
合成外消旋-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-8b-羥基-3-苯基-3,3a,8b,8c-四氫氧雜環丁烷并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2(2aH)-酮(化合物編號 169F)

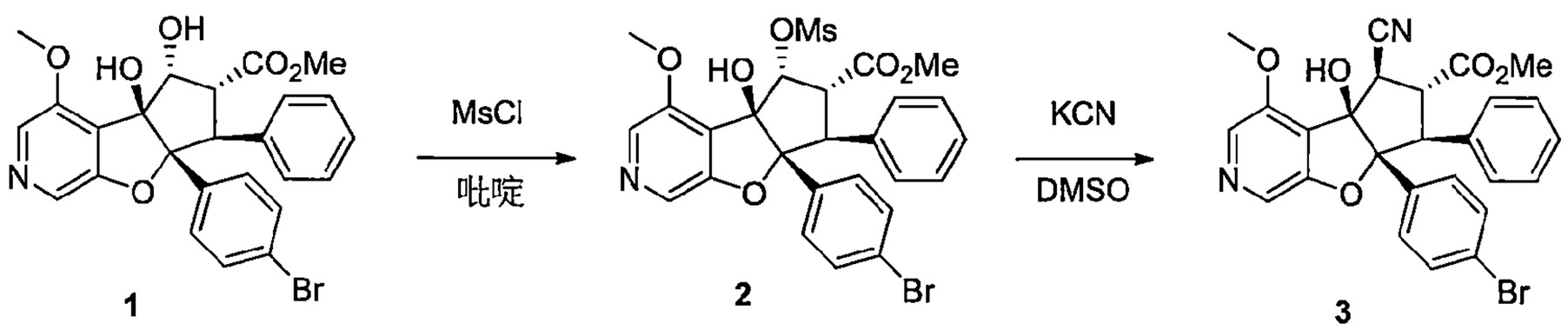
【0736】 將起始物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(1, 106 mg, 0.211 mmol)於氬氣下溶於二氯甲烷(3.8 mL)並冷卻至 0°C。加入三乙胺(0.09 mL, 0.6 mmol)和 3-[氯-(2-側氧噁唑啶-3-基)磷醯基]噁唑啶-2-酮

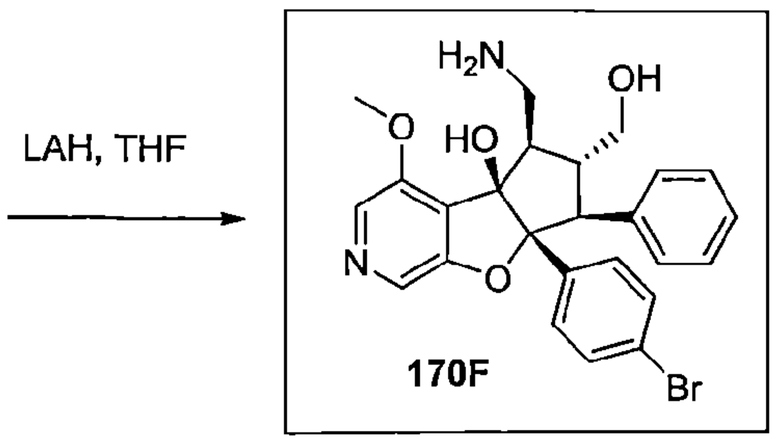
(70 mg, 0.27 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。1h 15 min 後，加入水和鹽水並以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-30%乙酸乙酯/己烷)產生 53.9 mg(0.111 mmol, 53%)的*外消旋*-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-溴苯基)-6-氯-8b-羥基-3-苯基-3,3a,8b,8c-四氫氧雜環丁烷并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-2(2aH)-酮(化合物編號 169F)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 484.2 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.24(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.21-7.16(m, 3H), 7.10-7.05(m, 4H), 5.46(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.89(dd, *J*=5.0, 2.9 Hz, 1H), 4.26(d, *J*=2.9 Hz, 1H)。

實例 170

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 170F)**







合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-((甲

基磺醯基)氧基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(2)

【0737】 於*外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 800 mg, 1.56 mmol)之吡啶(15 mL)溶液中加入甲磺醯氯(0.14 mL, 1.8 mmol)並將混合物於rt攪拌。24h後，另再加入0.03 mL(0.4 mmol)甲磺醯氯，並將混合物另再攪拌1h。然後將反應以NH_4Cl(aq)進行驟冷並以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物*外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-((甲基磺醯基)氧基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**2**)；MS(ESI) *m/z* 589.9 $[M+1]^+$；於真空下乾燥至隔夜及然後直接用於下個步驟。

合成外消旋-甲基(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(3)

【0738】 於*外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-((甲基磺醯基)氧基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**2**，粗產物來自前一步驟)之DMSO(15 mL)溶液中基入氰化鉀(226 mg, 3.47 mmol)並將混合物於rt氬氣下攪拌。6 h後，將混合物以 EtOAc 稀釋並以鹽水清洗二次，然後乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化，產生 755 mg(1.45 mmol, 93%於 2 個步驟)的*外消旋*-甲基(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**3**)；MS(ESI) *m/z* 521.3 $[M+1]^+$.

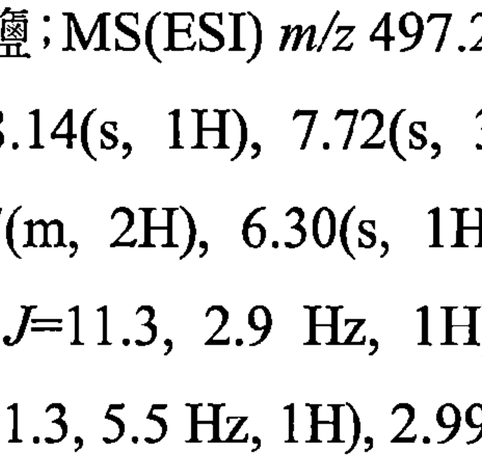
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號170F)

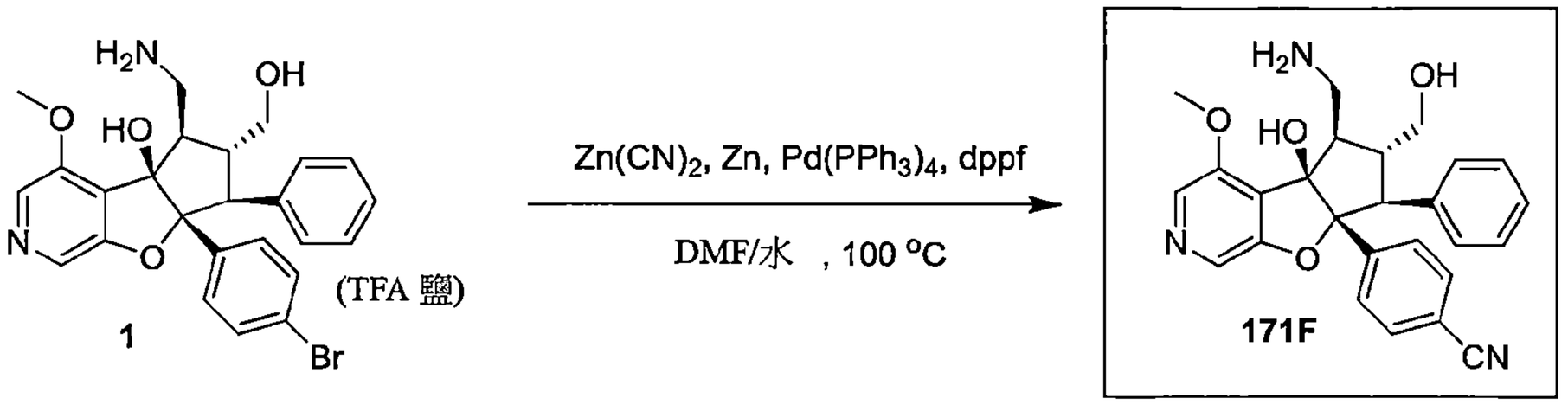
【0739】 於*外消旋*-甲基(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**3**, 40 mg, 0.077 mmol)之 THF(0.8 mL)溶液中於 0°C 加入 LAH(11.7

mg, 0.306 mmol)並將混合物於rt攪拌。1h後，於0°C加入0.05 mL水，接著0.05 mL 12.5%NaOH(aq)和約150 mg的Na_2SO_4。將混合物於rt攪拌10 min，然後經由矽藻土過濾(以二氯甲烷沖洗)及濃縮。將粗產物(約34 mg, 白色固體)以HPLC純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)，產生32.5 mg(0.0532 mmol, 69%)的*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號170F)為TFA鹽；MS(ESI) *m/z* 497.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.21(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(s, 3H), 7.36(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15-7.06(m, 5H), 6.83-6.77(m, 2H), 6.30(s, 1H), 4.90(b, 1H), 4.01(s, 3H), 3.54-3.41(m, 1H), 3.46(dd, *J*=11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.35-3.28(m, 1H), 3.29(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.17(dd, *J*=11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.99(ddd, *J*=9.9, 9.9, 4.0 Hz, 1H), 2.64-2.54(m, 1H)。

實例171

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號171F)**





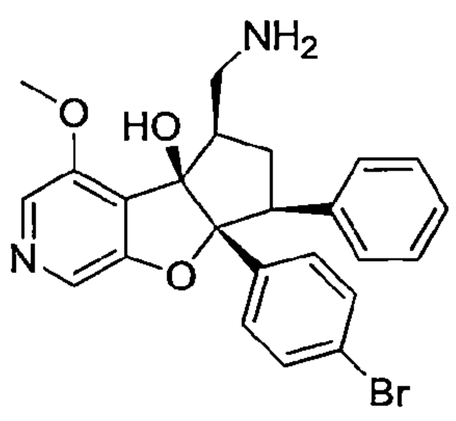
合成外消旋 4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化

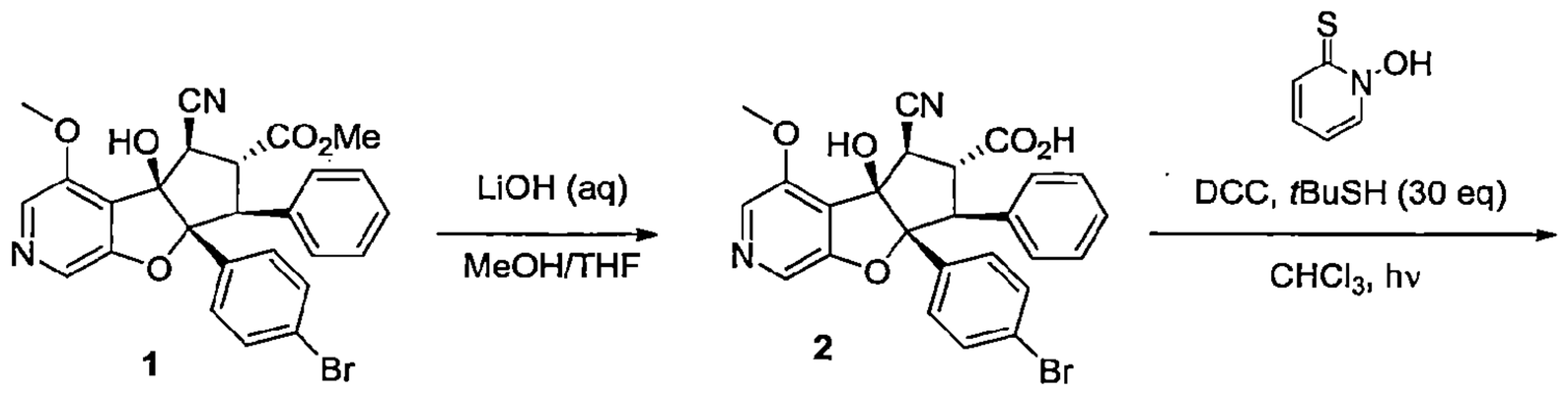
合物編號 171F)

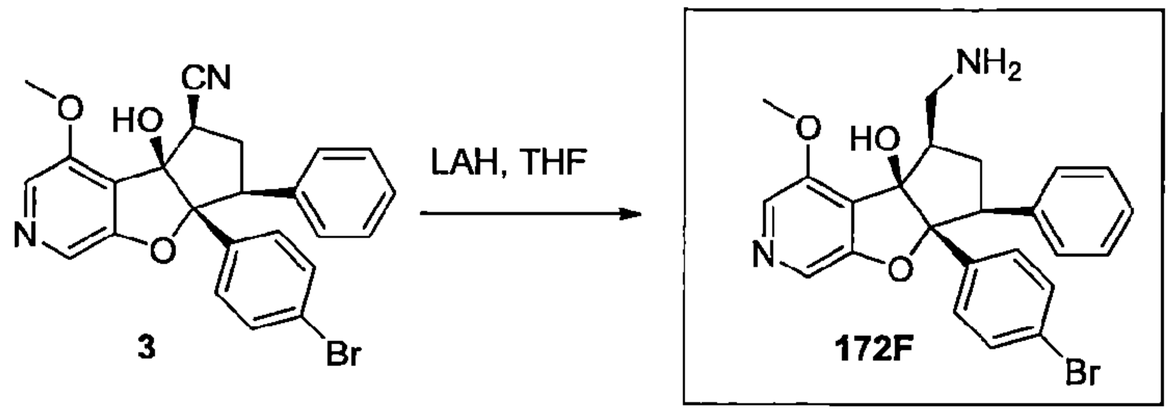
【0740】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 91 mg, 0.18 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.3 mL)和水(0.33 mL)。加入氰化鋅(90 mg, 0.77 mmol)和鋅(4.8 mg, 0.073 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(31 mg, 0.056 mmol)和 叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(24.1mg, 0.0263 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃培養 1.5 h。然後將混合物過濾(以 MeCN 沖洗)和濃縮。將粗產物以 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，產生 46.1 mg(0.0827 mmol)，45% 的*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈*(*化合物編號 171F)為 TFA 鹽(白色固體)；MS(ESI) *m/z* 444.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.22(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.68(b, 3H), 7.63(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12-7.06(m, 3H), 6.83-6.78(m, 2H), 6.36(s, 1H), 4.88(b, 1H), 4.01(s, 3H), 3.56-3.49(m, 1H), 3.49-3.44(m, 1H), 3.35(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 3.19(dd, *J*=11.4, 5.4, 1H), 3.00(ddd, *J*=10.0, 10.0, 4.0, 1H), 2.70-2.61(m, 1H)。

實例 172

***外消旋*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 172F)**







合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(2)

【0741】 於*外消旋*-甲基(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 467 mg, 0.896 mmol)之甲醇(4.5 mL)和 THF(4.5 mL)溶液中於 rt 加入 LiOH(aq)(2M, 6.5mL, 13 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌。40 min 後，將混合物冷卻至 rt，以 2M 鹽酸(aq)(7 mL)酸化及以 EtOAc 和水稀釋。萃取水層三次並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到粗*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**2**)為橙色固體。產率：457 mg；MS(ESI) *m/z* 507.2 $[M+1]^+$. 將粗物質以 LCMS 純化並使用無進一步純化。

合成外消旋-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲腈(3)

【0742】 於 8-mL-小瓶中，將粗*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**2**, 100 mg)和 1-羥基吡啶-2-硫酮(37.3 mg, 0.294 mmol)懸浮於氯仿(2.8 mL)中。加入 2-甲基丙-2-硫醇(0.67 mL, 0.56 g, 5.9 mmol)，將混合物照光(HDX XG-1026 燈, 250 W 鹵素燈泡)並於氬氣下逐滴加入 DCC(46 mg, 0.22 mmol)溶於 2 mL $CHCl_3$ 的溶液。將混合物於劇烈攪拌無外

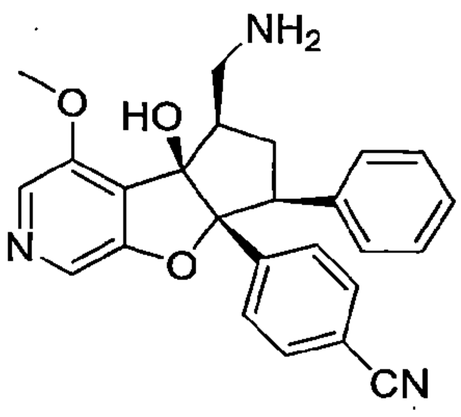
部熱源下照光。10 min 後，觀察到完全轉化。將混合物濃縮並真空乾燥。將粗產物與利用 15 mg(0.030 mmol)起始物類似進行實驗的粗產物組合，進行純化目的。以 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 73 mg(0.16 mmol, 69%)的*外消旋*-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲腈(**3**)為白色泡沫；MS(ESI) *m/z* 463.1 $[M+1]^+$.

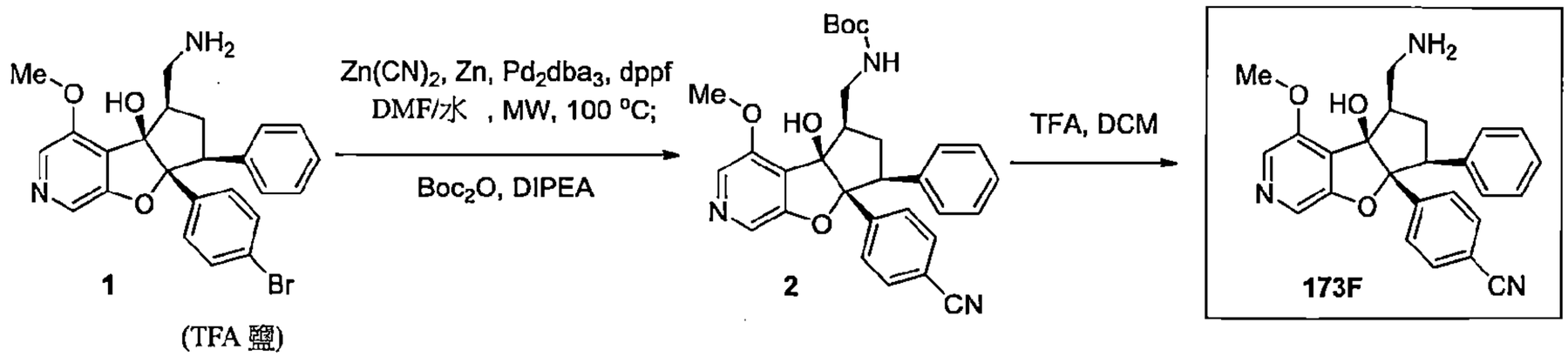
合成外消旋-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 172F)

【0743】 於*外消旋*-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲腈(**3**, 73 mg, 0.16 mmol)之 THF(1.6 mL)溶液中於 0°C 加入 LAH(16.5 mg, 0.435 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。30 min 後，於 0°C 加入 0.05 mL 水，接著 0.05 mL 12.5%NaOH(aq)和約 100 mg 的 Na_2SO_4。將混合物於 rt 攪拌 10 min，然後經由矽藻土過濾(以二氯甲烷沖洗)及濃縮。將粗產物以 HPLC 純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)產生 61.4 mg(^{1}H-NMR約93%純度, 0.0982 mmol, 62%產率)的*外消旋*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 172F)為 TFA 鹽。藉由將 12 mg 的此物質以逆相 HPLC 再純化可得到分析上純的樣本；MS(ESI) *m/z* 467.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.21(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.72(b, 3H), 7.33(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15-7.05(m, 5H), 6.96-6.92(m, 2H), 6.05(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.56-3.40(m, 2H), 3.22-3.12(m, 1H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.29-2.22(m, 2H)。

實例 173

***外消旋*-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 173F)**





合成外消旋-第三丁基(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)胺甲酸酯(2)

【0744】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 35.6mg, 0.06000 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)和水(0.15 mL)。加入氰化鋅(30 mg, 0.26 mmol)和鋅(2.1 mg, 0.032 mmol)，並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(10.5 mg, 0.0189 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(8.1 mg, 0.0088 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃培養 1h。然後將混合物過濾並濃縮。將粗產物溶於二氯甲烷(0.6 mL)，並於 0℃加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)和第三丁氧基羰基第三丁基碳酸酯(22 mg, 0.10 mmol)。將混合物於 rt 攪拌。1h 45 min 後加入水。將混合物以二氯甲烷萃取三次並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以 HPLC 純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)產生 13 mg(0.025 mmol, 41%於 2 個步驟)的*外消旋*-第三丁基(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)胺甲酸酯(**2**)為白色固體；MS(ESI) *m/z* 514.4 $[M+1]^+$.

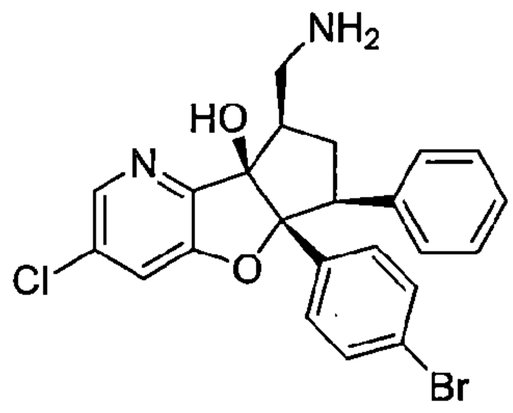
合成外消旋-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號

173F)

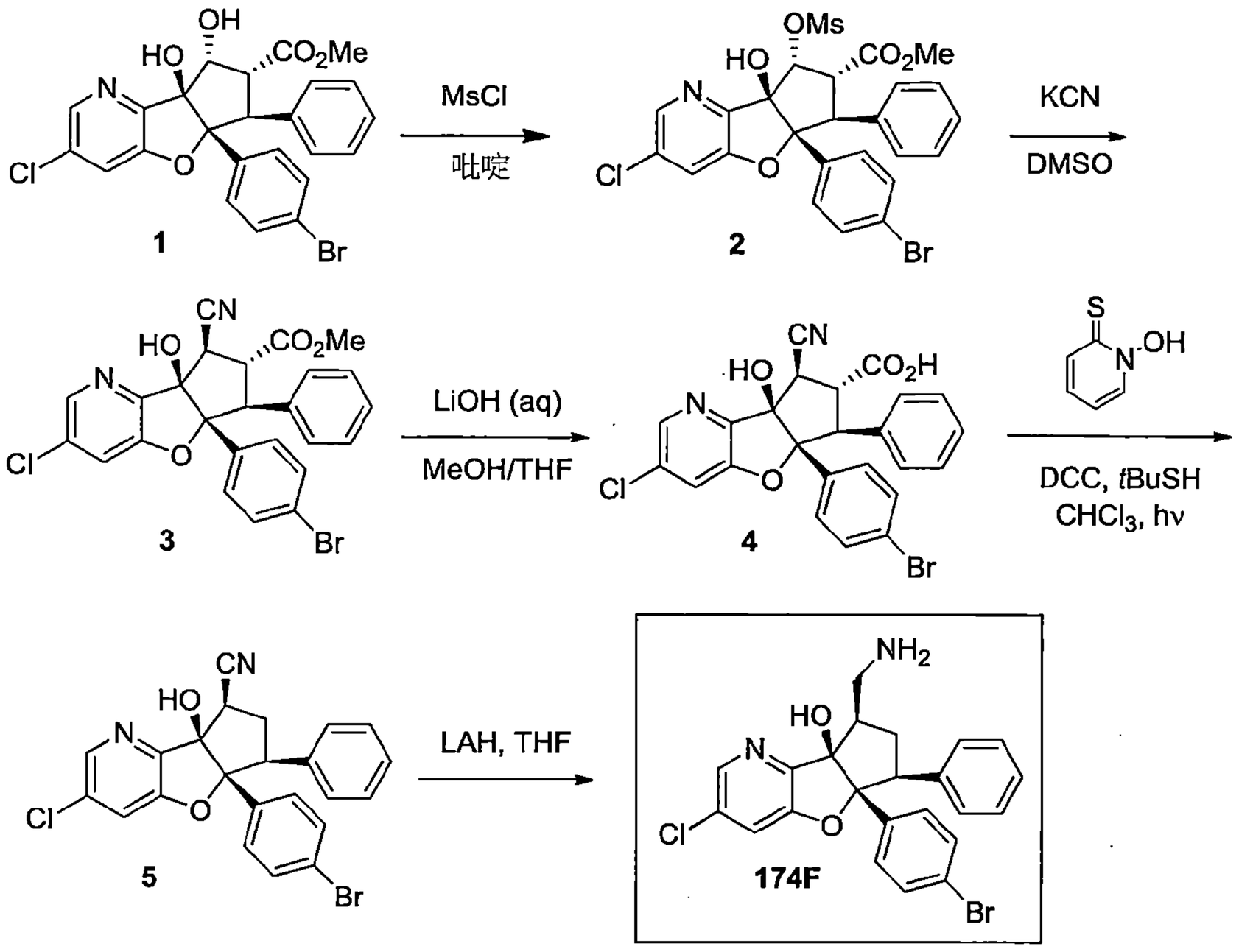
【0745】 於*外消旋*-第三丁基 *N*-[[(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-1-甲氧基-6-苯基-7,8-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-8-基]甲基]胺甲酸酯(**2**, 13 mg, 0.025 mmol)之二氯甲烷(0.8 mL)溶液中於rt加入三氟乙酸(0.04 mL, 0.06 g, 0.5 mmol)並將混合物於rt攪拌。1.5 h後，另再加入0.04 mL(0.06 g, 0.5 mmol)三氟乙酸。又30 min後，另再加入0.02 mL(0.03 g, 0.3 mmol)三氟乙酸並將混合物另再攪拌45 min，之後以LCMS判斷反應完成。將混合物濃縮，於MeCN和水中處理，冷凍並凍乾，產生11.7 mg(0.0222 mmol, 87%)的*外消旋*-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號173F)之TFA鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 414.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.23(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(b, 3H), 7.61(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.04(m, 3H), 6.97-6.92(m, 2H), 6.12(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.52-3.42(m, 1H), 3.26-3.14(m, 1H), 2.98-2.87(m, 1H), 2.36-2.25(m, 2H)。

實例174

***外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號174F)**



110年1月8日修正



合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0746】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 800 mg, 1.55 mmol)之吡啶(15 mL)溶液中加入甲磺醯氯(0.15 mL, 0.22 g, 1.9 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。23.5h 後，另再加入 0.08 mL(0.1 g, 1 mmol)甲磺醯氯並將混合物另再攪拌 3.5h。另再加入 0.1 mL(0.1 g, 1 mmol)甲磺醯氯並將混合物另再攪拌約 1h。然後將反應以 NH_4Cl(aq)進行驟冷及以二氯甲烷萃取混合物三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物以管柱層析純化(SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/己烷)產生 775 mg(1.30 mmol, 84%)的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯**(2)**為近黃色泡沫；MS(ESI) *m/z* 594.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-

苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0747】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 775 mg, 1.30 mmol)之 DMSO(13 mL)溶液中加入氰化鉀(189 mg, 2.90 mmol)並將混合物於 rt 氬氣下攪拌。攪拌 16 h 後，將混合物以 EtOAc 稀釋並以鹽水(2 x)清洗，然後乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-45%乙酸乙酯/己烷)產生 469 mg(0.892 mmol, 68%)的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**3**)為近黃色泡沫；MS(ESI) *m/z* 525.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(4)

【0748】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**3**, 460 mg, 0.875 mmol)之甲醇溶液(4.5 mL)和 THF(4.5 mL)溶液中於 rt 加入 LiOH(aq)(2M, 6.3mL, 12.6 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌。1h 後，將混合物冷卻至 rt 並另再攪拌 15 min，然後以 2M 鹽酸(aq)(7 mL)酸化及以 EtOAc 和水稀釋。萃取水層三次並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到 417 mg(0.815 mmol, 93%)的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**4**)；MS(ESI) *m/z* 511.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(5)

【0749】 於螺旋蓋小瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(**4**, 387 mg, 0.756 mmol)和 1-羥基吡啶-2-硫酮(144 mg, 1.13 mmol)懸浮於氯仿(7.5 mL)中。加入2-甲基丙-2-硫醇(2.1 mL, 0.168 g, 18.6 mmol)，將混合物照光並於氬氣下逐滴加入 DCC(175 mg, 0.848 mmol)之 1.5 mL $CHCl_3$ 溶液。將混合物於劇烈攪拌無另外的外部熱源下照光 15 min。然後將

混合物濃縮並真空乾燥。以重複的管柱層析純化(第一管柱：SiO_2, 0-25%乙酸乙酯/己烷;第二管柱:SiO_2, 0-20%乙酸乙酯/己烷)產生 136 mg(0.291 mmol, 38%) 的*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(**5**)為灰白色泡沫；MS(ESI) *m/z* 467.2 $[M+1]^+$.

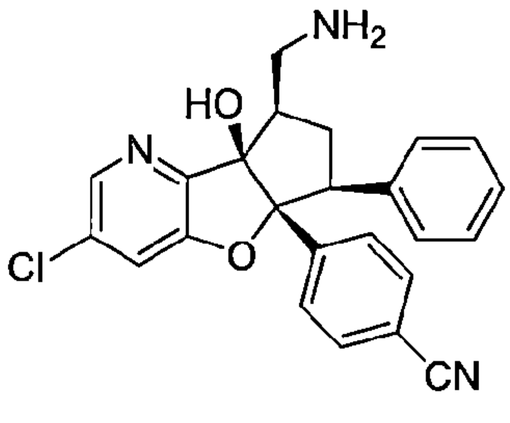
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 174F)

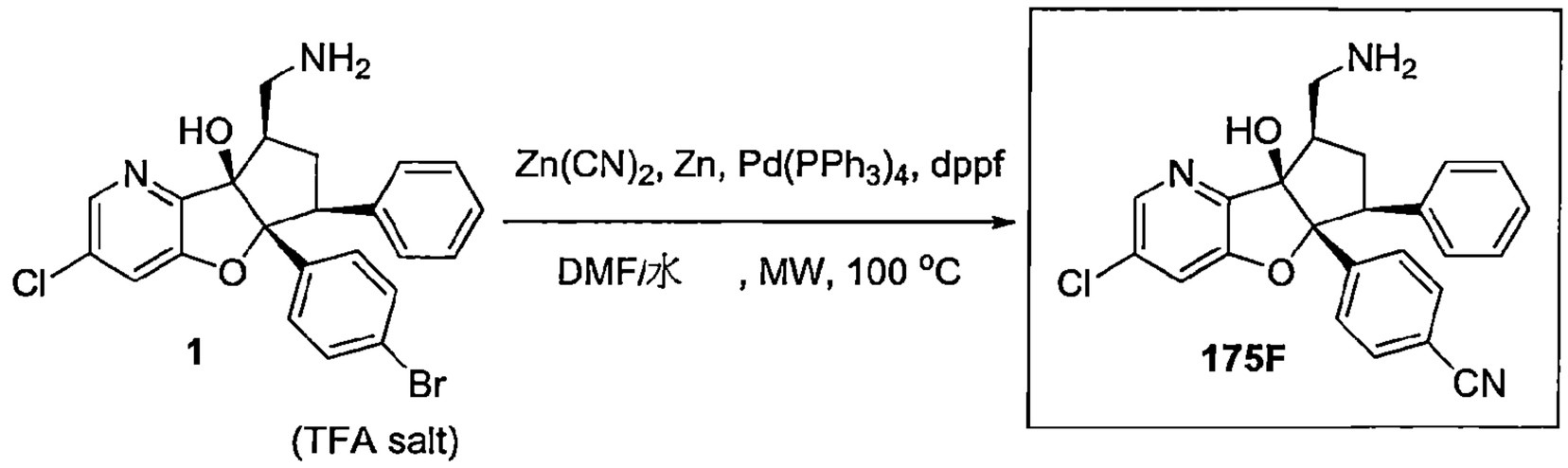
【0750】 於*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(**5**, 134.mg, 0.286 mmol)之 THF(2.9 mL)溶液中於 0°C 加入 LAH(27 mg, 0.72 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。30 min 後，於 0°C 加入 0.1 mL 水，接著 0.1 mL 12.5%NaOH(aq)和約 200 mg 的 Na_2SO_4。將混合物於 rt 攪拌 10 min，然後經由矽藻土過濾(以二氯甲烷沖洗)及濃縮。將粗產物置於 2 mL 二氯甲烷中處理並以三氟乙酸(0.03mL, 0.04 g, 0.4 mmol)處理，然後濃縮，產生 176 mg 的粗 TFA 鹽(化合物編號 174F)。使用約 96 mg 的此物質無純化進行進一步衍生化。將剩餘的物質以 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，得到 22 mg 純的*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 174F)為 TFA 鹽白色固體；MS(ESI) *m/z* 471.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.29(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.84(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.81(b, 3H), 7.33(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15-7.05(m, 5H), 6.99-6.95(m, 2H), 6.15(s, 1H), 3.66(dd, *J*=13.5, 6.4 Hz, 1H), 3.44-3.35(m, 1H), 3.22-3.13(m, 1H), 2.86-2.76(m, 1H), 2.38-2.24(m, 2H)。

實例 175

***外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 175F)**

110年1月8日修正





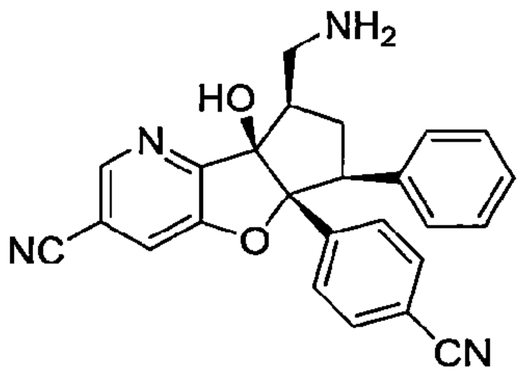
合成外消旋-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號175F)

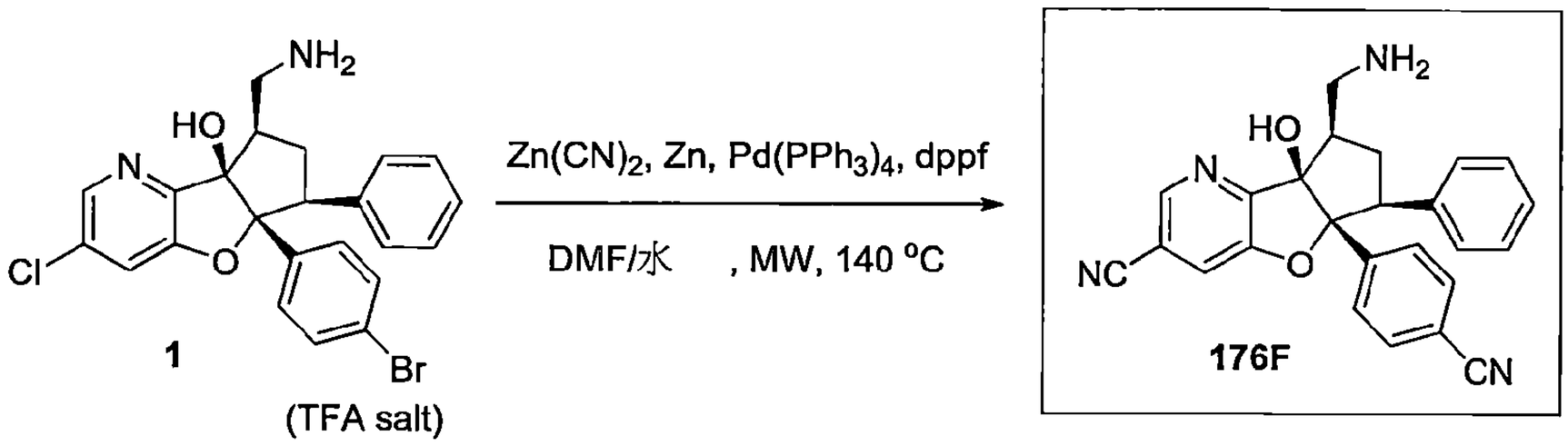
【0751】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 48 mg, 0.082 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(39 mg, 0.33 mmol)和鋅(3 mg, 0.05 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(14.0 mg, 0.0253 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(10.8 mg, 0.0118 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃ 總計培養 2.25 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋並以 HPLC 進行純化(C18 MeCN/水+0.1%TFA)，得到 13.8 mg(32%)的*外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈 (化合物編號 175F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 418.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.31(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.87(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.82(b, 3H), 7.61(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15-7.03(m, 3H), 6.99-6.94(m, 2H), 6.22(s, 1H), 3.74(dd, *J*=13.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45-3.38(m, 1H), 3.24-3.15(m, 1H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.46-2.36(m, 1H), 2.36-2.23(m, 1H)。

實例 176

110年1月8日修正

外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號 176F)





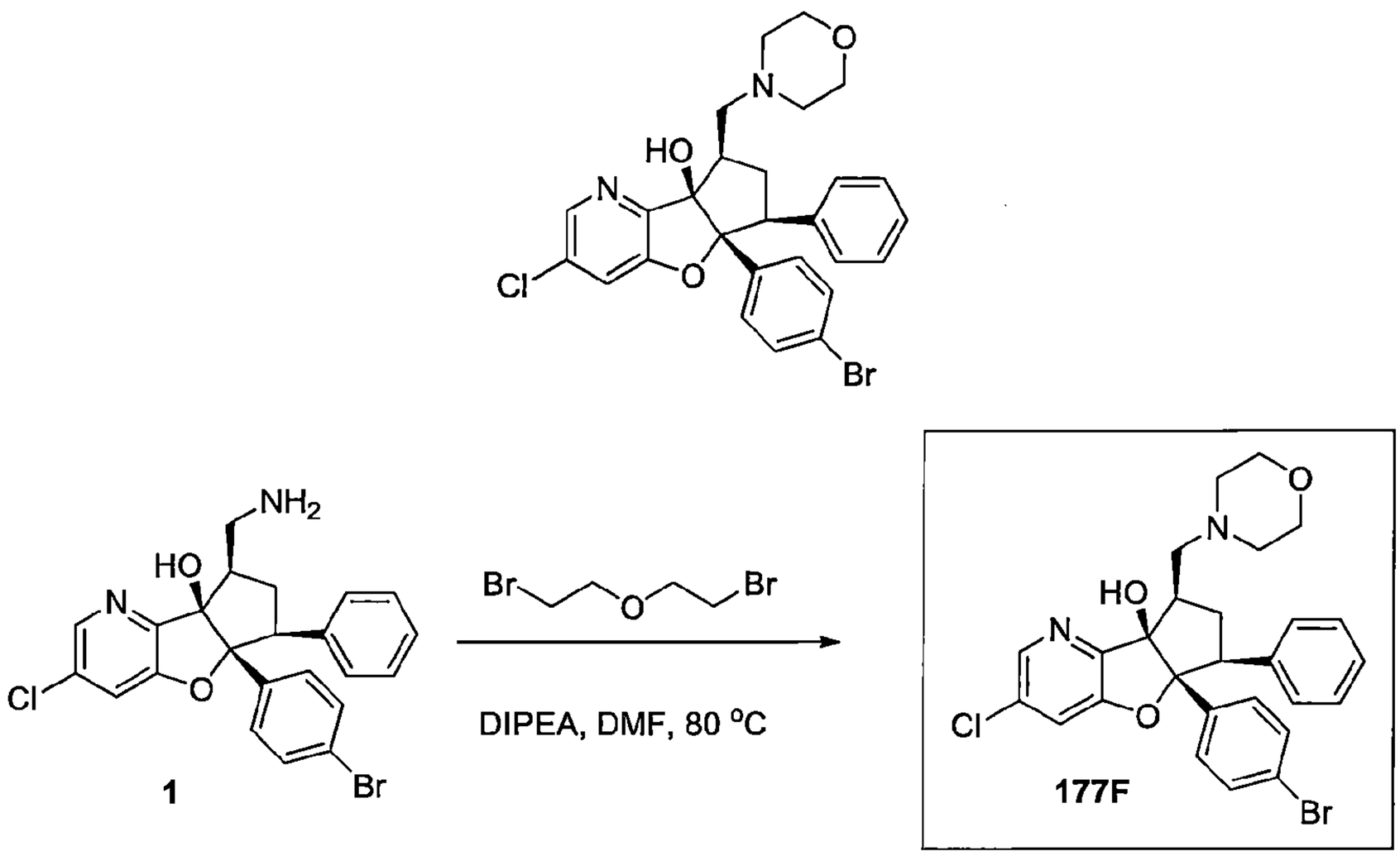
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號 176F)

【0752】 於 0.5-2 mL MW 小瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 48.mg, 0.08000 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(39 mg, 0.33 mmol)和鋅(3 mg, 0.05 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(14.0 mg, 0.0253 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(10.8 mg, 0.0118 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 140°C 培養 1h。然後將混合物過濾，以 DMSO 和 MeCN 稀釋，並直接以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 3.6 mg(^{1}H-NMR 約 90%純度, 8%)的*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲腈(化合物編號 176F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 409.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.75(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.21(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.86(b, 3H), 7.62(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15-7.04(m, 3H), 6.98-6.94(m, 2H), 6.39(s, 1H), 3.75(dd, *J*=14.0, 6.3 Hz, 1H), 3.47-3.37(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 2.89-2.80(m, 1H), 2.42(b ddd, *J*=13, 13, 13 Hz, 1H), 2.34-2.26(m, 1H)。

110年1月8日修正

實例 177

***外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 177F)**



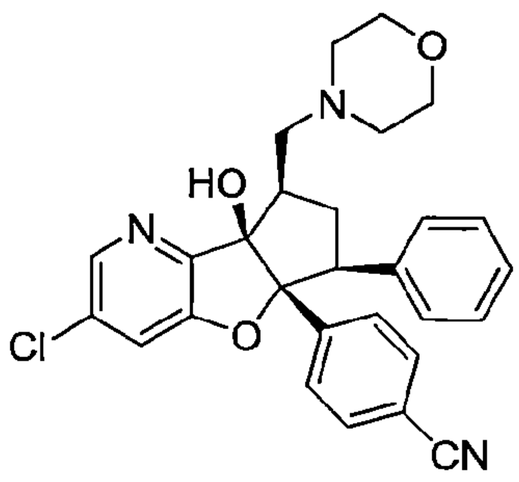
合成外消旋-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 177F)

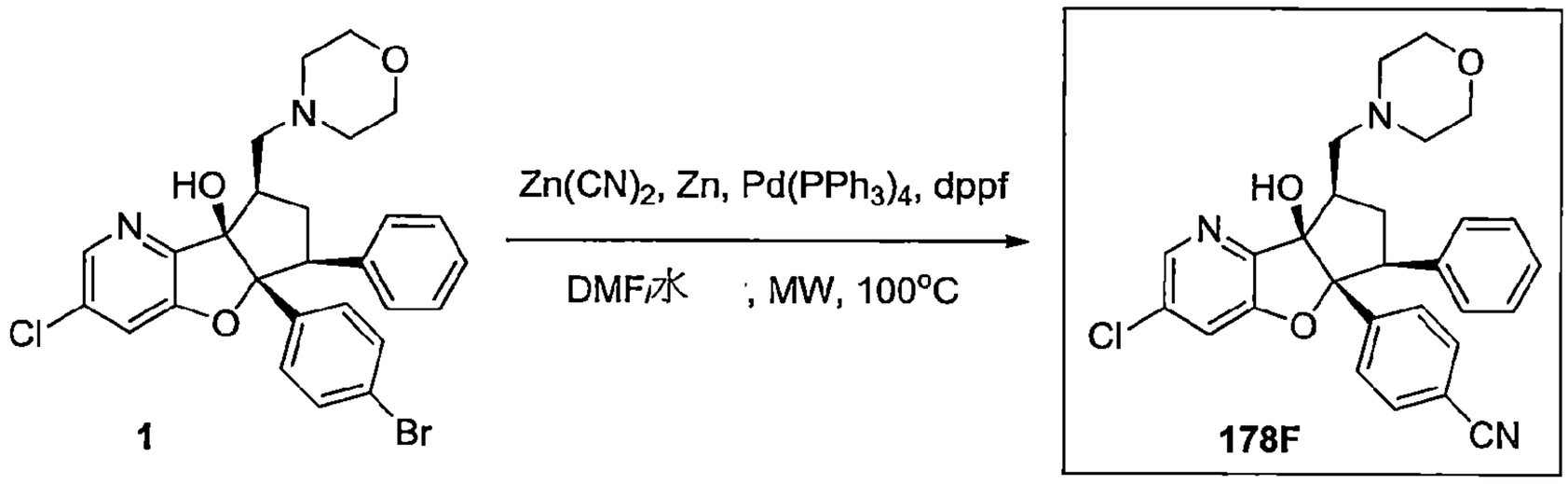
【0753】 於*外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 49 mg, 0.10 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.04 g, 0.3 mmol)和 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(15 mL, 28 mg, 0.12 mmol)並將混合物於 80°C 攪拌。1.5 h 後，於 rt 另加入 5 uL 雙(溴乙基)醚(9 mg, 0.04 mmol)，並於 80°C 另再持續攪拌 30 min。然後將混合物冷卻至 0°C 以水稀釋並以三氟乙酸(0.04 mL, 0.06 g, 0.5 mmol)處理。然後將混合物以 MeCN 稀釋並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 28.6 mg(42%)的 *外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(化合物編號 177F)為其 TFA 鹽，白色固體；MS(ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.33(b, 1H), 8.31(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.85(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.16-7.07(m, 5H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.21(s, 1H), 4.09-3.97(m, 2H),

3.84-3.28(m, 8H, 部分被水波峰隱蔽), 3.25-3.13(m, 1H), 3.12-3.01(m, 1H), 2.44-2.32(m, 2H)。

實例 178

***外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號178F)**





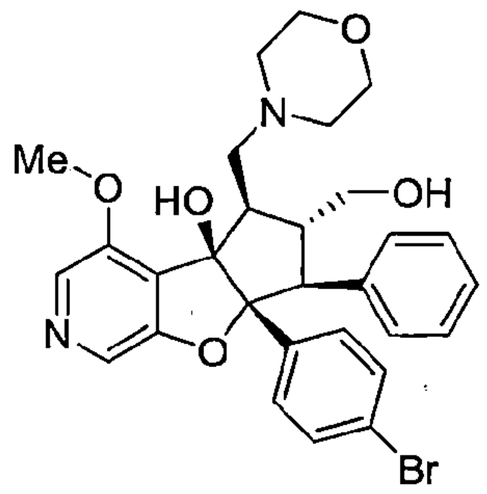
合成外消旋-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號178F)

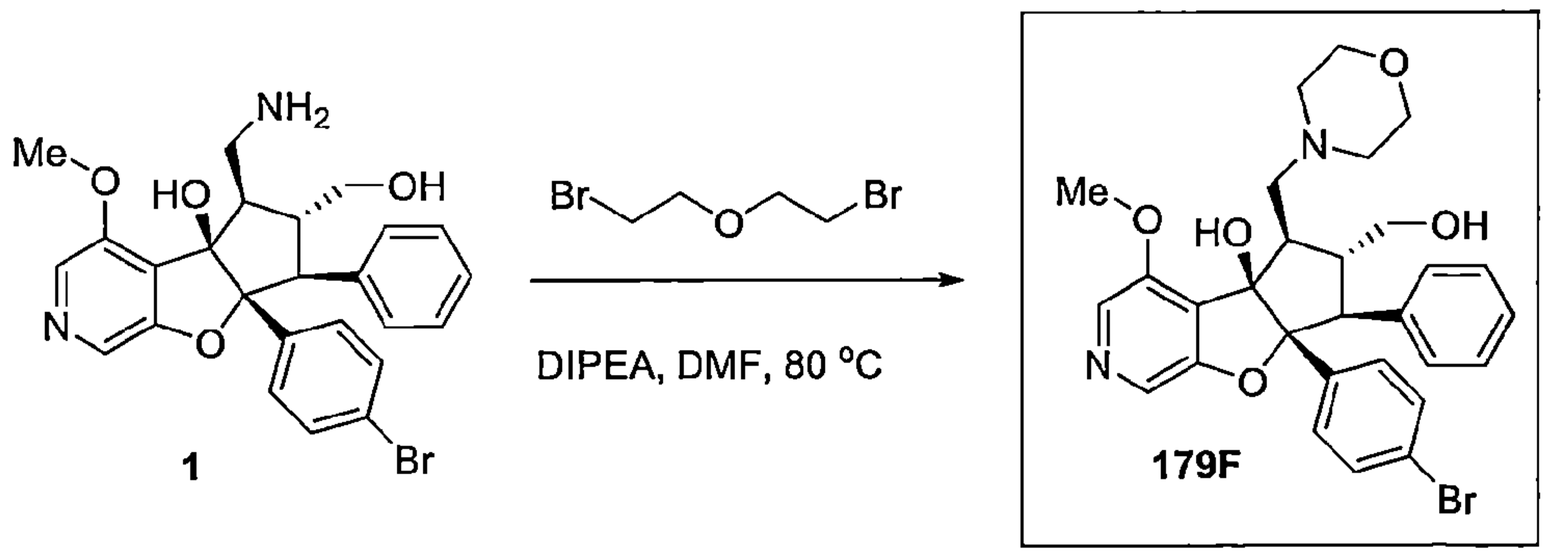
【0754】 於0.5-2 mL的微波瓶中，將 *外消旋*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 24 mg, 0.037 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)和水(0.05mL)。加入氰化鋅(18.8 mg, 0.160 mmol)和鋅(1.3 mg, 0.020 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(6.3 mg, 0.011 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(4.8 mg, 0.0053 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。然後將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 10.6 mg(0.0176 mmol,

48%)的*外消旋*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-氯-8a-羥基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈*(*化合物編號 178F)為 TFA 鹽，白色固體；MS(ESI) *m/z* 488.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.41(b, 1H), 8.32(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.88(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.6 H, 2H), 7.15-7.04(m, 3H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.28(s, 1H), 4.09-3.98(m, 2H), 3.85-3.42(m, 7H, 部分被水波峰隱蔽), 3.42-3.30(m, 1H), 3.25-3.14(m, 1H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.47-2.38(m, 2H)。

實例 179

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 179F)**





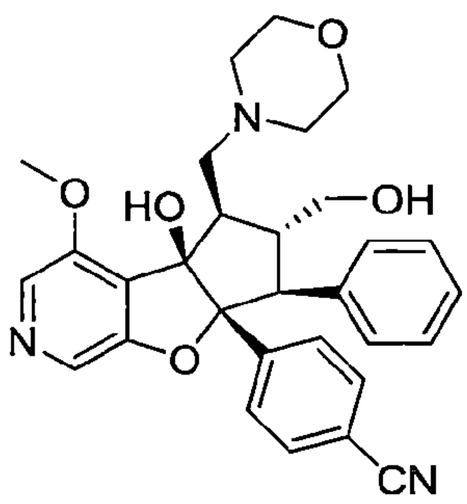
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(morpho-lino 甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 179F)

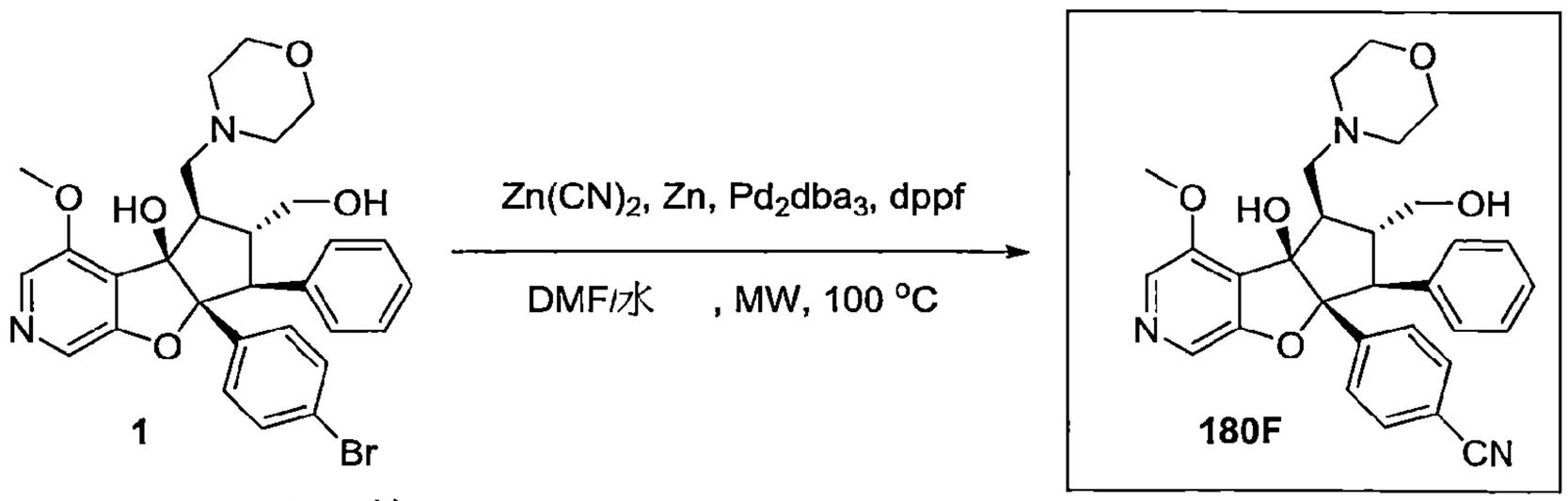
【0755】 於粗*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 53.mg, 0.11000 mmol)之甲苯(0.5 mL)和*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2

mL)溶液中於rt加入碳酸氫鈉(21 mg, 0.25 mmol)和1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(15 uL, 28 mg, 0.12 mmol)並將混合物於50℃攪拌。1h後，觀察到部分產物形成並將混合物升溫至70℃。又再1h後，將混合物升溫至90°C。又於此溫度再2h後，讓混合物冷卻至rt，然後將反應以$NaHCO_3$(aq)進行驟冷。將混合物以二氯甲烷(3x)萃取；並將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。將物質置於DMSO/MeCN/水中處進行HPLC純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生7.9 mg(0.012 mmol, 11%)的*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇*(*化合物編號179F)為其TFA鹽，白色固體；MS(ESI) *m/z* 567.4 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.95(b, 1H), 8.19(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.34(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18-7.08(m, 5H), 6.81-6.76(m, 2H), 6.05(s, 1H), 4.18-4.07(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.93-3.83(m, 1H), 3.82-3.11(m, 11H, 部分被水波峰隱蔽), 3.09(d, *J* =13.4 Hz, 1H), 2.97-2.86(m, 1H)。

實例180

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號180F)**





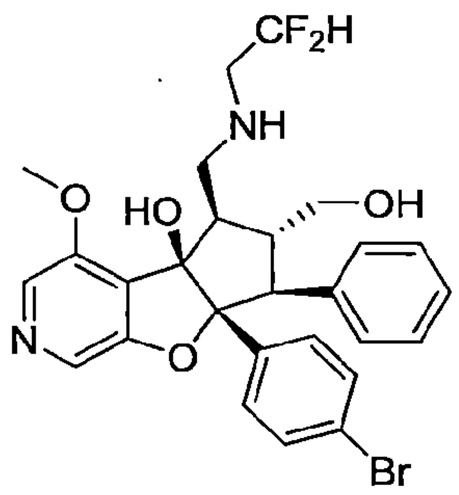
110年1月8日修正

合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號180F)

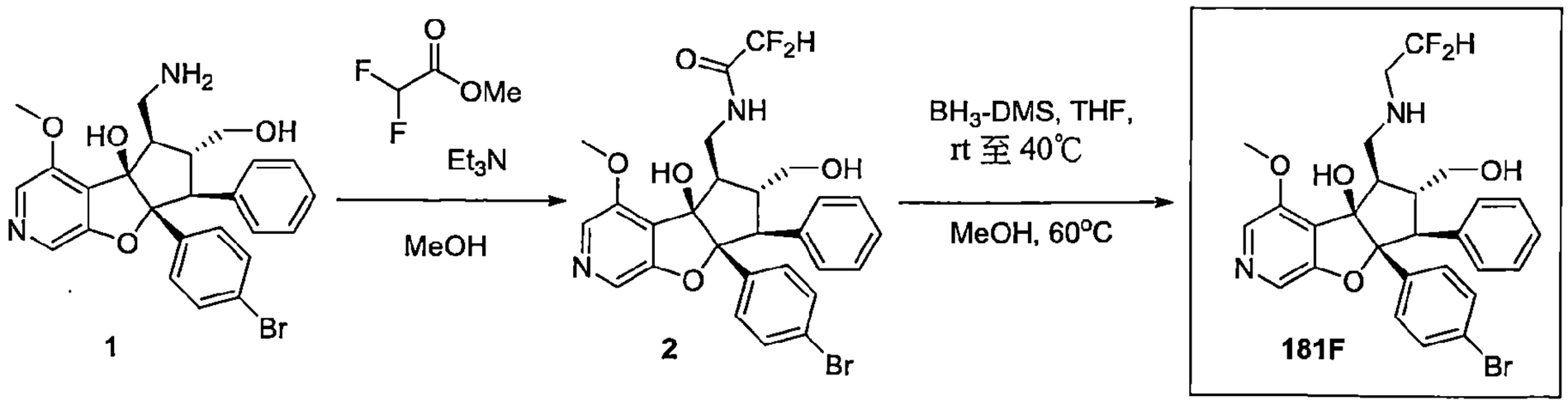
【0756】於0.5-2 mL的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(1, 26 mg, 0.038 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)和水(0.06 mL)。加入氰化鋅(20 mg, 0.17 mmol)和鋅(1.5 mg, 0.023 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣5 min。加入Dppf(6.9 mg, 0.012 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(5.2 mg, 0.0057 mmol)並將混合物另再脫氣5 min，然後於100℃總計培養1.5 h。將混合物過濾，以MeCN、DMSO和水稀釋並以HPLC進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生6.1 mg(0.0097 mmol, 25%)的*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號180F)之TFA鹽為白色、吸著水分固體；MS(ESI) *m/z* 514.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 10.02(b, 1H), 8.21(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.63(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.39(bd, 2H), 7.14-7.08(m, 3H), 6.81-6.76(m, 2H), 6.12(s, 1H), 4.20-4.07(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.94-3.83(m, 1H), 3.83-3.11(m, 11H, 部分被水波峰隱蔽), 3.15(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.04-2.94(m, 1H)。

實例181

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號181F)**



110 年 1 月 8 日修正



合成外消旋-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙醯胺(2)

【0757】 於粗*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 40 mg, 0.080 mmol)之甲醇(0.8 mL)溶液中於 rt 加入三乙胺(24 mL, 17 mg, 0.17 mmol)和 2,2-二氟乙酸甲酯(0.2 mL, 0.3 g, 2 mmol)並於 rt 攪拌混合物。30 min 後，將混合物真空濃縮。使用此粗產物*外消旋*-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙醯胺(**2**)(MS(ESI) *m/z* 575.1 $[M+1]^+$)無進一步純化。

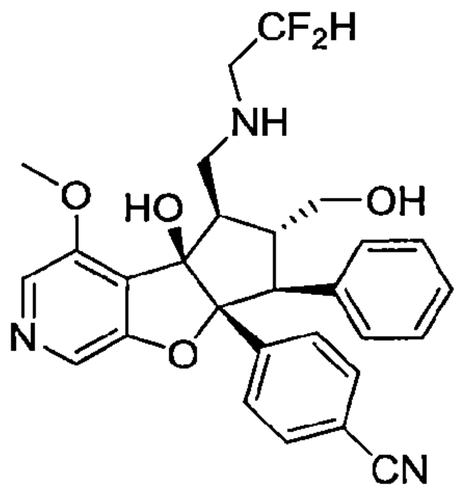
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基) 甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊-[4,5]-呋喃并-[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 181F)

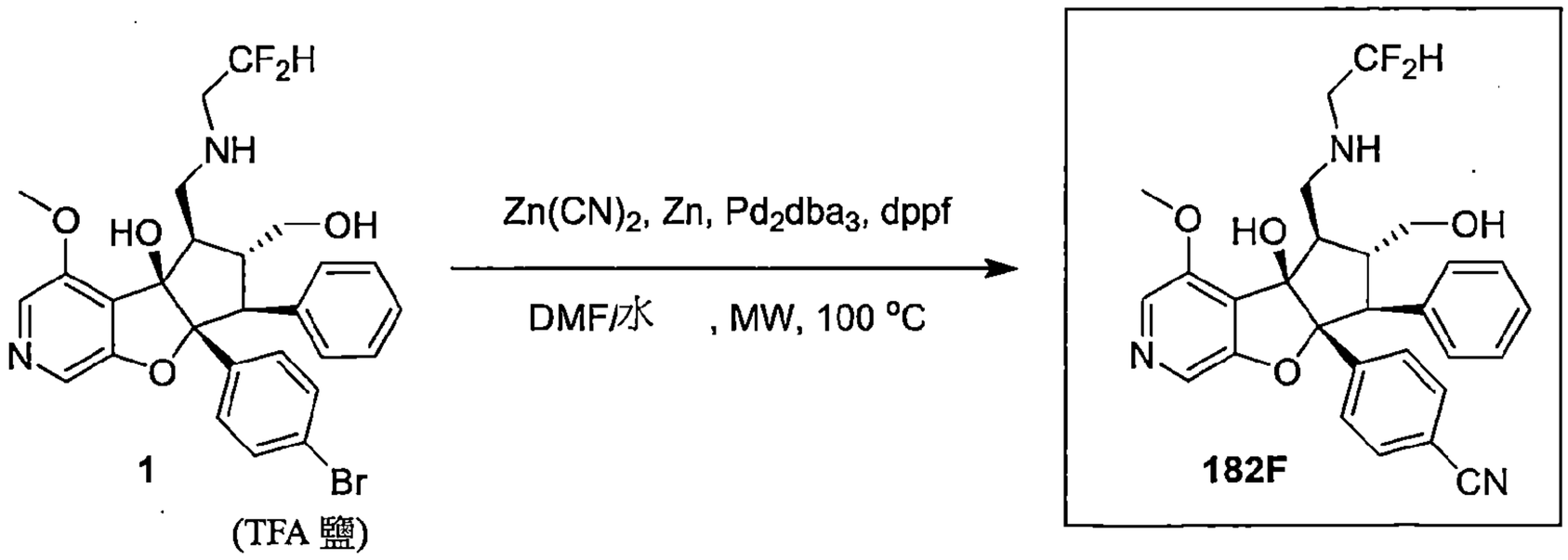
【0758】 於粗*外消旋*-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙醯胺(**2**, 12 mg, 0.021 mmol)之 THF(0.4 mL)溶液中於 0°C 加入 BH_3-DMS 錯合物之 THF(0.07 mL, 0.14 mmol)溶液並將混合物於 0°C 攪拌 45min，然後於 rt 攪拌。2 h 總反應時間後，升溫至 40 °C 並另再攪拌 7h，然後於 rt 攪拌至隔夜。加入 0.4 mL MeOH 並將混合物於 60°C 攪拌 3.5h，然後於 70°C 攪拌 30 min。然後將混合物濃縮，再溶解於 MeCN/DMSO/水+數滴 TFA 並以 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 4.7 mg(0.0070 mmol, 33%) 的*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯

基)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基) 甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊-[4,5]-呋喃并-[2,3-c]吡啶-4b-醇*(*化合物編號 181F)為其 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 561.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.56(b, 1H), 8.48(b, 1H), 8.20(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.34(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.16-7.08(m, 5H), 6.83-6.78(m, 2H), 6.57(tt, *J*=53.8, 3.2 Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 5.57(b, 1H), 4.00(s, 3H), 3.86-3.48(m, 4H, 部分被水波峰隱蔽), 3.47-3.42(m, 1H), 3.26(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.20(dd, *J*=11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.72-2.63(m, 1H)。

實例 182

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基-甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 182F)**





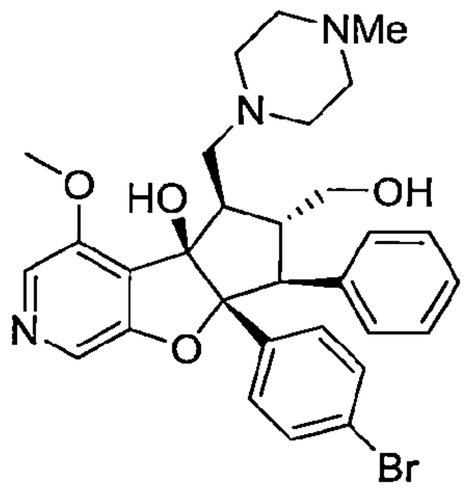
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基-甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 182F)

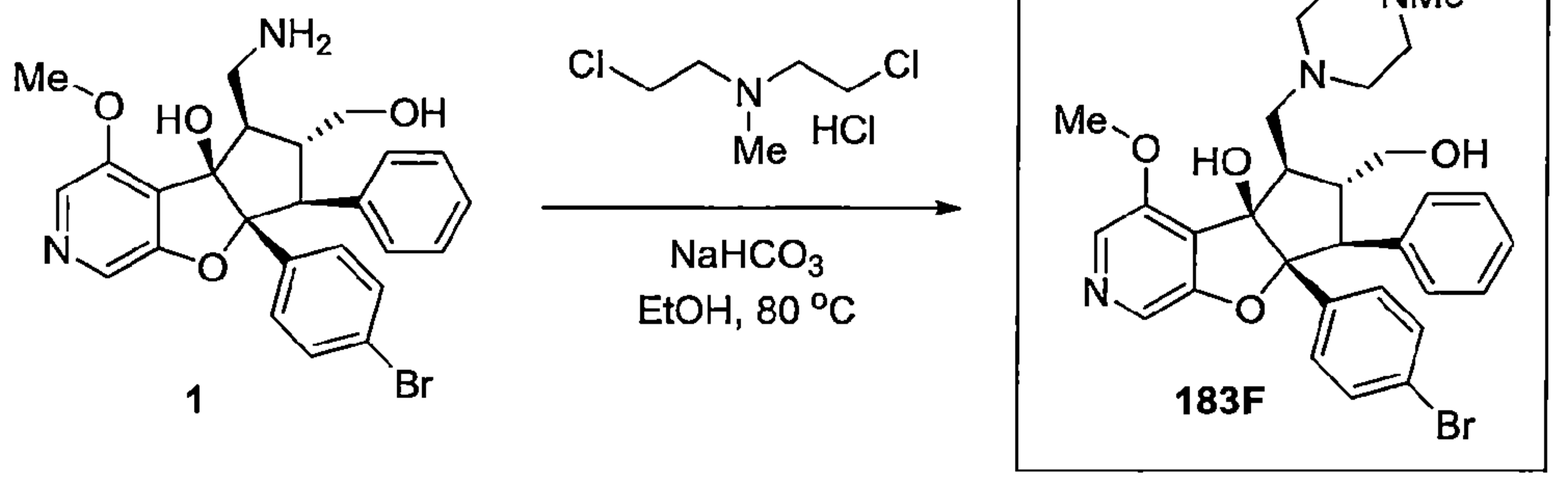
【0759】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 65 mg, 0.096 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.9 mL)和水(0.09 mL)。加入氰化鋅(51 mg, 0.43 mmol)和鋅(3.1 mg, 0.047 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(16 mg, 0.029 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(13 mg, 0.014 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋並以 HPLC 進行純化(C18 MeCN/水 +0.1%TFA) 產生 31 mg(93% 純度，48%) 的*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基-甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈)(化合物編號 182F)之 TFA 鹽為白色固體。^{1}H-NMR 測定此物質為93%純度(主要雜質似乎為還原性脫溴產物，亦及在 4'位置以 H 取代 CN)。將一部分的此物質進行 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 95%純度的物質；MS(ESI) *m/z* 508.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.58(b, 1H), 8.55(b, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.37(bd, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.83-6.79(m, 2H), 6.57(tt, *J*=53.6, 3.0 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 5.64(b, 1H), 4.01(s, 3H), 4.00-3.70(m, 3H, 部分被水波峰隱蔽), 3.62-3.52(m, 1H), 3.46(dd, *J*=11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.33(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.21(dd, *J*=11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.81-2.70(m, 1H)。

實例 183

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基哌呾-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 183F)**

110 年 1 月 8 日修正





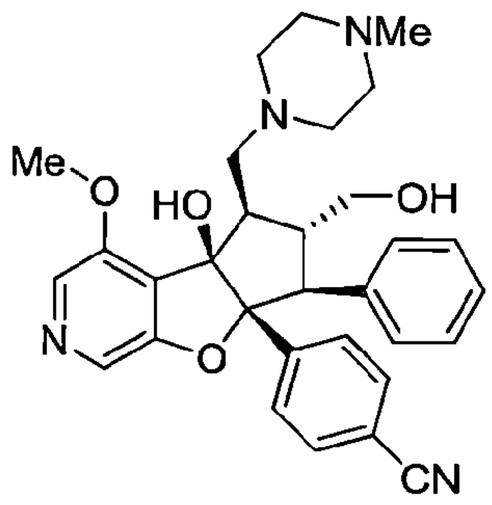
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 183F)

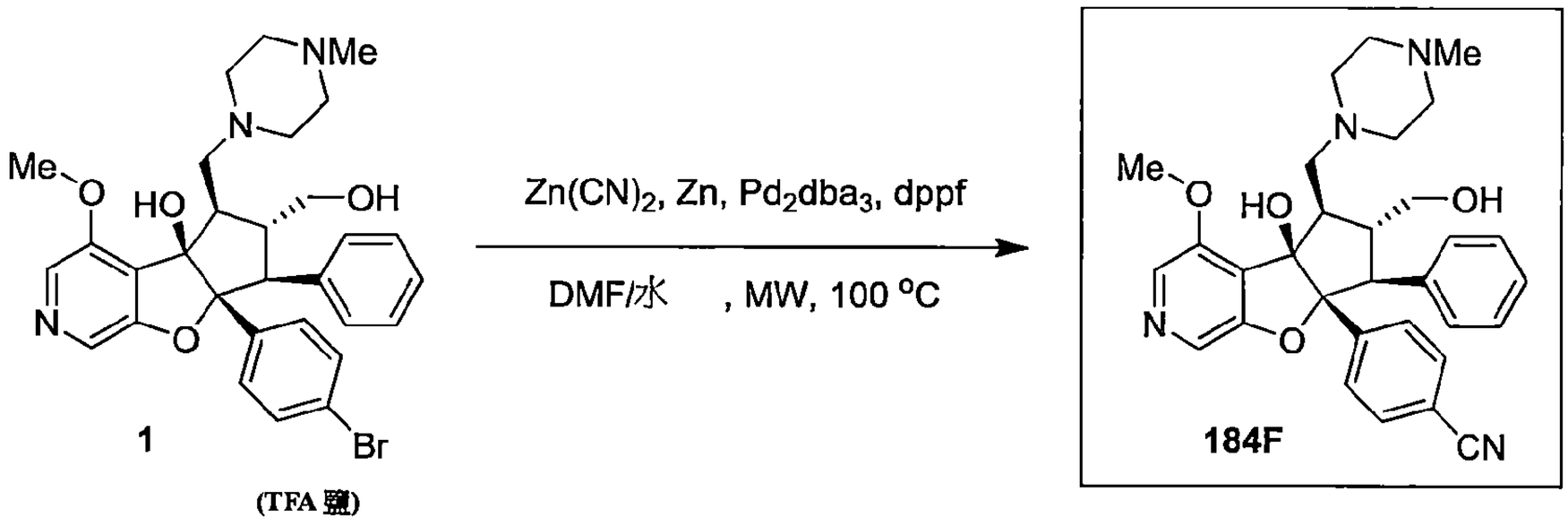
【0760】 於*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 103 mg, 0.207 mmol)之乙醇(0.7 mL)溶液中於 rt 加入碳酸氫鈉(97.5 mg, 1.16 mmol)和甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽(46 mg, 0.24 mmol)並將混合物於 80℃攪拌。1h 後，將混合物濃縮至約原來體積的三分之一，以 5 mL 水處理，冷卻至 0°C 並以三氟乙酸(0.14 mL, 0.21 g, 1.8 mmol)酸化，然後以 MeCN/水稀釋及進行 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 41.3 mg(0.0595 mmol, 29%)*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇 (化合物編號 183F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 580.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.18(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.33(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15(bd, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.81-6.77(m, 2H), 5.84(b, 1H), 4.00(s, 3H), 3.53(bd, *J*=11 Hz, 1H), 3.20(bdd, *J*=11, 6 Hz, 1H),

3.18(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.00-2.93(m, 1H) [其餘的質子顯示非常廣訊號，部分被水波峰隱蔽，在 4.1-2.6 pm 範圍內]。

實例 184

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基-哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 184F)**





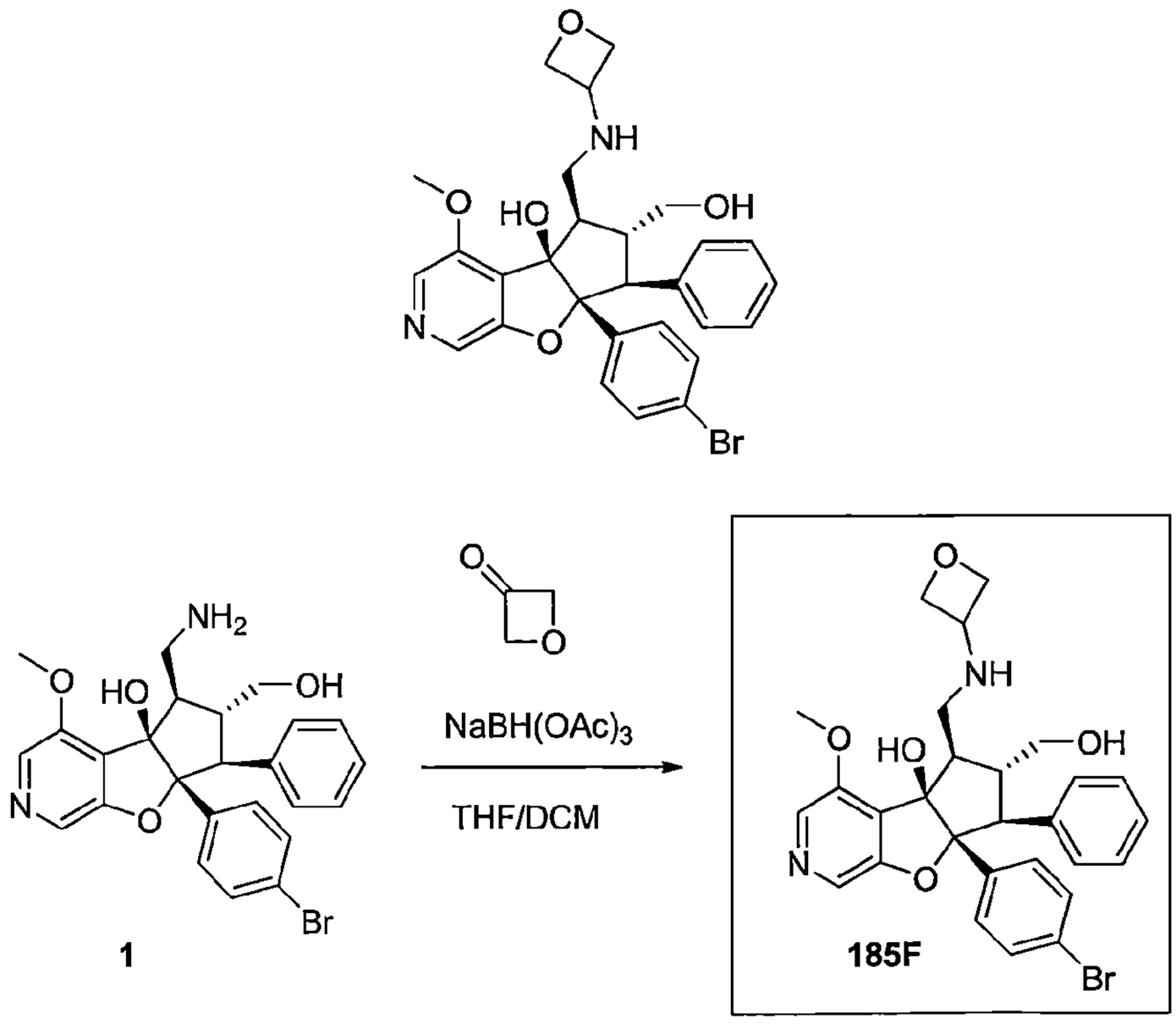
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基-哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 184F)

【0761】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(1, 36.6 mg, 0.0527 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.9 mL)和水(0.09 mL)。加入氰化鋅(29 mg, 0.25 mmol)和鋅(1.4 mg, 0.021 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(8.8 mg, 0.016 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(7.2 mg, 0.0079 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾並以 HPLC 進

行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生 14.5 mg(0.0226 mol, 43%)的*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((4-甲基-哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 184F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 527.4 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.39(bd, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13-7.04(m, 3H), 6.83-6.76(m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.55(dd, *J*=11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.26-3.22(m, 1H), 3.23(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.88-2.77(m, 1H), 2.83(s, 3H) [其餘的質子在範圍 6.4-4.1 ppm 和 3.83-2.77 ppm 中顯現非常廣訊號(部分被水波峰隱蔽)]。

實例 185

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 185F)**



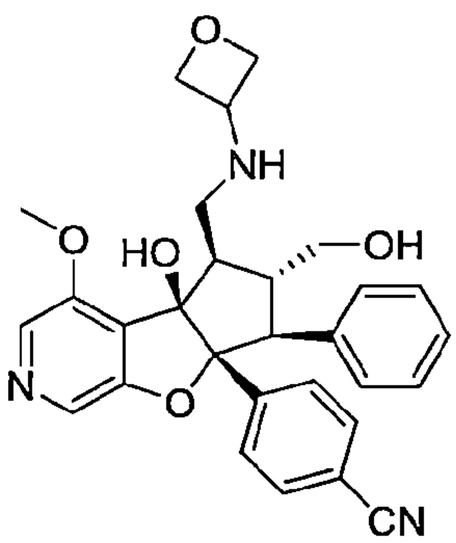
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]

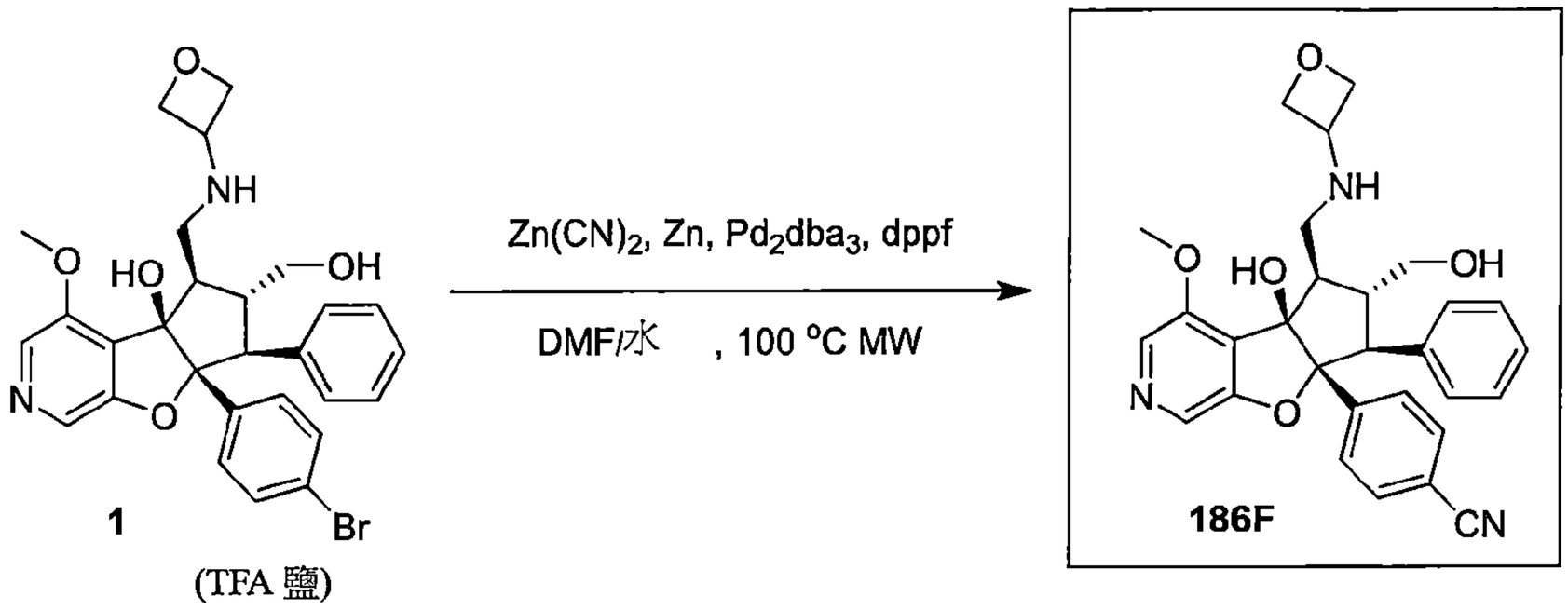
吡啶-4b-醇(化合物編號185F)

【0762】 於*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(1, 50 mg, 0.10 mmol)之二氯甲烷(1.5 mL)懸浮液中加入氧呾-3-酮(7.0 mL, 8.6 mg, 0.12 mmol)、乙酸(1.2 mL, 1.3 mg, 0.021 mmol)和分子篩(約60 mg)。5 min後，就溶解度因素加入THF(1 mL)並將混合物另再攪拌25 min。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(89 mg, 0.42 mmol)(STAB)。15 min後，另再加入0.03 mL(0.04 g, 0.6 mmol) 3-氧呾酮。STAB加入2h後，以LCMS觀察到幾乎完全轉化。將反應藉由添加$NaHCO_3$(aq)和鹽水進行驟冷並萃取(3 x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以HPLC純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)產生32.8 mg(0.049 mmol, 49%)的*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號185F)之TFA鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 553.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.33(b, 1H), 8.67(b, 1H), 8.21(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.34(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.15-7.07(m, 5H), 6.81-6.77(m, 2H), 6.29(s, 1H), 5.12(b, 1H), 4.82-4.76(m, 3H), 4.67(dd, *J*=7.6, 5.8, 1H), 4.62-4.53(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.62-3.49(m, 1H), 3.51(dd, *J*=11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 3.30(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.20(dd, *J*=11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.07-2.99(m, 1H), 2.64-2.55(m, 1H)。

實例186

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)-苯甲腈(化合物編號186F)**





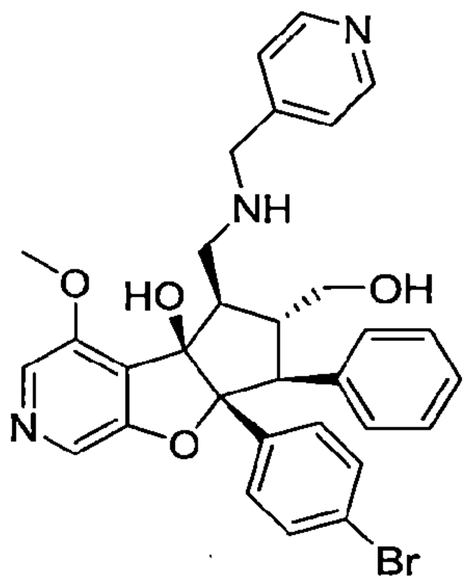
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)-苯甲腈(化合物編號 186F)

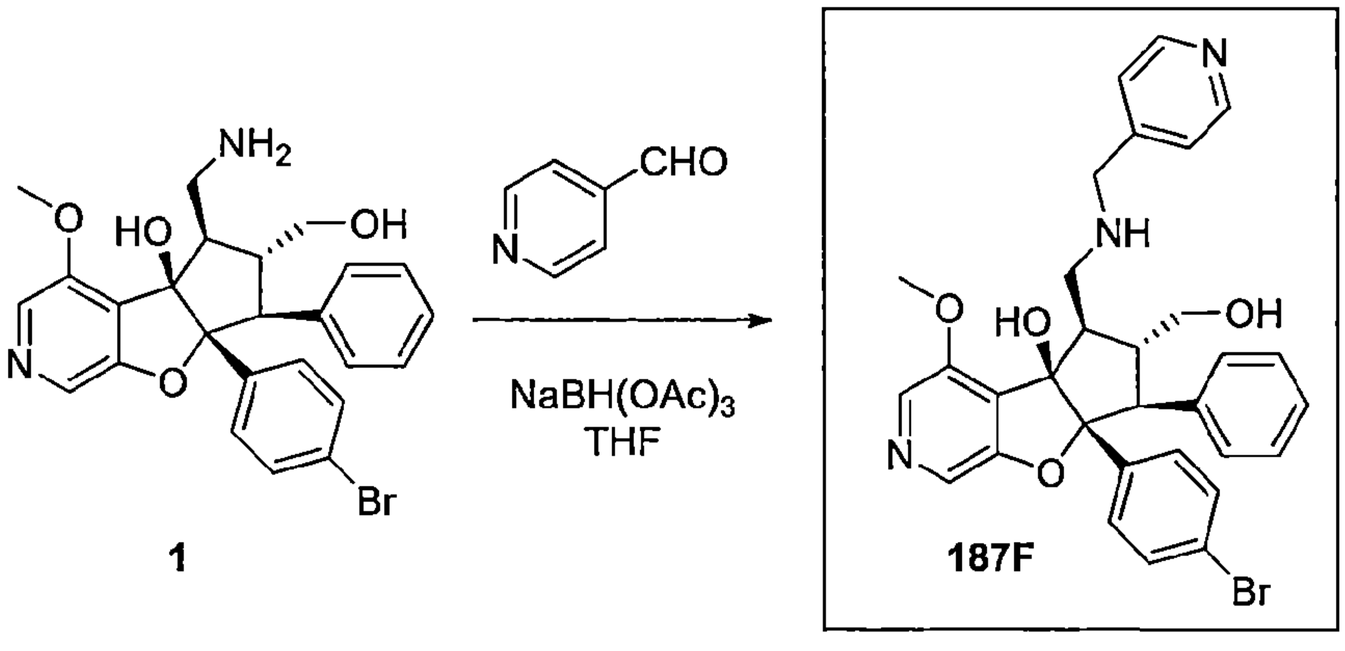
【0763】 於 0.5-2 mL 的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 25 mg, 0.037 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(20.5 mg, 0.175 mmol)和鋅(1 mg, 0.02 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(6 mg, 0.01 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(5 mg, 0.01 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾，並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/ 水 +0.1%TFA) 產生 11.3 mg(0.0184 mmol, 49%) 的*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((氧呾-3-基胺基)-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)-苯甲腈(化合物編號 186F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 500.3 $[M+1]^+$；^1H

NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.45(b, 1H), 8.83(b, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(bd, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 6.83-6.77(m, 2H), 6.36(s, 1H), 5.17(b, 1H), 4.86-4.76(m, 3H), 4.69(dd, *J*=7.7, 5.8 Hz, 1H), 4.63-4.54(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.64-3.54(m, 1H), 3.53(dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.37(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.40-3.31(m, 1H), 3.22(dd, *J*=11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.75-2.64(m, 1H)。

實例 187

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 187F)**





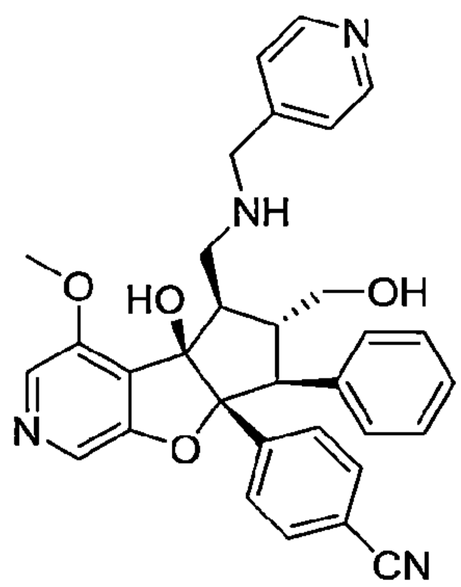
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 187F)

【0764】 於*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 50 mg, 0.10 mmol)之 THF(1 mL)溶液中加入吡啶-4-甲醛(13

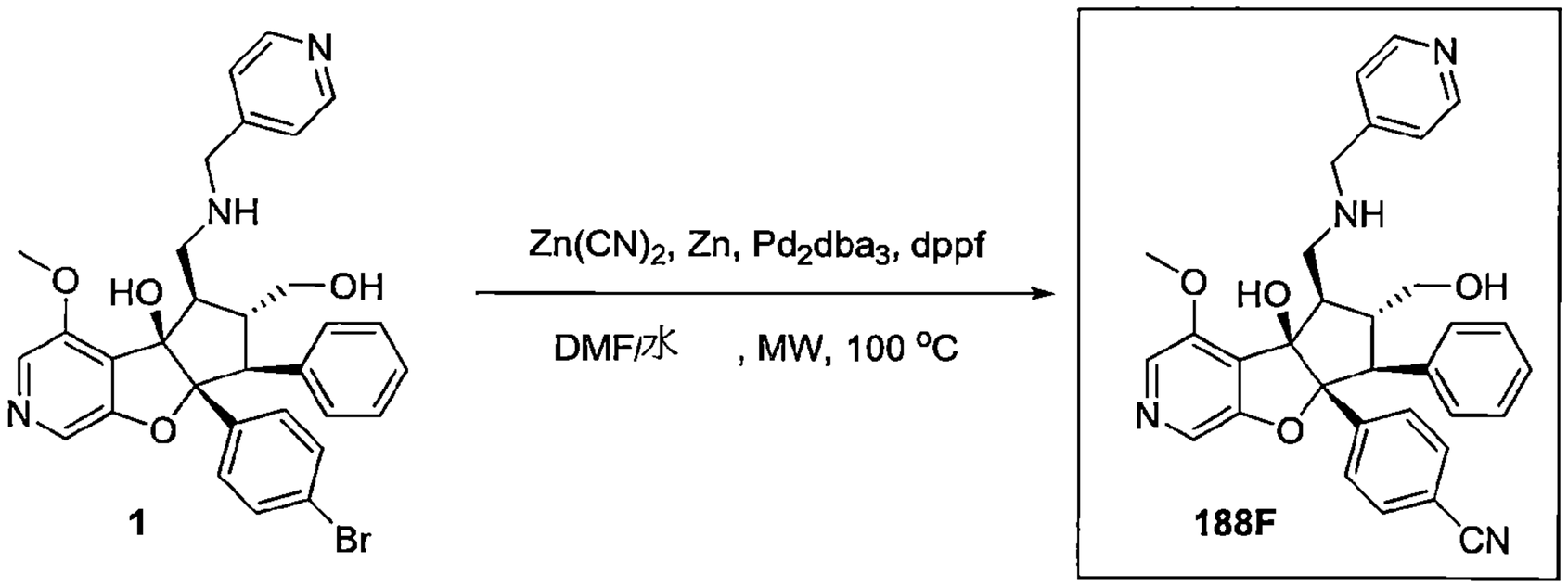
mL, 15 mg, 0.14 mmol)、乙酸(1.2 mL, 1.3 mg, 0.021 mmol)和分子篩(約 80 mg)。將混合物攪拌 30 min。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(85 mg, 0.40 mmol)。1h 後，將反應以 $NaHCO_3$(aq)進行驟冷並萃取混合物(3x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物置於 MeCN/DMSO/水中處理並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+ 0.1%TFA)產生 52.6 mg(0.0749 mmol, 74%)的*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 187F)之 TFA 鹽為白色固體；MS(ESI) *m/z* 588.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.29(b, 1H), 8.76-8.73(m, 2H), 8.72(b, 1H), 8.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.66-7.63(m, 2H), 7.32(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.04(m, 5H), 6.84-6.79(m, 2H), 6.32(s, 1H), 5.49(b, 1H), 4.51-4.45(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.75-3.61(m, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.44(dd, *J*=11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.26(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.21(dd, *J*=11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.11-3.04(m, 1H), 2.76-2.65(m, 1H)。

實例 188

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 188F)**



110年1月8日修正



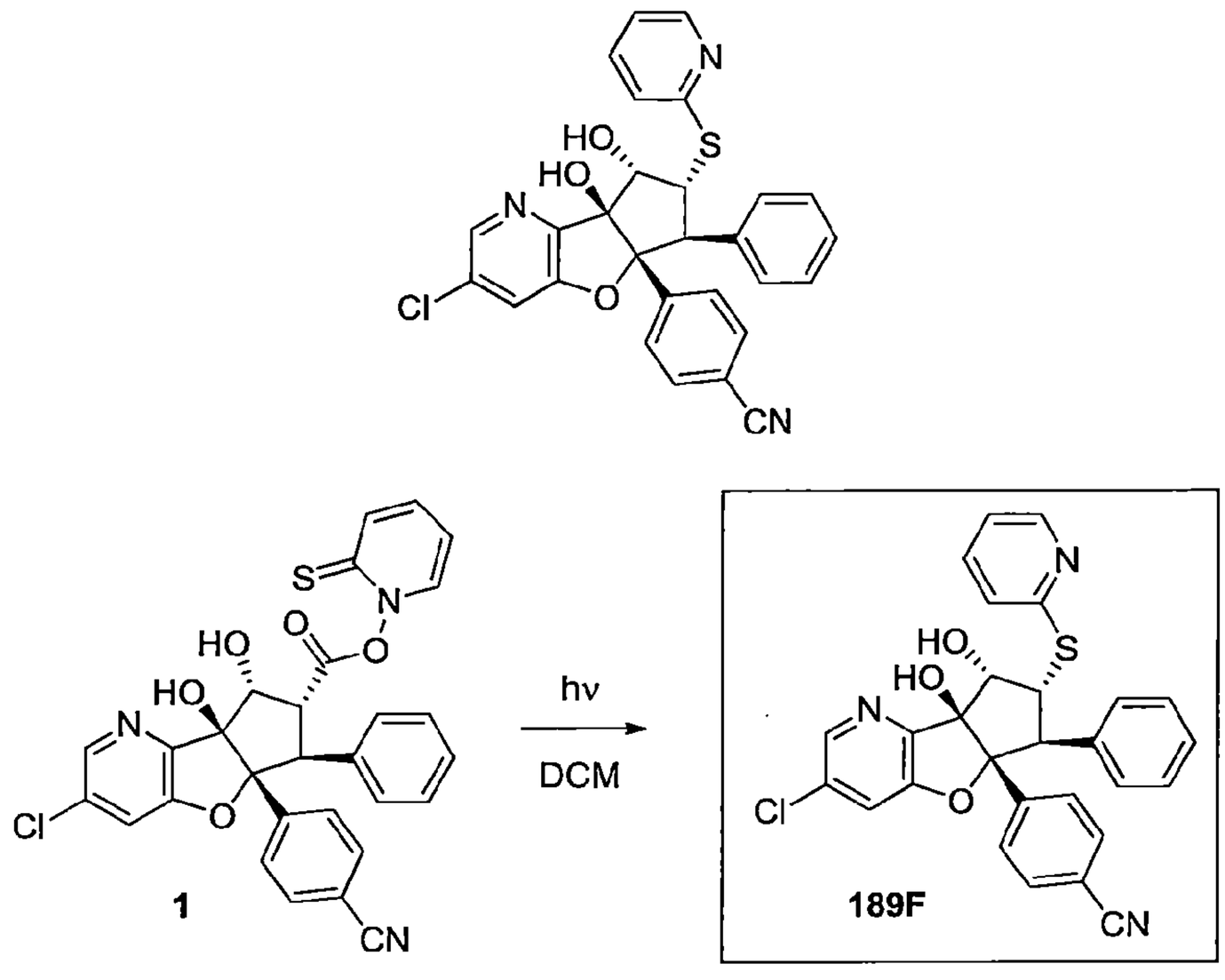
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號188F)

【0765】於0.5-2 mL的微波瓶中，將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 39.7 mg, 0.0565 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(32 mg, 0.27 mmol)和鋅(1.5 mg, 0.023 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣5 min。加入Dppf(9.4 mg, 0.017 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(7.5 mg, 0.0082 mmol)並將混合物另再脫氣5 min，然後於100℃總計培養2 h。將混合物過濾，以MeCN、DMSO和水稀釋，再次過濾並以HPLC進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)得到*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5-(((吡啶-4-基甲基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號188F)。產率：11.3 mg(0.0174 mmol, 31%)；MS(ESI) *m/z* 535.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.31(b, 1H), 8.80(b, 1H), 8.75-8.73(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.61(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34(bd, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 6.84-6.80(m, 2H), 6.37(s, 1H), 5.58(b, 1H), 4.52-4.45(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.52-3.42(m, 1H), 3.46(dd, *J*=11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.33(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.23(dd, *J*=11.0, 6.7 Hz, 1H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H)。

實例189

110年1月8日修正

外消旋-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 189F)



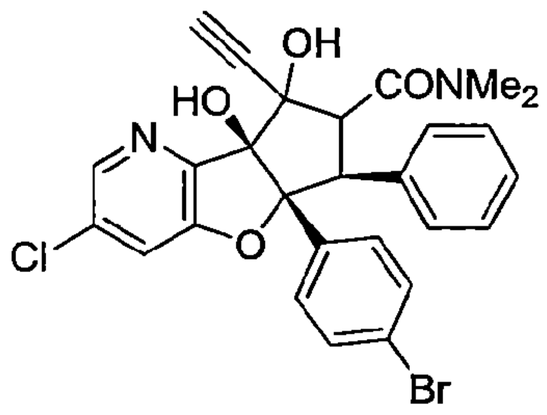
合成外消旋-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 189F)

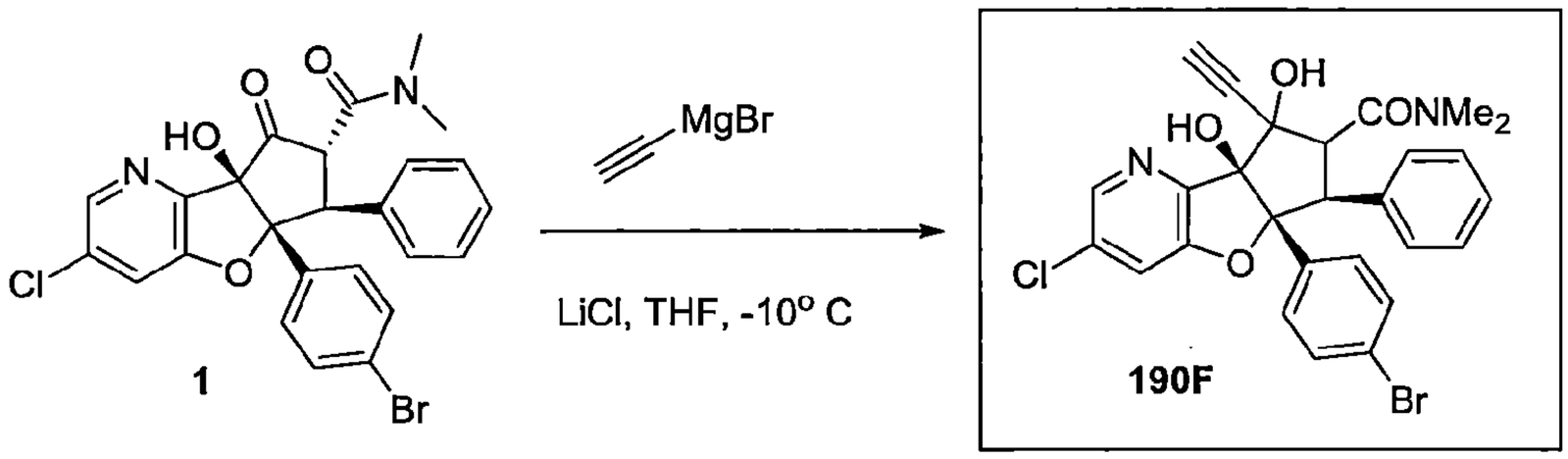
【0766】 於微波小瓶中將*外消旋*-2-硫基吡啶-1(2H)-基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 34 mg, 0.060 mmol)溶於二氯甲烷(1.8 mL)。將小瓶密封然後以250瓦鹵素燈照射並將燈和小瓶以鋁箔包覆。於照射條件下攪拌至隔夜後，所有的溶劑已蒸發。殘餘物的 LCMS 顯示硫吡啶產物為主要的組份。將此殘於物以 RP HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-6-苯基-7-(吡啶-2-基硫基)-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 189F)。產率：17.9 mg, 57%；MS(ESI) *m/z* 514.2(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.53(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.56(s, 1H)。7/52(d, 2H), 7.43(d, 2H),

7.41(dd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.04 – 6.97(m, 5H), 5.45(m, 1H), 4.35(d, 1H), 4.37(d, 1H)。

實例 190

***外消旋*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 190F)**





合成外消旋-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 190F)

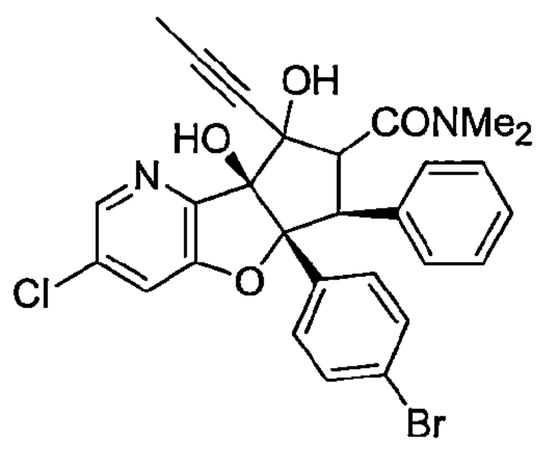
【0767】 於火燄乾燥的小瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 40.8 mg, 0.080 mmol)和火燄乾燥的氯化鋰(26 mg, 0.62 mmol)溶於 THF(1 mL)。將混合物冷卻至-10°C 並逐滴加入乙炔基溴化鎂(0.97 mL 0.48 mmol)。以 LCMS 監測反應。1 hr 後，所欲產物構成反應混合物之主要組份。於-10°C 下 1 hr 後，將反應以飽和的 NH_4Cl 進行驟冷，加入 EtOAc，進行分層並以更多的 EtOAc x2 萃取水層。將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。將混合物以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-乙炔基-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基

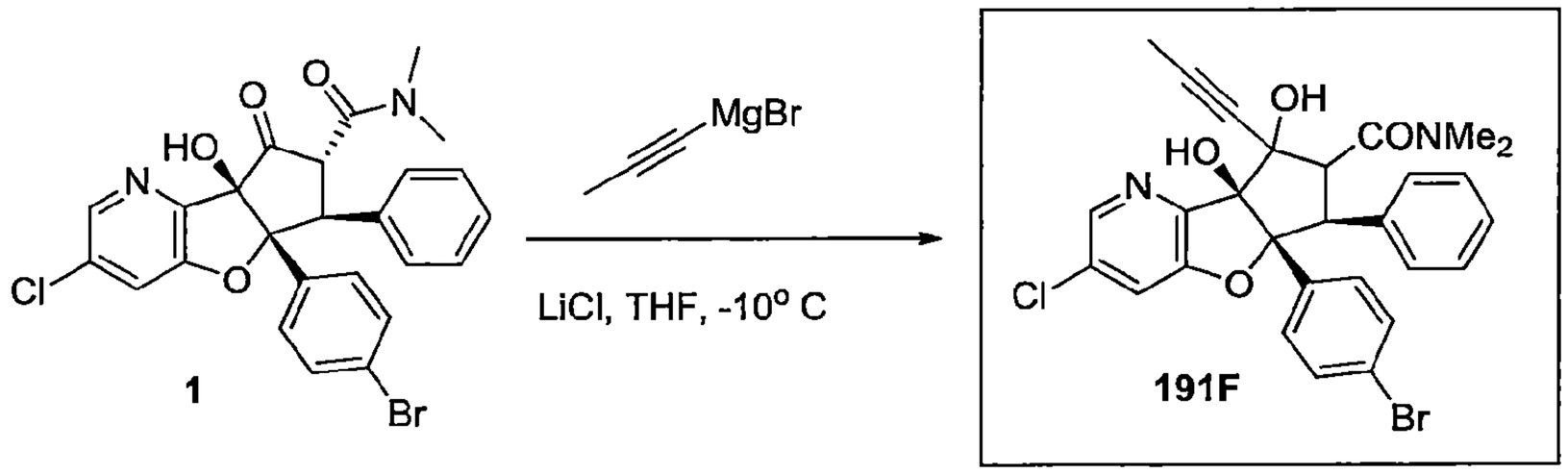
110年1月8日修正

-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號190F)。產率：33%；MS(ESI) *m/z* 553.3, 555.3(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.13(s, 1H), 7.44(bs, 1H), 7.32(s, 1H), 7.17(d, *J*=8 Hz, 2H)), 7.09 – 7.03(m, 5H), , 2H), 6.91(d, *J*=8 Hz, 2H), 4.86(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.02(s, 3H), 2.73(s, 1H)。

實例 191

***外消旋*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 191F)**





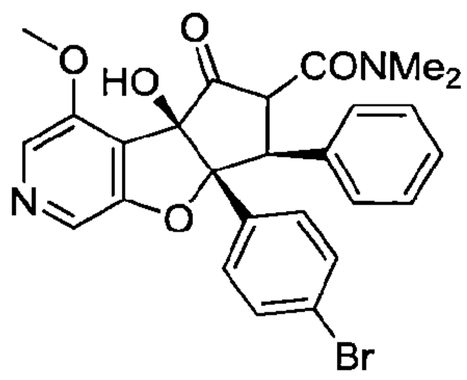
合成外消旋-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 191F)

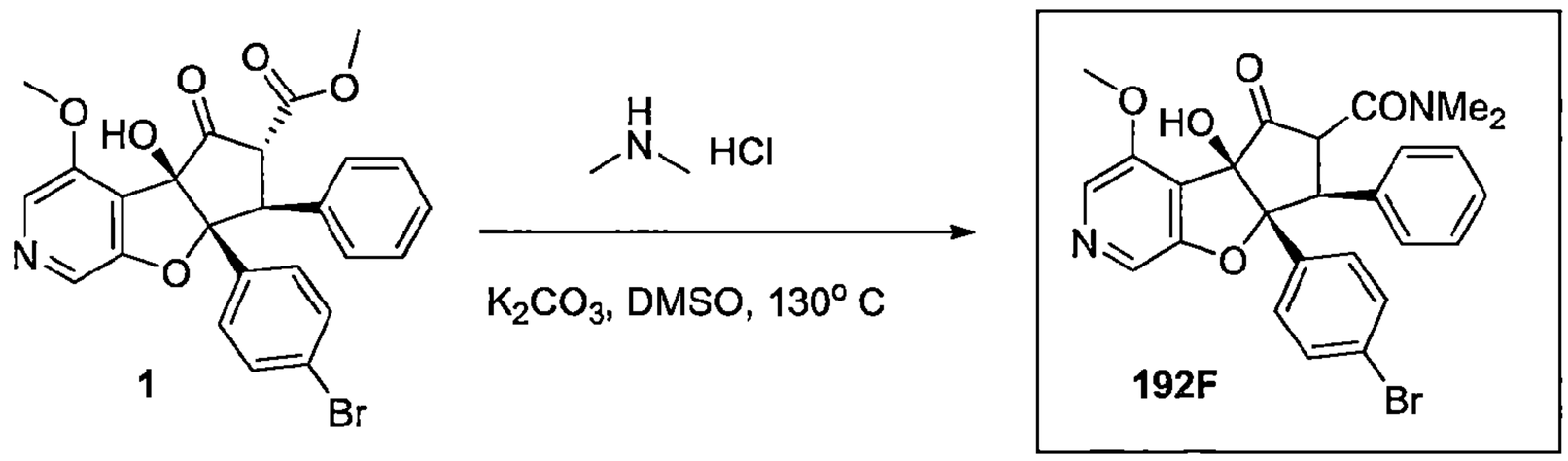
【0768】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-N,N-二甲基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(**1**, 39 mg, 0.060 mmol)和火燄乾燥的氯化鋰(21.3 mg, 0.5 mmol)之 THF(1 mL)冷卻至-10°C。逐滴加入 1-丙炔基溴化鎂(0.78 mL, 0.39 mmol)。1 hr 後，所欲產物構成反應混合物的主要組份。於-10°C 下 1 hr 後將反應以飽和的 NH_4Cl 進行驟冷，加入 EtOAc，進行分層並以更多的 EtOAc x2 萃取水層。

將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。將混合物以RP-HPLC純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-N,N-二甲基-6-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 191F)為白色固體。MS(ESI) *m/z* 567.1, 569.1(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.62(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.14(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.10 – 7.00(m, 4H), 6.96(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.86(m, 2H), 6.48(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.40(s, 1H), 4.71(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.48(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.43(s, 3H), 2.86(s, 3H)、1.89(s, 3H)。

實例 192

***外消旋*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 192F)**





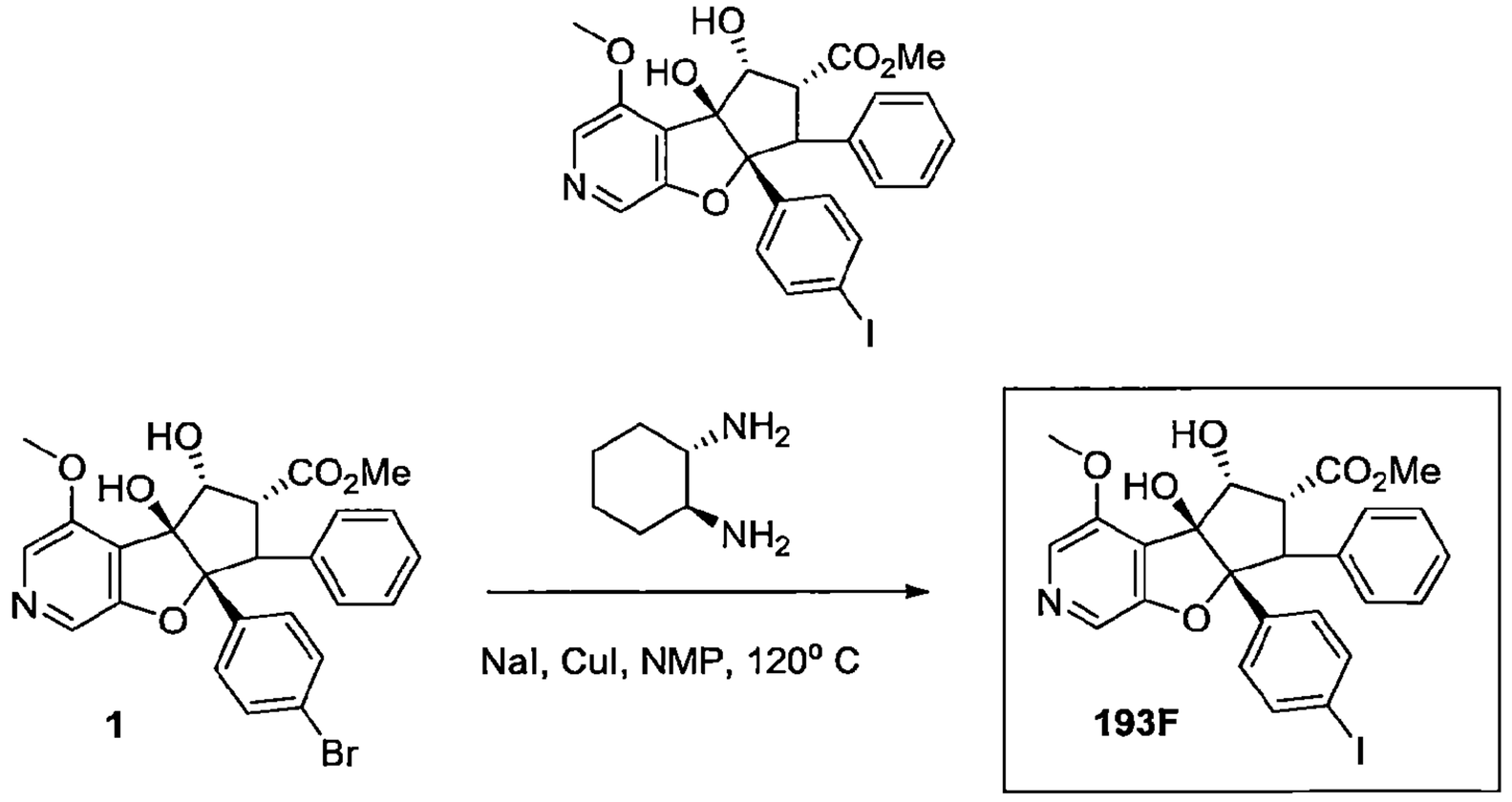
合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 192F)

【0769】 將*外消旋*-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 250 mg, 0.49 mmol)和碳酸鉀(1.596 g, 4.9 mmol)置入小瓶中及然後加入DMSO(5 mL)。將二甲基胺鹽酸鹽(0.04 mL) 1.47 mmol)加入溶液中並將混合

物加熱至 130°C。5 hr 後，LCMS 顯示起始物完全消耗。將鍋槽冷卻至 rt 並將此溶液溶於 EtOAc 及飽和的 NH_4Cl 水溶液中。進行分層及以 EtOAcx3 萃取水性物質；將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。以自動快速層析純化(以二氯甲烷和 MeOH 溶離二次)分離出良好純度的產物。將一小部分進一步以半製備 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 192F)為白色固體。MS(ESI) *m/z* 523.1, 525.1(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30(d, *J*=0.4 Hz, 1H), 8.12(d, *J*=0.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.14 – 7.01(m, 5H), 6.97 – 6.90(m, 2H), 6.59(s, 1H), 4.72(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.18(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

實例 193

***外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-二羥基-7a-(4-碘苯基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 193F)**



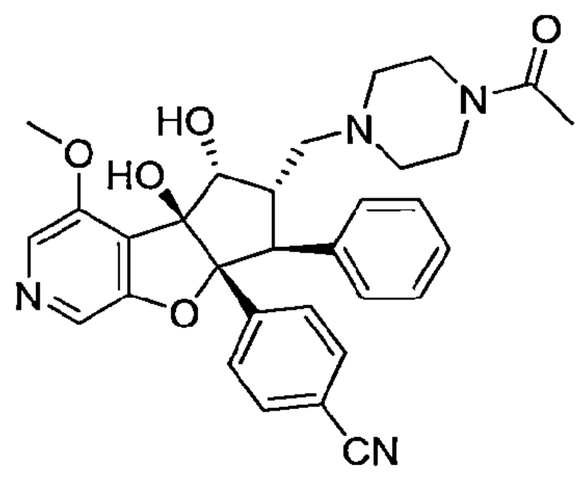
合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-二羥基-7a-(4-碘苯基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 193F)

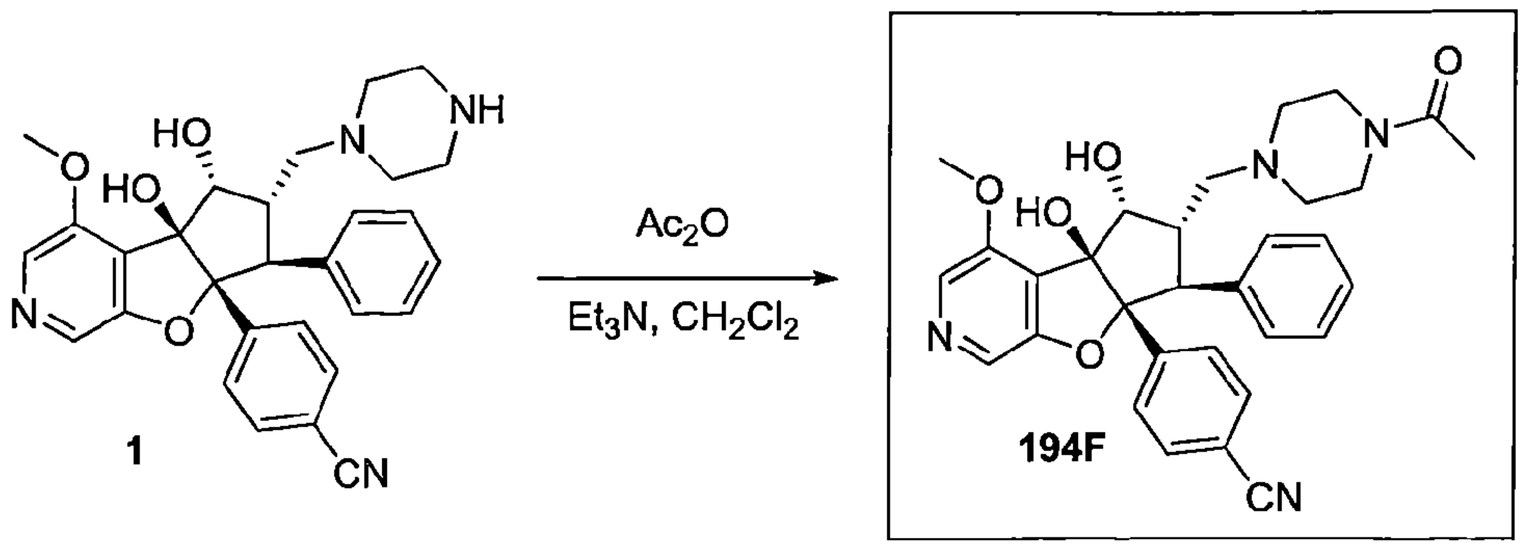
【0770】 將環己-1,2-二胺(11.mg, 0.10000 mmol)置入含有 NMP(1 mL)的小瓶中。加入碘化鈉(52.66mg, 0.35 mmol)和*外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫

-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 90.mg, 0.18000 mmol)，接著碘化銅(I)(10.04mg, 0.05000 mmol)。藉由通入氬氣球將混合物脫氣 10 min。將小瓶密封並加熱至 120℃。以 LCMS 監測反應。加熱 23 hr 後，將反應冷卻至 rt 並以 10 mL 二氯甲烷稀釋及經由矽藻土過濾。將濾液選轉蒸發及然後將殘餘物置於 EtOAc 中處理。加入飽和 NH_4Cl 水溶液，進行分層並以 EtOAc x3 萃取水層。將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。為了移除任何殘餘的銅，係將殘餘物置於 EtOAc 中處理。加入水和 1 mL 3M NH_3 之二噁烷溶液並以 EtOAc x3 萃取水層。將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。將粗物質於半製備式 RP-HPLC 上純化，得到*外消旋*-甲基(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-二羥基-7a-(4-碘苯基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(化合物編號 193F)為白色固體。產率43%；MS(ESI) *m/z* 560.2(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.34(d, J=8 Hz, 2H), 7.08 – 6.99(m, 2H), 7.01 – 6.90(m, 3H), 6.87(d, *J*=8 Hz, 2H), 5.84(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.67(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.30(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.07(dd, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.86(d, *J*=1.1 Hz, 3H)、1.21(s, 1H)。

實例 194

***外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 194F)**



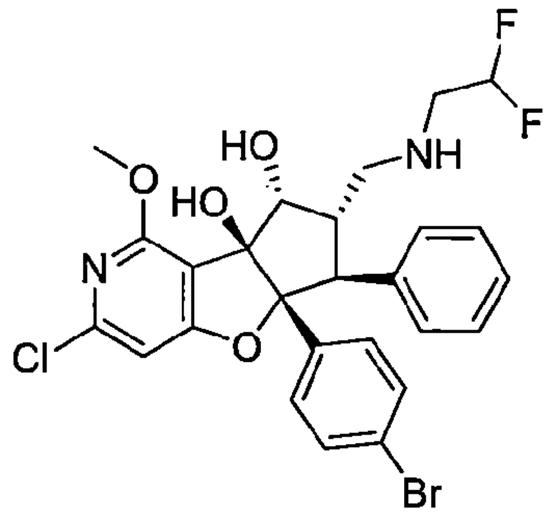


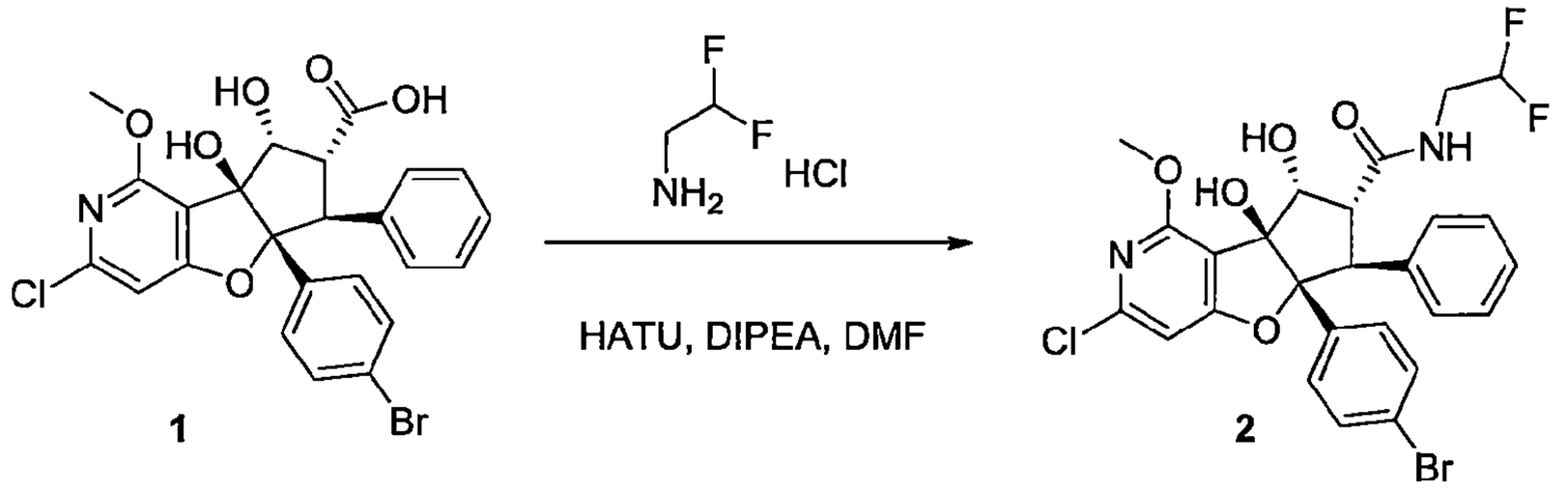
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號194F)

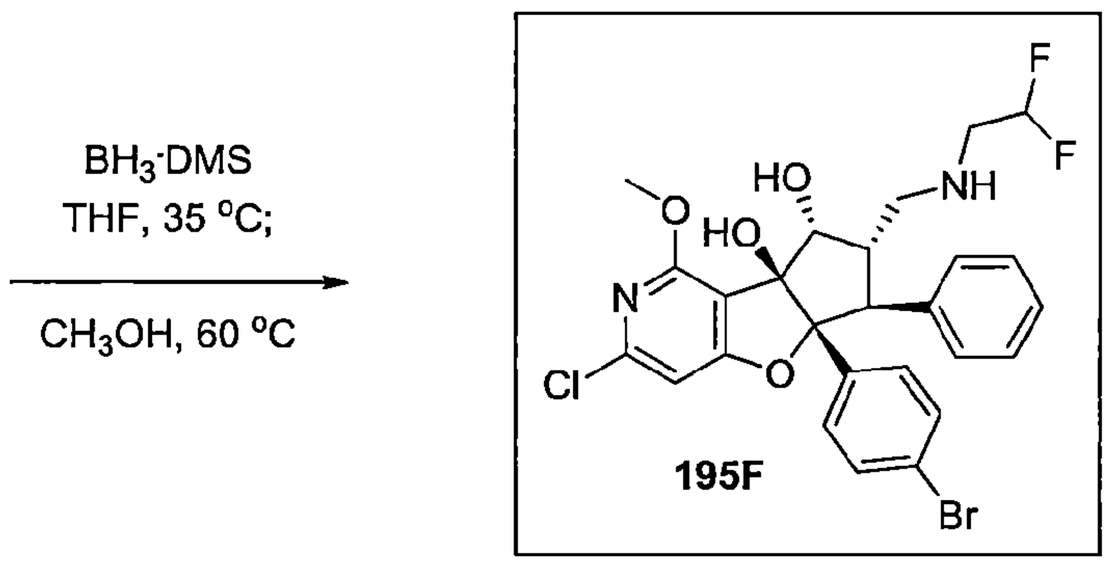
【0771】 於微波小瓶中將*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啡-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(**1**, 25 mg, 0.05 mmol)溶於二氯甲烷(0.5 mL)。然後加入三乙胺(0.03 mL, 0.2 mL)，接著乙酸酐(0.01 mL, 0.06 mmol)。將小瓶密封並於 rt 攪拌。LCMS 於 30 min 時顯示完全轉化成產物。將反應混合物倒入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液並以二氯甲烷稀釋。以二氯甲烷 x3 萃取水層，將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。將粗物質以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 194F)，凍乾後為蓬鬆白色固體。產率 59%；MS(ESI) *m/z* 494.0, 496.0(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41(s, 1H), 8.08(dd, *J*=28, 2.7 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.13 – 6.95(m, 3H), 5.90(bs, 1H), 5.45(bs, 1H), 4.72(bs, 1H), 4.44(bs, 1H), 3.98(bs, 1H), 3.89(d, *J*=0.7 Hz, 3H), 3.85 – 3.72(m, 2H), 3.85 – 3.72(m , 2 H), 3.29(m, 1H), 3.07 – 2.9(m, 3H), 2.02(d, *J*=8.3 Hz, 2H)。

實例 195

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 195F)**







合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0772】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 80 mg, 0.15 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(氬氣下於 3 mL 小瓶中。加入 HATU(60 mg, 0.16 mmol)。30 min 後，以自動吸量管加入 DIPEA(0.08 mL, 0.45 mmol)並將溶液於 rt 攪拌 45 min，然後一次加入 2,2 二氟乙基胺鹽酸鹽(0.45 mmol)。LCMS 於 3 hr 時似乎有>90%轉化成產物。將反應混合物以 90%EtOAc：己烷稀釋並以水清洗 3x，然後鹽水清洗及以硫酸鎂乾燥。將粗產物以自動快速層析純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-

氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)為白色固體，將其繼續進行下個步驟。MS(ESI) *m/z* 593.2, 595.2(M+H)。

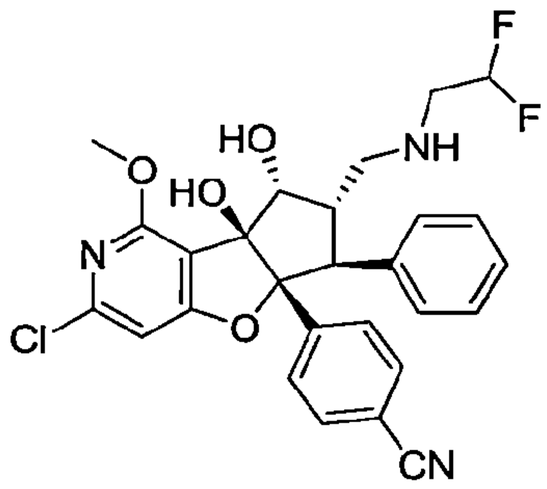
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號195F)

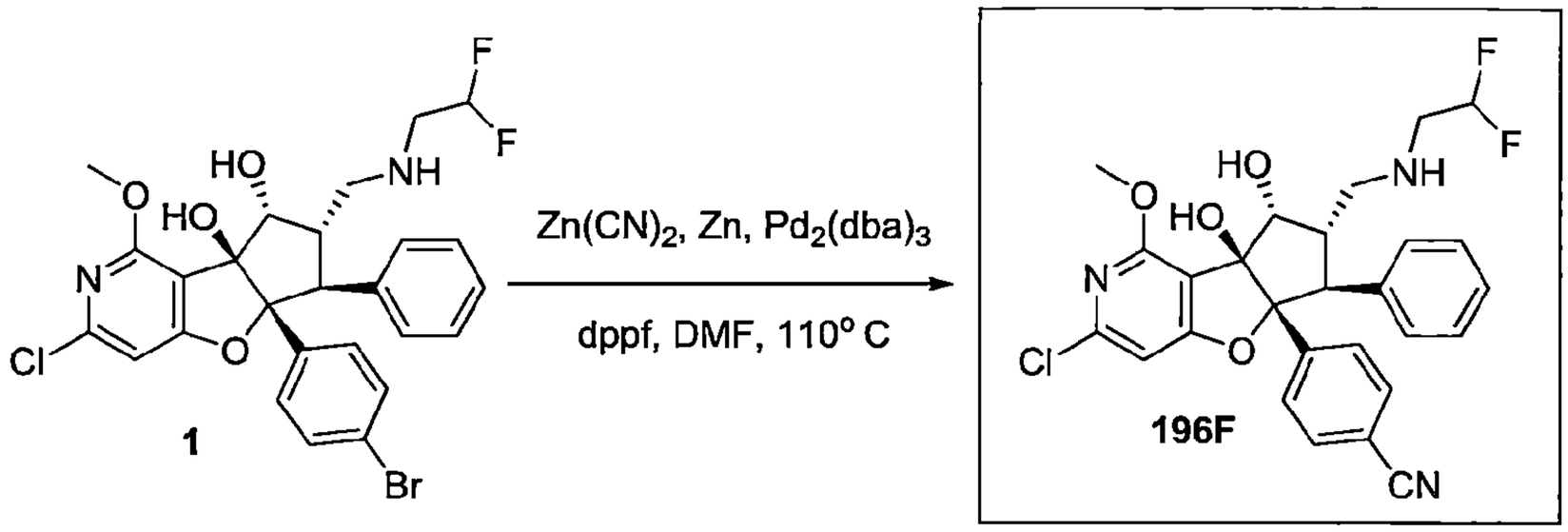
【0773】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 96 mg, 1.6 mmol)於氬氣下於 THF(3 mL)中攪拌。逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.15 mL, 1.59 mmol)及隨後裝入一回流冷凝器並升溫至 35° C。一等份的 LCMS 在 5 小時看似幾乎全部的 SM 已消耗，所以將反應以2 mL MeOH非常緩慢地進行驟冷。然後加熱至60°C歷時3 hr，然後冷卻至 rt 至隔夜(14 hr)及然後於 60°C 另再加熱 6 hr，此時 LCMS 似乎全部轉化成產物。旋轉蒸發溶劑並以 phenomonex 離子交換管柱進行純化：將管柱以水濕化，然後載入粗產殘餘物為溶於 DMSO/MeCN 中之溶液。各以水、MeCN 和甲醇清洗管柱 2x，並以 75：20：5 MeOH：二氯甲烷：NH4OH 溶液溶離產物(以此溶液 x3 清洗管柱。將這些組合的沖洗液旋轉蒸發並分離出高純度產物*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 195F)為白色固體。產率：82.6 mg, 82%(於 2 個步驟)；MS(ESI) *m/z* 581.2, 583.1(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 – 7.15(m, 3H), 7.11 – 6.90(m, 10H), 6.84(s, 1H), 5.93(t, *J*=4.3 Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 5.15(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.44(t, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.82(s, 4H), 3.63(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.06(s, 2H), 3.05(dd, *J*=14.0, 10.1 Hz, 0H), 2.83(t, *J*=16.1 Hz, 3H), 2.63(t, *J*=10.8 Hz, 2H)、1.20(s, 1H)。

實例 196

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 196F)**

110年1月8日修正





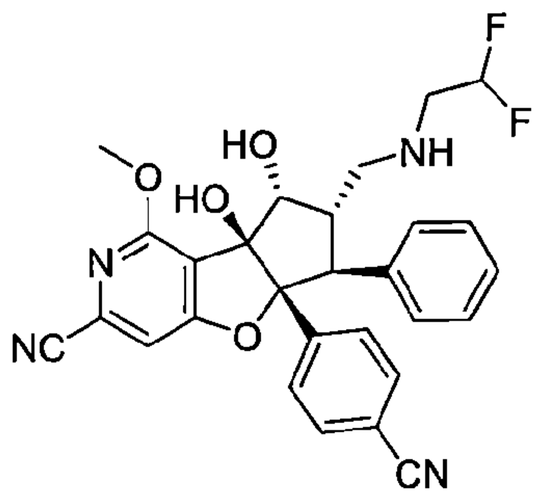
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號196F)

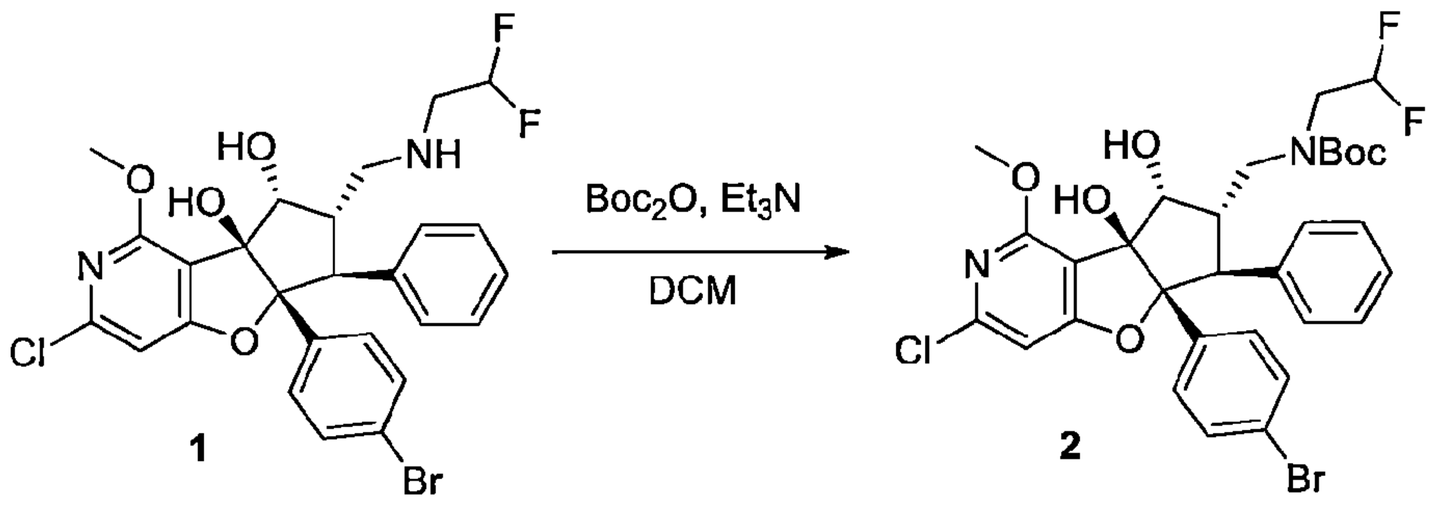
【0774】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 27 mg, 0.046 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.60 mL)和水(0.060 mL)並將溶液通入氬氣10分鐘。加入氰化鋅(33 mg, 0.278 mmol)、鋅(3.0 mg, 0.0464 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(3.3 mg, 0.0037 mmol)和 dppf(4.1 mg 0.0074 mmol)並將混合物於110°C加熱2小時，於此時LCMS最適度轉化成產物。將混合物立即冷卻至rt，經由矽藻土過濾，並將濾液以RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號196F)為蓬鬆的白色固體。產率10%；LCMS(ESI) *m/z*528.2, 530.3(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.55(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.28(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14 – 6.98(m, 2H), 7.00 – 6.90(m, 2H), 6.37(t, *J*=48Hz, 1H), 5.78(s, 1H), 5.28(d, *J*=6.2 Hz,

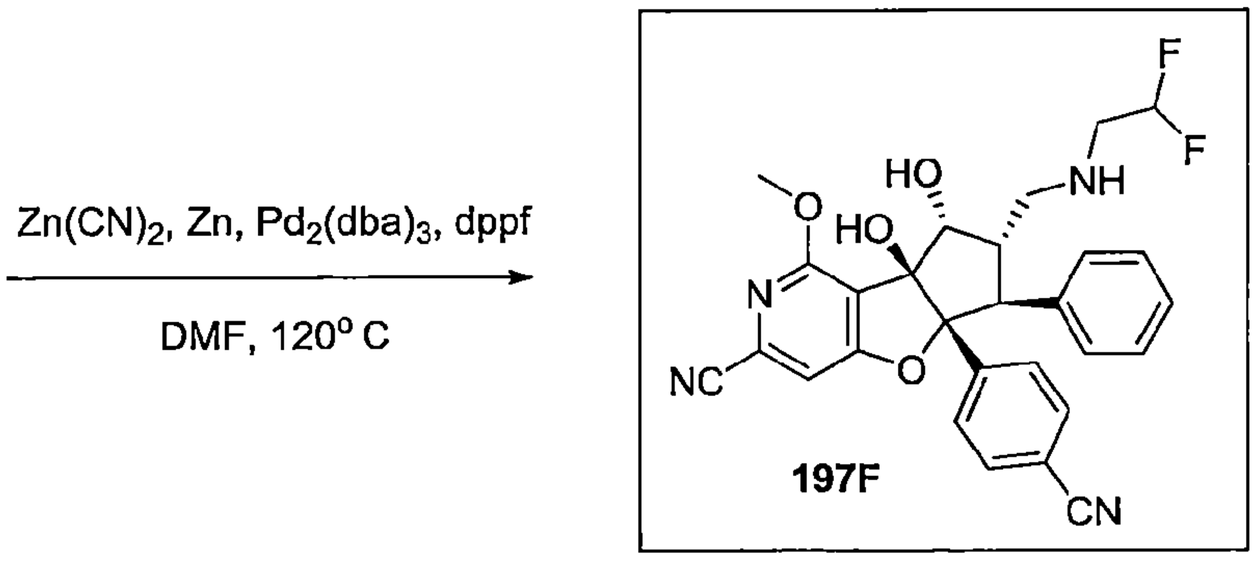
1H), 4.63(s, 1H), 3.84(s, 2H), 3.76(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.55(bs, 1H), 3.12(bs, 1H), 2.94(bs, 1H), 2.81(bs, 1H)。

實例 197

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 197F)**







合成外消旋-第三丁基(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)甲基)(2,2-二氟乙基)胺甲酸酯(2)

【0775】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并

[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 20.2 mg, 0.029 mmol, 1 eq.)於二氯甲烷(0.6 mL)和*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中攪拌。加入三乙胺(0.012 mL, 0.085 mmol)，接著二碳酸二第三丁酯(10.0 mg, 0.0458 mmol)並將混合物於 rt 攪拌 40 及隨後升溫至 35°C 歷時 8 hr，於此時以 LCMS 觀察到起始物完全消耗。真空移除溶劑並將殘餘物以快速層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-第三丁基(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)甲基)(2,2-二氟乙基)胺甲酸酯(**2**)為白色殘餘物，將其繼續進行下個步驟。LCMS(ESI) *m/z* 681.3, 683.4(M+H)

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 197F)

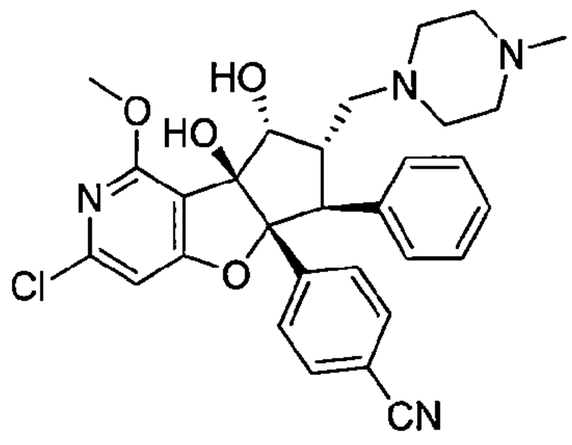
【0776】 將*外消旋*-第三丁基(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)甲基)(2,2-二氟乙基)胺甲酸酯(**2**, 21 mg, 0.03000 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)和水(0.070 mL)。加入鋅粉(2.0 mg)、氰化鋅(23.5 mg, 0.2006 mmol) 叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(1.7 mg, 0.00185 mmol)和dppf(2.05 mg, 0.0037 mmol)並將混合物通入氬氣 5 min。將小瓶密封及然後加熱至 120°C 歷時 40 min 及然後冷卻至 rt。LCMS-快速轉化成產物及單氰基化合物(20 min 後約 9：1 產物：單氰基)。40 分鐘後，將反應混合物以 2.5 mL 二氯甲烷稀釋並以注射器過濾器過濾。加入 TFA(0.03 mL)並將混合物於 rt 攪拌 1 hr，然後於 40°C 攪拌 18 hr。將反應冷卻至 rt 並通過一離子交換管柱，以水、MeCN 和 MeOH(各 3x)溶離及然後將產物以 75：20：5 之 MeOH：二氯甲烷：NH_4OH 溶液沖洗出管柱。將此物質進一步以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 197F)。產率：25%；LCMS(ESI) *m/z* 519.3(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04(s, 1H), 7.56(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.29(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.13 – 6.95(m, 4H), 6.38, t, *J*=52 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 5.43(s, 1H),

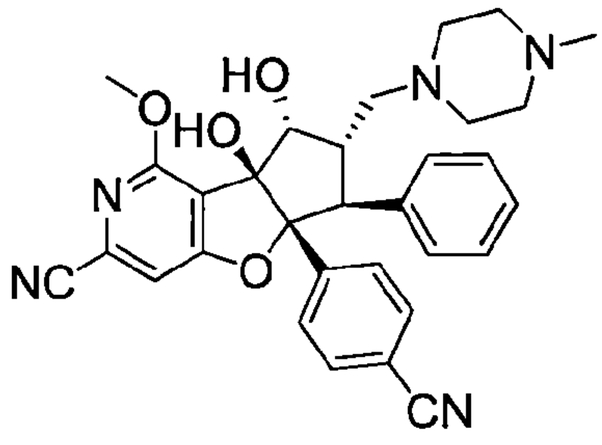
4.69(s, 1H), 3.89(s, 2H), 3.76(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.64-3.54(bs, 3H), 3.50-3.21 (bs, 3H), 3.10(s, 1H), 2.84(bs, 1H)。

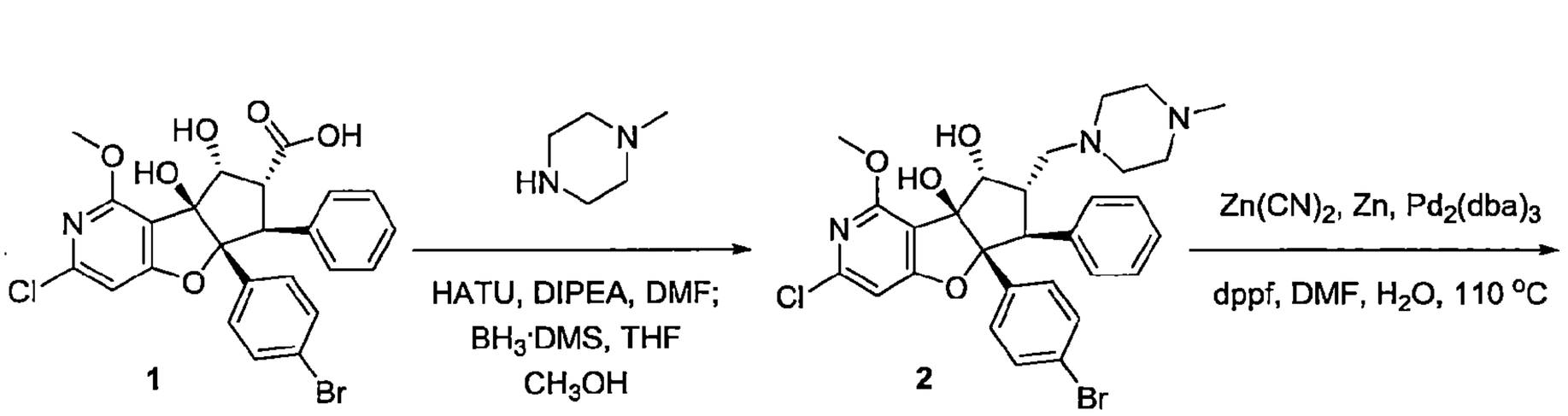
實例 198

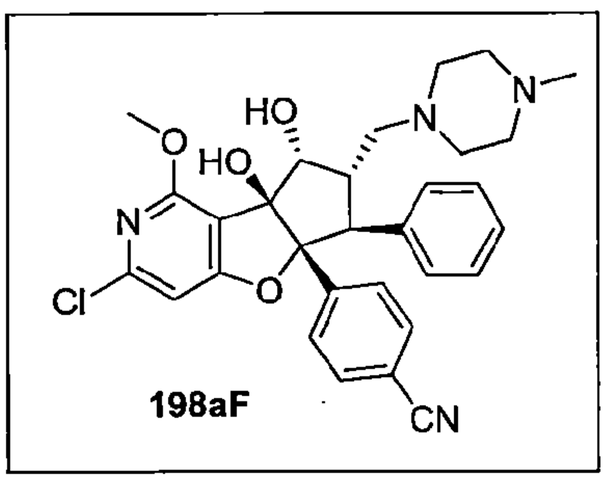
4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 198aF)

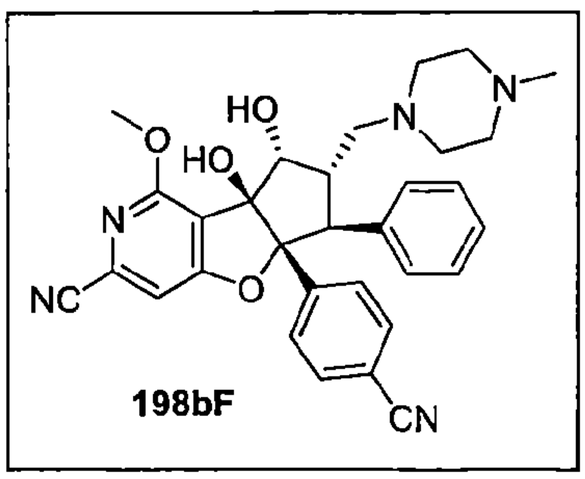
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 198bF)**











*合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**2**)*

【0777】 於氬氣下將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.8 mL)。一次性加入 HATU(124 mg, 0.33 mmol)及 2 分鐘後逐滴加入 Hunig's 鹼(0.08 mmol, 0.45 mmol)。20 min 後，LCMS(置於 MeOH 中)看似(**1**)完全消耗。加入 1-甲基哌啡(0.1 mL, 0.93 mmol)並將反應混合物另再攪拌 40 min，於此時 LCMS 顯示完全轉化成產物。將反應混合物冷卻，倒入水，以 90%EtOAc/己烷稀釋並將有機物質以另外的 3x 水沖洗，然後將其以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。以快速層析純化產物，得到足夠純度用於下個步驟的固體。

【0778】 將中間物醯胺溶於 THF(3 mL)並逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.151 mL, 1.59 mmol)及隨後將混合物於回流冷凝管下升溫至 35°C。一等份之 LCMS 於 5 小時看似幾乎全部的物質皆已消耗，所以將反應以 2 mL 的甲醇非常緩慢地進行驟冷。然後將其加熱至 60°C 歷時 3 hr，然後冷卻至室溫並攪拌至隔夜(14 hr)及然後於 60°C 另再加熱 6 hr，於此時 LCMS 看似完全轉化成產物。旋轉蒸發溶劑並以 phenomonex 離子交換管柱進行純化：將管柱以水濕化，然後載入粗殘餘物為 DMSO/MeCN 中之溶液。各以水、MeCN 和甲醇清洗管柱 2x，並以 75：20：5 MeOH：二氯甲烷：NH_4OH 溶液溶離(以此溶液清洗管柱 x3。將這些組合的清洗液旋轉蒸發並分離出高純度產物。

合成 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 198aF)

外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 198bF)

【0779】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**2**, 28 mg, 0.046 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.80 mL)和水(0.080 mL)並將溶液通入氬氣 10 分鐘。加入氰化鋅(35 mg, 0.30 mol)、鋅粉

(3 mg, 0.047 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(2.6 mg, 0.003 mmol)和dppf(3 mg, 0.005 mmol)並將混合物於110°C加熱30分鐘，於此時LCMS顯示起始物混合物轉化成單-和雙-氰化化合物。將混合物立即冷卻至rt，經由矽藻土過濾，並將濾液以RP-HPLC純化，得到單-和雙-氰化產物為白色固體。組合產率11%

【0780】 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈：以對掌 SFC[CHIRALPAK IG(4.6x250)mm, 5μ]，移動相：CO_2/MeOH/TEA(60：40：0.2)]分離鏡像異構物，波峰 1(1.56 g), R_t=2.833 min, ee：99.92%, $[\alpha]_D$ +47.1°(c 0.25, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 547.24$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.49(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.00-6.97(m, 3H), 6.88(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.14(bs, 1H), 4.42(d, *J*=3.72 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.04 Hz, 1H), 3.22-3.20(m, 1H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.49-2.32(m, 7H), 2.15(s, 3H), 2.05(d, *J*=9.92 Hz, 1H)；波峰-2(化合物編號 198aF, 1.55 g), R_t=3.83 min, ee：99.36%, $[\alpha]_D$ -29.2°(c 0.30, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 547.24$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 7.49(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.00-6.97(m, 3H), 6.88(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.15(bs, 1H), 4.43(bs, 1H), 3.84(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.12, Hz, 1H), 3.22-3.20(m, 1H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.49-2.32(m, 7H), 2.15(s, 3H), 2.05(d, *J*=9.92 Hz, 1H)。

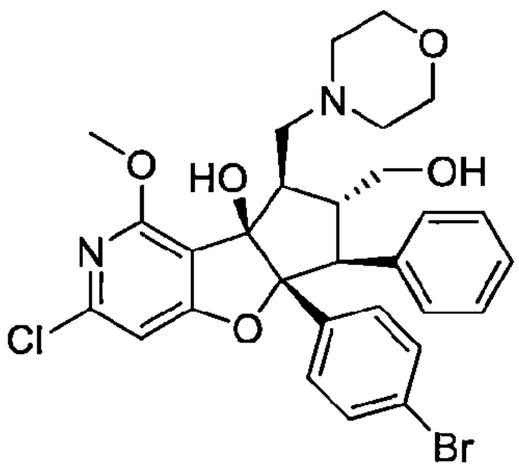
外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 198bF)：MS(ESI) *m/z* 538.7(M+H) ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54(s, 1H), 7.49(d, *J* =8.6 Hz, 1H), 7.35(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.07-6.95(m, 5H) 5.81(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.73(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.96(bs, 5H), 2.77(bs, 3H)。

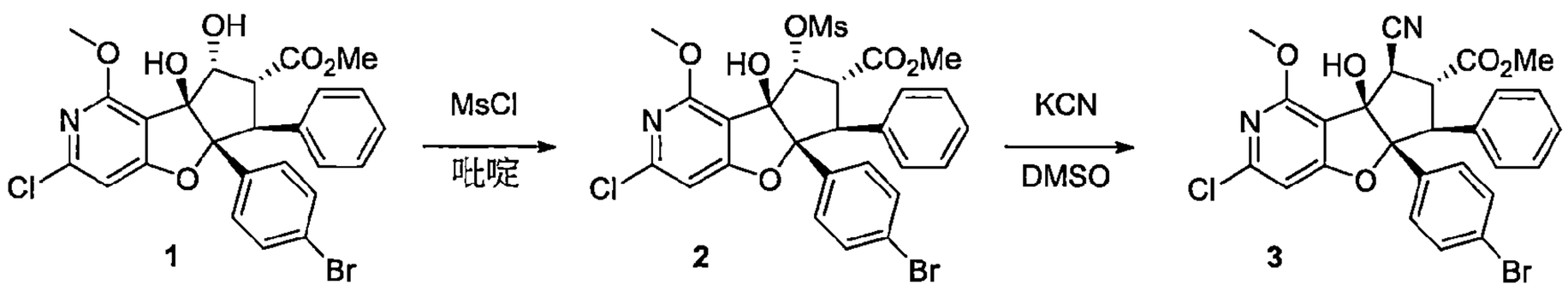
實例 199

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶**

110年1月8日修正

-8a-醇(化合物編號 199F)





合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(2)

【0781】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7,8-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[1,2-d]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 20 mg, 0.037 mmol)之吡啶(0.40 mL)溶液中加入甲磺醯氯(4 mL, 6 mg, 0.05 mmol)並將混合物於 rt 攪拌至隔夜。18h 後，另再加入 2 mL(3 mg, 0.03 mmol) 甲磺醯氯，接著另再加入 3 mL(4 mg, 0.04 mmol)甲磺醯氯。總反應時間2天後，將反應以NH_4Cl(aq)進行驟冷並將混合物以二氯甲烷萃取三次。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**2**)。於下個步驟使用此粗產物[MS(ESI) *m/z* 624.2 $[M+1]^+$] 無進一步純化。

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(3)

【0782】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-1-甲氧基-8-((甲基磺醯基)氧基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**2**, 22.9 mg, 0.0367 mmol)之 DMSO(0.50 mL)溶液中加入氰化鉀(5.3 mg, 0.082 mmol)並將混合物於 rt 氬氣下攪拌。17h 後，將混合物以 EtOAc 稀釋並以鹽水清洗。以 EtOAc 再萃取水層並將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-35%乙酸乙酯/己烷)，得到所欲產物*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**3**)為白色泡沫。產率：15.9 mg(0.0286 mmol, 77%於 2 個步驟)；MS(ESI) *m/z* 555.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(4)

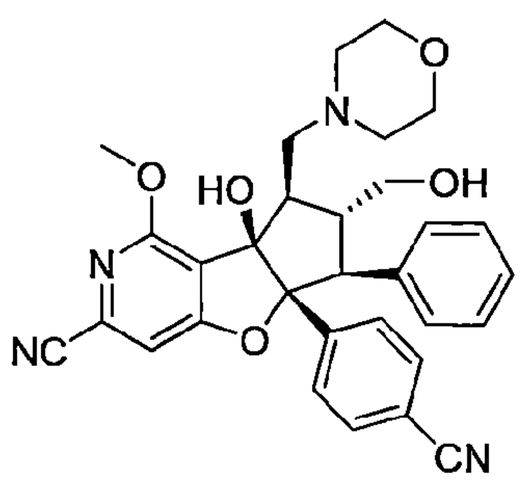
【0783】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-氰基-8a-羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(**3**, 15.9 mg, 0.0286 mmol)之 THF(0.50 mL)溶液中於 0°C 加入氫化鋰鋁(4.3 mg, 0.11 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。45 min 後，於 0°C 加入 0.02 mL 水，接著 0.02 mL 12.5%NaOH(aq)和約 50 mg 的 Na_2SO_4。將混合物於 rt 攪拌 10 min，然後過濾(以 THF 和二氯甲烷沖洗)並濃縮，得到 15.8 mg 的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**4**)之粗所欲胺基醇為白色固體；MS(ESI) *m/z* 531.2 $[M+1]^+$。將粗物質用於下個步驟無進一步純化。

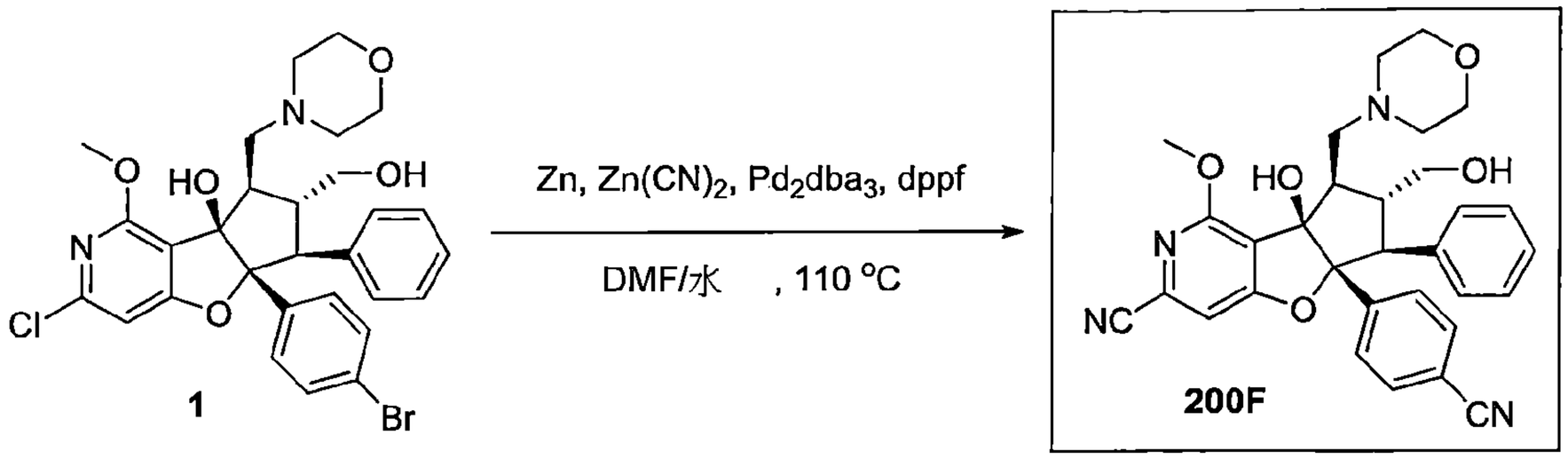
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(化合物編號199F)

【0784】 於粗*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**4**, 15.8 mg)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)溶液中加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(18 mL, 13 mg, 0.10 mmol)和 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(4.5 mL, 8.3 mg, 0.036 mmol)並將混合物於 80℃攪拌。1h 45min 和 2.5h 後，另再加入 1.5 mL(2.8 mg, 0.012 mmol)雙(溴乙基)醚，並持續於 80°C 攪拌。總反應時間 3.75 h 後，讓混合物冷卻至 rt，然後以 MeCN/DMSO/水稀釋並以三氟乙酸(20 mL, 30 mg, 0.26 mmol)酸化。將所得到的混合物以重複的 HPLC 進行純化 (C18, MeCN/ 水 +0.1%TFA)，得到所欲產物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(化合物編號 199F)為其 TFA 鹽。產率：2.5 mg(0.0035 mmol, 12%於 2 個步驟), 白色固體；MS(ESI) *m/z* 601.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91(b, 1H), 7.35(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.16-7.06(m, 5H), 7.03(s, 1H), 6.82-6.74(m, 2H), 5.95(s, 1H), 4.21-4.06(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.90-3.19(m, 12H；部分被水波峰隱蔽), 3.17-3.10(m, 1H), 3.14(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.94-2.84(m, 1H)。

實例 200

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 200F)**





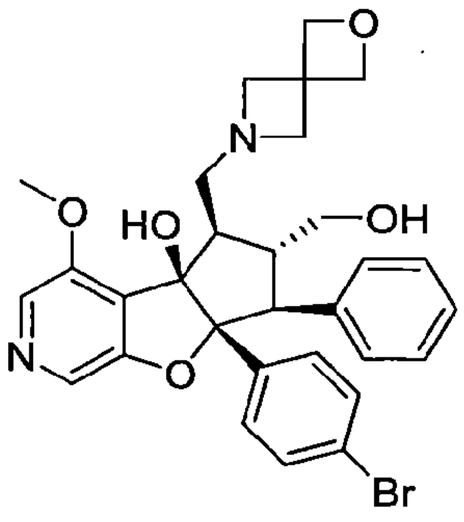
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 200F)

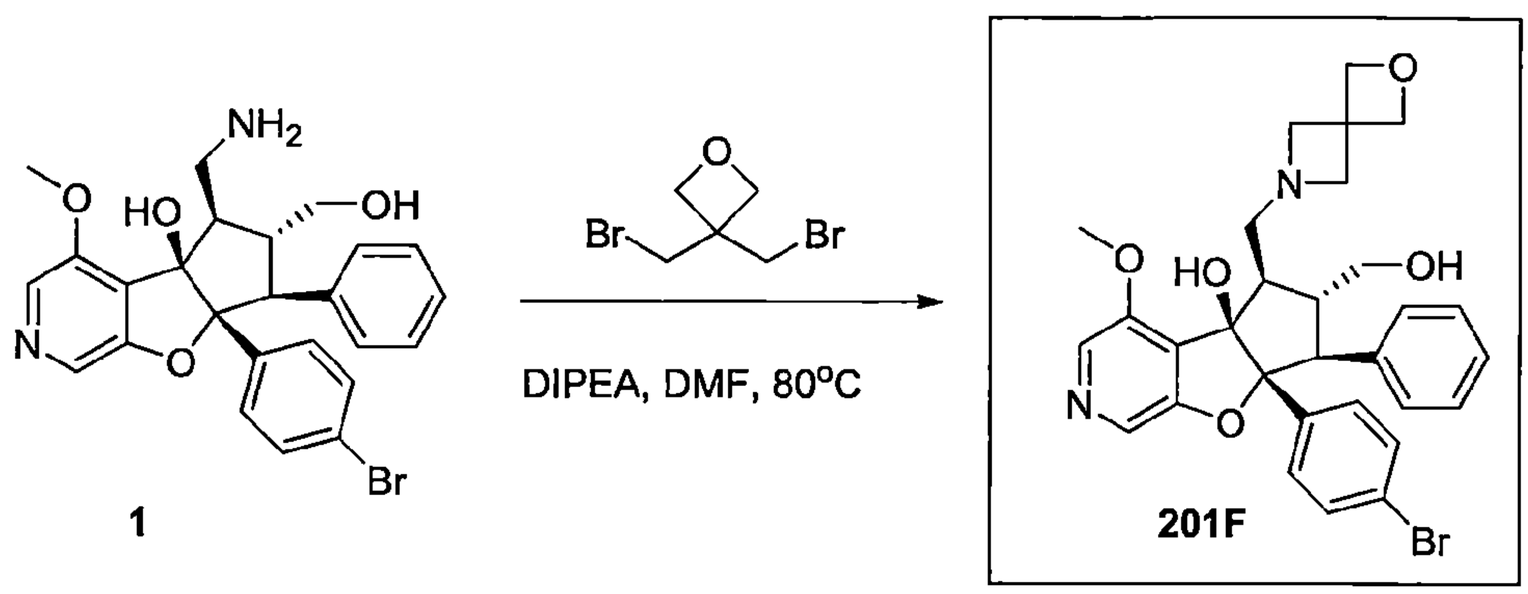
【0785】 於一小瓶中，將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**1**, 29.4 mg, 0.0411 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)，並加入鋅(0.8 mg, 0.01 mmol)和氰化鋅(24.5 mg, 0.209 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。然後加入 dppf(6.8 mg, 0.012 mmol)和 Pd_2dba_3(5.6 mg, 0.0062 mmol)。將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封並置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後過濾混合物，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，並再次過濾。將濾液和沉澱分開進行 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，得到所欲產物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-8-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 200F)之 TFA 鹽為白色固體。產率：7.0 mg, 26%；MS(ESI) *m/z* 539.4 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95(b, 1H), 7.72(s, 1H), 7.65(bd, 2H), 7.36(b, 2H), 7.15-7.06(m, 3H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.17(s, 1H), 4.23-4.02(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.88-3.79(m, 1H), 3.79-3.24(m, 11H；部分被水波峰隱蔽), 3.22-3.15(m, 1H), 3.19(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.04-2.93(m, 1H)。

實例 201

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 201F)**

110年1月8日修正





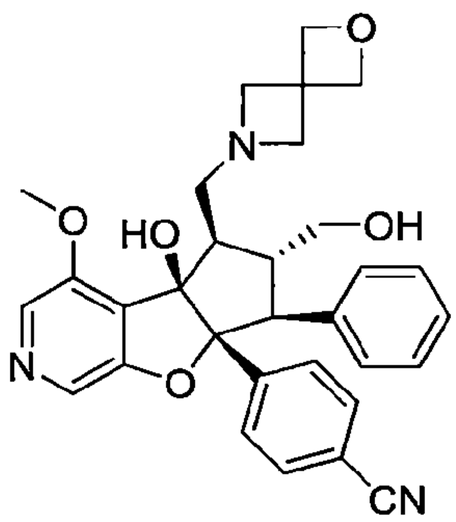
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號201F)

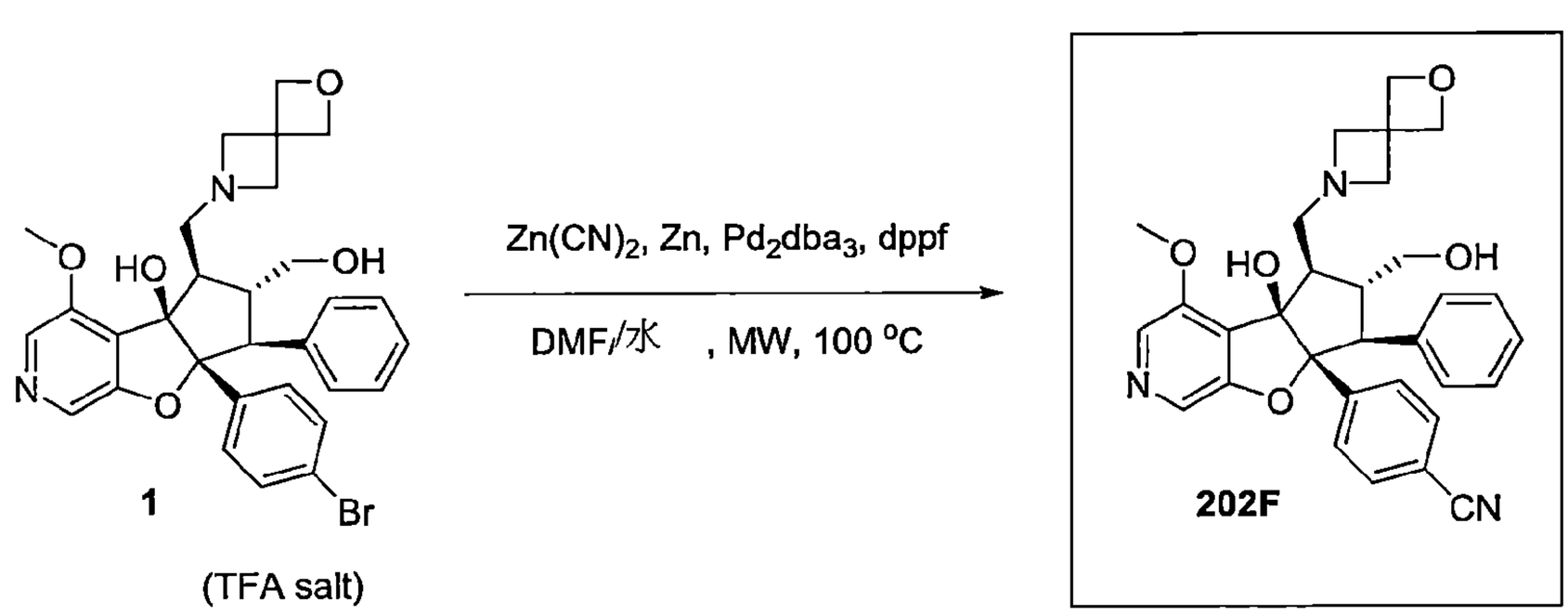
【0786】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-7-(羥基-甲基)-1-甲氧基-6-苯基-7,8-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 51 mg, 0.10 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.60 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.060 mL, 45 mg, 0.34 mmol)和 3,3-雙(溴甲基)氧呾(17 μL, 32 mg, 0.13 mmol)之 0.2 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺溶液，並將混合物於 80℃攪拌。3h 後，另再加入 6 μL(0.01 g, 0.05 mmol)雙(溴乙基)氧呾。又 1h 後，另再加入 3 μL(6 mg, 0.02 mmol)雙(溴乙基)氧呾。又再 30 min 後，讓混合物冷卻至 rt，然後以 MeCN/水稀釋並以三氟乙酸(0.08 mL, 0.1 g, 1 mmol)酸化。以 HPLC 純化 (C18, MeCN/水 +0.1%TFA)，得到*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 201F)之 TFA 鹽為白色固體。產率：31.8 mg, 45%；MS(ESI) *m/z* 579.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92(b, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.35(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.13-7.06(m, 5H), 6.81-6.76(m,

2H), 6.24(s, 1H), 5.12(b, 1H), 4.83(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.76(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.73-4.69(m, 2H), 4.61-4.50(m, 2H), 4.40(dd, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.21(dd, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H)。4.07(s, 3H), 3.89-3.81(m, 1H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.49(dd, *J*=11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.26(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.16(dd, *J*=11.4 Hz, 5.1 Hz, 1H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.51-2.42(m, 1H)。

實例 202

***外消旋*- 4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 202F)**





(TFA salt)

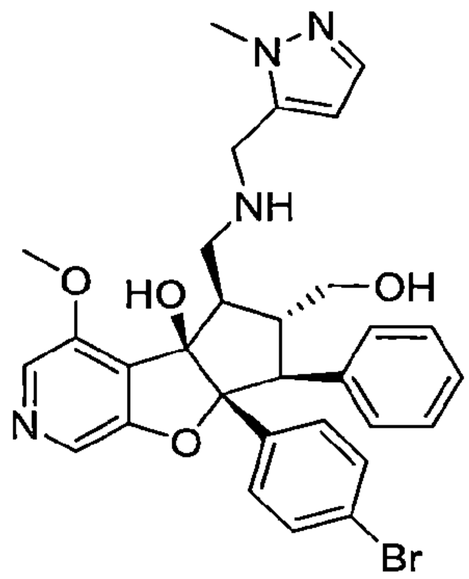
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 202F)

【0787】 於微波瓶中將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 24.5 mg, 0.0353 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(21 mg, 0.18 mmol)

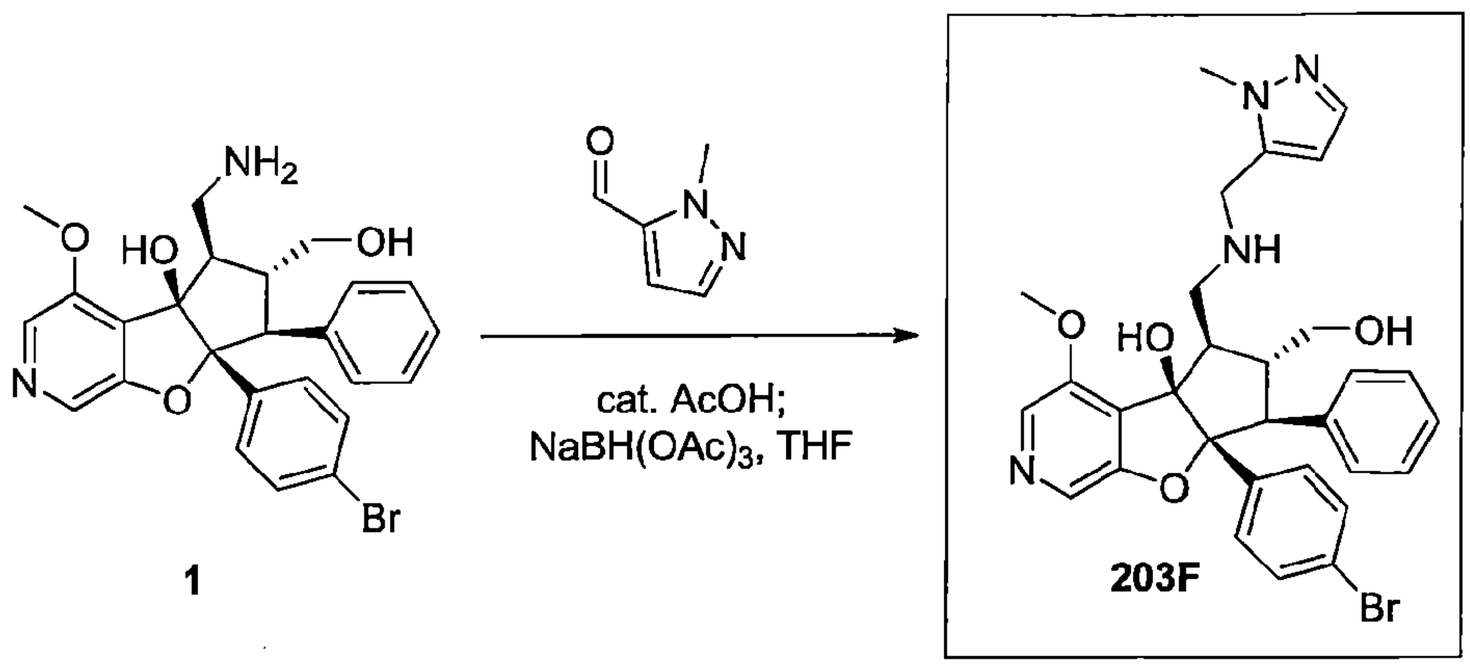
和鋅(0.9 mg, 0.01 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(5.7 mg, 0.010 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(4.7 mg, 0.0052 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾 並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，得到化合物*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 202F)為對應的 TFA 鹽。產率：7.4 mg, 33%, 白色固體；MS(ESI) *m/z* 526.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00(b, 1H), 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.13-7.05(m, 3H), 6.82-6.74(m, 2H), 6.32(s, 1H), 5.20(b, 1H), 4.83(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.76(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.74-4.68(m, 2H), 4.61-4.51(m; 2H), 4.42(dd, *J*=11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.21(dd, *J*=10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.92-3.84(m, 1H), 3.62-3.55(m, 1H), 3.50(dd, *J*=11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.32(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.16(dd, *J*=11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H)。

實例 203

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 203F)**



110年1月8日修正



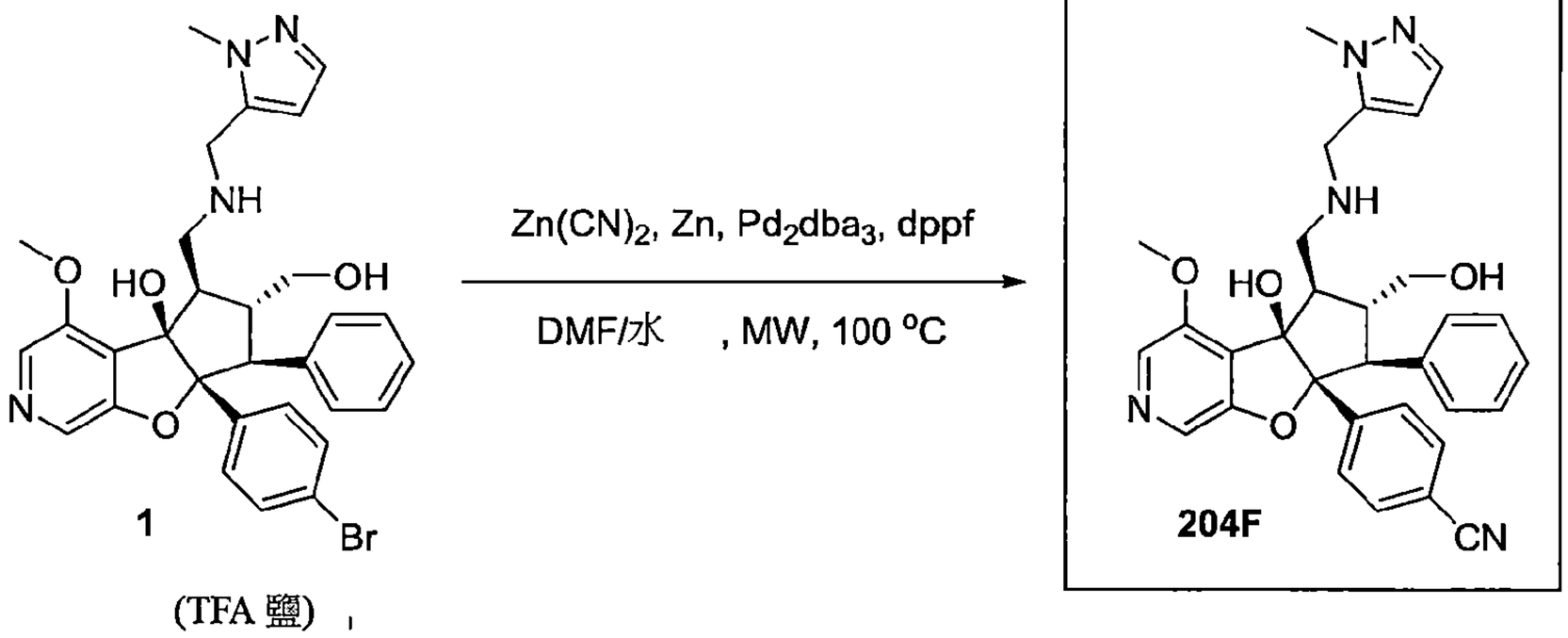
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 203F)

【0788】 於*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(胺甲基)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(1, 50 mg, 0.10 mmol)之 THF(1 mL)溶液中加入 2-甲基吡唑-3-甲醛(12 μL, 13 mg, 0.12 mmol)、乙酸(1.2 μL, 1.3 mg, 0.021 mmol)和分子篩(約 80 mg)。將混合物攪拌 30 min。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(85 mg, 0.40 mmol)並將混合物攪拌 30 min。另再加入 3 μL(3 mg, 0.03 mmol) 2-甲基吡唑-3-甲醛又再 30 min 後，將反應以 $NaHCO_3$(aq)進行驟冷並萃取混合物(3x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物置於 MeCN/DMSO/水中處理。進行 HPLC 純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)，得到產物*外消旋-(*4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 203F)為其 TFA 鹽。產率：40.5 mg(0.0574 mmol, 57%), 白色固體；MS(ESI) *m/z* 591.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14(b, 1H), 8.52(b, 1H), 8.21(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.52(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14-7.08(m, 5H), 6.85-6.80(m, 2H), 6.53(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 5.52(b, 1H), 4.63-4.48(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.54-3.44(m, 1H), 3.45(dd, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H),

3.27(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.21(dd, *J*=11.4, 6.8 Hz, 1H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.76-2.66(m, 1H)。

實例 204

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 204F)**



(TFA 鹽) ，

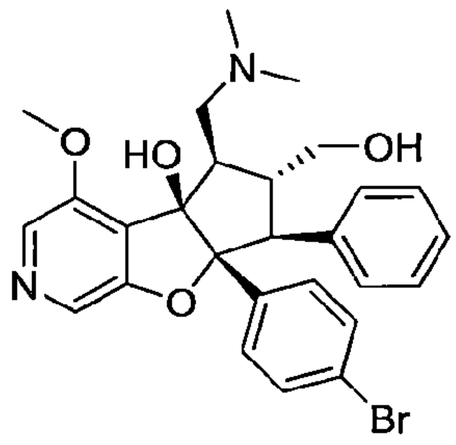
合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 204F)

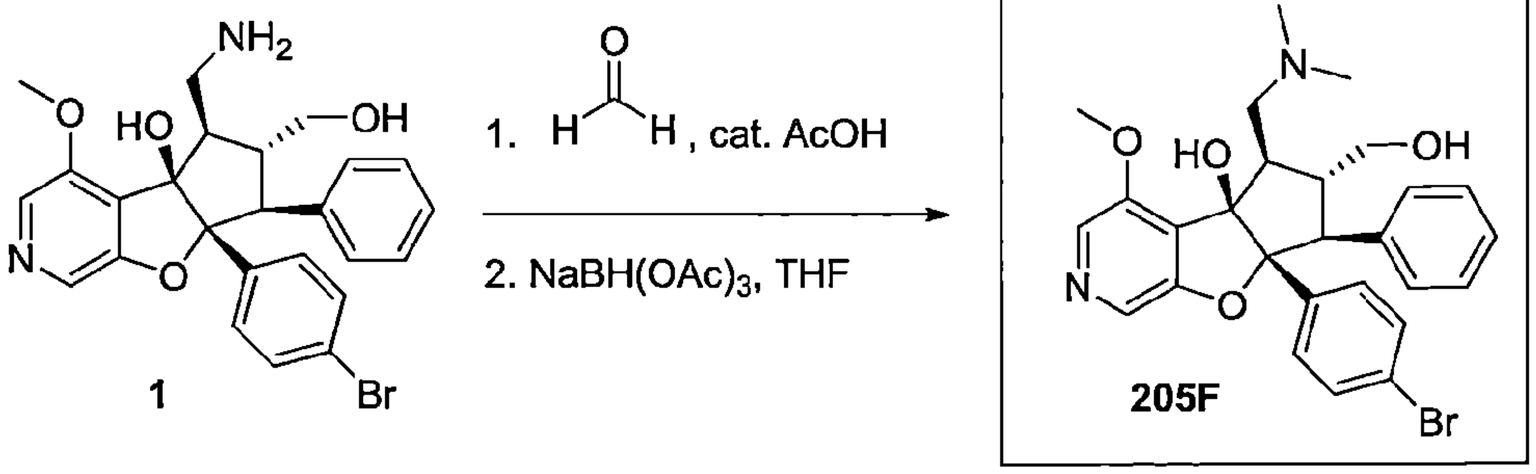
【0789】 於微波瓶中將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 29.7 mg, 0.0421 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(25 mg, 0.21 mmol)和鋅(1 mg, 0.02 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(6.6 mg, 0.012 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(5.5 mg, 0.0060

mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，得到化合物*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 204F)為其 TFA 鹽。產率：13.3 mg, 48%, 白色固體；MS(ESI) *m/z* 538.6 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 9.23(b, 1H), 8.66(b, 1H), 8.24(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.36(bd, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04(m, 3H), 6.85-6.79(m, 2H), 6.53(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 5.59(b, 1H), 4.64-4.47(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.83-3.70(m, 1H), 3.57-3.47(m, 1H), 3.47(dd, *J*=11.2, 2.6, 1H), 3.34(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.22(dd, *J*=11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.12-3.03(m, 1H), 2.84-2.74(m, 1H)。

實例 205

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((二甲基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 205F)**





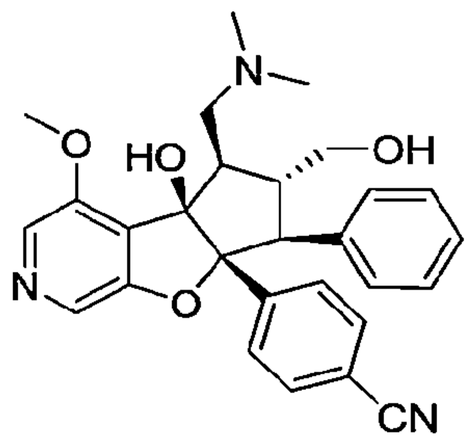
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((二甲基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶

-4b-醇(化合物編號 205F)

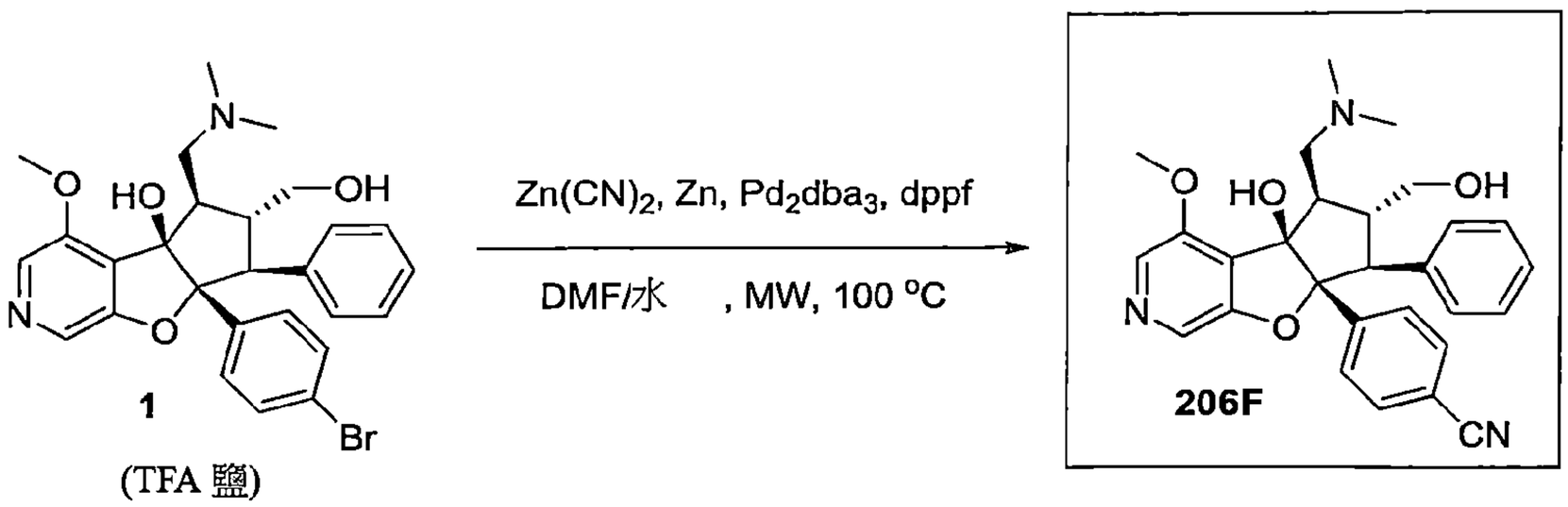
【0790】 於粗*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-7,8-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[1,2-b]吡啶-8a-醇(**1**, 50 mg, 0.10 mmol)之 THF(1 mL)溶液中加入甲醛(37%s 之水溶液, 30 μL, 33 mg, 0.41 mmol)、乙酸(1.2 μL, 1.3 mg, 0.021 mmol)和分子篩(約 80 mg)。將混合物攪拌 30 min。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(85 mg, 0.40 mmol)並將混合物另再攪拌 30 min。然後將反應以 $NaHCO_3$(aq)進行驟冷及萃取混合物(3x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物置於 MeCN/DMSO/水+數滴 TFA 中處理。以製備式-HPLC 純化(C18, MeCN/H_2O+0.1%TFA)，得到*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((二甲基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 205F)為 TFA 鹽。產率：25.1 mg(0.0393 mmol, 39%)，白色固體；MS(ESI) *m/z* 525.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.81(b, 1H), 8.20(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.34(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.17-7.08(m, 5H), 6.81-6.75(m, 2H), 6.20(s, 1H), 5.91(b, 1H), 4.03(s, 3H), 3.84-3.76(m, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 3.46-3.40(m, 1H), 3.23(dd, *J*=11.0, 7.5 Hz, 1H), 3.18(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.16-3.09(m, 1H), 3.08(d, *J*=4.9 Hz, 3H), 2.98(d, *J*=4.9 Hz, 3H), 2.75-2.66(m, 1H)。

實例 206

***外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 206F)**



110年1月8日修正



1

(TFA 鹽)

206F

合成外消旋-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 206F)

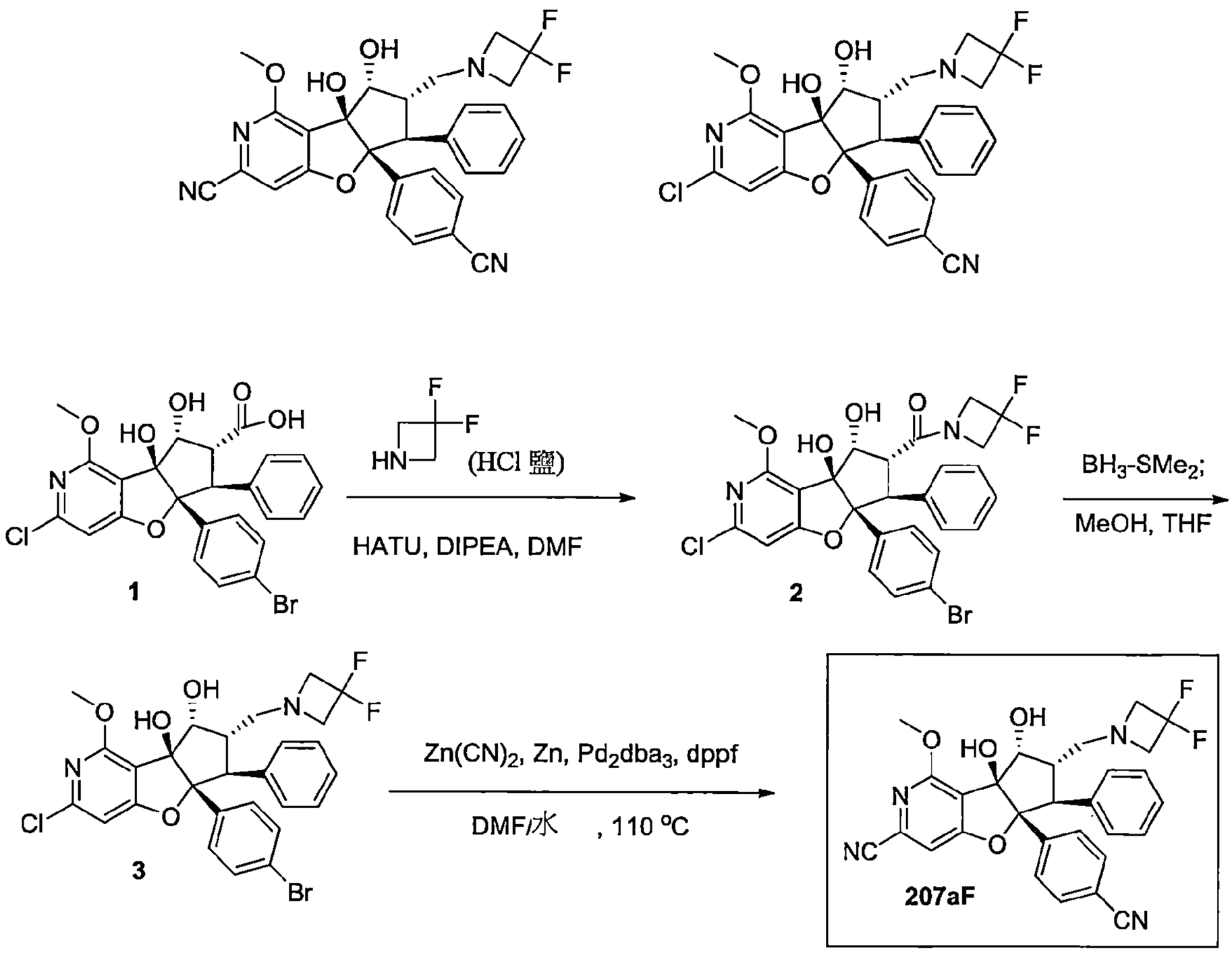
【0791】 於微波瓶中將*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((二甲基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**1**, 19.4 mg, 0.0303 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)和水(0.07 mL)。加入氰化鋅(18 mg, 0.15 mmol)和鋅(0.8 mg, 0.01 mmol)並將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(4.9 mg, 0.0088 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(4.1 mg, 0.0044 mmol)並將混合物另再脫氣 5 min，然後於 100℃總計培養 2 h。將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，並再次過濾。濾液和沉澱含有所欲產物並將其分開進行 HPLC 純化 (C18, MeCN/ 水 +0.1%TFA)，得到所欲產物*外消旋*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 206F)為其 TFA 鹽。總產率：11.6 mg, 65%, 白色固體；MS(ESI) *m/z* 472.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.88(b, 1H), 8.22(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.62(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.39(bd, 2H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.82-6.76(m, 2H), 6.27(s, 1H), 5.98(s, 1H), 4.04(s, 3H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.44(dd, *J*=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.23(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.08(d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.98(d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.83-2.73(m, 1H)。

實例 207

110年1月8日修正

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 207aF)**

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 207bF)**



合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(2)

【0792】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 41 mg, 0.077 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)溶液中於 rt 氬氣下加入 HATU(32 mg, 0.084 mmol)。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(34 uL, 25 mg, 0.20 mmol)並將混合物攪拌 15 min。另再加入 34 uL(25 mg, 0.20 mmol) DIPEA，接著 3,3-二氟吖咀鹽酸鹽(30 mg, 0.23 mmol)並將混合物於 rt 攪拌 45 min。然後將混合物以乙酸乙酯稀釋及以鹽水清洗。以 EtOAc 再萃取水層一次。之後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-5.5%MeOH 之二氯甲烷溶液)，得到 53.5 mg 的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(**2**)為黃色泡沫，將其用於下個步驟無進一步純化；MS(ESI) *m/z* 607.2 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0793】 於*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(**2**)(於前一步驟所得來的不純物質, 53.5 mg)之 THF(0.80 mL)溶液中於 0°C 加入 BH_3-DMS 錯合物之 THF 溶液(2M, 0.23 mL, 0.46 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 4h。觀察到所欲的產物硼烷加合物。小心地於 0°C 加入 1 mL MeOH 並將混合物於 60°C 攪拌 1.5h。使用離子交換萃取分離產物[Phenomenex Strata™-X-C；以水清洗管柱，載入產物溶液，以水(3x)、MeCN(3x)、MeOH(3x)清洗，然後以 5%NH_4OH(aq)之 MeOH 溶液溶離產物(3x)]，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**)。產率：27.4 mg(0.0461 mmol, 60%於 2 個步驟)；MS(ESI) *m/z* 593.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲

基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]-吡啶-3-甲腈(化合物編號207aF)

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并-[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號207bF)

【0794】 於螺旋蓋小瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**, 27.4 mg, 0.0461 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)，及加入鋅(0.9 mg, 0.01 mmol)和氰化鋅(27 mg, 0.23 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。然後加入 dppf(7.7 mg, 0.014 mmol)和 Pd_2dba_3(6.3 mg, 0.0069 mmol)。將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封並置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾並以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)，得到所欲產物(化合物編號 207aF 和化合物編號 207bF)之 TFA 鹽為白色固體。產率和分析數據：(化合物編號 207aF)：17.6 mg(0.0273 mmol, 59%)；MS(ESI) *m/z* 531.4 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.60(s, 1H), 7.56(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.14-6.99(m, 5H), 5.97(bs, 1H), 5.55(b, 1H), 4.84-4.36(m, 4H), 4.54-4.51(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.37-3.21(m, 2H), 3.07-2.81(m, 1H)。(化合物編號 207bF)：5.1 mg(0.0078 mmol, 17%)；MS(ESI) *m/z* 540.2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.55(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14 14 6.98(m, 5H), 6.94(s, 1H), 5.79(bs, 1H), 5.43(b, 1H), 4.99-4.02(b, 4H), 4.47(bs, 1H), 3.86(s, 3H), 3.78(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.32-3.13(b, 2H), 3.04-2.77(b, 1H)。

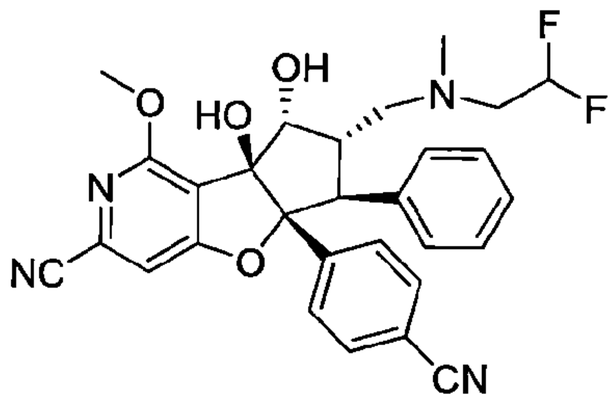
實例 208

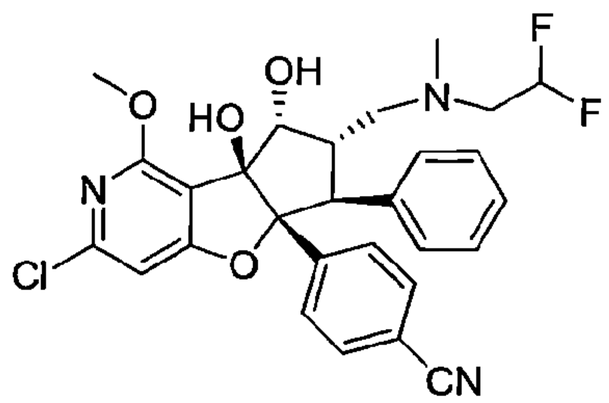
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 208aF)**

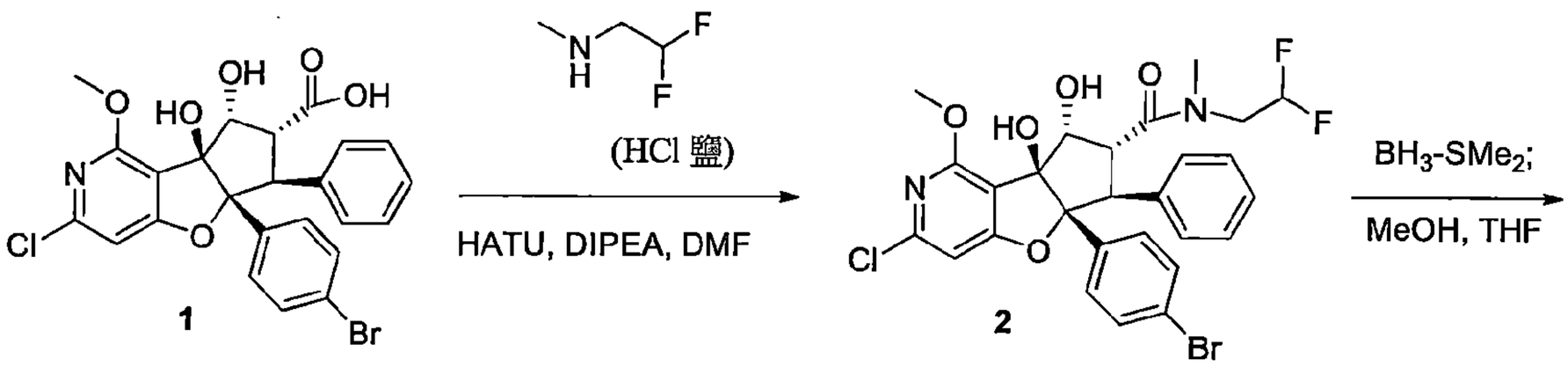
***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲**

110年1月8日修正

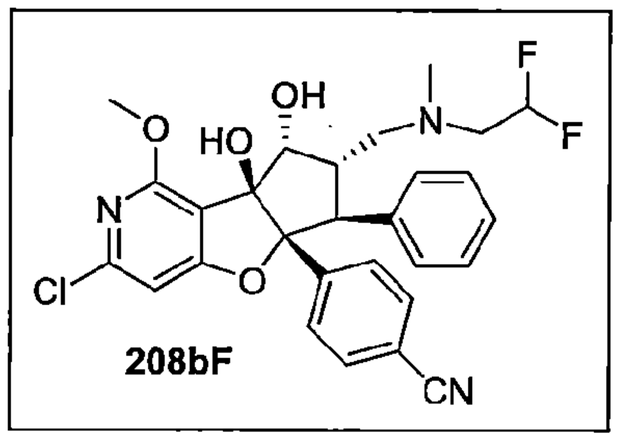
基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 208bF)







+



合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0795】 *於外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(1, 40 mg, 0.075 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.70 mL)溶液中於 rt 氬氣下加入 HATU(31 mg, 0.082 mmol)。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(33 μL, 24

mg, 0.19 mmol)並將混合物攪拌 15 min。然後另再加入 33 μL(24 mg, 0.19 mmol)DIPEA，接著 2,2-二氟-*N*-甲基-乙胺鹽酸鹽(29.6 mg, 0.225 mmol)並將混合物攪拌 2h，然後以 EtOAc 稀釋及以鹽水清洗。以 EtOAc 萃取水層一次並將組合的有機層乾燥，過濾及濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-5%MeOH之二氯甲烷)，得到 49 mg 含有產物*外消旋-(*5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)之物質為橙色泡沫，將其用於下個步驟無進一步純化；MS(ESI) *m/z* 609.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0796】 於*外消旋-(*5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-N-(2,2-二氟乙基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)(於前一步驟所得來的不純物，49 mg)之THF(0.75 mL)溶液中於 0°C 加入 BH_3-DMS 錯合物之 THF 溶液(2M, 0.22 mL, 0.44 mmol)並將混合物於 40°C 攪拌 4h。然後小心地於 0°C 加入 1 mL MeOH並將混合物於 60°C 攪拌 1 h。使用離子交換萃取分離產物[Phenomenex Strata™-X-C；以水清洗管柱，載入產物溶液，以水 (3x)、MeCN(3x)、MeOH(3x)清洗，然後以 5%NH_4OH 之 MeOH(3x)溶液溶離產物]，得到所欲產物*外消旋-*(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**)。產率：30.6 mg(0.0514 mmol, 69%於 2 個步驟)，白色固體；MS(ESI) *m/z* 595.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)-甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 208aF)

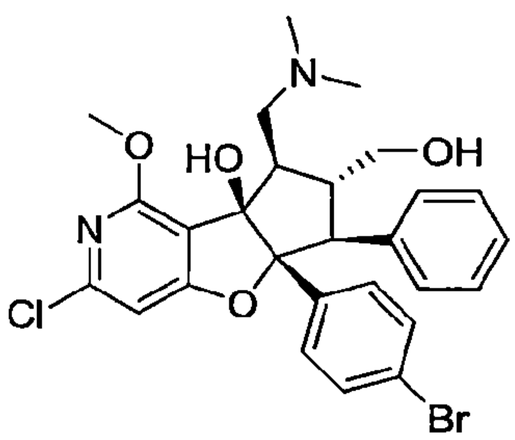
外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 208bF)

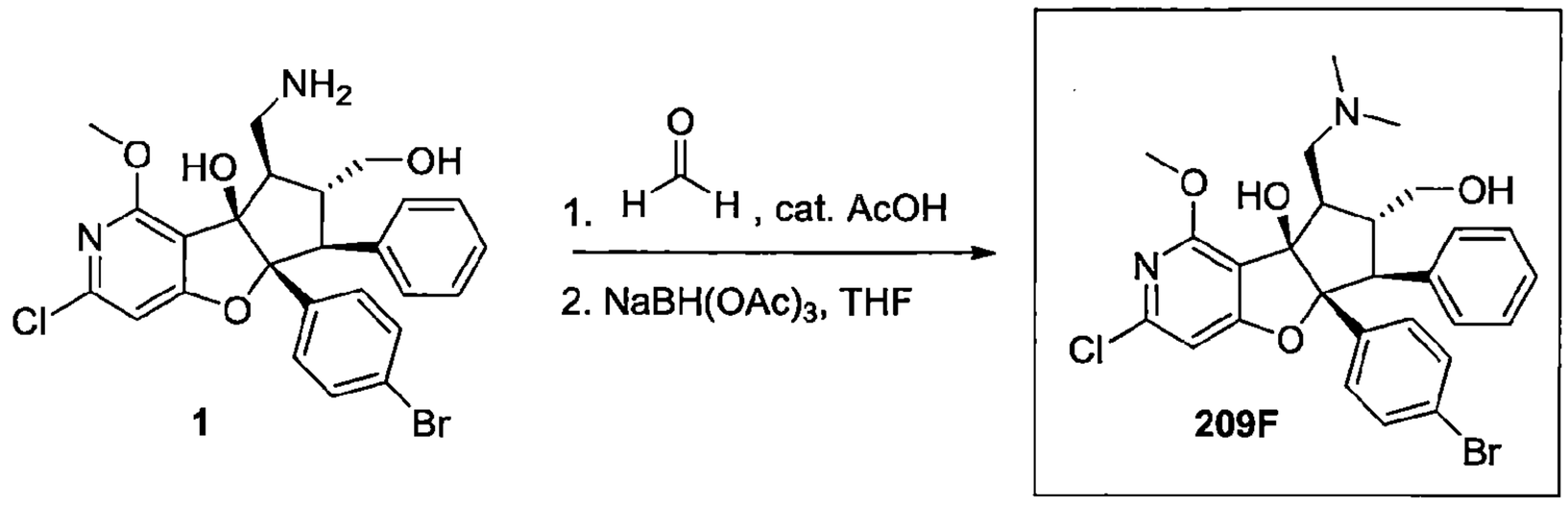
【0797】 於微波瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**, 30.6 mg, 0.0514 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)，並加入鋅(1.2 mg, 0.018 mmol)和氰化鋅(30.2 mg, 0.257 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。加入 Dppf(8.6mg, 0.016 mmol)和 Pd_2dba_3(7.3 mg, 0.0080 mmol)。將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封，然後置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾並以 HPLC 進行純化 (C18, MeCN/ 水 +0.1%TFA)，得到所欲產物*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 208aF 和化合物編號 208bF)為對應的 TFA 鹽。產率和分析資料：(化合物編號 208aF)：17.2 mg(0.0266 mmol, 52%), 白色固體；MS(ESI) *m/z* 533.3 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.60(s, 1H), 7.55(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15-6.99(m, 5H), 6.43(bt, *J*=54 Hz, 1H), 5.97(bs, 1H), 5.59(b, 1H), 5.20-4.00(b, 2H), 4.66(b, 1H), 3.92(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.9 Hz, 1H)。[其餘的質子在 3.75 和 2.50 ppm 之間顯現廣訊號，部分與水波峰重疊]。(化合物編號 208bF)：4.4 mg(0.0067 mmol, 13%), 白色固體；MS(ESI) *m/z* 542.2 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.54(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14-6.98(m, 5H), 6.94(s, 1H), 6.70-6.10(b, 1H), 5.77(bs, 1H), 5.70-5.00(b, 1H), 4.58(b, 1H), 3.89(s, 3H), 3.78(d, *J*=13.9 Hz, 1H)。[其餘的質子在 5.00 和 2.50 ppm 之間顯現廣訊號，部分與水波峰重疊]。

實例 209

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((二甲基胺基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(化合物編號 209F)**

110年1月8日修正





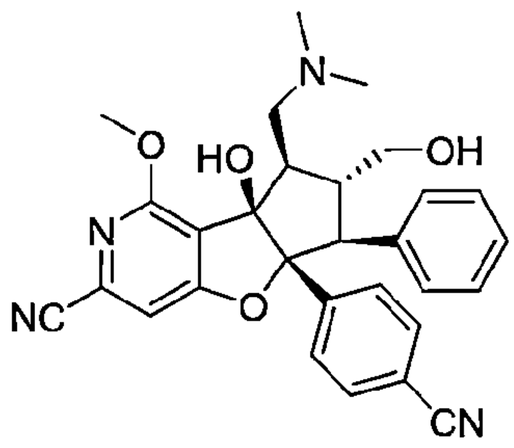
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((二甲基胺基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(化合物編號209F)

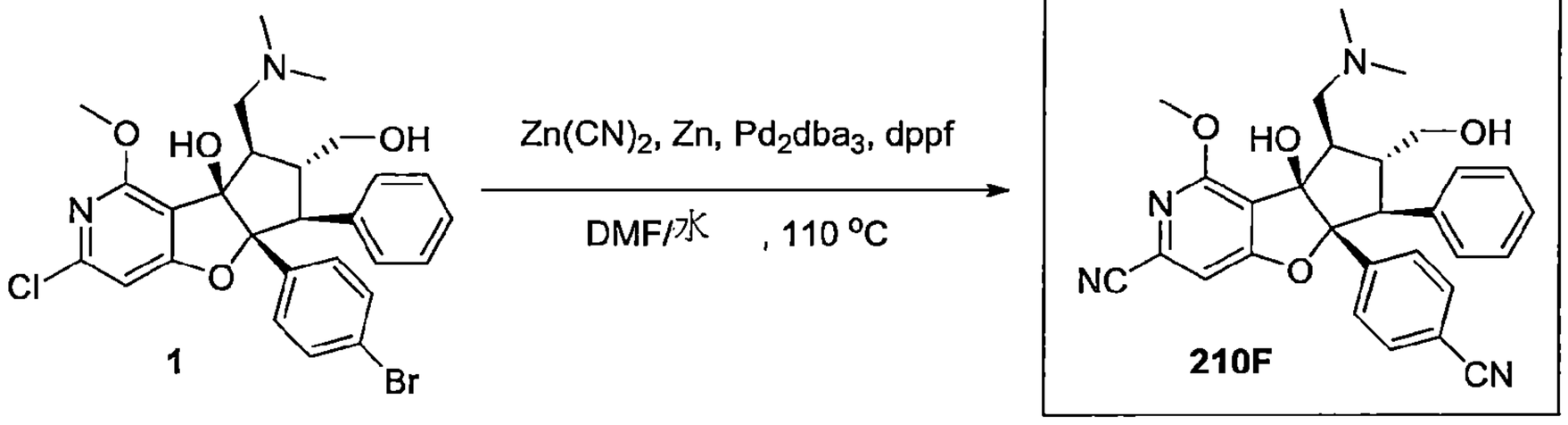
【0798】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**1**, 224 mg, 0.421 mmol)之 THF(5 mL)溶液中加入甲醛(37%水溶液)(0.34 mL, 1.7 mmol)、乙酸(9 μL, 9 mg, 0.2 mmol)和分子篩(約 0.5 g)。將混合物攪拌 30 min。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(358 mg, 1.69 mmol)並將混合物另再攪拌 30 min。然後將反應以 $NaHCO_3$(aq)進行驟冷並萃取混合物(3x二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。以製備式 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA；將產物溶離份組合並凍乾；將所得到的蓬鬆白色固體置於數毫升的 MeCN 中處理，冷凍並凍乾，再次移除水份)，得到*外消旋-(*5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((二甲基胺基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(化合物編號 209F)為 TFA 鹽。產率：143 mg, 50%, 白色固體；MS(ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.63(b, 1H), 7.36(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07(m, 5H), 7.04(s, 1H), 6.81-6.76(m, 2H), 6.11(s, 1H), 6.10-5.70(b, 1H), 3.99(s, 3H), 3.81-3.71(m, 1H), 3.51(ddd, *J*=12.5, 7.5, 4.5

Hz, 1H), 3.43(dd, *J*=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.21(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.15-3.07(m, 1H), 3.07(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.98(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.76-2.65(m, 1H)。

實例 210

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 210F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 210F)

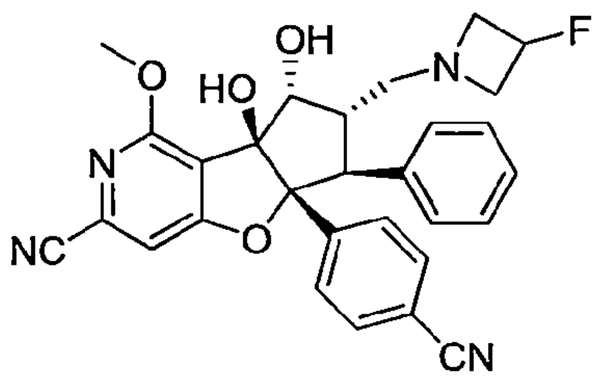
【0799】 於小瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((二甲基胺基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(1)(以 LCMS 測定約 86%純度, 18.7 mg, 0.0287 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)，並加入鋅(1 mg, 0.02 mmol)和氰化鋅(20.8 mg, 0.177 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。然後加入 dppf(5.6 mg, 0.010 mmol)和 Pd_2dba_3(4.7 mg, 0.0051 mmol)，將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封，然後置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後將混合物冷卻至 rt，以 DMSO 稀

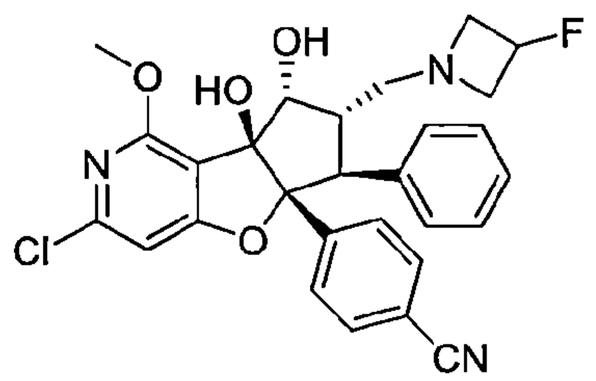
釋並過濾。濾液含有一些雙-CN 產物及 CN/proteo 不純物(以 LCMS 判斷–由 proteo 脫溴或 proteo 脫氯所產生)。沉澱大部分係由產物組成(以 LCMS 判斷)。將沉澱和濾液分開進行 HPLC 純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)。濾液之 HPLC 純化得到 9.1 mg 所欲產物和 CN/proteo 不純物為 TFA 鹽(不可分離的)混合物為白色固體。沉澱之 HPLC 純化得到 1.5 mg 所欲產物和 CN/proteo 不純物為 TFA 鹽(不可分離的)混合物為白色固體，加上 6.2 mg(0.010 mmol, 35%)純的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 210F)之 TFA 鹽為白色吸著水份固體；MS(ESI) *m/z* 497.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.95(b, 1H), 7.73(s, 1H), 7.65(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36(bd, 2H), 7.15-7.06(m, 3H), 6.82-6.74(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.06(b, 1H), 4.04(s, 3H), 2.84-3.74(m, 1H), 3.62-3.52(m, 1H), 3.16(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 3.08(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.98(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.86-2.76(m, 1H)。[其餘的質子被水波峰隱蔽]

實例 211

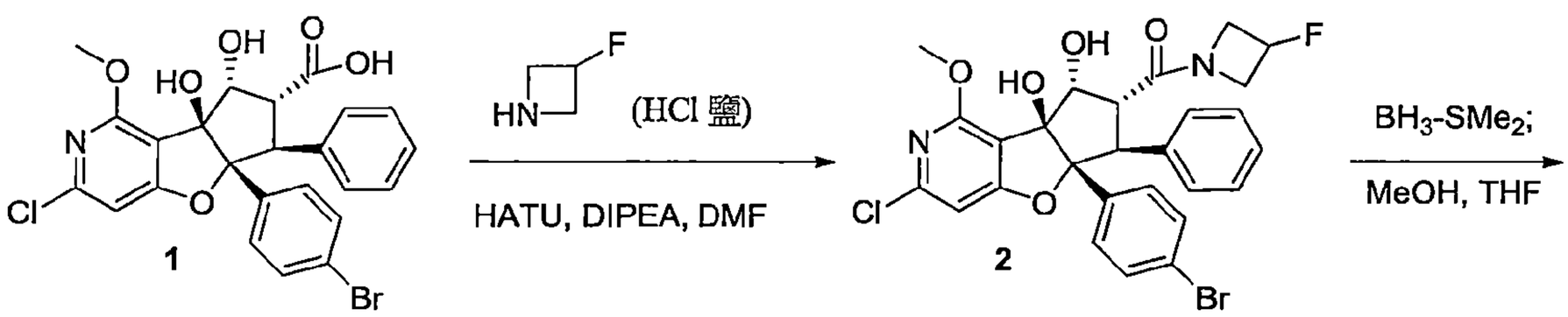
***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 211aF)**

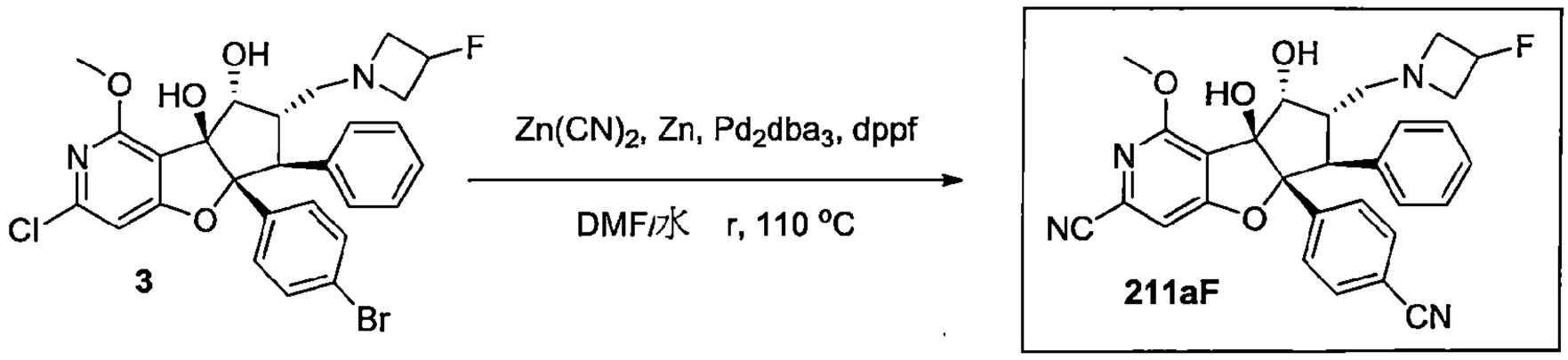
***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 211bF)**



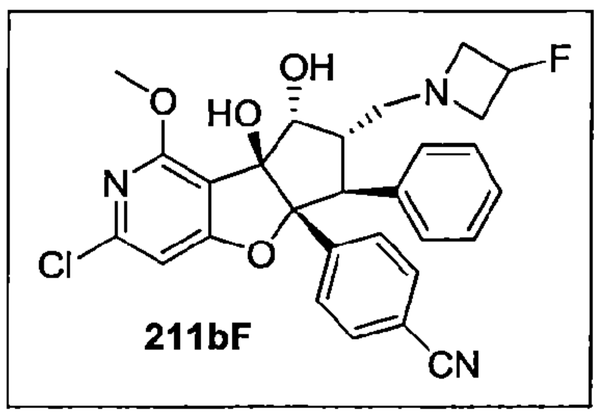


110年1月8日修正





+



合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-氟吖咀-1-基)甲酮(2)

【0800】 於*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 50 mg, 0.094 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中於 rt 氬氣下加入 HATU(40 mg, 0.11 mmol)。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(42 μL, 31 mg, 0.24 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。15 min 後，另再加入 42 μL(31 mg, 0.24 mmol)DIPEA，接著 3-氟吖咀鹽酸鹽(31 mg, 0.28 mmol)並將混合物於 rt 攪拌 10 min。然後將混合物以乙酸乙酯稀釋及以鹽水清洗。以 EtOAc 萃取水層一次。然後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-5%MeOH/二氯甲烷)，得到 63.6 mg 仍為不純產物之*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-氟吖咀-1-基)甲酮(**2**)為白色泡沫，使用時無進一步純化。MS(ESI) *m/z* 589.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲

基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0801】 *於外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-氟吖咀-1-基)甲酮(**2**, 63.6 mg 前一步驟之不純產物)之 THF(0.80 mL)溶液中於 0°C 加入 BH_3-DMS 錯合物之 THF 溶液(2M, 0.28 mL, 0.56 mmol)並將混合物於 40 C 攪拌 4h。以 LCMS 觀察到所欲產物之硼烷加合物。於 0°C 小心地加入 1 mL MeOH 並將混合物於 60°C 攪拌 8h，然後於 rt 另再攪拌 1h。使用離子交換萃取分離產物[Phenomenex Strata™-X-C；以水清洗管柱，載入產物溶液，以水(3x)、MeCN(3x)、MeOH(3x)清洗，然後以 5%NH_4OH 之 MeOH 溶液(3x)溶離產物]。將所得到的產物*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**)以管柱層析純化(SiO_2, 0-5%MeOH/二氯甲烷)。產率：34.7 mg(0.060 mmol, 64%於 2 個步驟)；MS(ESI) *m/z* 575.1 $[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 211aF)

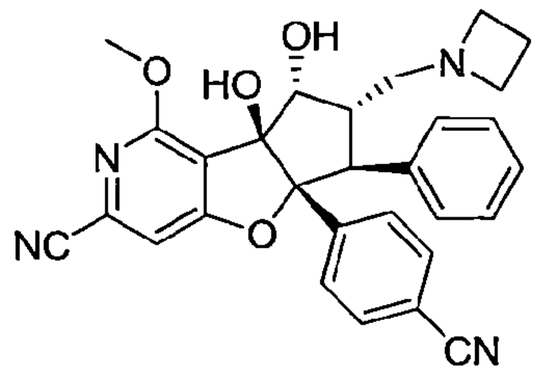
外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 211bF)

【0802】 於小瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3** ,31.8 mg, 0.0552 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)和水(0.05 mL)，並加入鋅(1.2 mg, 0.018 mmol)和氰化鋅(33 mg, 0.28 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。然後加入 dppf(9.2 mg, 0.017 mmol)和 Pd_2dba_3(7.6 mg, 0.0083 mmol)。將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封並置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後將混合物以 DMSO/MeCN 稀釋及過濾，並將濾液以 HPLC 進行純化

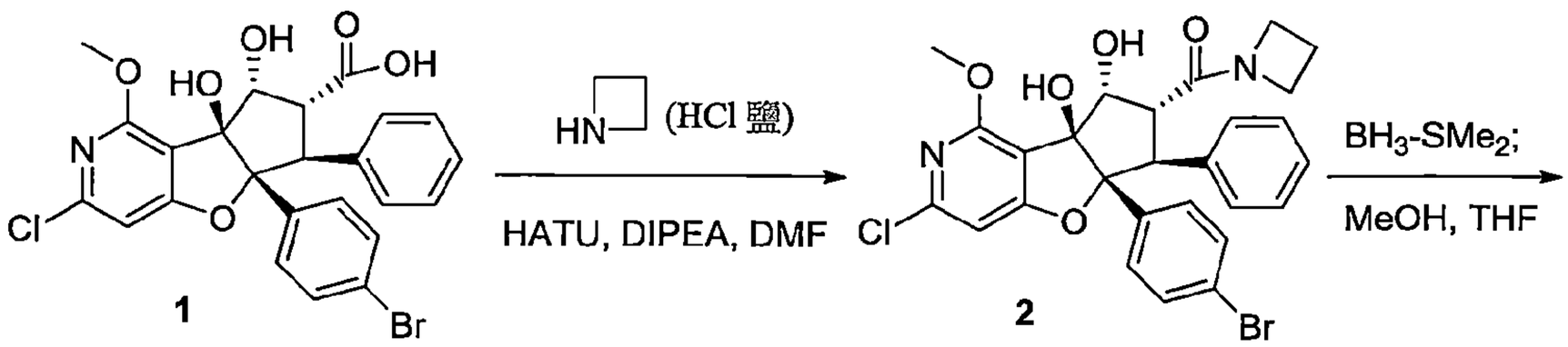
(C18, MeCN/水+0.1%TFA；將產物溶離份組合並凍乾)，得到所欲產物之*外消旋-(*5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 211aF)和*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 211bF)為其非對映異構性 TFA 鹽(順/反銨-H 相對於 F, *dr* 約 1：1)。產率和分析數據：(化合物編號 211aF)(dr 約 1：1 非對映異構性 TFA 鹽之混合物)：20.1 mg(0.0321 mmol, 58%), 白色固體；MS(ESI) *m/z* 513.3 $[M+1]^+$。化合物 211aF 和 211bF 似乎以非對映異構性 TFA 鹽存在(*dr* 約 1:1，亦即在各情況下相對於 F，銨-質子順式和反式)。除此之外，觀察到的訊號展寬阻礙了 ^{1}H-NMR 之詳細分析。因此，下列僅將所選的特徵 NMR 訊號列出。^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 10.56(b, 0.5H), 9.90(b, 0.5H), 7.61(s, 1H), 7.57(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.16-6.97(m, 5H), 6.01(s, 0.5H), 5.99(s, 0.5H), 5.70(b, 0.5H), 5.59(b, 0.5H), 5.52-5.26(m, 1H), 3.92(s, 3H)。[其餘的質子在 4.80 和 2.60 ppm 之間顯現廣訊號]。(化合物編號 211bF)(約 1：1 非對映異構性 TFA 鹽之混合物)：2.3 mg(0.0036 mmol, 7%)，白色固體；MS(ESI) *m/z* 522.4 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 10.44(b, 0.5H), 9.72(b, 0.5H), 7.57(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.17-6.93(m, 6H), 5.84(bs, 0.5H), 5.82(s, 0.5H), 5.53(bd, *J*=6.3 Hz, 0.5H), 5.43(d, *J*=6.3 Hz, 0.5 H), 5.52-5.25(m, 1H), 3.87(s, 3H)。其餘的質子在 4.75 和 2.80 ppm 之間顯現廣訊號]

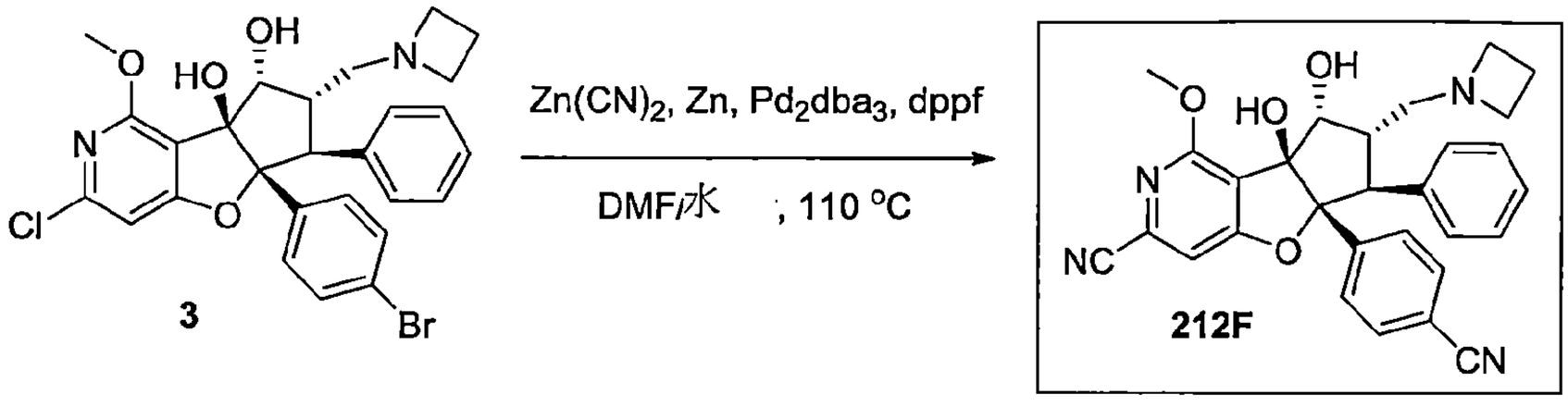
實例 212

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 212F)



110年1月8日修正





合成外消旋-吖咀-1-基((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)甲酮(2)

【0803】 於 6 *外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 50 mg, 0.094 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中於 rt 氬氣下加入 HATU(40 mg, 0.11 mmol)。2 min 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(42 μL, 31 mg, 0.24 mmol)並將混合物攪拌 15 min。然後另再加入 42 μL(31 mg, 0.24 mmol) DIPEA，接著吖咀鹽酸鹽(26 mg, 0.28 mmol)並將混合物於 rt 攪拌 45 min。然後將混合物以乙酸乙酯稀釋及以鹽水清洗。以 EtOAc 萃取水層一次。然後將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。以管柱層析純化(SiO_2, 0-5%MeOH/二氯甲烷)產生 58.7 mg 仍為不純產物*外消旋*-吖咀-1-基((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)甲酮(**2**)為白色泡沫；MS(ESI) *m/z* 571.2 $[M+1]^+$，使用此物質無進一步純化。

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0804】 於*外消旋*-吖咀-1-基((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡

啶-7-基)甲酮(**2**, 58.7 mg前一步驟之不純產物)之THF(0.80 mL)溶液中於0°C加入BH_3-DMS錯合物之THF溶液(2M, 0.28 mL, 0.56 mmol)並將混合物於40°C攪拌4h。以LCMS觀察到硼烷加合物之所欲產物。於0°C小心地加入1 mL MeOH並將混合物於60°C攪拌8h。然後於rt另再攪拌2h。然後使用離子交換萃取分離產物[Phenomenex Strata™-X-C；以水清洗管柱，載入產物溶液，以水(3x)、MeCN(3x)、MeOH(3x)清洗，然後以 5%NH_4OH 之MeOH(3x)溶液溶離產物]。將所得到的物質以管柱層析再純化(SiO_2, 0-10%MeOH/二氯甲烷)，得到所欲產物*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**)為白色固體。產率：14.1 mg(0.0253 mmol, 27%, 2步驟)；MS(ESI) *m/z* 557.3 $[M+1]^+$.

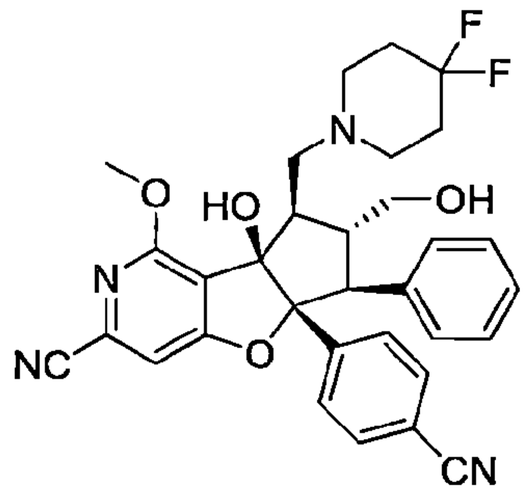
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號212F)

【0805】 於小瓶中將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**3**, 14.1 mg, 0.0253 mmol)溶於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)和水(0.04 mL)，並加入鋅(0.8 mg, 0.01 mmol)和氰化鋅(15 mg, 0.13 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣5 min。然後加入dppf(4.2 mg, 0.0076 mmol)和Pd_2dba_3(3.5 mg, 0.0038 mmol)。將混合物藉由通入氬氣另再脫氣5 min，然後將小瓶密封並置於預熱過的加熱塊(110°C)。將混合物攪拌 2h，然後將混合物以 DMSO/MeCN 稀釋並過濾，及將濾液以 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA；將產物溶離份組合並凍乾)，得到4.8 mg略微不純產物*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號14)為含小量單氰化產物之TFA鹽，及4.7 mg(31%)純的*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(吖咀-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈之TFA鹽為白色固體；以對掌 HPLC[CHIRALPAK IG(4.6x250) mm, 5μ]以

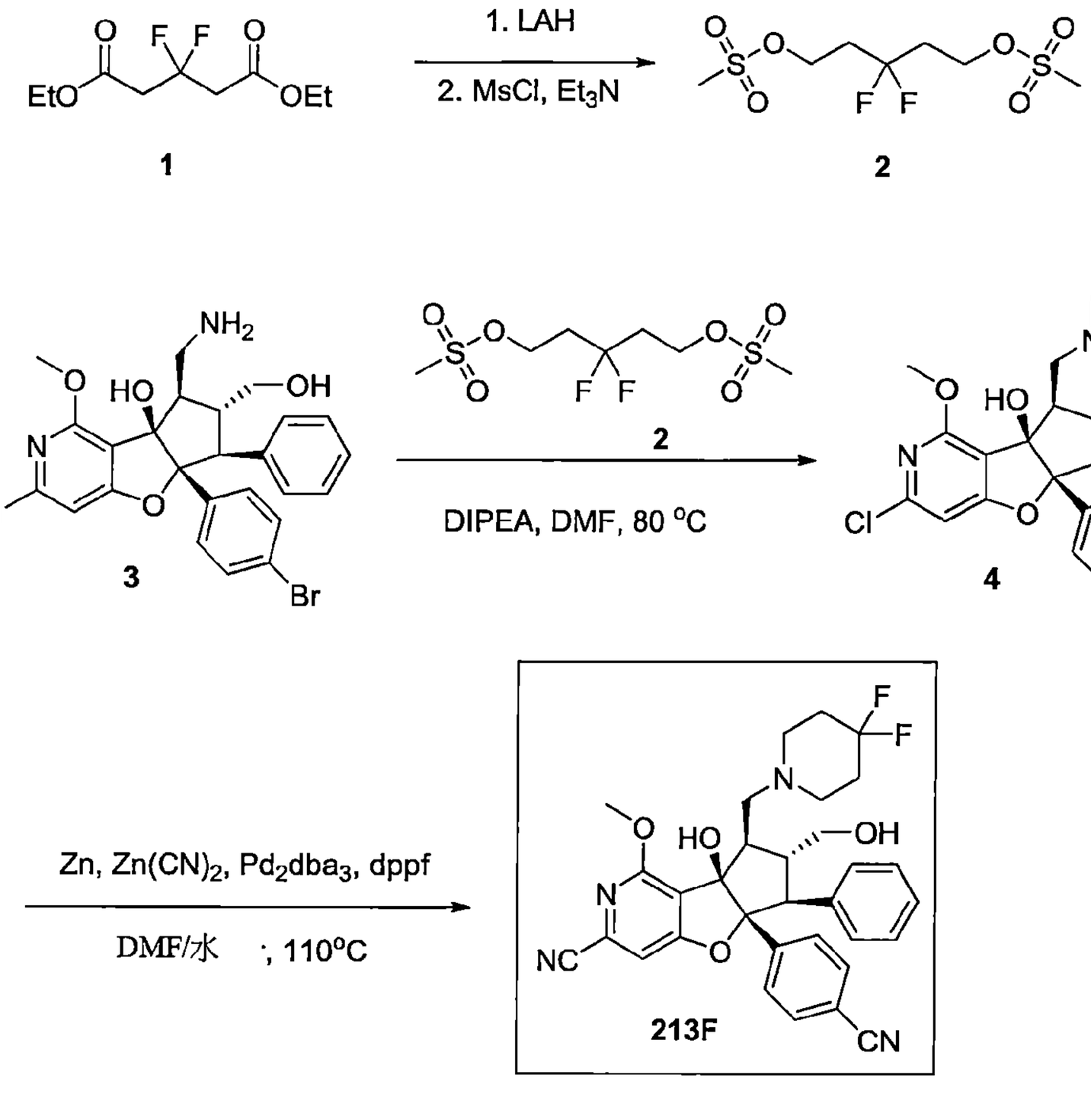
CO_2/IPA/TEA(60∶40∶0.2)分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號212F, 505 mg), Rt=2.03 min, ee：98.76%, [α]D -101°(c 0.40, CHCl3)；MS(ESI) m/z 495.16[M+1]+；1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.54-7.50(m, 3H), 7.32(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.08-7.07(m, 2H), 7.02-6.96(m, 3H), 5.82(s, 1H), 4.46(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.80(d, J=14.0 Hz, 1H), 3.10(bs, 4H), 2.95(bs, 1H), 2.62-2.59(m, 1H), 2.32(d, J=5.2Hz, 1H)、1.92-1.90(m, 2H)、1.03(bs, 1H)。波峰-2(455 mg), R_t=3.77 min, ee：99.50%, $[\alpha]_D$ +120.2°(c 0.25, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 495.16$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.54-7.50(m, 3H), 7.32(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.10-7.07(m, 2H), 7.02-6.97(m, 3H), 5.82(s, 1H), 4.46(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.80(d, J=14.0 Hz, 1H), 3.10(bs, 4H), 2.95(bs, 1H), 2.62-2.59(m, 1H), 2.32(d, J=5.2 Hz, 1H)、1.92-1.90(m, 2H)、1.04-1.02(m, 1H)。

實例213

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號213F)**



110年1月8日修正



1 2 3 4

合成 3,3-二氟戊-1,5-二基二甲磺酸酯(2)

【0806】 [1]酯還原：於 3,3-二氟戊二酸二乙基酯(**1**, 142 mg, 0.632 mmol)之 THF(7 mL)溶液中於 0°C 加入 LAH(57 mg, 1.5 mmol)並將混合物於 rt 攪拌。2.5h 後於 0°C 加入 0.3 mL 水，接著 0.3 mL 12.5%NaOH(aq)和約 500 mg 的 Na_2SO_4。將混合物於 rt 攪拌 10 min，然後過濾(以 THF 沖洗)並濃縮，得到 103 mg 的 3,3-二氟戊-1,5-二醇為混濁油狀物，使用時無進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 4.64(t, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.56(dt, *J*=6.9, 5.1 Hz, 4H), 2.06(tt, *J*=17.0, 6.9 Hz, 4H)。

【0807】 [2]甲磺醯化：於 3,3-二氟戊-1,5-二醇(103 mg 前一步驟所得到的粗產物)之二氯甲烷(4.2 mL)溶液中於-78°C 加入三乙胺(0.35 mL, 0.25 g, 2.5 mmol)和甲磺醯氯(0.12 mL, 0.18 g, 1.6 mmol)並將混合物於-78°C 攪拌 30 min，然後升溫至 0°C 並另再攪拌 1.5h。然後將反應進行驟冷(水)並萃取混合物(3x 二氯甲烷)。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將殘餘物置於 EtOAc 中處理並以水和鹽水清洗。將有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃

縮，得到 192 mg 的 3,3-二氟戊-1,5-二基二甲磺酸酯(**2**)為近黃色油狀物，使用時無進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44(t, *J*=6.4 Hz, 4H), 3.05(s, 6H), 2.41(tt, *J*=16.1, 6.4 Hz, 4H)。

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(4)

【0808】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**3**, 30 mg, 0.056 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(36 μL, 27 mg, 0.21 mmol)和(3,3-二氟-5-甲基磺醯基氧基-戊基)甲磺酸酯(**2**, 22 mg, 0.074 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.60 mL)溶液於 80℃攪拌。5h 後，另再加入 36 μL(27 mg, 0.21 mmol) DIPEA 和 20 mg(0.067 mmol) 雙-甲磺酸酯(**2**)之 0.30 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺溶液並於 80 C 持續攪拌。總計 7h 後，將混合物冷卻至 rt。以離子交換萃取分離產物為帶有 SM 和其他胺類之混合物[Phenomenex Strata™-X-C；管柱以水清洗，載入產物溶液，以水(3x)、MeCN(3x)、MeOH(3x)清洗，然後以 5%NH_4OH 之 MeOH(3x)溶液溶離產物]。將所得到的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(4)之產物混合物(23 mg)用於下個步驟無進一步純化。

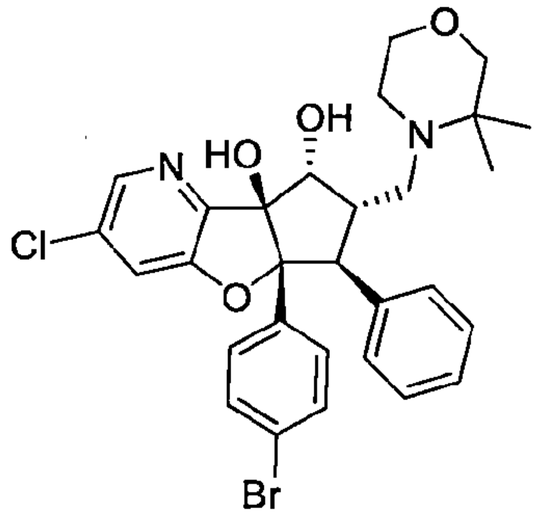
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 213F)

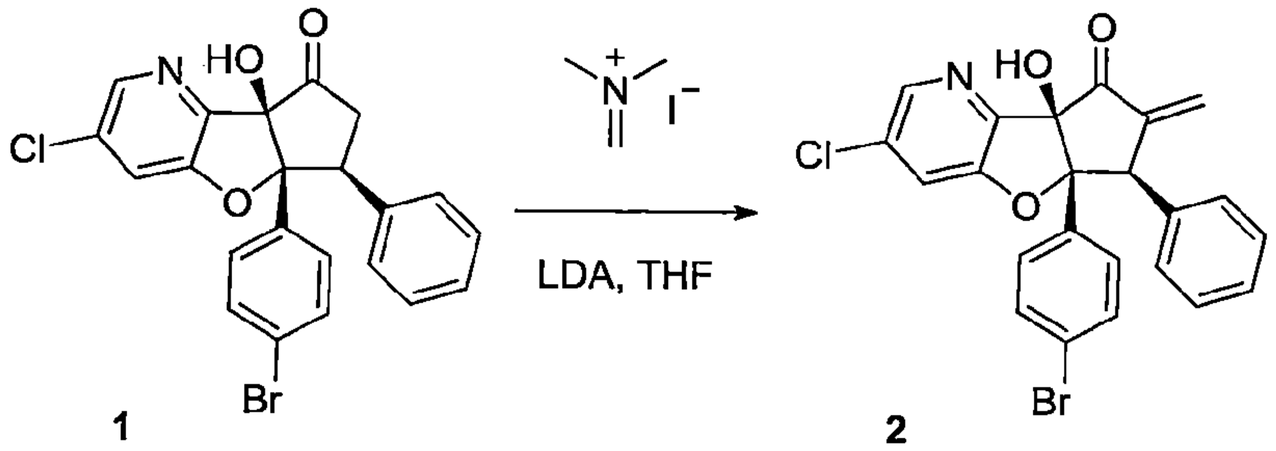
【0809】 於小瓶中，將粗產物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8a-醇(**4**, 23 mg 前一步驟所得到的)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.40mL)和水(0.04 mL)，並加入鋅(0.9 mg, 0.01 mmol)和氰化鋅(22 mg, 0.19 mmol)。將混合物藉由通入氬氣脫氣 5 min。然後加入 dppf(6.1 mg, 0.011 mmol)和 Pd_2dba_3(5.1 mg, 0.0056 mmol)並將混合物藉由通入氬氣另再脫氣 5 min，然後將小瓶密封，然後置於預熱過的加熱

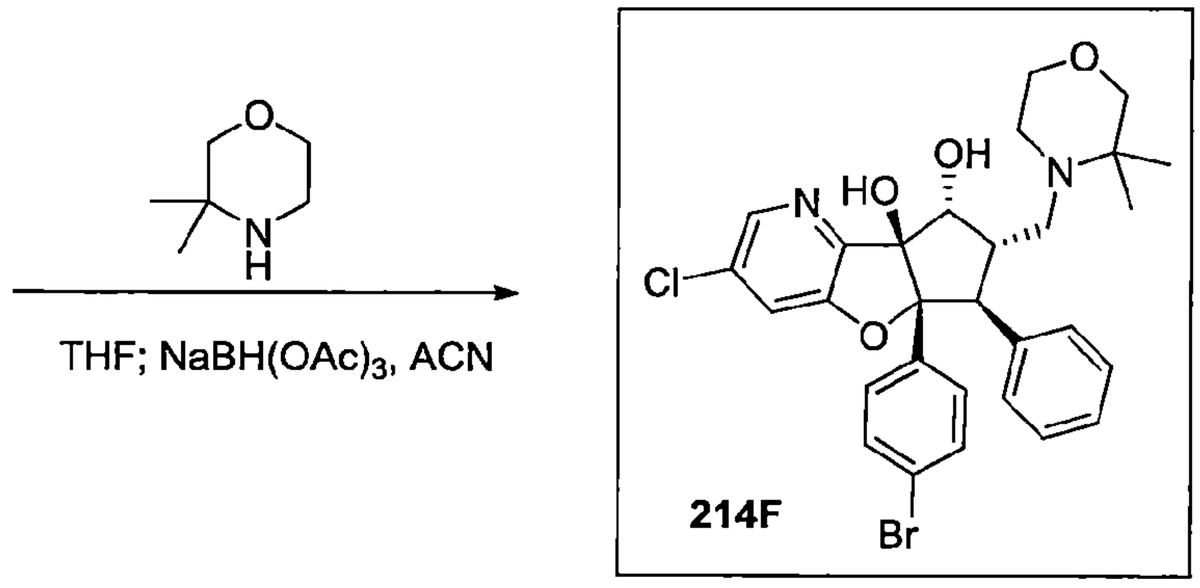
塊(110°C)。將混合物攪拌 2h。然後將混合物過濾，以 MeCN、DMSO 和水稀釋，再次過濾並以重複的 HPLC 進行純化(C18, MeCN/水+0.1%TFA)。將所得到的產物(游離鹼)最後以製備式TLC純化(SiO_2, 二氯甲烷/2%MeOH)，得到純的所欲產物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-氰基苯基)-8-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8a-羥基-7-(羥基甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 213F)。產率：2.0 mg(6%, 2 步驟)，白色固體；MS(ESI) *m/z* 573.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.66(s, 1H), 7.61(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36(bd, 2H), 7.12-7.03(m, 3H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.10-5.90(b, 1H), 5.88(b, 1H), 4.00(s, 3H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.24(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.20-3.12(m, 1H), 3.15-2.63(b, 8H), 2.14-1.92(b, 4H)。

實例 214

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二甲基嗎福啉基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 214F)**







合成外消旋-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(2)

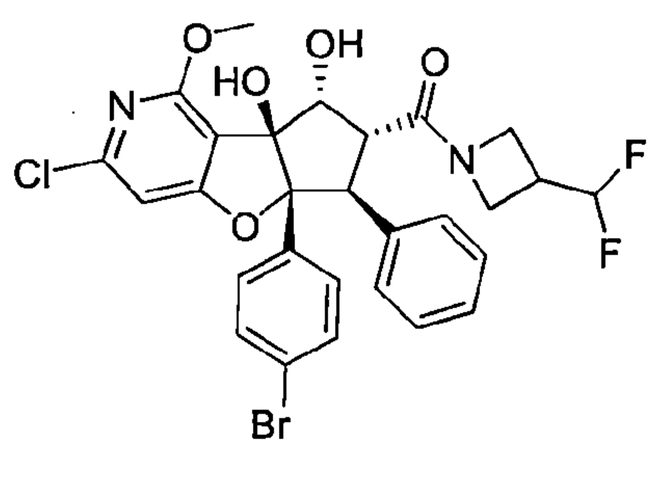
【0810】 將經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**1**, 95 mg, 0.008 mmol)之 THF(3 mL)溶液冷卻至-78°C 並緩慢加入二異丙基醯胺鋰(1.95 M之THF溶液, 0.43 mL, 0.85 mmol)。15分鐘後，一次性加入二甲基(伸甲基)碘化銨(192 mg, 1.04 mmol)。讓反應混合物逐漸升至室溫。於室溫攪拌3小時後，將反應混合物以10 mL的乙酸乙酯和10 mL的飽和的碳酸氫鈉水溶液稀釋。進行分層並以乙酸乙酯萃取水層三次。將組合的有機物質以鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥。以矽膠層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**2**)為褐色固體。產率：55 mg, 56%；LCMS(ESI) *m/z* 469.5 $[M+1]^+$.

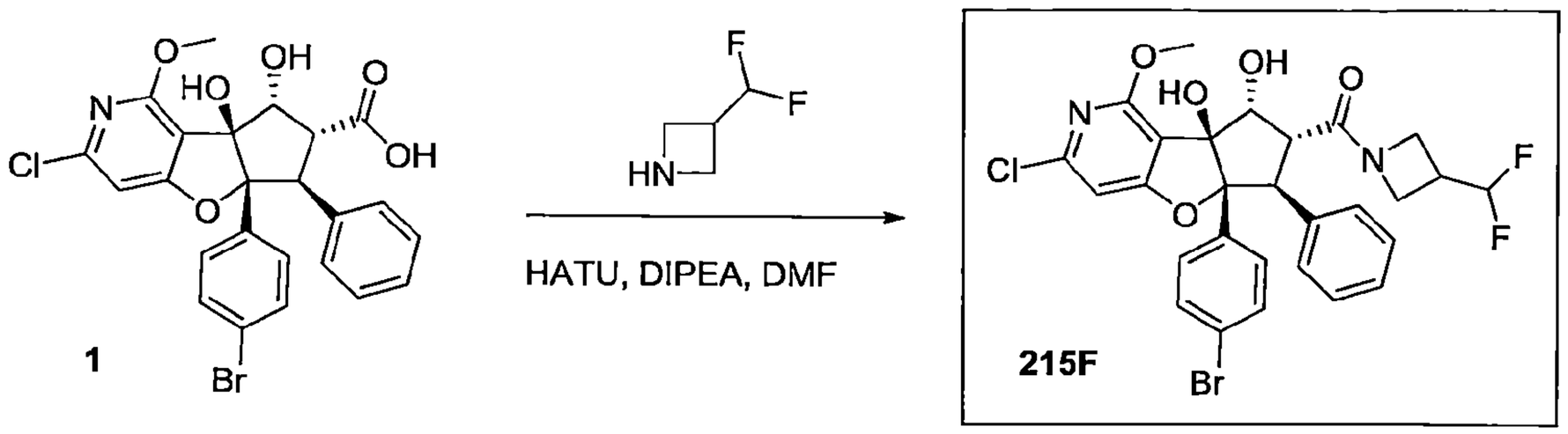
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二甲基嗎福啉基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號214F)

【0811】 將*外消旋*-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8a-羥基-7-伸甲基-6-苯基-5a,6,7,8a-四氫-8H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(**2**, 26.0 mg, 0.07 mmol)溶於 THF(0.3 mL)並將混合物攪拌 3h。然後於氮氣下移除溶劑。將油狀殘餘物置於乙腈(0.3 mL)中處理並於 rt 攪拌。2 hr 後，將混合物以乙酸乙酯稀釋並加入飽和氯化銨水溶液。以乙酸乙酯萃取水層 3 次，並將組合的有機物質以鹽水清洗及以硫酸鎂乾燥。真空移除溶劑及以 RP-HPLC 純化殘餘物。然後將含有產物的溶離份通過離子交換管柱，先以水沖洗此物質，然後甲醇，然後乙腈。然後以甲醇：二氯甲烷：NH_4OH 水溶液(75：20：5)之溶液溶離產物，並旋轉蒸發溶劑。將殘餘物置於水/乙腈混合物中處理，冷凍並凍乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二甲基嗎福啉基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 214F)為白色固體。產率：4.9 mg, 17%；LCMS(ESI) *m/z* 586.5 $[M+1]^+$ ；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.12(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.17(d, *J*=8Hz, 2H), 7.09 – 7.00(m, 7H), 5.92(s, 1H), 4.39(d, *J*=6H), 3.88(d, *J*=12Hz, 1H), 3.67-3.65(m, 1H), 3.57-3.55(m, 1H), 3.16-3.09(m, 4 H), 2.73-2.62(m, 2H), 2.02-1.99(m, 1H), 0.83(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

實例 215

***外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 215F)**





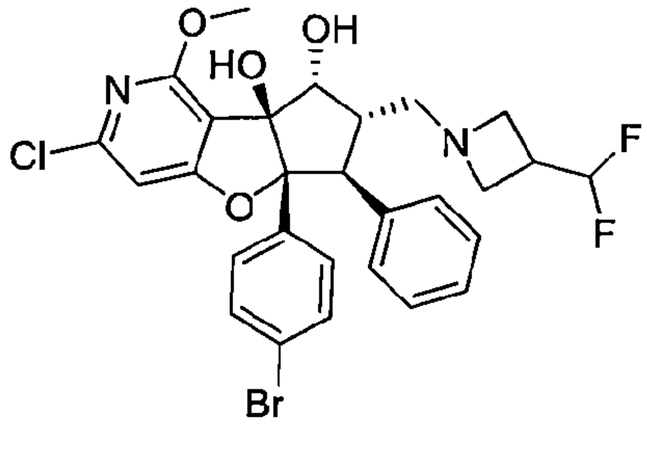
合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號215F)

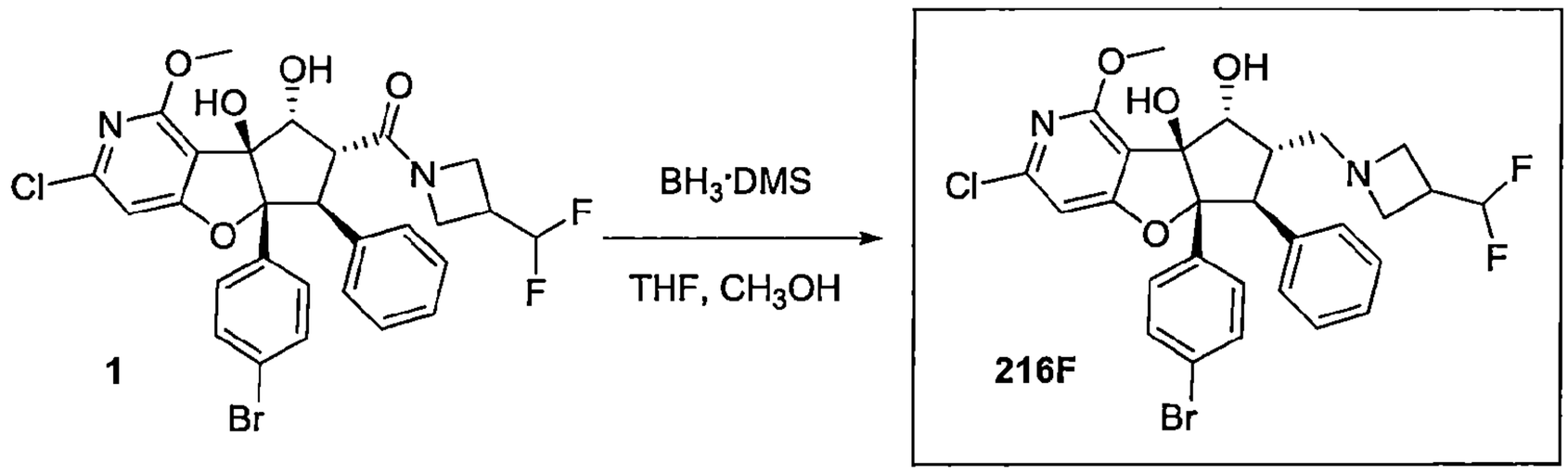
【0812】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.08 g, 0.14 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.76 mL)溶液中加入HATU(55.8 mg, 0.14 mmol)及然後 2 分鐘後逐滴加入 *N,N* 二異丙基胺(0.12mL, 0.70 mmol)。一次性加入 3-(二氟甲基)吖咀鹽酸鹽(60.2 mg, 0.42 mmol)。65 分鐘後，以水和 EtOAc 稀釋混合物並以水 2x 和鹽水 1x 清洗有機層。將有機物質以硫酸鎂乾燥，過濾並旋轉蒸發。將粗物質以矽膠管柱層析以己烷和乙酸乙酯溶離純化，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號215F)為白色固體。產率：82 mg, 94%；LCMS(ESI) *m/z* 621.3, 623.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.15(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.04 – 6.93(m, 5H), 6.93 – 6.84(m, 3H), 6.30(t, *J*=56 Hz, 1H) 5.57(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 5.18(s, 1H), 4.68 – 4.58(m, 2H), 4.53 – 4.22(m, 3H), 3.87(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.66(m, 6H)。

實例 216

***外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 216F)**

110年1月8日修正





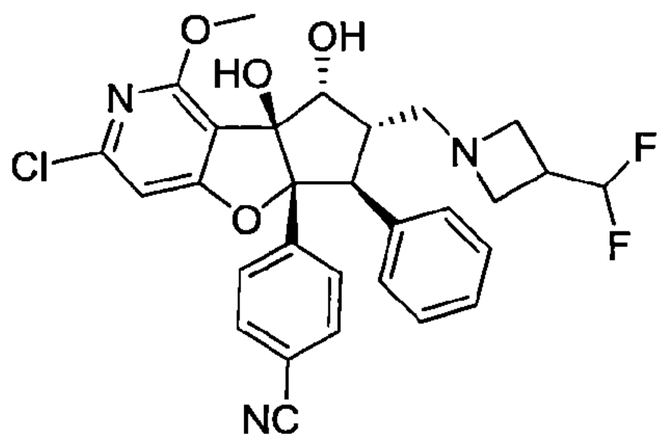
合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 216F)

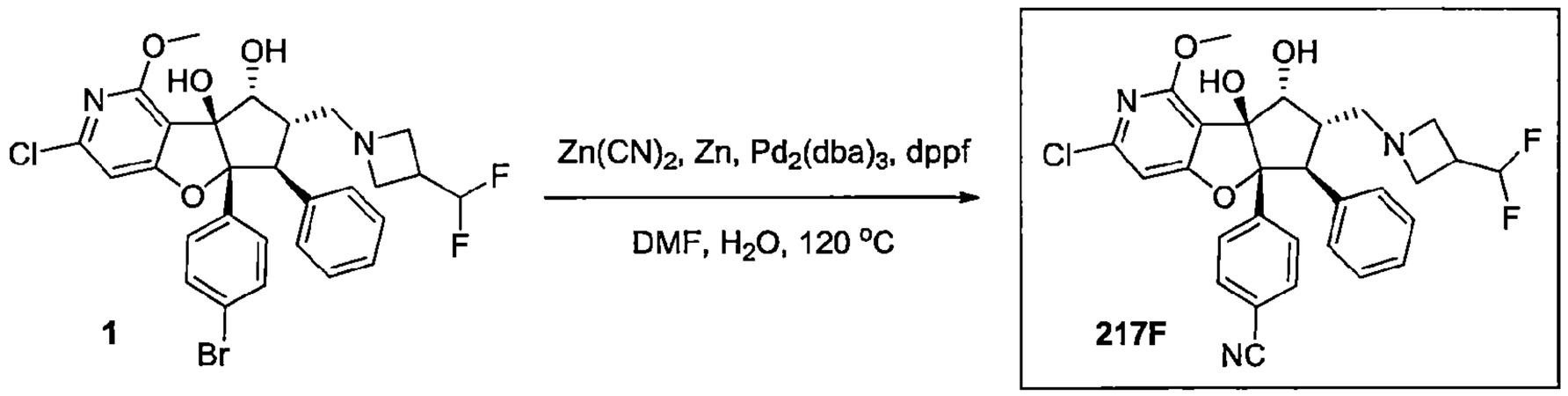
【0813】 於經攪拌的*外消旋*-[(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7,8-二氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[1,2-d]吡啶-7-基]-[3-(二氟甲基)吖咀-1-基]甲醇(0.08 g, 0.13200 mmol)之 THF(2 mL)溶液中加入硼烷甲基甲硫醚(2.0 M 之 THF 溶液, 0.66mL, 1.32 mmol)。10 min 後，讓反應升溫至 40° C。14 後，將反應冷卻至室溫並緩慢加入甲醇(1.7 mL)。隨後將反應加熱至 70°C。3.5 小時後，將鍋槽冷卻至 rt。旋轉蒸發溶劑並將殘餘物經由離子交換層析以甲醇溶離二次，以乙腈溶離二次及然後以 MeOH：NH_4OH：二氯甲烷(75：5：20)溶劑系統溶離純化。真空移除溶劑，得到*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲酮(化合物編號 216F)為白色泡沫。產率：57 mg, 71%；LCMS(ESI) *m/z* 607.1 609.2 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.15(m, 2H), 7.10 – 7.02(m, 5H), 7.02 – 6.89(m, 3H), 6.82(s, 1H), 6.16(td, *J*=60 Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.35(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66(d, *J*=14.2

Hz, 1H), 3.28 – 3.18(m, 10H), 3.05(t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.73(m, 2H), 2.63–2.54(m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H)。

實例 217

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 217F)**





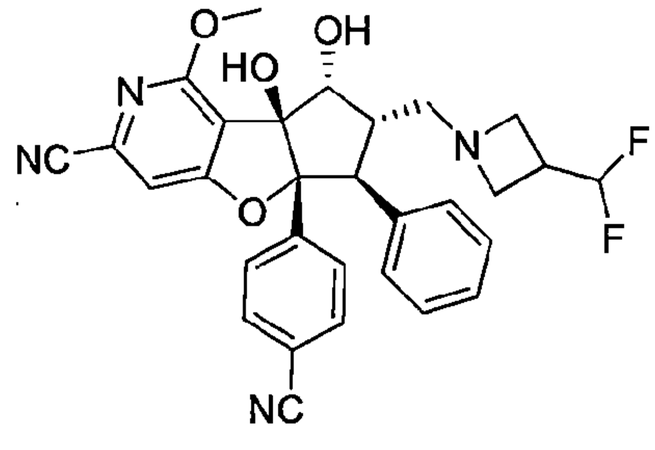
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 217F)

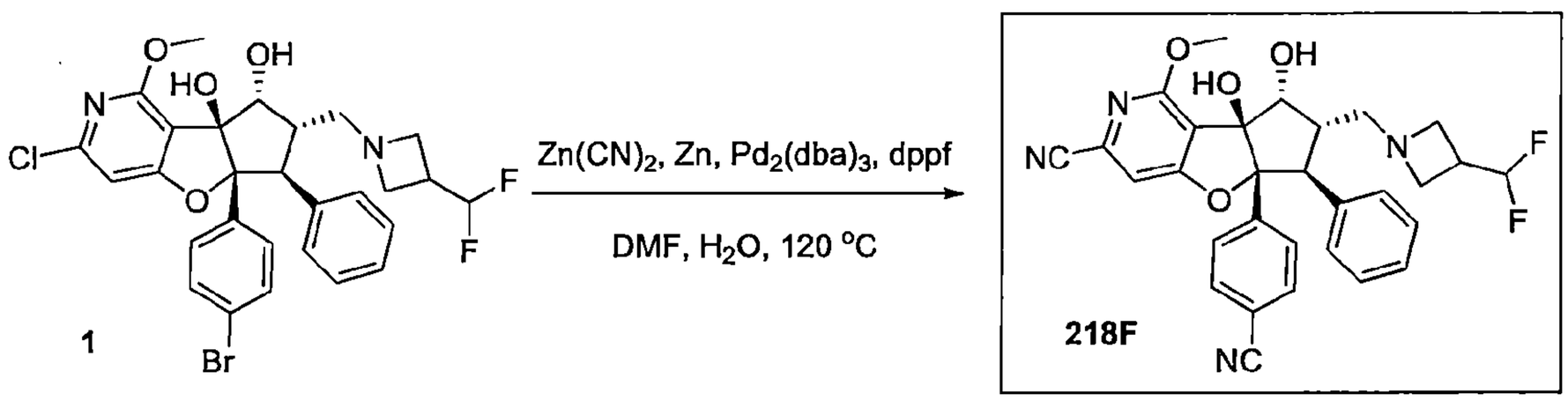
【0814】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03g, 0.046 mmol)、二氰基鋅(32.45mg, 0.276 mmol)、dppf(20.4 mg, 0.037 mmol)和鋅(2.9 mg, 0.046 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.460 mL)及水(0.040 mL)。將混合物通入氬氣球 5 min，然後加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(16.8 mg, 0.018 mmol)並將反應於加熱塊中於 120°C 攪拌。90 分鐘後，將鍋槽冷卻至室溫。以甲醇稀釋混合物，經由矽藻土過濾並真空移除揮發溶劑。將殘餘物置於 DMSO 中處理並以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲

基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 217F)。產率：3.8 mg, 13%；LCMS(ESI) *m/z* 554.4, 556.3 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.13 – 6.99(m, 6H), 6.99 – 6.92(m, 3H), 6.75(s, 2H), 6.03(td, *J*=56 Hz, 4.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.53(m, 3H), 3.94(s, 3H), 3.87 – 3.77(m, 2H), 3.75(bs, 1H), 3.57(bs, 1H), 3.03(bs, 1H), 2.74(bs, 1H)。

實例 218

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 218F)**





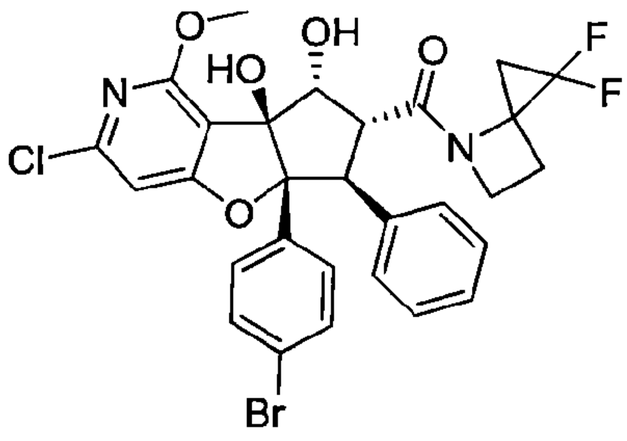
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 218F)

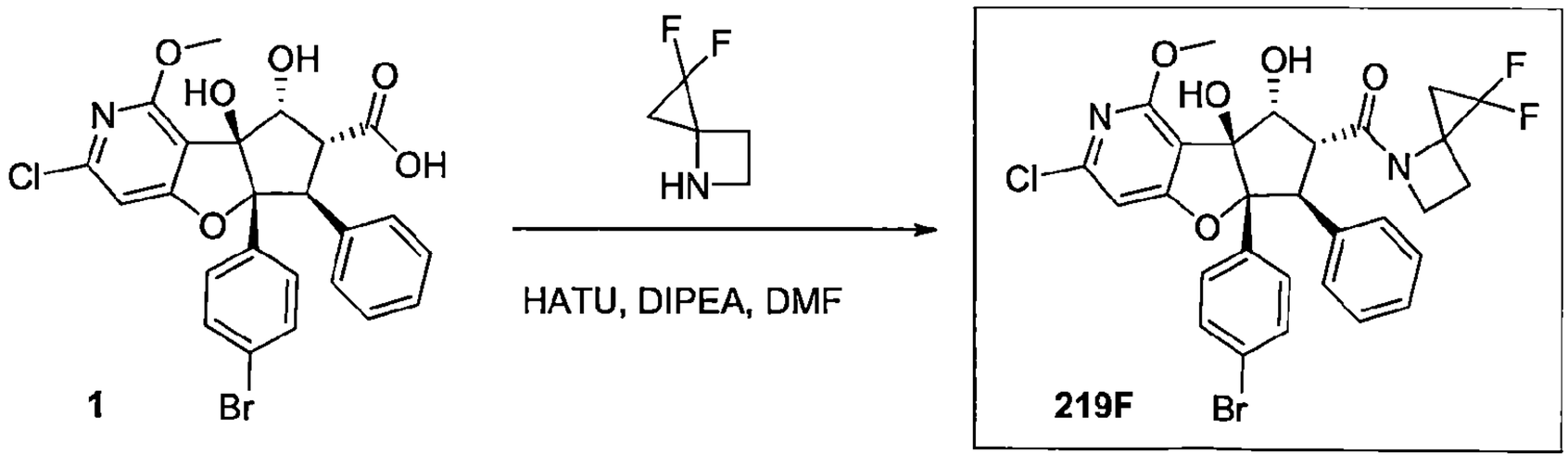
【0815】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03g, 0.04600 mmol)、二氰基鋅(32.4 mg, 0.276 mmol)、dppf(20.4 mg, 0.037 mmol)和鋅(2.9 mg, 0.046 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.460 mL)和水(0.040 mL)中。以氬氣球噴灑混合物 5 min，然後加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(16.8 mg, 0.0180 mmol)並將反應於加熱塊中

於 120°C 攪拌。90 分鐘後，將鍋槽冷卻至室溫。以甲醇稀釋混合物，經由矽藻土過濾並真空移除揮發溶劑。將殘餘物置於 DMSO 中處理並以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3-(二氟甲基)吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 218F)。產率：5.3 mg, 21%；LCMS(ESI) *m/z* 545.5 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.46 – 7.35(m, 4H), 7.24(d, *J*=0.5 Hz, 1H), 7.11 – 6.93(m, 5H), 5.98(td, J=60.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.67(m, 2H), 4.63 – 4.53(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.28(m, 3H), 3.30 – 3.15(m, 2H), 3.05(t, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.73(m, 1H), 2.52(dd, *J*=12.5, 3.0 Hz, 1H)、1.27(s, 1H)。

實例 219

***外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲酮(化合物編號 219F)**



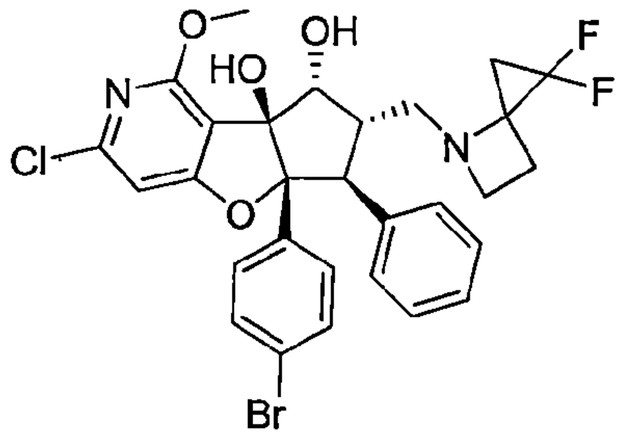


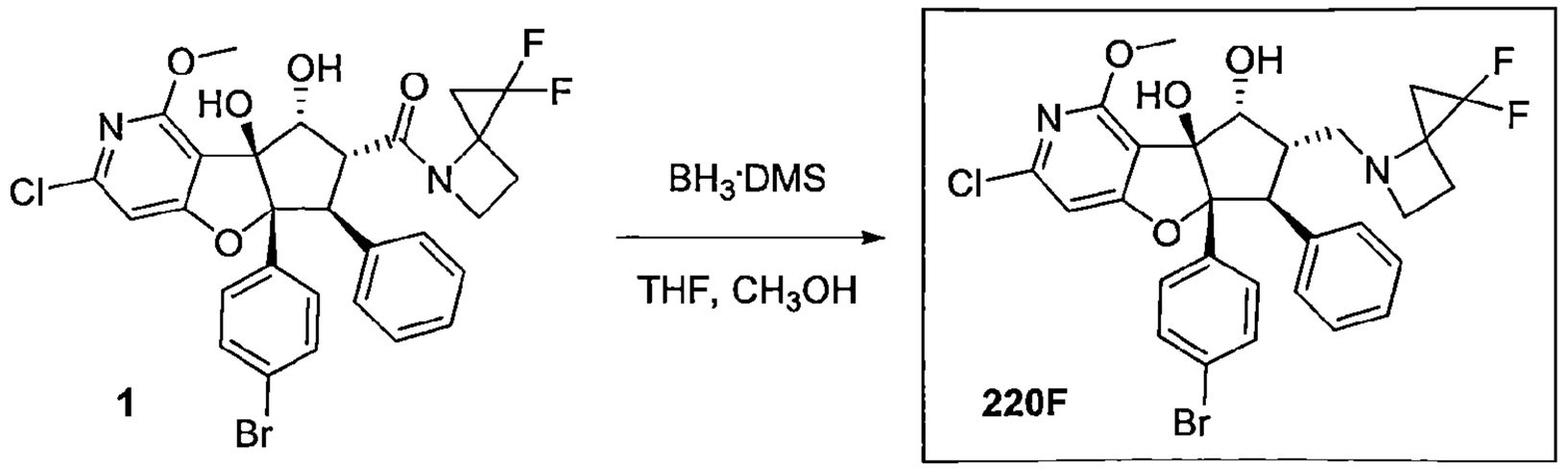
合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲酮(化合物編號 219F)

【0816】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.09 g, 0.169 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.76 mL)溶液中加入HATU(67.4 mg, 0.177 mmol)及然後 2 分鐘後逐滴加入 *N, N* 二異丙基胺(0.15 mL, 0.84 mmol)。20 分鐘後，一次加入 2,2-二氟-5-氮雜螺[2.3]己烷鹽酸鹽(78.8 mg, 0.510 mmol)。30 min 後，將混合物以水和 EtOAc 稀釋並以水清洗有機物質二次及以鹽水清洗一次。將有機物質以硫酸鎂乾燥，過濾並旋轉蒸發。將粗物質以矽膠層析以己烷和 EtOAc 溶離純化，得到產物*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲酮(化合物編號 219F)。產率：83 mg, 78%；. LCMS(ESI) *m/z* 633.3, 635.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.21 – 7.14(m, 2H), 7.07 – 6.88(m, 8H), 5.60(s, 1H), 5.55(s, 1H), 5.37 – 5.29(m, 1H), 4.77(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.58(m, 2H), 4.46(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.32(d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.83(m, 3H), 3.81(d, *J*=1.8 Hz, 3H)、1.80 – 1.74(m, 2H)。

實例 220

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 220F)**



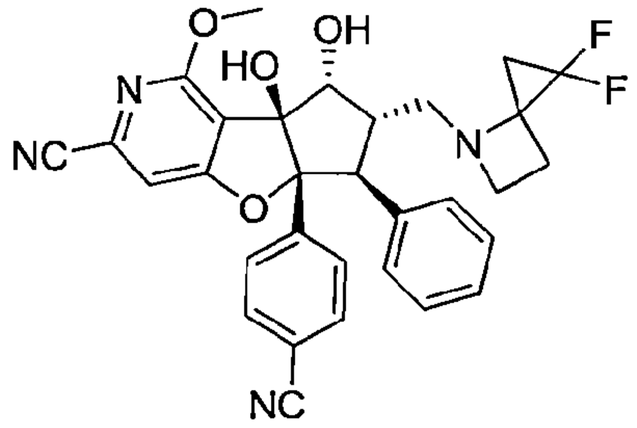


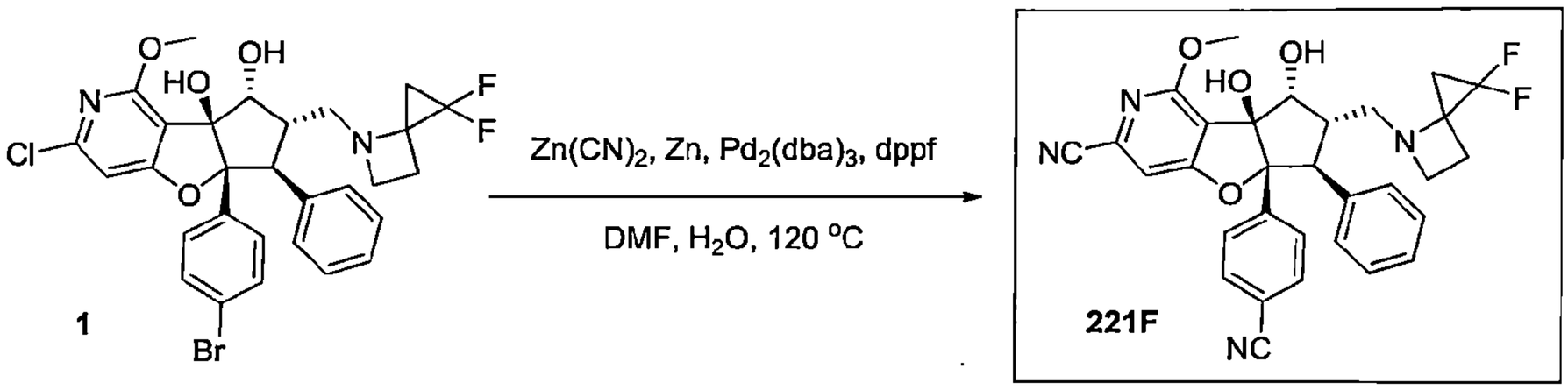
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號220F)

【0817】 於經攪拌的*外消旋*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲酮(**1**, 0.08 g, 0.126 mmol)之THF(1.76 mL)溶液中加入硼烷二甲基硫醚溶液(2.0 M之THF溶液, 0.50 mL, 1 mmol)。2分鐘後，將鍋槽升溫至40° C。將反應攪拌12 hr及然後冷卻至rt 並於5 min內加入甲醇(1.7 mL)使反應驟冷。然後讓混合物升溫至60° C歷時 8 小時並將反應冷卻至室溫及真空移除溶劑。將殘餘物置於乙腈中處理並以離子交換層析，依序以水、乙腈和甲醇清洗管柱及隨後以75：25：5甲醇：二氯甲烷：氫氧化銨之溶液溶離產物純化。真空移除溶劑並將殘餘物置於乙腈和水混合物中處理，冷凍並凍乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號220F)為蓬鬆的白色固體。產率：61 mg, 78%；LCMS(ESI) *m/z* 619.3, 621.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.19(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.11 – 6.98(m, 3H), 7.01 – 6.91(m, 3H), 6.82(s, 1H), 5.53(bs, 1H), 5.20(bs, 1H), 4.37(bs, 1H), 3.81(s, 3H), 3.67(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.44-3.41(m, 1H)。3.28-3.17(m, 2H), 2.91(bs, 1H), 2.69(bs, 1H), 2.34(bs, 1H)、1.50(m, 2H)。

實例 221

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 221F)**





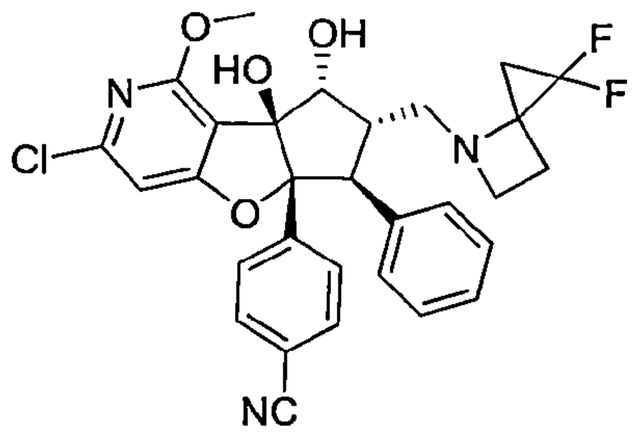
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號221F)

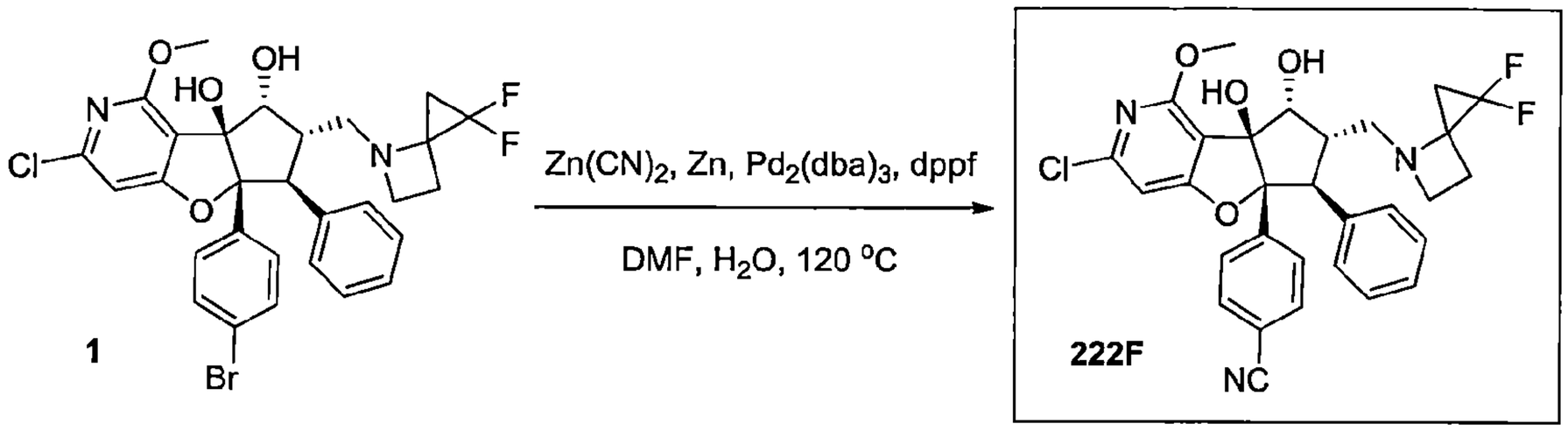
【0818】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.040 g, 0.061 mmol)、二氰基鋅(50.3 mg, 0.43 mmol)、dppf(27.1 mg, 0.049 mmol)和鋅(3.9 mg, 0.061 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.61 mL)和水(0.06 mL)。以氬氣球噴灑溶液 10 分鐘，然後加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22.4 mg, 0.024 mmol)。將小瓶密封並於 120°C 攪拌 1 hr 並將反應冷卻至 rt。將混合物以甲醇和數滴的 DMSO 稀釋並經由矽藻土過濾，以甲醇沖洗濾墊數次。真空移除揮發的溶劑並將殘餘物置於 DMSO 中處理，經由注射器過濾器過濾，然後於 RP-HPLC 上純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 221F)。產率：3.5 mg , 11%；LCMS(ESI) *m/z* 557.3 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.51(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.31(d, *J*=8.7 Hz, 3H), 7.10 – 6.93(m, 7H), 5.82(s, 1H), 5.48(s, 1H), 4.47 – 4.41(m, 2H), 3.86(s, 4H), 3.74(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.39(dd, *J*=20.5, 7.4 Hz, 3H), 3.25(dd, *J*=14.5, 7.5 Hz, 3H), 3.04 – 2.88(m, 1H), 2.77 – 2.64(m, 3H), 2.44 – 2.31(m, 2H), 2.25 – 2.17(m, 2H)、1.71 – 1.53(m, 3H)、1.50(dd, *J*=9.9, 7.2 Hz, 3H)。

實例 222

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]**

吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 222F)





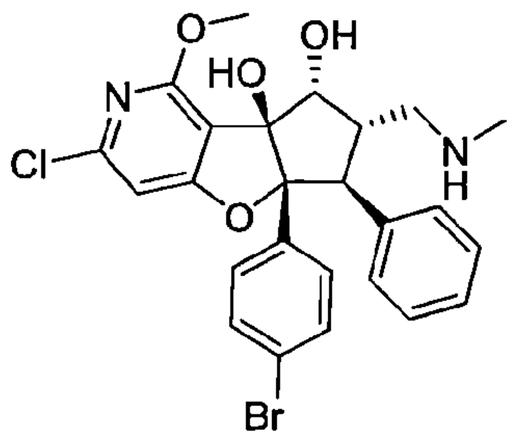
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 222F)

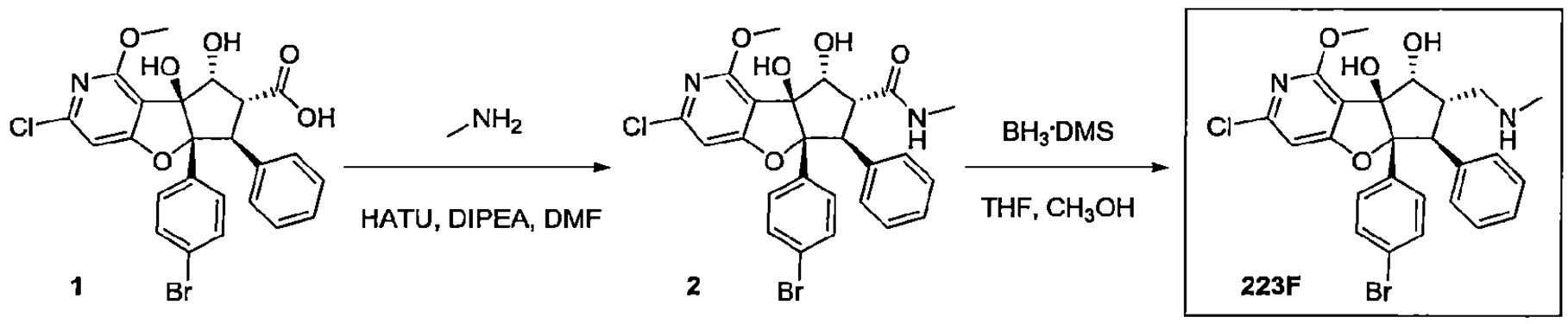
【0819】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.04 g, 0.061 mmol)、二氰基鋅(50.3 mg, 0.43 mmol)、dppf(27.1 mg, 0.049 mmol)和鋅(3.9 g, 0.061 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.61 mL)和水(0.06 mL)。以氬氣球噴灑溶液 10 min，然後加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22.4 mg, 0.024 mmol)。 將小瓶密封並於 120°C 攪拌 1 hr 並將反應冷卻至 rt。將混合物以甲醇和數滴的 DMSO 稀釋並經由矽藻土過濾，以甲醇沖洗濾墊數次。真空移除揮發的溶劑並將殘餘物置於 DMSO 中處理，經由注射器過濾器過濾，然後於 RP-HPLC 上純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((1,1-二氟-4-氮雜螺[2.3]己-4-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 222F)。產率：3.3 mg, 9%；LCMS(ESI) *m/z* 566.3, 568.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.50 – 7.43(m, 2H), 7.34 – 7.27(m, 2H), 7.05(t, *J*=7.3 Hz, 3H), 6.97(dd, *J*=9.7, 7.4 Hz, 3H), 6.85(s, 1H),

5.64(s, 1H), 5.35(s, 1H), 4.39(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.81(s, 4H), 3.73(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.38(dd, *J*=19.6, 7.5 Hz, 3H), 3.01 – 2.90(m, 2H), 2.78 – 2.65(m, 3H), 2.44 – 2.32(m, 2H), 2.21(t, *J*=6.3 Hz, 2H)、1.59(s, 0H)、1.50(dd, *J*=9.7, 7.4 Hz, 2H)。

實例 223

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 223F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0820】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.1g, 0.175 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中加入 HATU(69.7 mg, 0.183 mmol)及然後 *N,N* 二異丙基胺(0.15 mL, 0.87 mmol)。30 分鐘後緩慢加入甲胺(2.0 M 溶液, 0.90 mL, 1.8 mmol)。2 hr 後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並依序以飽和 NH_4Cl 水溶液、水和鹽水清洗，及然後以硫酸鎂乾燥。經由矽膠層析以二氯甲烷和乙酸乙酯溶離進行純化，得到純產物*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)。產率：97 mg, 99%；LCMS(ESI) *m/z* 547.3 $[M+1]^+$.

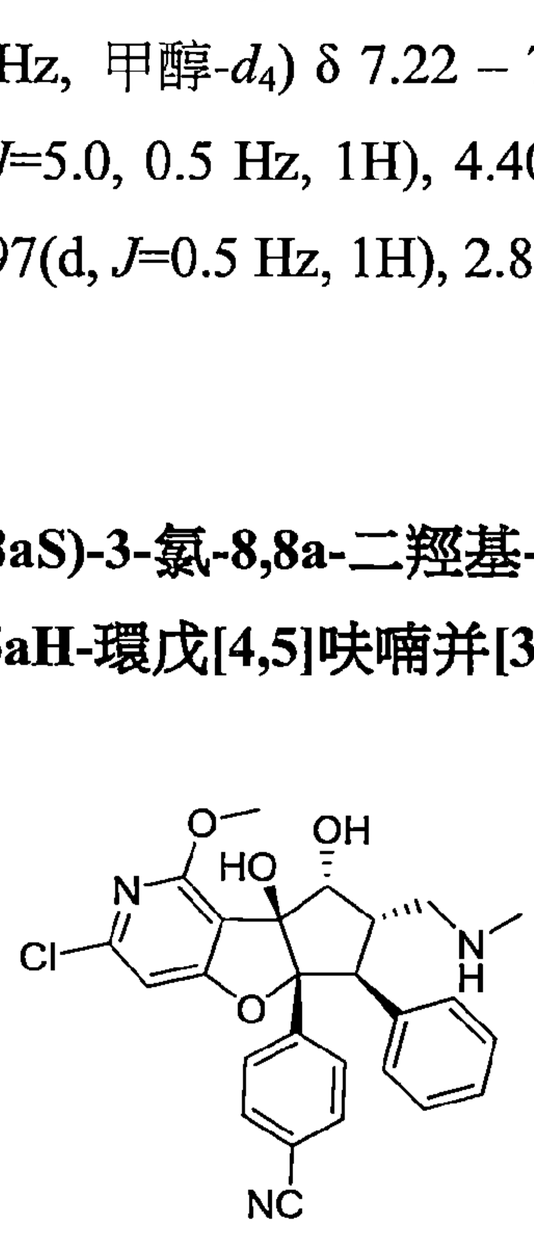
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)

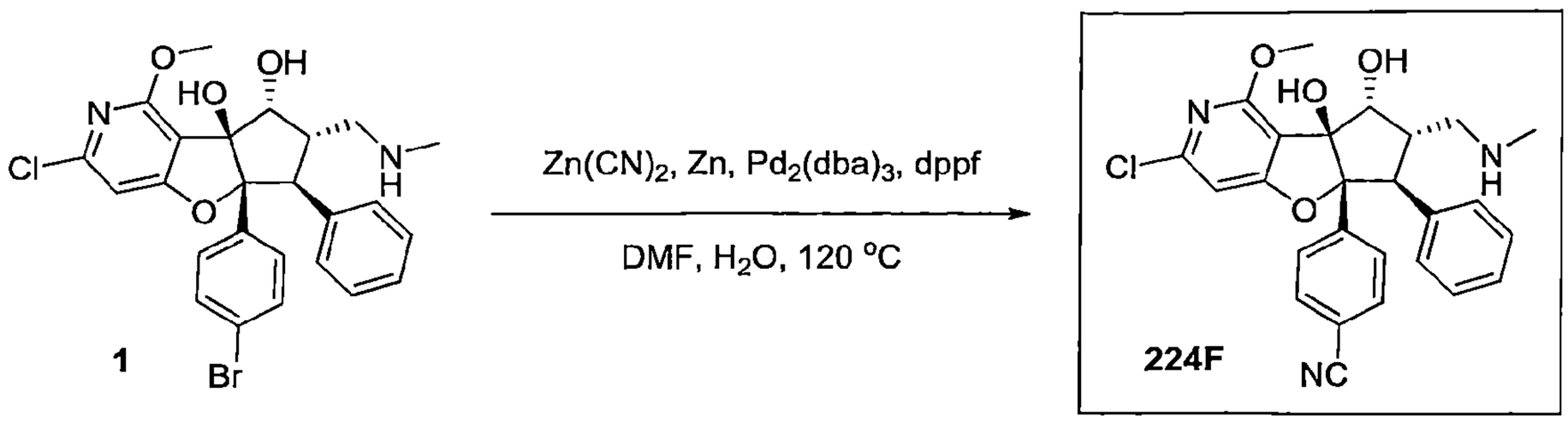
甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 223F)

【0821】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 0.09 g, 0.166 mmol)之 THF(4.0 mL)溶液中逐滴加入硼烷甲基甲硫醚(2.0 M 之 THF 溶液, 0.85 mL, 1.71 mmol)並讓反應升溫至 35° C。4.5 hr 後，將反應冷卻至 rt 並緩慢加入甲醇(1 mL)同時劇烈攪拌直到停止起泡，然後將混合物加熱至 65° C 歷時 19 小時。將小瓶冷卻至室溫及真空移除溶劑。將殘餘物置於二氯甲烷和甲醇之混合物中處理，然後於 strata 離子交換管柱，先以乙腈和甲醇清洗，然後以 75：25：5 甲醇：二氯甲烷：氫氧化銨溶液清洗數次溶離產物純化。真空移除溶劑，將殘餘物置於乙腈和水之混合物中處理，及然後將混合物冷凍並凍乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 223F)為蓬鬆白色粉末。產率：68 mg, 76%；LCMS(ESI) *m/z* 531.3, 533.1 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.22 – 7.14(m, 2H), 7.17 – 6.94(m, 8H), 6.74(s, 1H), 4.70(dd, *J*=5.0, 0.5 Hz, 1H), 4.40(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.97 – 3.86(m, 1H), 2.97(d, *J*=0.5 Hz, 1H), 2.87 – 2.76(m, 1H), 2.79(s, 4H), 2.01(s, 1H)。

實例 224

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 224F)**





合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號224F)

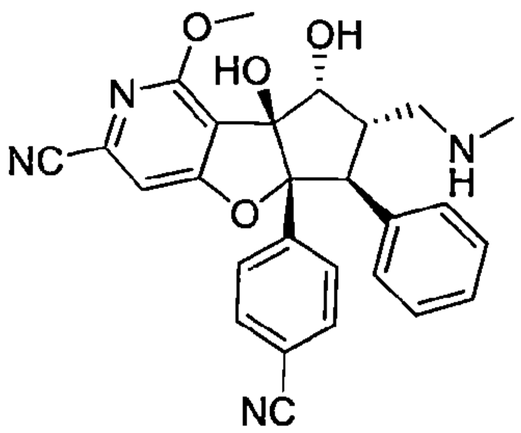
【0822】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03 g, 0.056 mmol)、二氰基鋅(46.0 mg, 0.39 mmol)、dppf(31.0 mg, 0.056 mmol)和鋅(3.6 mg, 0.056 mmol)溶於水(0.056 mL)和*N,N*-二甲基甲醯胺(0.56 mL)，其先前已通入氬氣1 hr。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22.4 mg, 0.024 mmol)，將小瓶密封並於120°C攪拌。45分鐘後，將反應冷卻至室溫，以稀釋甲醇並經由矽藻土過濾，以更多的甲醇清洗濾墊數次。將濾液旋轉蒸發，置於DMSO中處理並經由RP-HPLC純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號224F)。產率：3.2g, 12%；LCMS(ESI) *m/z* 522.4, 524.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.49(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.27(m, 2H), 7.04(dd, *J*=7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.01 – 6.91(m, 4H), 6.87(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.46(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.76(d, *J*=15 Hz, 1H), 3.16 – 3.08(m, 1H), 2.77 – 2.69(m, 1H), 2.69 – 2.56(m, 1H), 2.48 – 2.30(m, 1H), 2.23(s, 4H), 2.19(d, *J*=6.2 Hz, 1H)、1.63 – 1.52(m, 1H)。

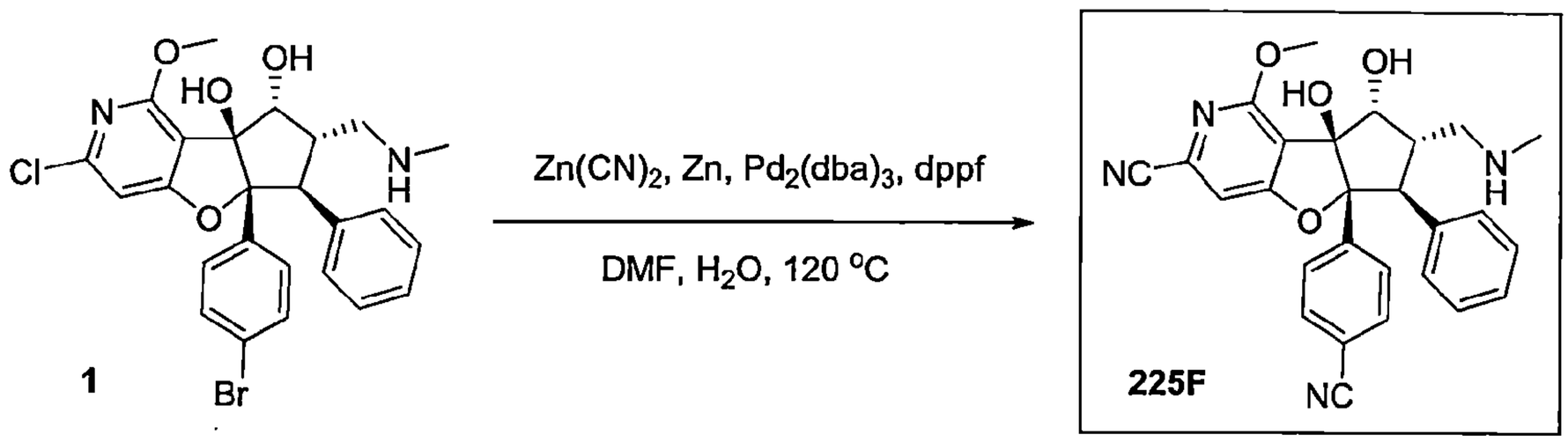
實例225

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化**

110年1月8日修正

合物編號 225F)





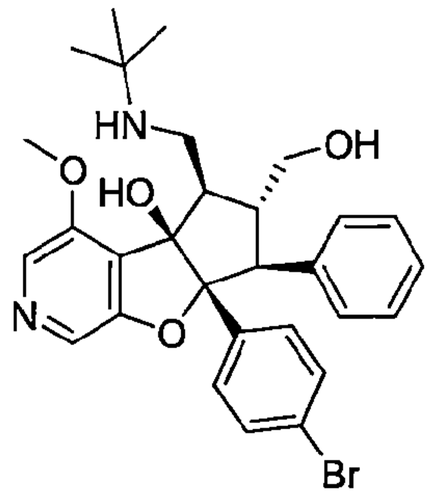
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 225F)

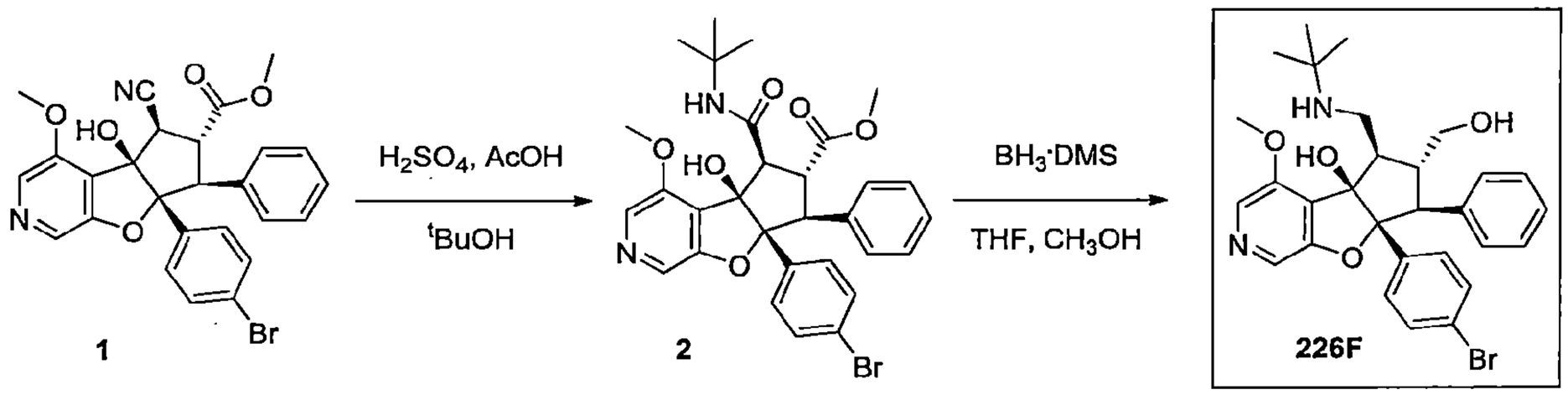
【0823】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03 g, 0.056 mmol)、二氰基鋅(46.0 mg, 0.39 mmol)、dppf(31.0 mg, 0.056 mmol)和鋅(3.6 mg, 0.056 mmol)溶於水(0.056 mL)和*N,N*-二甲基甲醯胺(0.560 mL)，其先前已通入氬氣 1 小時。加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22.4 mg, 0.024 mmol)，將小瓶密封並於120°C攪拌45分鐘。將反應冷卻至室溫，以甲醇稀釋並經由矽藻土過濾，以更多的甲醇清洗濾墊數次。將濾液旋轉蒸發，置於 DMSO 中處理並經由 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 225F)。產率 15.3 mg(58%)。LCMS(ESI) *m/z* 469.2 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 7.51 – 7.47(m, 2H), 7.35 – 7.27(m, 2H), 7.09 – 6.92(m, 6H), 5.77(s, 1H), 4.51(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.77(d,

J=14.3 Hz, 1H), 3.10(ddt, *J*=13.3, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 2.60(dd, *J*=12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.42(dd, *J*=11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 2.18(d, *J*=7.3 Hz, 1H)。

實例 226

***外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((第三丁基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 226F)**





合成外消旋-甲基(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(第三丁基胺甲醯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(2)

【0824】 將*外消旋*-甲基(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-氰基-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 100 mg, 0.192 mmol)溶於乙酸(2.0 mL)和 2-甲基丙-2-醇(1.99 mL, 20.9 mmol)。將溶液於室溫劇烈攪拌同時逐滴加入 H_2SO_4(0.06 mL)。然後將反應回溫至 40° C 歷時 17 小時並加入更多的 H_2SO_4(0.01 mL)。30 小時後，將反應冷卻至室溫並緩慢加入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)及將此物質以乙酸乙酯萃取三次，然後將有機物質以硫酸鎂乾燥，過濾並於真空移除溶劑。將粗殘餘以 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-甲基(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(第三丁基胺甲醯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫

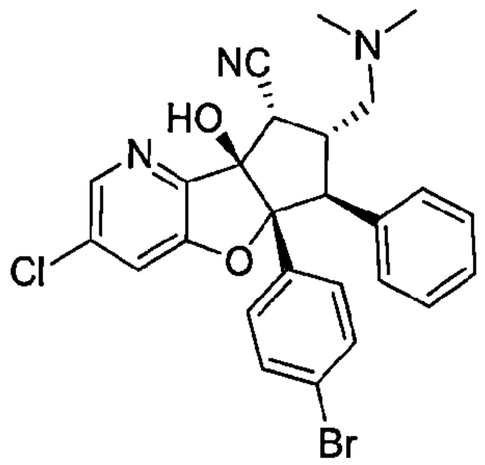
-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**2**)。產率：70.6 mg, 62%；LCMS(ESI) *m/z* 591.3, 593.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.22(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.35 – 7.28(m, 3H), 7.25 – 7.17(m, 2H), 7.09 – 7.03(m, 4H), 6.94(s, 1H), 6.78(dd, *J*=6.7, 3.0 Hz, 3H), 5.99(s, 1H), 4.08(dd, *J*=13.9, 10.5 Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.55(d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.47(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.39(s, 3H)、1.35(s, 9H)。

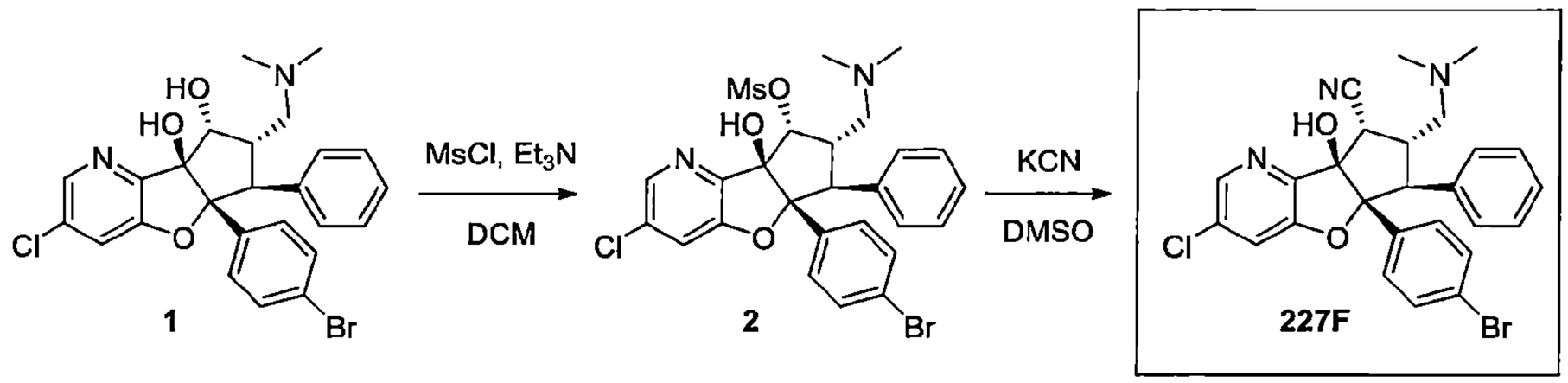
合成外消旋-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((第三丁基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號226F)

【0825】 將*外消旋*-甲基(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-(第三丁基胺甲醯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**2**, 65.0 mg, 0.109 mmol)溶於 THF(2.7 mL)。逐滴加入硼烷；甲基甲硫醚(1.5 6mL, 3.12 mmol)並將反應升溫至 35°C。攪拌 12 小時後，將反應冷卻至室溫並於 5 分鐘內加入甲醇(1.3 mL)使反應驟冷，然後將混合物升溫至 60°C。攪拌 6 小時後，將鍋槽冷卻至室溫並真空移除溶劑。然後將殘餘物經由 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-5-((第三丁基胺基)甲基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 226F)。產率：18.0 mg, 30%；LCMS(ESI) *m/z* 553.4, 555.5 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.17(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.31(d, *J*=8.2 Hz, 3H), 7.14 – 7.04(m, 7H), 6.78(d, *J*=6.6 Hz, 3H), 6.49(d, *J*=0.5 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.98(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.66(m, 2H), 3.47(d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.28(d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.17(dd, *J*=11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.87(m, 2H), 2.68 – 2.62(m, 1H)、1.37(s, 9H)。

實例 227

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 227F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(2)

【0826】 於*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 46 mg, 0.089 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中逐滴加入三甲胺(37 μL, 0.27 mmol)和甲磺醯氯(10 μL, 0.13 mmol)。將反應於室溫下攪拌 2 h。將生成的混合物以甲醇稀釋並經由 RP-HPLC 純化(C18, 0.1%三氟乙酸之乙腈/水=15-50%)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基 甲磺酸酯(**2**, 三氟乙酸鹽)為白色固體。產率：34 mg, 64%；MS(ESI) *m/z* 595.4$[M+1]^+$.

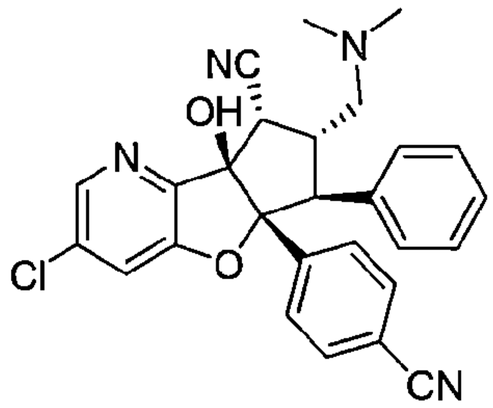
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(化合物編號 227F)

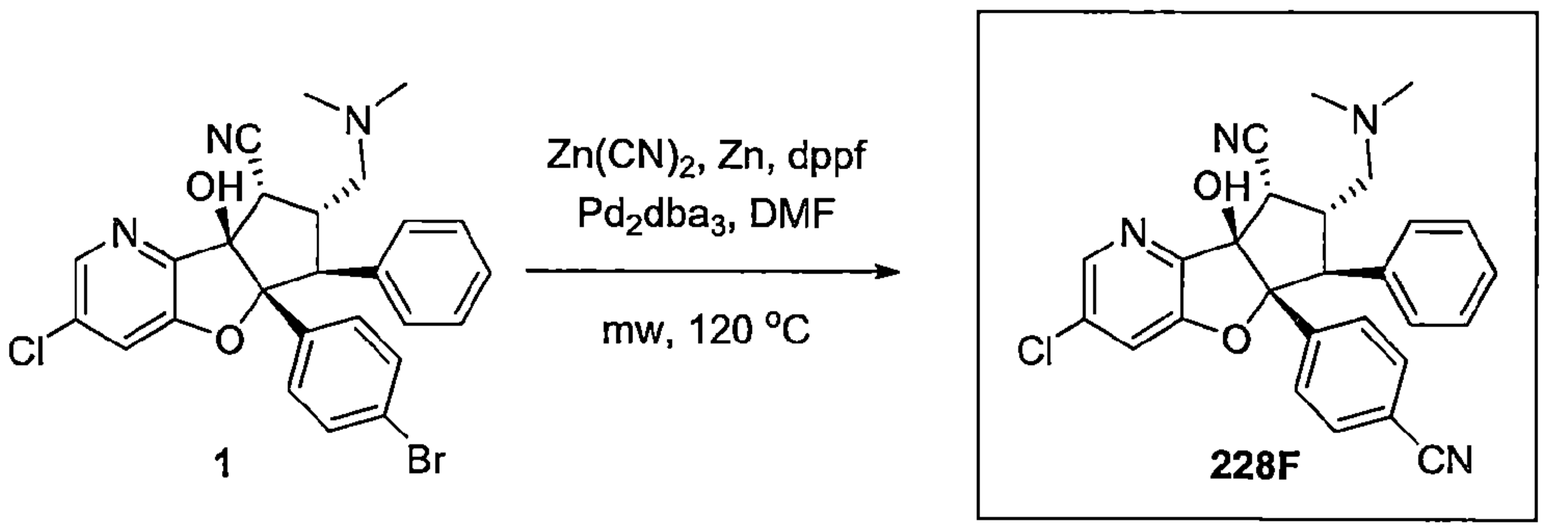
【0827】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-基甲磺酸酯(**2**, 三氟乙酸鹽, 32 mg, 0.054 mmol)和氰化鉀(7 mg, 0.11

mmol) 溶於二甲基亞碸(1 mL)。將反應於室溫攪拌至隔夜。於 RP-HPLC 上純化混合物(C18, 0.1%三氟乙酸之乙腈/水=15-50%)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 227F, 三氟乙酸鹽)為白色固體。產率：17 mg, 61%；MS(ESI) *m/z* 526.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 9.79(s, 1H), 8.40(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.88(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.23(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.15(d, *J*=1.8 Hz, 2H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.78(s, 1H), 4.44(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.77-3.63(m, 1H), 3.23(t, *J*=11.9 Hz, 2H), 3.01(dd, *J*=14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.93(d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.86(d, *J*=4.5 Hz, 3H)。

實例 228

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 228F)**



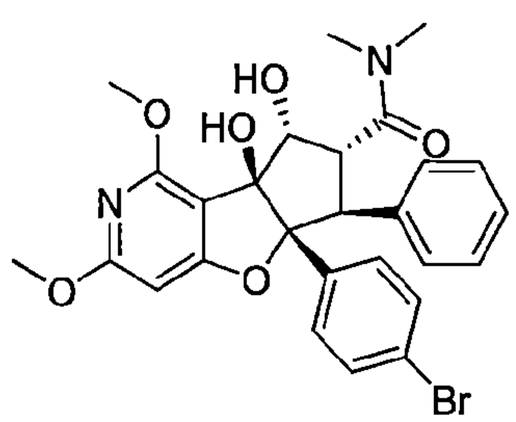


合成外消旋-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(化合物編號 228F)

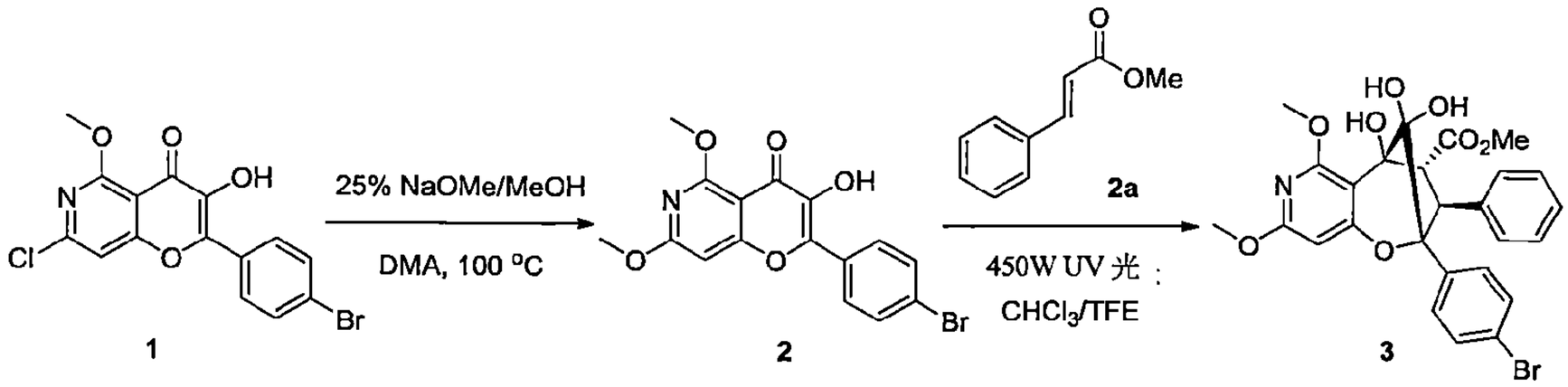
【0828】 將*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-b]吡啶-8-甲腈(1, 三氟乙酸鹽, 11 mg, 0.021 mmol)、鋅(1 mg, 0.011 mmol)和氰化鋅(8 mg, 0.067 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)和水(0.05 mL)懸浮液通入氬氣 5 min。加入 Dppf(1 mg, 0.002 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(1 mg, 0.001 mmol)。將反應於 120 °C 微波 0.5 h。將混合物經由矽藻土墊過濾並將經由 RP-HPLC 純化(C18, 0.1%三氟乙酸之乙腈/水=15-45%)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-氯-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8a-羥基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*b*]吡啶-8-甲腈(化合物編號 228F, 三氟乙酸鹽)為白色固體。產率：2.5 mg, 25%；MS(ESI) *m/z* 471.1$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 10.05(s, 1H), 8.42(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.62(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.49(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.17-7.11(m, 3H), 7.02-6.96(m, 2H), 6.88(s, 1H), 4.53(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.85-3.72(m, 1H), 3.29-3.17(m, 2H), 3.03(dd, *J*=14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.94(d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.85(d, *J*=4.6 Hz, 3H)。

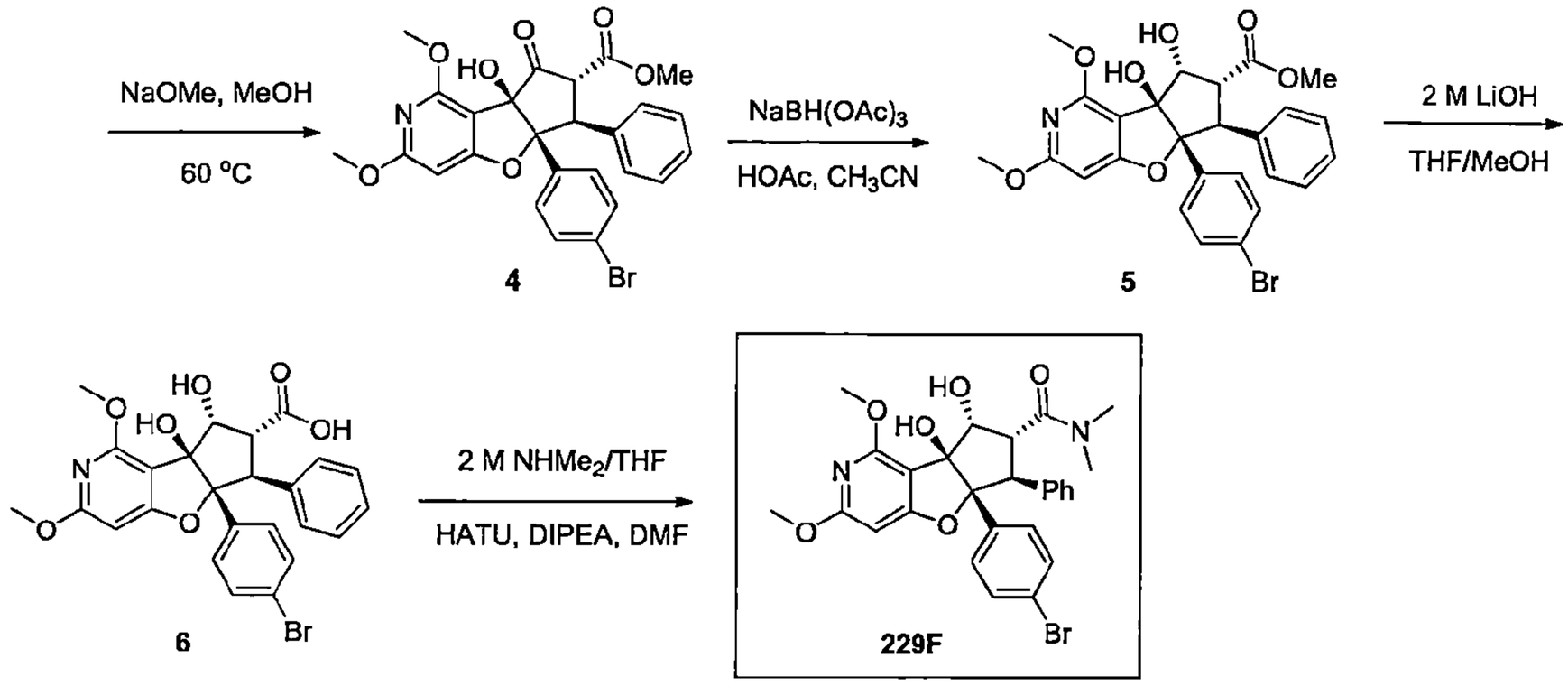
實例 229

***外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 229F)**



110 年 1 月 8 日修正





合成 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5,7-二甲氧基-4H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-酮(2)

【0829】 於 2-(4-溴苯基)-7-氯-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(**1**, 399 mg, 1.04 mmol)之 *N*,*N*-二甲基乙醯胺(9 mL)溶液中逐滴加入甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 0.72 mL, 3.13 mmol)。將反應於 100 °C 攪拌 2 h。將生成的混合物冷卻至室溫並經由加入飽和的氯化銨溶液進行驟冷。將沉澱濾出，以水清洗並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5,7-二甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(**2**)為黃色固體。產率：226 mg, 57%；MS(ESI) *m/z* 380.1$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-5,10,10-三羥基-6,8-二甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-c]吡啶-4-羧酸酯(3)

【0830】 將 2-(4-溴苯基)-3-羥基-5,7-二甲氧基-4*H*-吡喃并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(**2**, 80 mg, 0.21 mmol)和肉桂酸甲酯(**2a**, 343 mg, 2.12 mmol)溶於氯仿(3.5 mL)和三氟乙醇(2.8 mL)。將反應混合物劇烈攪拌並以 450 W UV 光於 0°C 照射 2 h。將反應混合物濃縮及經由管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷

=0-5%然後 100%)以移除肉桂酸酯。將粗產物直接用於下個步驟。產率：130 mg，粗產物；MS(ESI) *m/z* 540.2$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-1,3-二甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(4)

【0831】 將甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 0.16 mL, 0.70 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-甲基(3S,4S,5R)-2-(4-溴苯基)-5,10,10-三羥基-6,8-二甲氧基-3-苯基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[3,2-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**3**, 130 mg, 0.23 mmol)之甲醇溶液(4 mL)。將反應於 60°C 加熱 40 min 及然後移除溶劑。將殘餘物置於飽和氯化銨水溶液和二氯甲烷間分溶。將有機層組合，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。 產率：126 mg，粗產物；MS(ESI) *m/z* 540.2$[M+1]^+$.

合成外消旋-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酯(5)

【0832】 於經攪拌的*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-溴苯基)-8a-羥基-1,3-二甲氧基-8-側氧-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸酯*(*126 mg, 0.23 mmol)之乙腈(4 mL)溶液中於室溫加入乙酸(0.13 mL, 2.33 mmol)及然後三乙醯氧基硼氫化鈉(247 mg, 1.17 mmol)。將反應於室溫下攪拌 40 min。緩慢加入飽和氯化銨水溶液(30 mL)並將生成的混合物置於水和二氯甲烷間分溶。將有機層組合，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷=0-45%)，得到*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸酯為黃色固體。產率：74 mg, 58%；MS(ESI) *m/z* 542.1$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(6)

【0833】 於*外消旋*-甲基(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸酯(68 mg, 0.12 mmol)之四氫呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL)溶液中加入 2 M 氫氧化鋰溶液(2 mL, 4 mmol)。於室溫下將反應攪拌 2 h。將反應以 1 M 鹽酸

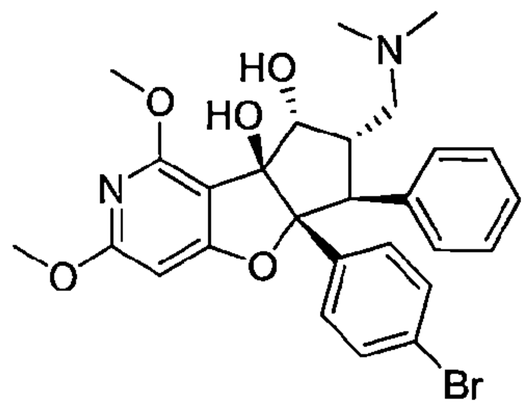
酸化。以水和二氯甲烷萃取混合物。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物直接用於下個步驟。產率：71 mg，粗產物；MS(ESI) *m/z* 530.2$[M+1]^+$.

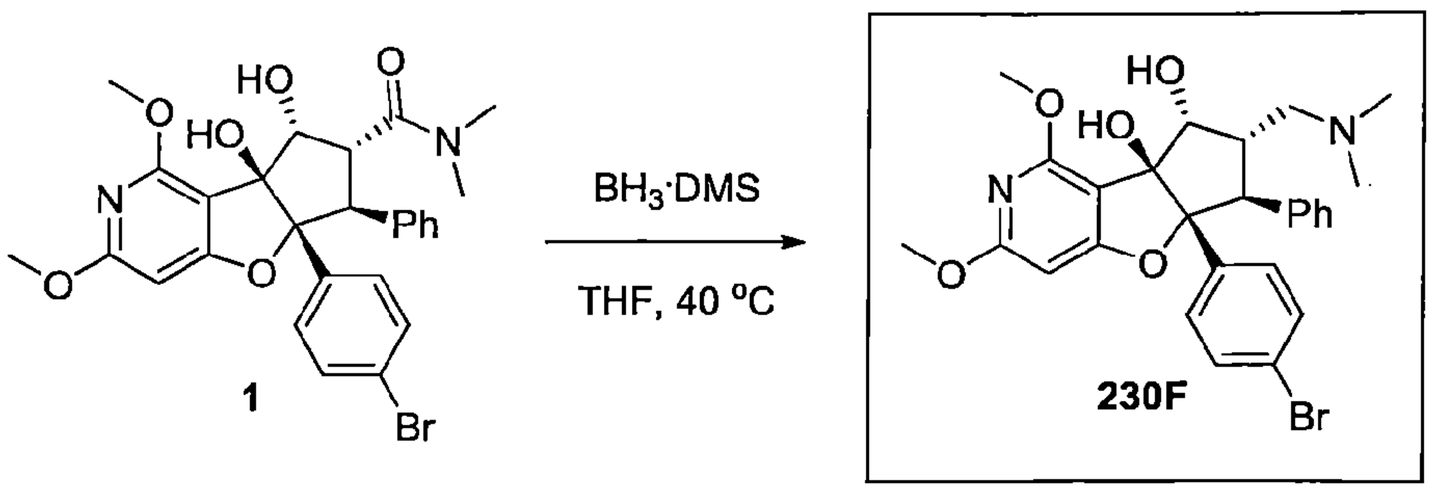
合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-N,N-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 229F)

【0834】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(71 mg, 0.13 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中於室溫加入HATU(54 mg, 0.14 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.20 mmol)。將反應於室溫下攪拌 15 min。加入二甲胺(2 M 之四氫呋喃溶液)(0.2 mL, 0.40 mmol)並將反應於室溫下攪拌 1 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗產物經由管柱層析純化(矽氧, 乙酸乙酯/己烷=0-90%)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(化合物編號 229F)為淡黃色固體。產率：64 mg, 86%；MS(ESI) *m/z* 557.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.25 – 7.18(m, 2H), 7.08 – 6.99(m, 4H), 6.99 – 6.91(m, 1H), 6.87(dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.11(s, 1H), 4.70(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.35(d, *J*=13.5 Hz, 1H), 4.13(dd, *J*=13.5, 5.6 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

實例 230

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 230F)**



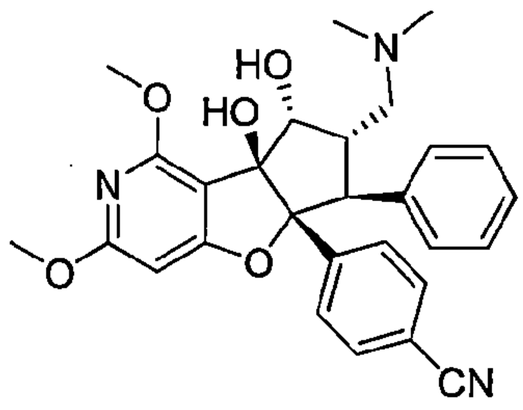


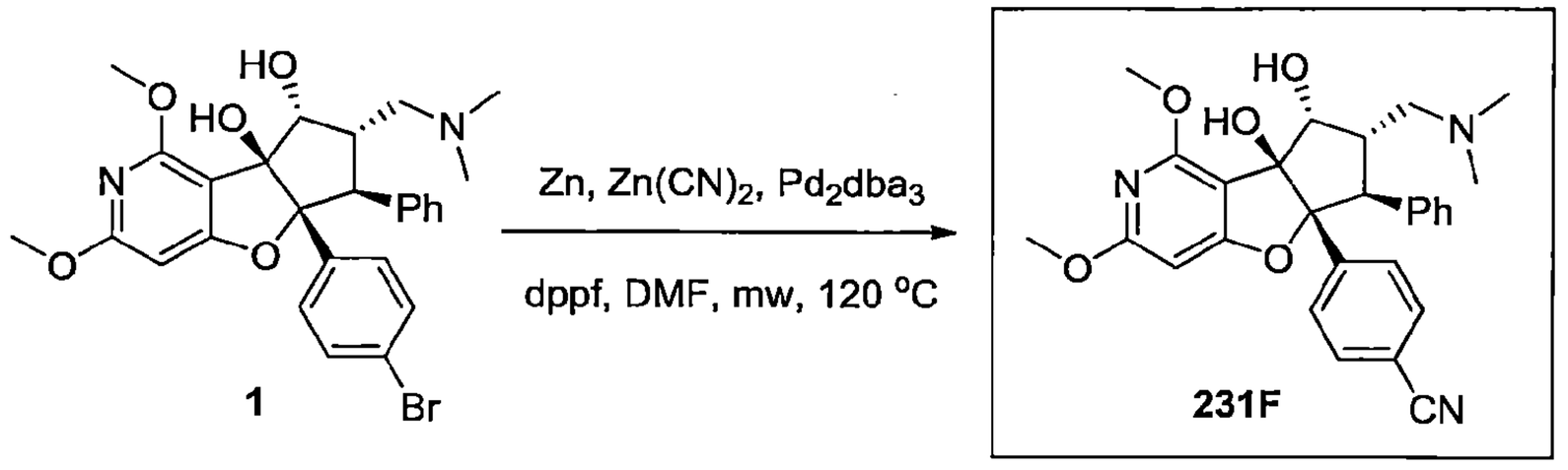
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 230F)

【0835】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.08 mL, 0.86 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(48 mg, 0.086 mmol)之四氫呋喃溶液(3 mL)。將反應於 40°C 加熱。冷卻至室溫後，逐滴加入甲醇(3 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 70°C 加熱至隔夜。將反應混合物冷卻至室溫並經由 Phenomenex Strata 離子交換管柱純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 230F)為白色固體。產率：35 mg, 75%；MS(ESI) *m/z* 543.2[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.27 – 7.17(m, 2H), 7.12 – 7.05(m, 3H), 7.02 – 6.97(m, 1H), 6.97 – 6.92(m, 2H), 6.02(s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.90(s, 1H), 4.41(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.66(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.10 – 3.00(m, 1H), 2.55(d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.19(s, 6H)、1.94(dd, *J*=12.4, 3.1 Hz, 1H)、1.24(s, 1H)。

實例 231

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 231F)





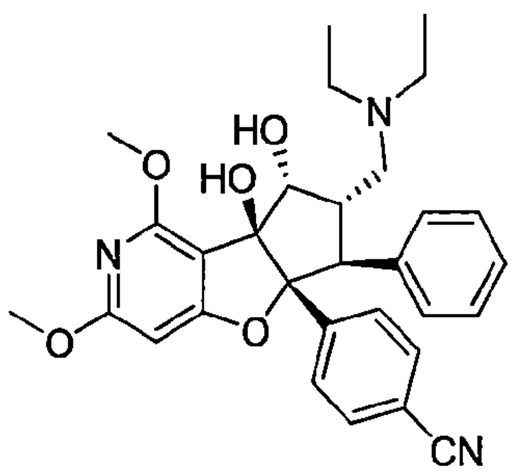
合成 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 231F)

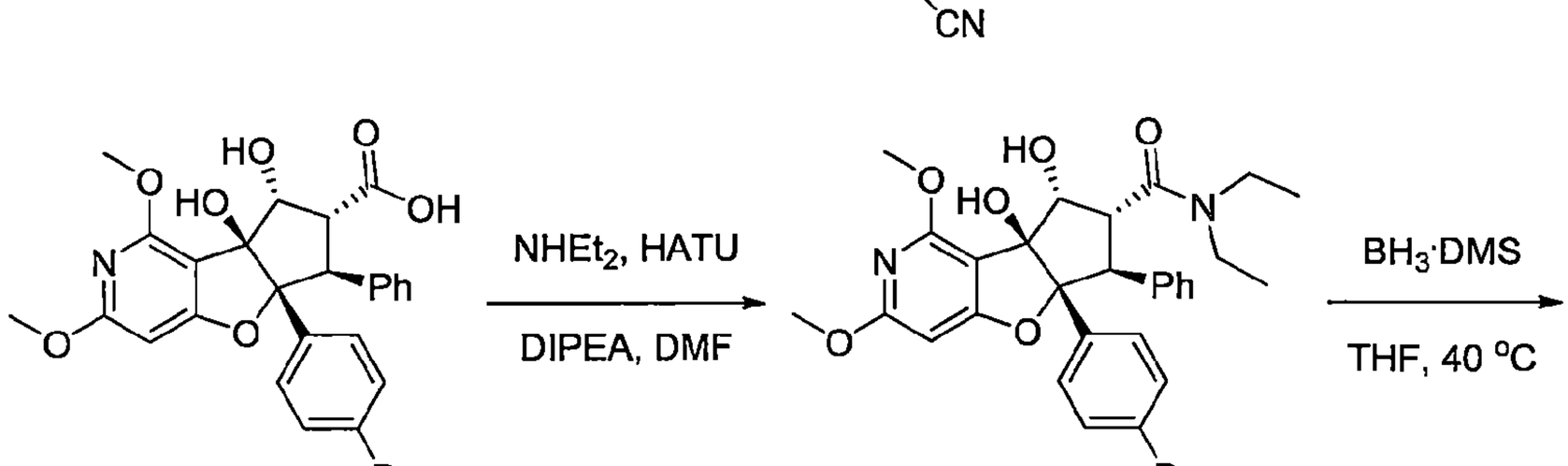
【0836】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(30 mg, 0.055 mmol)、氰化鋅(20 mg, 0.17 mmol)和鋅粉(4 mg, 0.055 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)和水(0.05 mL)混合物通入氬氣 5 min。加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(5 mg, 0.0055 mmol)和 dppf(6 mg, 0.011 mmol)。將反應於 120 °C 微波 1.5 h。將混合物冷卻至室溫，過濾並經由 RP-HPLC 純化 (C18, 乙腈 / 水 =15-35%)，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈為白色固體。產率：11 mg, 41%；以對掌 SFC[CHIRALPAK IG(4.6x250)mm,5μ]以 CO_2/MeOH/TEA(60：40：0.2)分離鏡像異構物，波峰 1(化合物編號 231F, 1.56 g), Rt=1.958 min, ee：99.74%, [α]D -38.8°(c 0.25, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 488.20$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.49(d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 7.00-6.95(m, 3H), 6.04(s, 1H), 5.40(s, 1H), 5.03(bs, 1H), 4.42(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.84(s, 6H), 3.73(d, *J*=14.0 Hz, 1H),

3.14-3.08(m, 1H), 2.58-2.56(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.96(d, *J*=10.7 Hz, 1H)。波峰-2(1.55 g), R_t=3.90 min, ee：99.66%, $[\alpha]_D$ +34.5°(c 0.20, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 488.20$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.49(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 7.00-6.95(m, 3H), 6.04(s, 1H), 5.40(s, 1H), 5.03(bs, 1H), 4.42(d, *J*=4.12 Hz, 1H), 3.84(s, 6H), 3.73(d, *J*=14.12 Hz, 1H), 3.14-3.08(m, 1H), 2.58-2.56(m, 1H), 2.20(s, 6H)、1.97(d, *J*=9.68 Hz, 1H)。

實例 232

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 232F)**





合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-N,N-二乙基-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(2)

【0837】 將 HATU(19 mg, 0.050 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(25 mg, 0.047 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液。2 min後，加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.01 mL, 0.071 mmol)。將反應於室溫攪拌 15 min。加入二乙胺(0.15 mL, 1.42 mmol)並將反應於室溫攪拌至隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以水清洗。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮及經由管柱層析純化(矽氧，乙酸乙酯/己烷=0-90%)，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-*N*,*N*-二乙基-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(**2**)為淡黃色固體。產率：30 mg, 100%；MS(ESI) *m/z* 585.4$[M+1]^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0838】 將硼烷二甲基硫醚錯合物(0.05 mL, 0.51 mmol)於室溫加入經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-*N*,*N*-二乙基-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 30 mg, 0.051 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中。將反應於40°C加熱5 h。冷卻至室溫後，逐滴加入甲醇(3 mL)。將生成的澄清無色反應混合物劇烈攪拌並於 70°C 加熱至隔夜。將反應混合物冷卻至室溫並經由 Phenomenex Strata 離子交換管柱純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(**3**)為淡黃色固體。產率：35 mg, 100%；MS(ESI) *m/z* 569.4$[M+1]^+$；

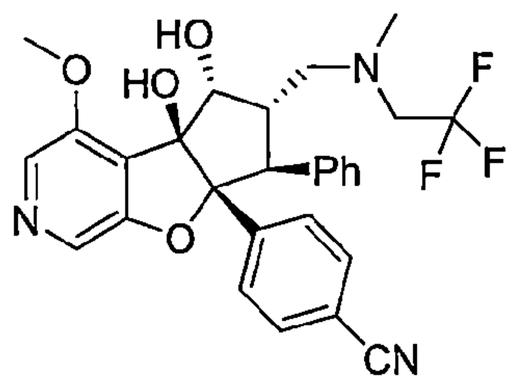
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號232F)

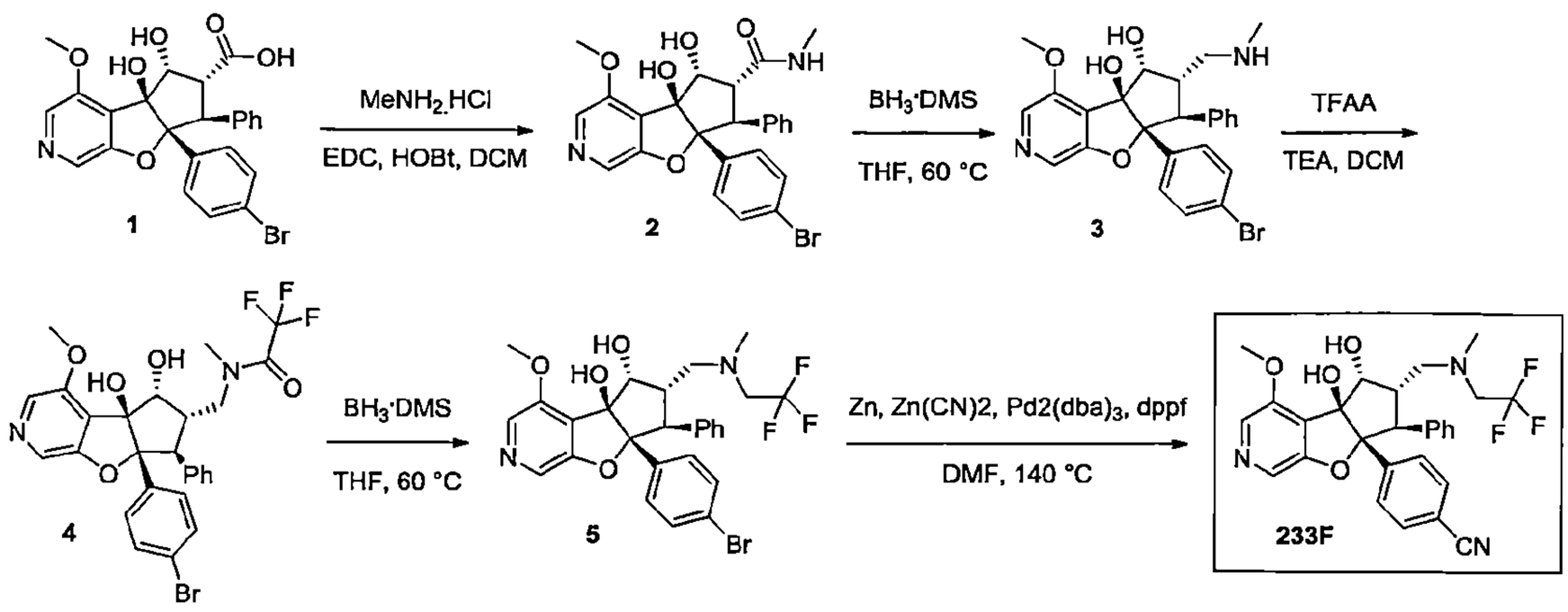
110年1月8日修正

【0839】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-1,3-二甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(10 mg, 0.018 mmol)、氰化鋅(6 mg, 0.053 mmol)和鋅粉(1 mg, 0.018 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)和水(0.050 mL)混合物通入氬氣 5 min。加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(2 mg, 0.0018 mmol)和 dppf(2 mg, 0.0035 mmol)。將反應於 120°C 微波 2 h。將混合物冷卻至室溫，過濾並經由 RP-HPLC 純化 (C18, 乙腈 / 水 =15-35%)，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 232F)為白色固體。產率：4 mg, 44%；MS(ESI) *m/z* 516.3$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 7.54(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.15 – 6.94(m, 5H), 6.11(s, 1H), 5.58(s, 1H), 5.33(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.56(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.80(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.52 – 3.42(m, 2H), 3.19 – 3.08(m, 2H), 2.71 – 2.62(m, 1H)、1.19(t, *J*=7.1 Hz, 6H)。

實例 233

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7S,7*a*R)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 233F)





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(2)

【0840】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.65 g, 1.3 mmol)之二氯甲烷(10.0 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.3 g, 1.9 mmol)、羥基苯并三唑(0.26 g, 1.9 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.7 mL, 3.9 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同的溫度加入甲胺鹽酸鹽(0.26 g, 3.9 mmol)並將反應於室溫下攪拌5 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷(20 mL)稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**)為白色固體。產率：0.6 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 511.36 $[M+1]^+$, UPLC：97.28%.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(3)

【0841】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**, 0.6 g, 1.2 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚(1.0 ml, 11.7 mmol)。將反應於60°C加熱3 h。完成後，將反應物質以甲醇於0°C進行驟冷及然後於80°C加熱16 h。濃縮溶劑並將得到的固體乾燥，

得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**3**)為白色固體。產率：0.45 g, 77%；MS(ESI) *m/z* 496.37[M-1]$^-$, UPLC：93.46%

合成外消旋-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙醯胺(**4**)

【0842】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**3**, 0.8 g, 1.6 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中於 0°C 加入三氟乙酸酐(0.4 g, 1.9 mmol)和三乙胺(0.7 mL, 4.8 mmol)並將混合物攪拌 5 minute 及然後將反應於室溫下攪拌 30 min。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋(20 mL)並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-*N*-(((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟-*N*-甲基乙醯胺(**4**)為黃色固體。產率：0.4 g, 43%；MS(ESI) *m/z* 579.20[M+1]$^+$, UPLC：82.36%.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**5**)

【0843】 於*外消旋*-*N*-(((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟-*N*-甲基乙醯胺(**4**, 0.2 g, 0.3 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中加入硼烷二甲基硫醚(0.3 ml, 3.7 mmol)。將反應於 60°C 加熱 6 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 90°C 加熱 16 h。濃縮溶劑並將得到的固體乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋

喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**5**)為黃色固體。產率：0.15 g, 77%；MS(ESI) *m/z* 579.2$[M+1]^+$, UPLC：89.22%.

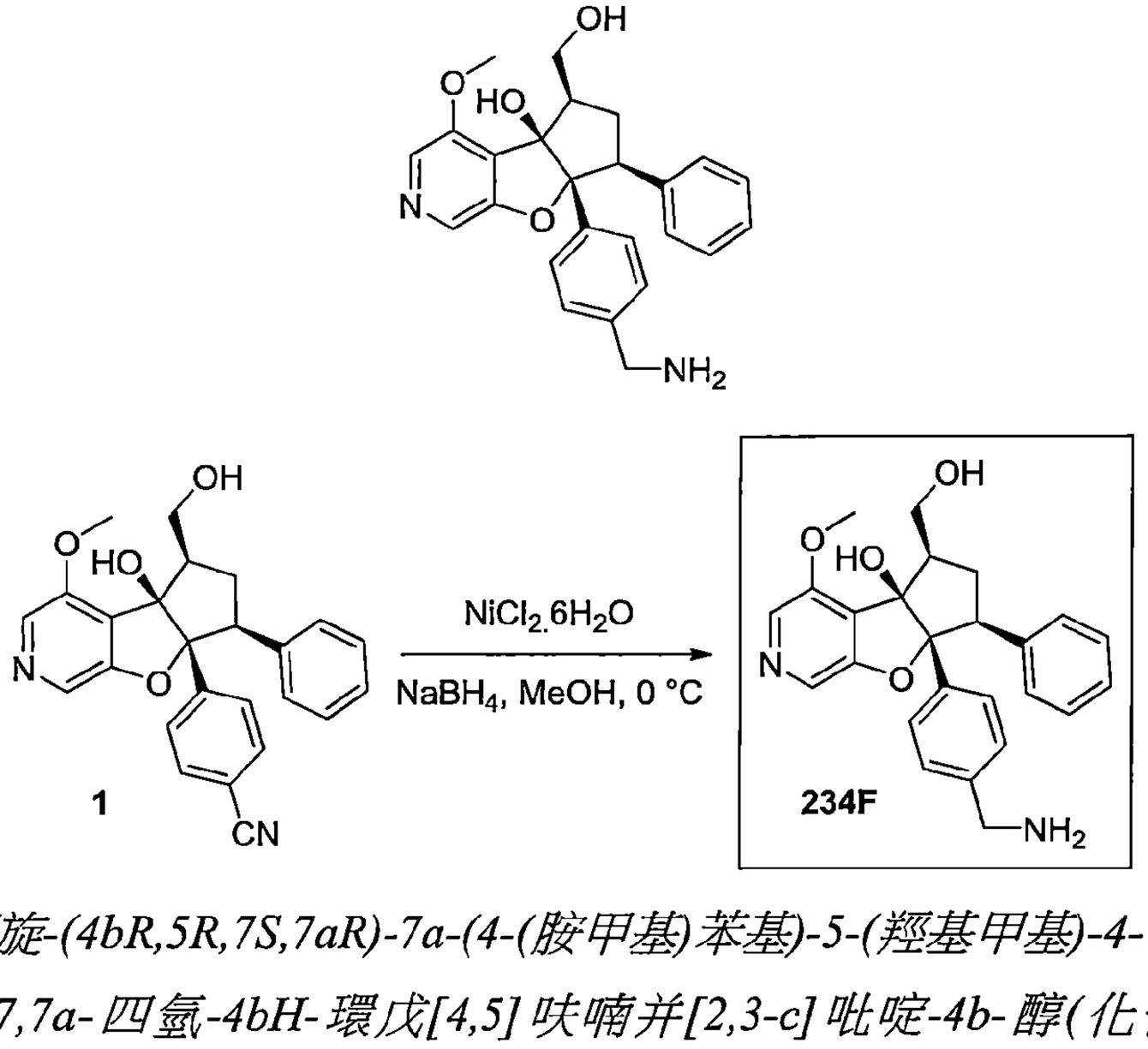
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號233F)

【0844】 *於外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**5**, 0.15 g, 0.26 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(182 mg, 1.55 mmol)和鋅(3 mg, 0.05 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(4.0 mg, 0.008 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(7.0 mg, 0.08 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出。將粗固體以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。然後將其進行逆相製備式 HPLC。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.10 g, 73%。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IB(4.6 × 250) mm]使用正己烷/EtOH(90/10)(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰 1(21 mg), $[\alpha]_D$ -13.0°(c 0.2, $CHCl_3$), R_t=12.65 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 526.45$[M+1]^+$; UPLC：99.29%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.11(d, *J*=5.7 Hz,1H), 4.59(t, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.42-2.75(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.39(d, *J*=11.0 Hz,1H)。波峰 2(化合物編號 233F, 22 mg)，$[\alpha]_D$ +14.5°(c 0.2, $CHCl_3$), R_t=17.019 min, ee >99%. MS(ESI) *m/z* 526.42$[M+1]^+$；UPLC：99.42%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.71(s, 1H), 5.11(d, *J*=5.4 Hz,1H), 4.50(t, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.77(d, *J*=14.0, 1H), 3.42-2.73(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.39(d, *J*=11.5 Hz,1H)。

110 年 1 月 8 日修正

實例 234

***外消旋*-(4*bR*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(胺甲基)苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*-醇(化合物編號 234F)**



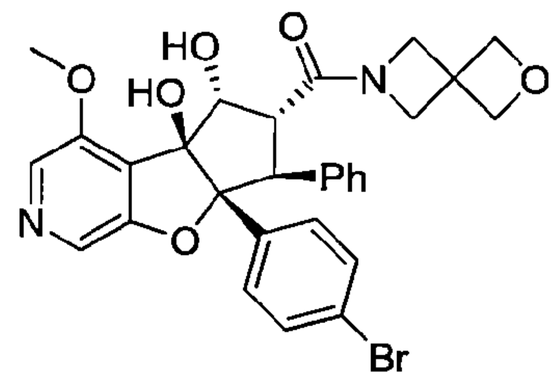
合成外消旋-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(胺甲基)苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 234F)

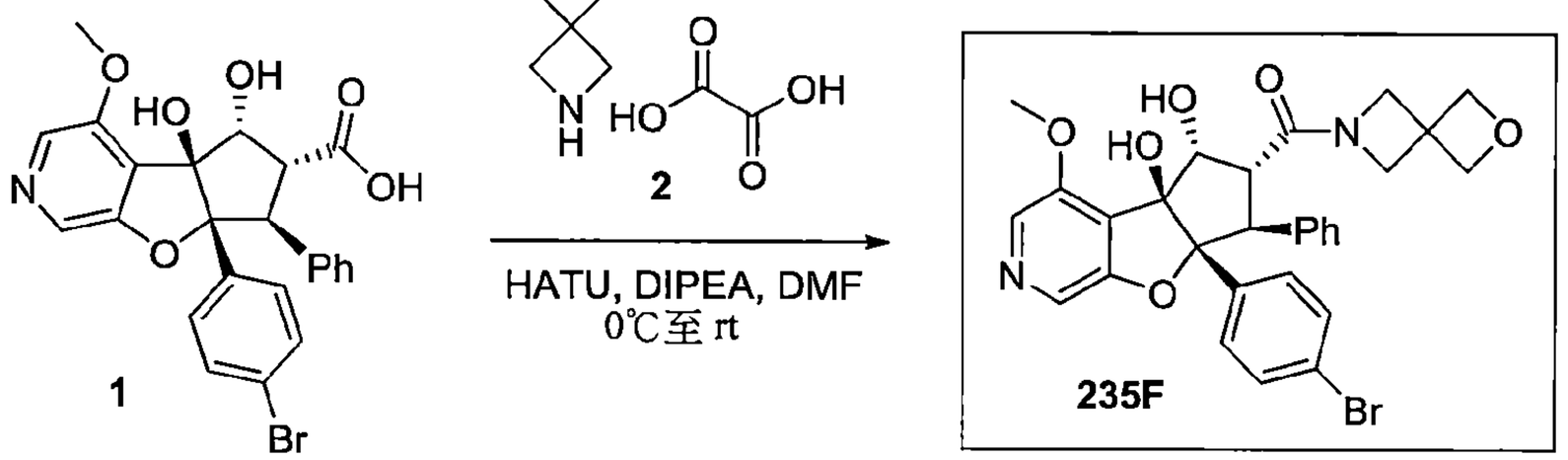
【0845】 於*外消旋*-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(1, 0.050 g, 0.120 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中於 0°C 加入氯化鎳(II)六水合物(0.028 g, 0.12 mmol)，接著於相同的溫度加入硼氫化鈉(0.0091 g, 0.24 mmol)。將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質以冰水進行驟冷，以乙酸乙酯萃取並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相製備式-HPLC 純化並將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(胺甲基)苯基)-5-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*-醇(化合物編號234F)*為白色固體*。產率：0.005 g, 10%(外消旋)；MS(ESI) *m/z* 419.29$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) 8.13(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.16(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.02(m, 5H), 7.00(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 5.23(s, 1H), 4.59(bs, 1H),

4.05-4.02(dd, *J*=6.8, 10.8 Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.88(t, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 2.77(m, 1H), 2.42(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 2.22(m, 1H)。

實例 235

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮(化合物編號 235F)**





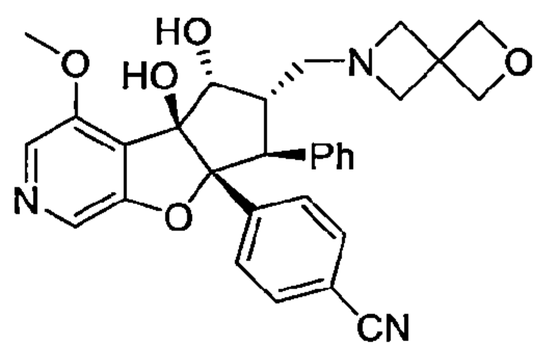
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮(化合物編號 235F)

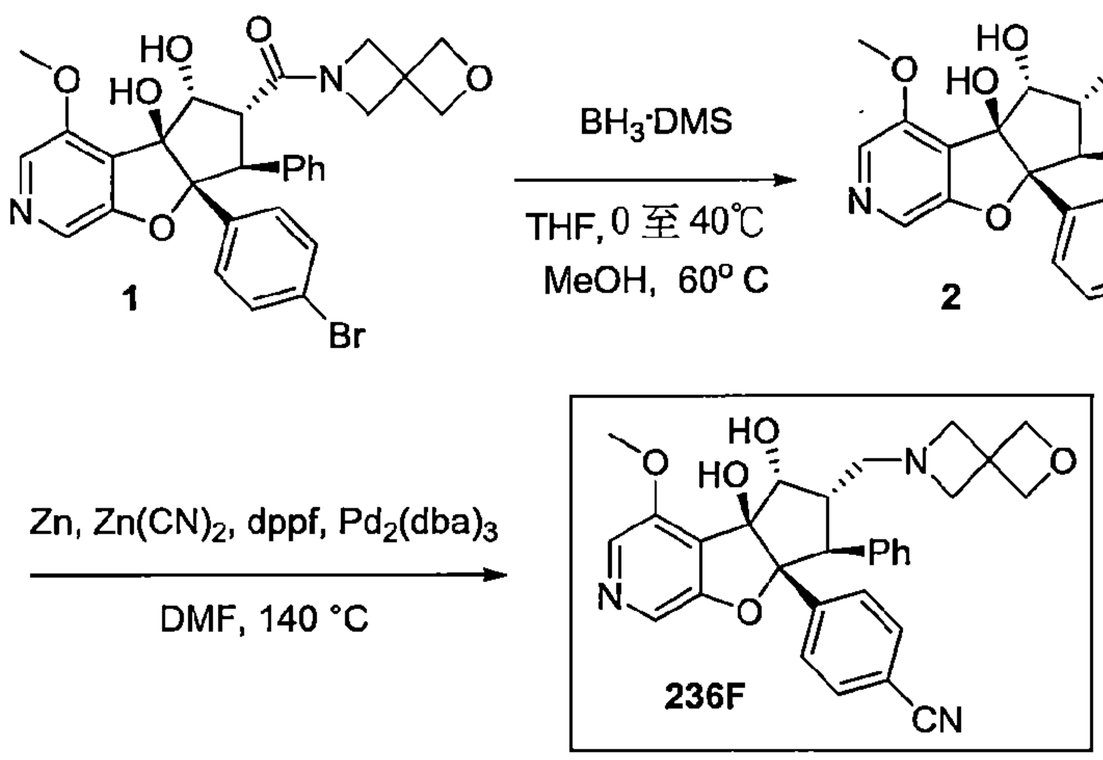
【0846】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.0 g, 2.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 HATU(2.29 g, 6.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.80 ml, 10.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷草酸酯(**2**, 1.44 g, 5.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RedisSep 管柱)使用 6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯

基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮*(*化合物編號 235F)為白色固體。產率：0.85 g, 73%；MS(ESI) *m/z* 579.25$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.04-7.01(m, 4H), 6.97-6.90(m, 3H), 5.68(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.77(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.73-4.70(m, 2H), 4.67(d, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.49(d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.33(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.83-3.79(dd, *J*=5.2 Hz, 13.9 Hz, 1H)。

實例 236

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 236F)**





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0847】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(2-氧雜

-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮(**1**, 0.89 g, 1.0 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚(0.23 ml, 3.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌3 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 60°C 加熱 4 h。濃縮溶劑，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 7%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.55 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 565.72$[M+1]^+$

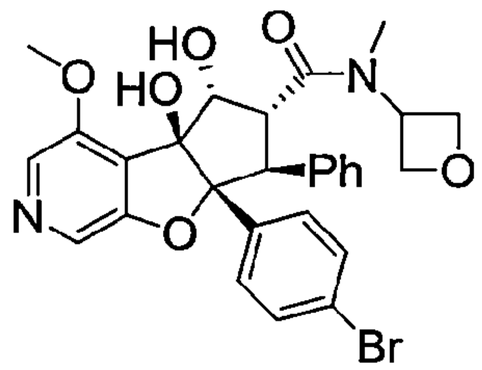
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號236F)

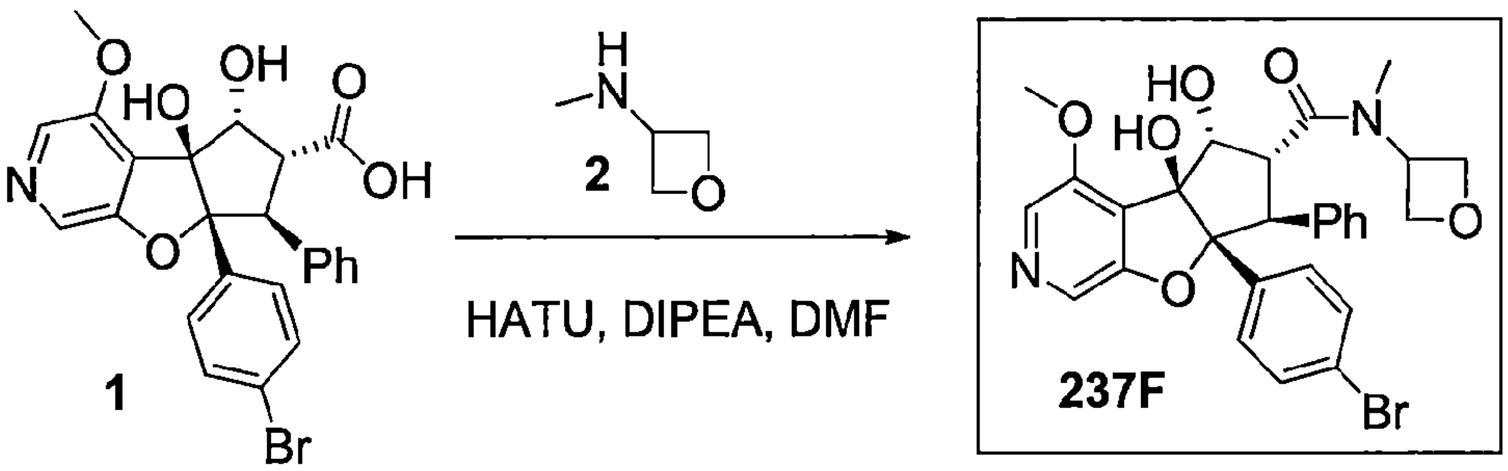
【0848】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.55 g, 0.97 mmol)之 *N*,*N*- 二甲基甲醯胺(10.0 mL)混合中於室溫加入氰化鋅(670 mg, 5.89 mmol)和鋅粉(62 mg, 0.97 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(139 mg, 0.19 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(266 mg, 0.29 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 2.5 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.15 g, 30%。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IA(4.6 × 250) mm]使用正己烷/EtOH=50/50(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號236F, 40 mg)；$[\alpha]_D$ -99.1°(c 0.29, $CHCl_3$), R_t=5.661 min, ee 99.90%. MS(ESI) *m/z* 512.28$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.01-6.97(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.40(brs, 1H), 4.58(d, *J*=3.2 Hz, 4H), 4.44(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.87(s,

3H), 3.78(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.29(s, 4H), 2.94(s, 1H), 2.69-2.49(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H)。波峰-2(34 mg)；$[\alpha]_{D+}$23.0°(c 0.259, $CHCl_3$), R_t=22.48 min, ee 99.30%. MS(ESI) *m/z* 512.24 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.01-6.97(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.39(bs, 1H), 4.60-4.56(m, 4H), 4.44(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.29(s, 4H), 2.94(s, 1H), 2.69-2.50(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H)。

實例 237

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-N-(氧咀-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 237F)**





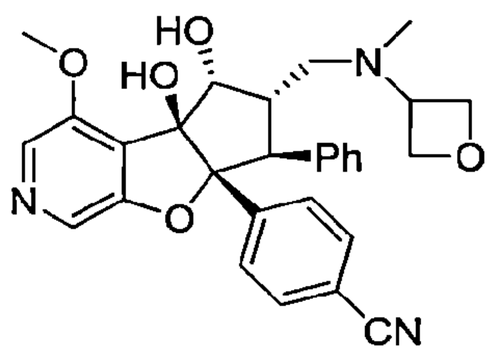
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-N-(氧咀-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 237F)

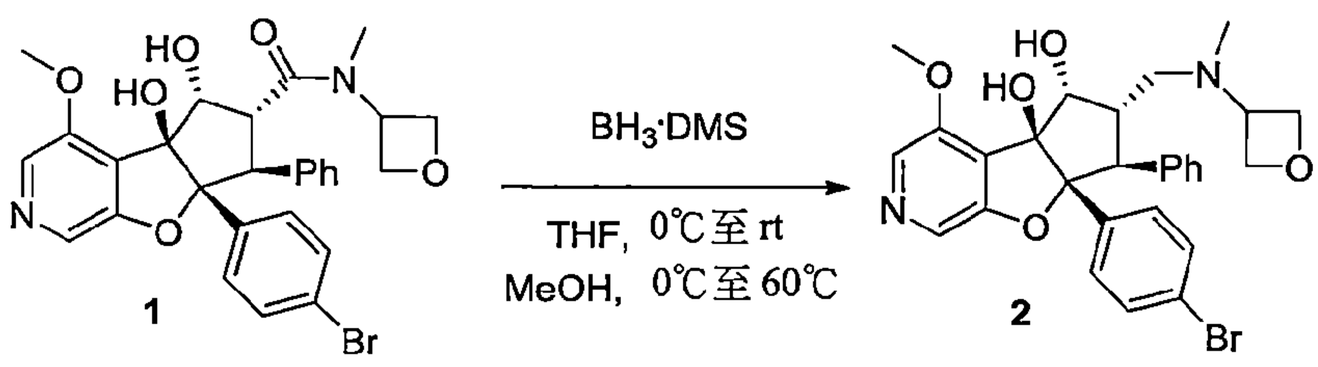
【0849】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.0 g, 2.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於 0°C 加入 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基六氟磷酸鎓(2.29 g, 6.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.80 ml, 10.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入 *N*-甲基氧咀-3-

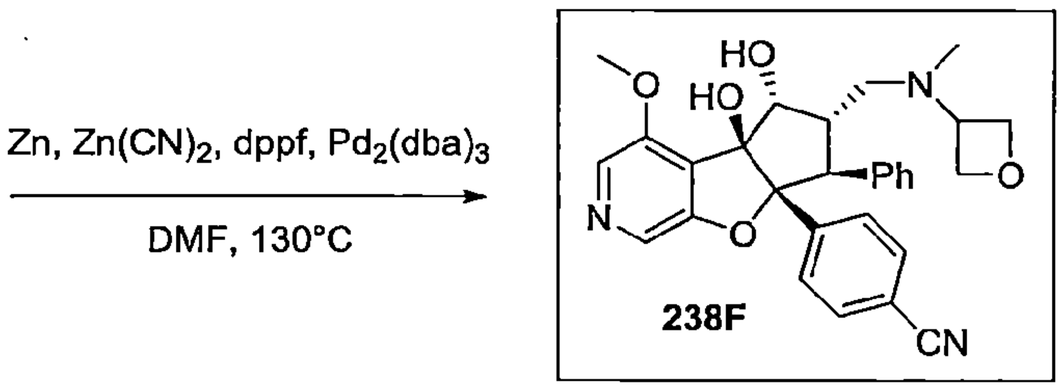
胺(**2**, 1.44 g, 5.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(氧呾-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 237F)為白色固體。產率：0.94 g, 83%；MS(ESI) *m/z* 567.25$[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.22-7.20(m, 2H), 7.12-7.07(m, 2H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.96-6.86(m, 3H), 5.71(d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.24(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.09-5.06(m, 1H), 4.97- 4.75(m, 2H), 4.63-4.53(m, 3H), 4.36(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.43(s, 2H), 2.96(s, 1H)。

實例 238

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 238F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0850】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(氧呾-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.55 g, 0.97 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(0.18 ml, 1.94 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 60°C 加熱 4 h。濃縮溶劑，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 0-7%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.16 g, 29%；MS(ESI) *m/z* 553.12$[M+1]^+$.

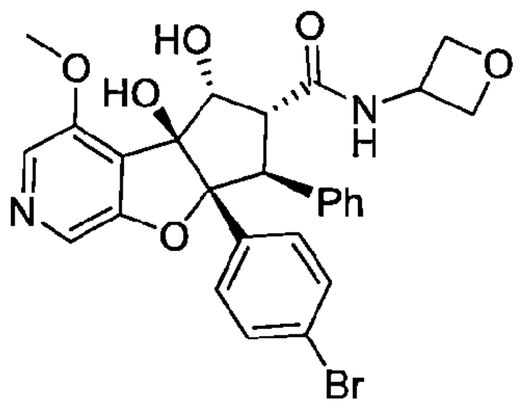
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 238F)

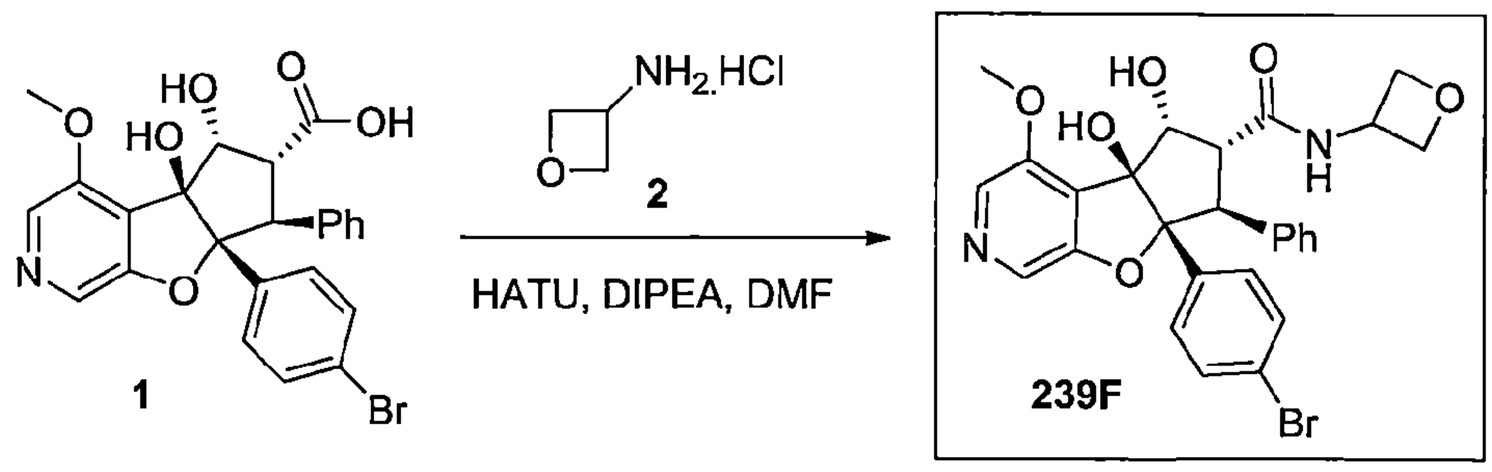
【0851】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.31 g, 0.56 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(0.656 g, 5.61 mmol)和鋅(0.003 g, 0.05 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(0.093 g, 0.168 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.154 g, 0.168 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 130°C 加 2.5 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 0-10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物進一步以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(氧呾-3-基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白

色固體。產率：0.036 g, 13%。以對掌製備式 HPLC[chiralpak IA(4.6 × 250) mm] 使用正己烷/EtOH=70/30(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰 1(9 mg)；R_t=7.54, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 500.33$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.0-6.98(m, 3H), 5.76(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.50-4.45(m, 3H), 4.43-4.36(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.41(t, *J*=5.92 Hz, 1H), 3.19(bs, 1H), 2.56(bs, 1H) 2.20(s, 3H)、1.84(d, *J*=11.6 Hz, 1H)；波峰 2(化合物編號 238F, 8 mg)；R_t=11.54, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 500.30$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.0-6.98(m, 3H), 5.76(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.48-4.42(m, 3H), 4.40-4.36(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.41(t, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.19(t, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.56(brs, 1H), 2.20(s, 3H)、1.84(d, *J*=11.2 Hz, 1H)。

實例 239

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(氧呾-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 239F)**





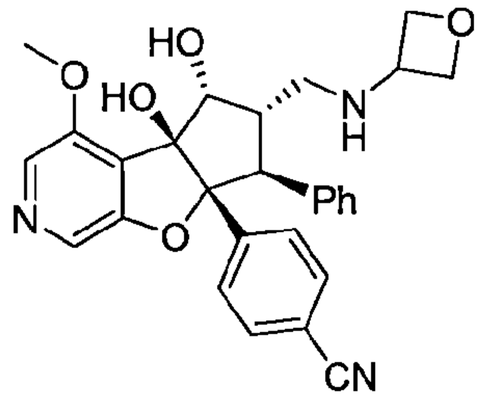
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(氧

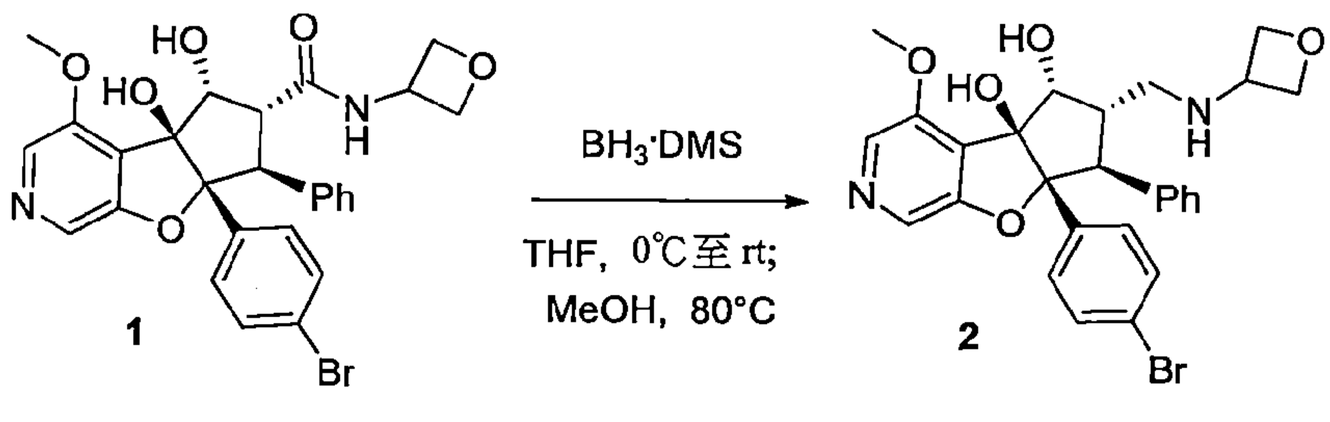
咀-3-基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號239F)

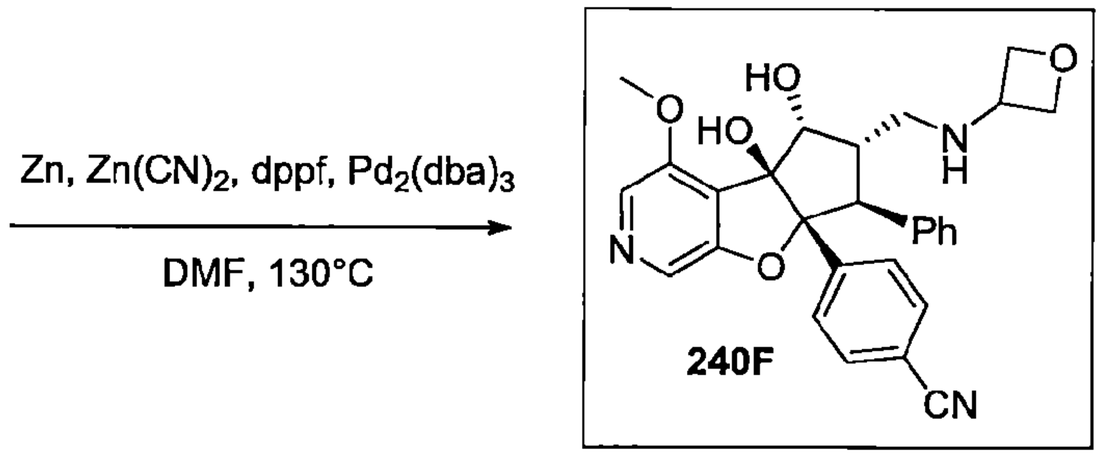
【0852】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.5 g, 3.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(3.43 g, 9.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.7 ml, 15.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入氧咀-3-胺鹽酸鹽(**2**, 0.82 g, 7.5 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 0-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相製備式 HPLC 再純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-N-(氧咀-3-基)-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號239F)為棕色固體。產率：1.1 g, 66%；MS(ESI) *m/z* 553.19$[M+1]^+$, UPLC：99.82%, ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.88(d, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.23(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.07-6.94(m, 7H), 5.67(s, 1H), 5.14(d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.71-4.64(m, 4H), 4.42(t, *J*=5.8 Hz,1H), 4.34-4.31(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.84(d, *J*=4.8 Hz, 1H)。

實例 240

***外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((氧咀-3-基胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號 240F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((氧咀-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0853】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-N-(氧咀-3-基)-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.0 g, 1.8 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中於0°C加入硼烷二甲基硫醚(0.5 ml, 5.4 mmol)。然後將反應混合物於室溫下攪拌16 h。完成後，將反應物質以甲醇於0°C進行驟冷及然後於80°C加熱6 h。濃縮溶劑並將殘餘物以快速管柱層析以1-5%甲醇之二氯甲烷溶液的梯度溶離純化。將含有所欲產物之溶離份濃縮並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((氧咀-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為棕色固體。產率：0.12 g, 12%；MS(ESI) *m/z* 539.37$[M+1]^+$, UPLC：50.27%

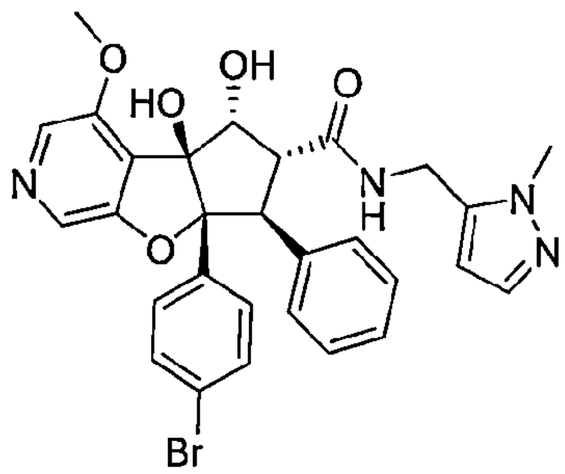
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((氧咀-3-基胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號240F)

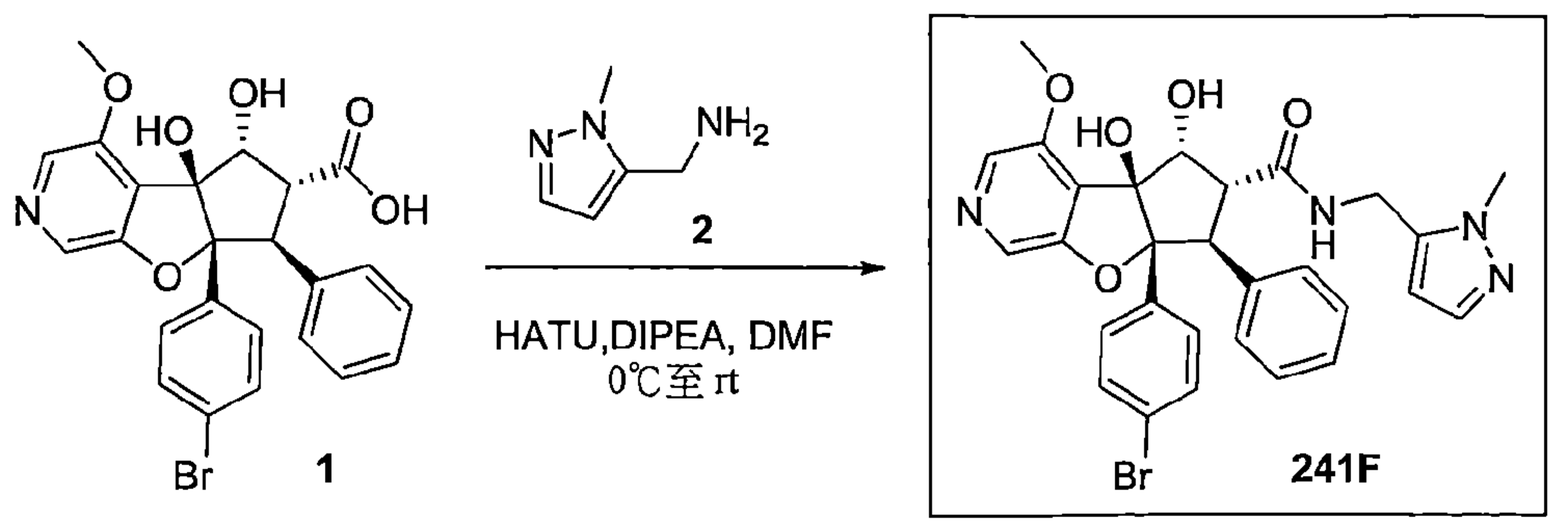
【0854】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((氧咀-3-基胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.12 g, 0.2 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(26 mg, 2.2 mmol)和鋅(14 mg, 0.2 mmol)並將混合物以氬氣脫

氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(36.0 mg, 0.06 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(61.0 mg, 0.06 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出。將粗產物以 Combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯：己烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相製備式 HPLC 再純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-6-((氧呾-3-基胺基)甲基)-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號 240F)為白色固體。產率：0.02 g, 18%, MS(ESI) *m/z* 486.24$[M+1]^+$；UPLC：94.57%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.46(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.05-6.94(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.30(s, 1H), 4.59-4.52(m, 3H), 4.29-4.22(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.06(d, *J*=3.72 Hz, 1H), 2.53-1.78(m, 2H)、1.78(s, 1H)。

實例 241

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 241F)**





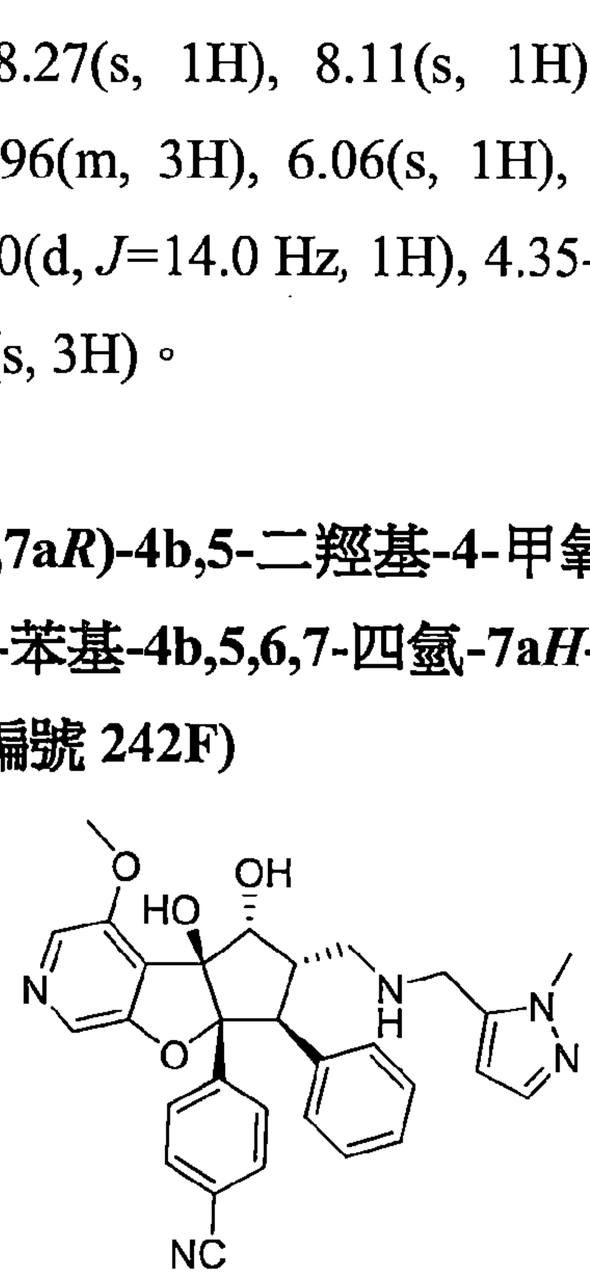
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-((1-

甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺.(化合物編號 241F)

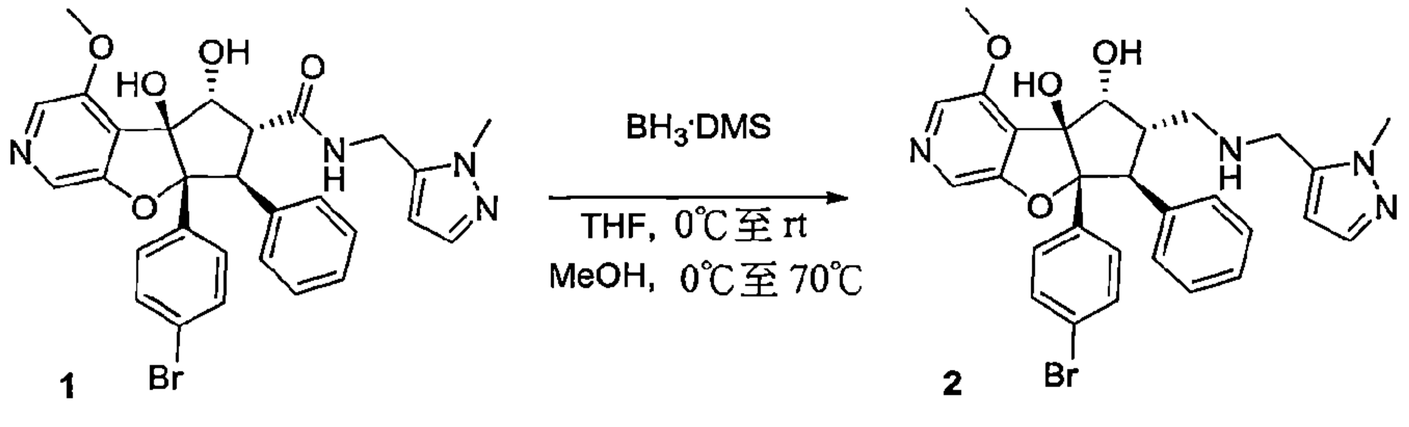
【0855】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.00 g, 2.01 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於 0°C 加入 HATU(1.14 g, 3.01 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.04 ml, 6.02 mmol)並將混合物攪拌 5 min。於相同的溫度加入(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺(**2**, 0.27 ml, 3.01 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a- 四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 241F)為白色固體。產率：0.85 g, 83%；MS(ESI) *m/z* 591.41$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6)；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.62(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.24(d, *J*=9.0 Hz, 3H), 7.10-7.04(m, 4H), 7.01-6.96(m, 3H), 6.06(s, 1H), 5.86(s, 1H), 5.27(bs, 1H), 4.63(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.35-4.21(m, 2H), 3.97(d, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.61(s, 3H)。

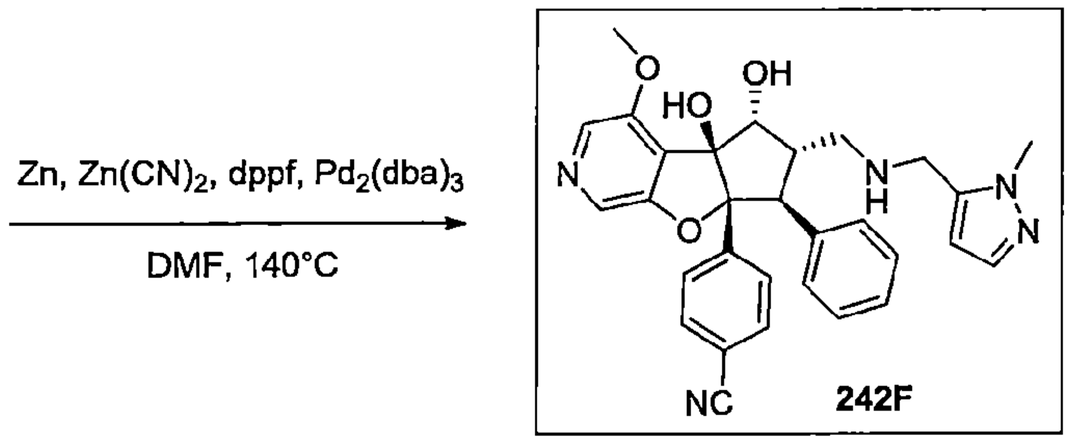
實例 242

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 242F)**



110 年 1 月 8 日修正





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0856】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.85 g, 1.43 mmol)之四氫呋喃(30 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.36 ml, 14.37 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上(100-200 網孔大小)使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.65 g, 72%；MS(ESI) *m/z* 577.28$[M+1]^+$.

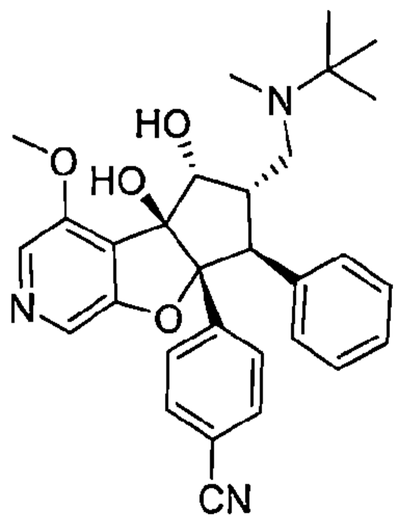
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 242F)

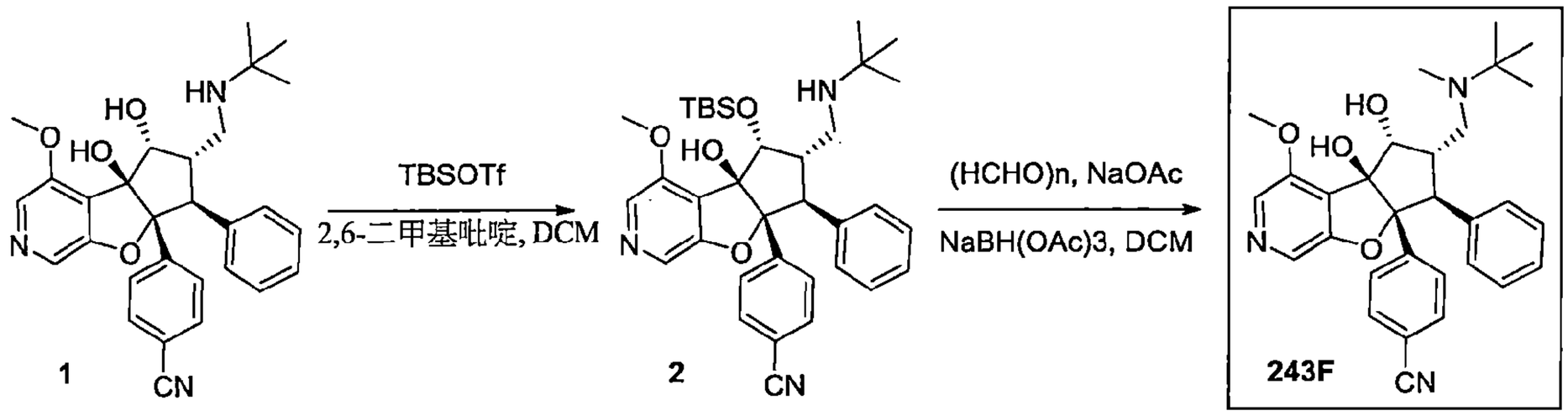
【0857】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊

[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.65 g, 1.12 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.3 g, 11.2 mmol)和鋅粉(0.0085 g, 0.131 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.012g, 0.021 mmol)和肆(三苯基膦)鈀(0.693g, 0.6 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 8 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3% 甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 242F)為白色固體。產率：0.59 g, 54%(外消旋)；以對掌 HPLC[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]以己烷/乙醇=40/60(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(70 mg), $[\alpha]_D$ +24.2°(c 0.252, $CHCl_3$), R_t=5.47 min, ee：99.60%；MS(ESI) *m/z* 524.28$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.25(bs, 1H), 7.05-7.03(m, 2H), 6.98-6.92(m, 4H), 6.09(s, 1H), 5.70(s, 1H), 5.29(bs, 1H), 4.55(s, 1H), 3.88(s, 4H), 3.84-3.69(m, 7H)。3.17(bs, 1H)。波峰-2(64 mg), $[\alpha]_D$ -21.0°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=10.36 min, ee ：99.52%；MS(ESI) *m/z* 524.28$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.36(d, *J*=7.56 Hz, 2H), 7.25(bs, 1H), 7.05-7.03(m, 2H), 6.98(bs, 4H), 6.09(s, 1H), 5.70(s, 1H), 5.28(bs, 1H), 4.55(s, 1H), 3.89(s, 4H), 3.80-3.69(m, 7H)。3.17(bs, 1H)。

實例 243

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 243F)





合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((第三丁基胺基)甲基)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(2)

【0858】 於*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**1**, 0.41 g, 0.84 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中於 0°C 加入 2,6-二甲基吡啶(0.24 mL, 2.10 mmol)和第三丁基二甲基矽基三氟甲磺酸酯(0.30 mL, 1.26 mmol)並將反應混合物攪拌 1h 於室溫。以 LTC 監測反應。完成後，將粗反應混合物直接用於下個步驟。

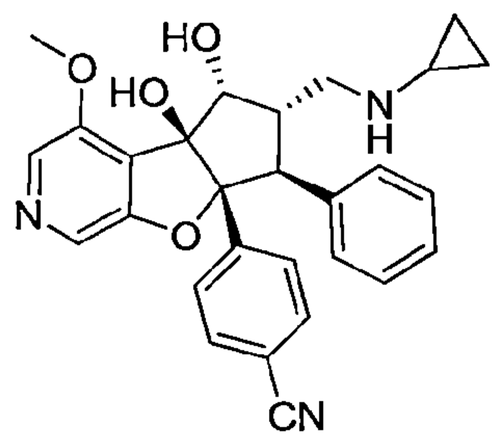
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((第三丁基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 243F)

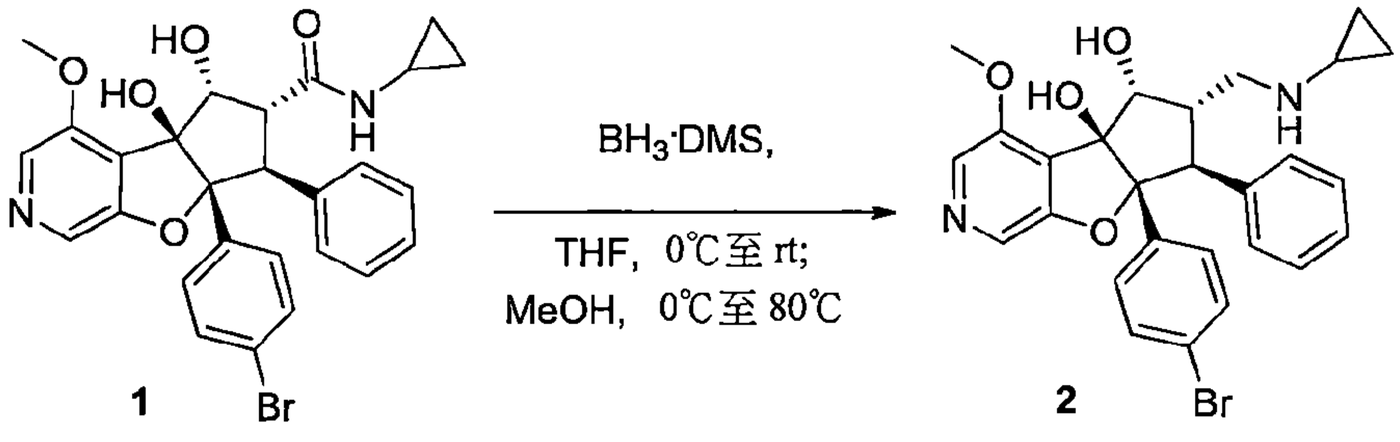
【0859】 將*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-5-((*第三丁基*二甲基矽基)氧基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**2**)(得自前一步驟)之二氯甲烷(10 mL)溶液於 0°C 加入對甲醛(0.100 g, 3.36 mmol)、乙酸鈉(0.68 g, 0.84 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(0.711 g, 3.36 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以水稀釋，以碳酸氫鈉溶液中和並以 10%

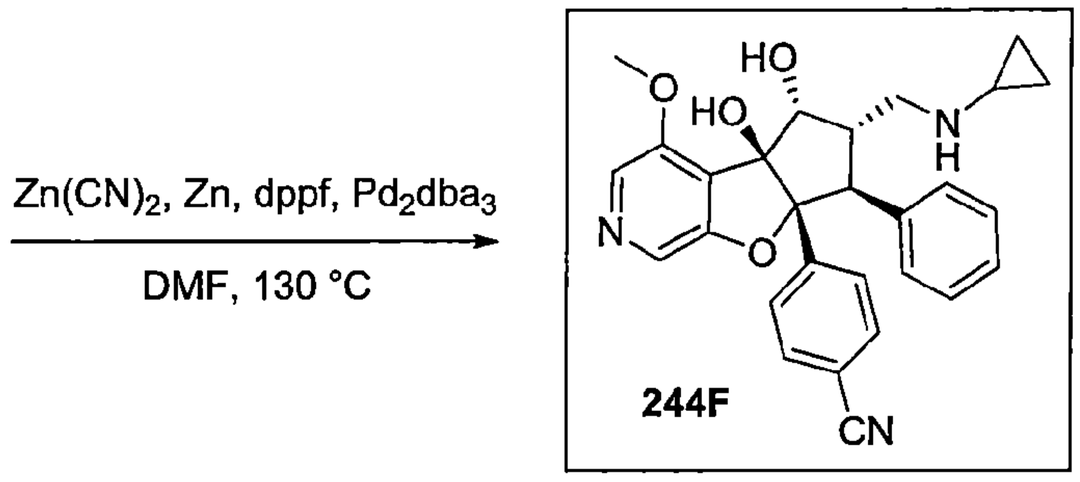
甲醇之二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-6%7M 甲醇氨之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈 為白色固體。產率：0.230 g, 55%；MS(ESI) *m/z* 500.52$[M+1]^+$。以對掌HPLC[Chiralpak IC(4.6x250)mm, 5μ]以0.1%TEA溶於正己烷/IPA=70/30(v/v)分離鏡像異構物，波峰 1(50 mg), $[\alpha]_D$ +33.2°(c 0.28, $CHCl_3$), R_t=7.94 min, ee ：99.88%；MS(ESI) *m/z* 500.37$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.02-6.96(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.32(bs, 1H), 4.50(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.13(bs, 1H), 2.73(bs, 1H), 2.25-2.19(m, 3H)、1.25-1.22(m, 1H), 0.94(s, 9H)。波峰-2(化合物編號 243F, 52 mg) $[\alpha]_D$ -35.2°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=14.67 min, ee ：99.74%；MS(ESI) *m/z* 500.40$[M+1]^+$；1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.02-6.98(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.32(bs, 1H), 4.50(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.13(bs, 1H), 2.73(bs, 1H), 2.25-2.19(m, 3H)、1.25-1.22(m, 1H), 0.94(s, 9H)。

實例 244

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((環丙基胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 244F)**







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)

【0860】 於*外消旋-(*4b*S,5R,6R,7S,7aR)*-7a-(4-溴苯基)-*N*-環丙基-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.20 g, 22.3 mmol)之四氫呋喃(25 ml)溶液中於0°C於5 min期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.1 ml, 22.3 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 18 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上(100-200 網孔大小)以 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.8 g, 68%；MS(ESI) 523.34 *m/z* $[M+1]^+$.

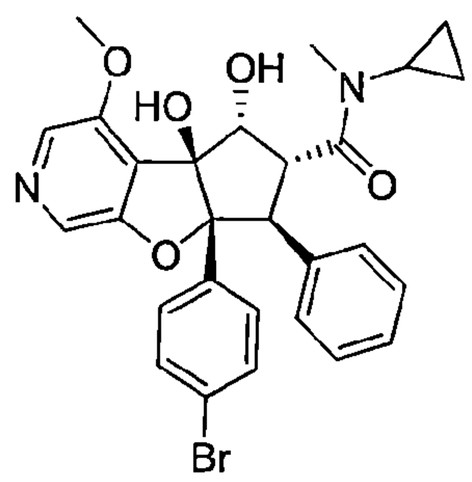
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((環丙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(*化合物編號 244F*)

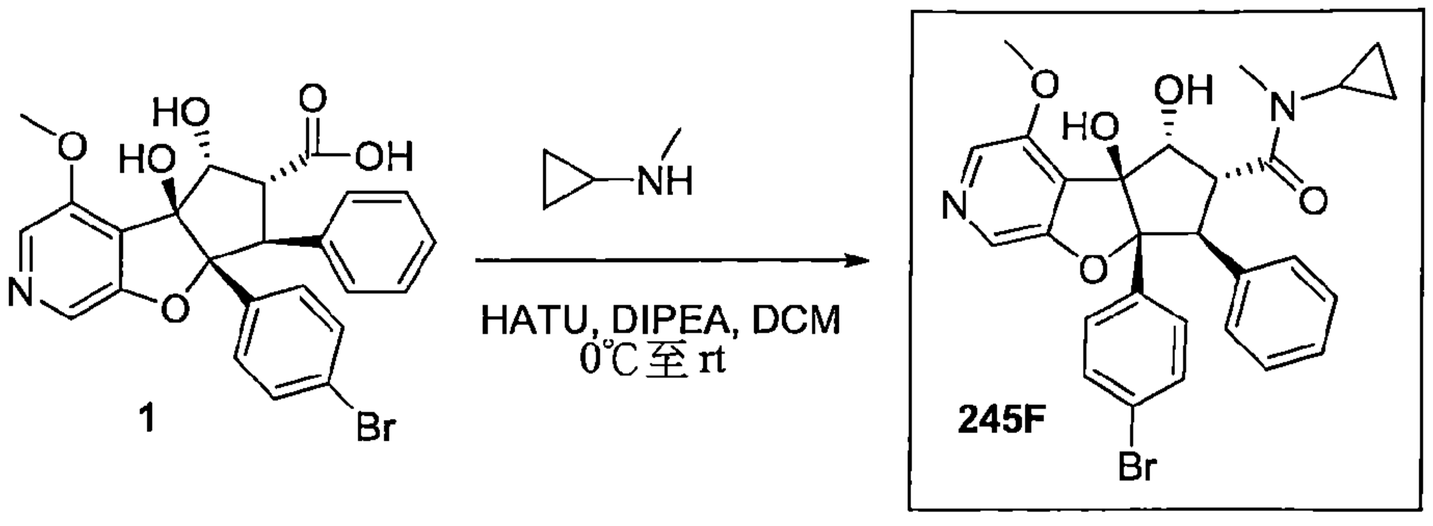
【0861】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.3 g, 0.57 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於室溫加入氰化

鋅(0.40 g, 3.4 mmol)和鋅粉(0.0044 g, 0.068 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0063 g, 0.011 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.015 g, 0.017 mmol)加到反應中，另再脫氣5 min並將混合物於130°C加熱25 min。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((環丙基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 244F)為白色固體。產率：0.004 g, 14%；MS(ESI) *m/z* 470.35$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.09(t, *J*=6.96 Hz, 2H), 7.01-6.98(m, 3H), 5.70(s, 1H), 5.27(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.51(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.14(bs, 1H), 2.74(bs, 1H), 2.69-2.59(m, 2H), 2.10(bs, 1H), 0.38(bs, 2H), 0.25(bs, 2H)。

實例 245

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 245F)**





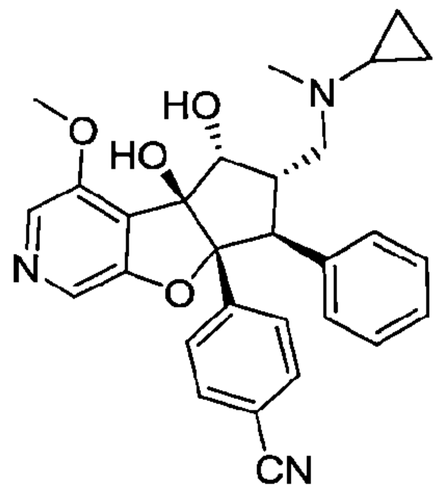
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-環丙基-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號245F)

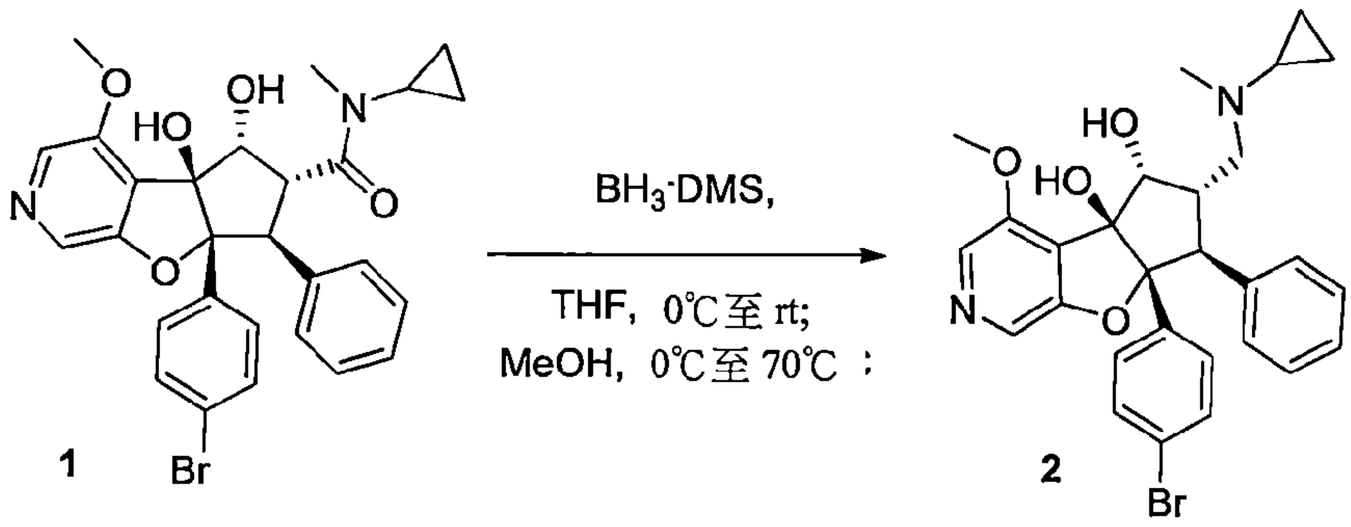
【0862】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.5 g, 3.02 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.52 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(3.2 ml, 18.4 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 N-甲基環丙胺(0.97 g, 9.0 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯基)-*N*-環丙基-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺*(*化合物編號 245F)為白色固體。產率：1.3 g, 78%；MS(ESI) *m/z* 551.25$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.11(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.28(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.06-6.95(m, 5H), 6.80(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.73(s, 1H), 5.11(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.94(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.46(dd, *J*=13.7, 4.7 Hz, 1H), 4.31(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.35(bs, 1H), 3.20(bs, 1H), 3.02(s, 1H), 2.73(s, 3H)、1.33-1.23(m, 2H)。

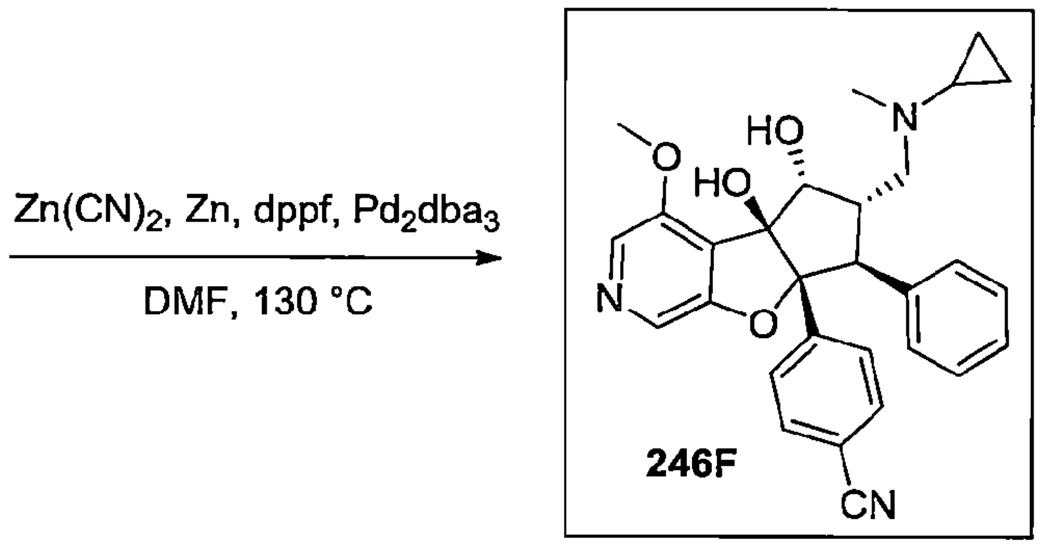
實例 246

***外消旋*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7*a*-基)苯甲腈**

(化合物編號 246F)







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇 (2)

【0863】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯基)-*N*-環丙基-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.20 g, 2.17 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於0°C於5 min期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.06 ml, 21.7 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 5 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析以 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑溶離化合物純化。

將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.8 g, 64%；MS(ESI) 538.38 *m/z* $[M+1]^+$.

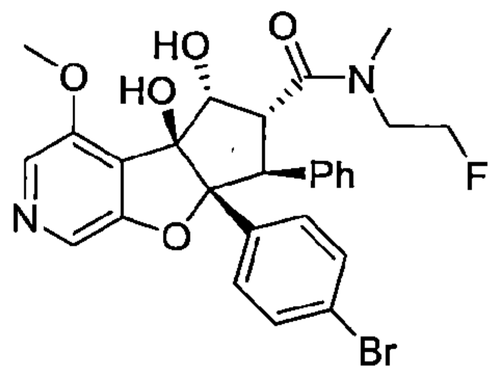
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號246F)

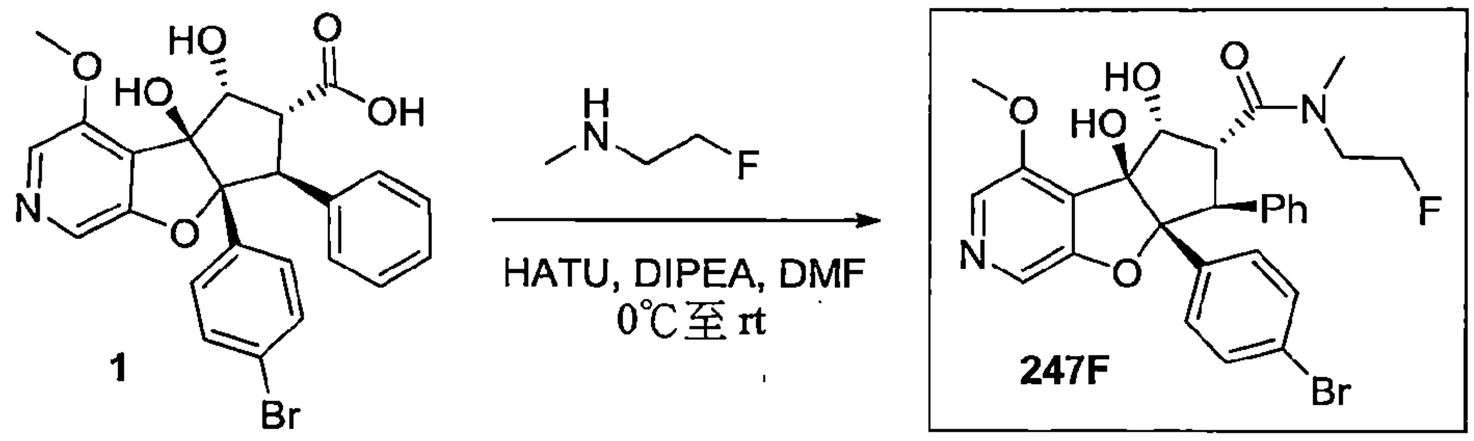
【0864】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.5 g, 0.93 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.53 g, 4.6 mmol)和鋅粉(0.0071 g, 0.12 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.010g, 0.019 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.026g, 0.028 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 130°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((環丙基(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 246F)為白色固體。產率：0.08 g, 17%；MS(ESI) *m/z* 484.34$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09(t, *J*=14.8 Hz, 2H), 7.01(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 5.72(s, 1H), 5.07(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.43-4.41(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.25-3.22(m, 1H), 2.83(t, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.27(d, *J*=10.4 Hz, 1H)，1.62(m, 1H), 0.49-0.36(m, 4H)。

實例 247

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 247F)**

110年1月8日修正



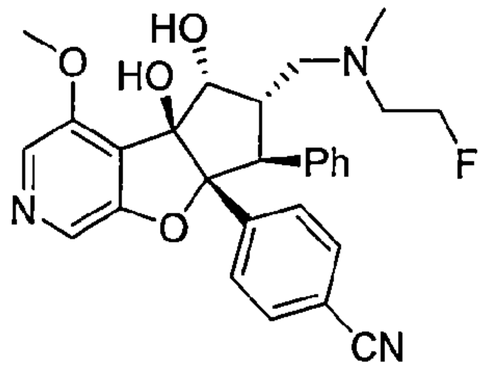


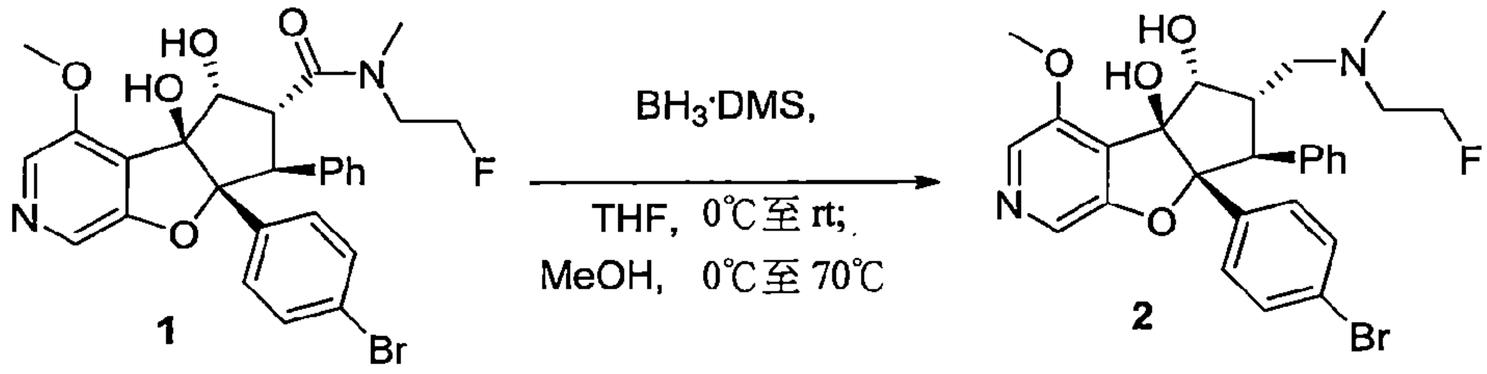
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 247F)

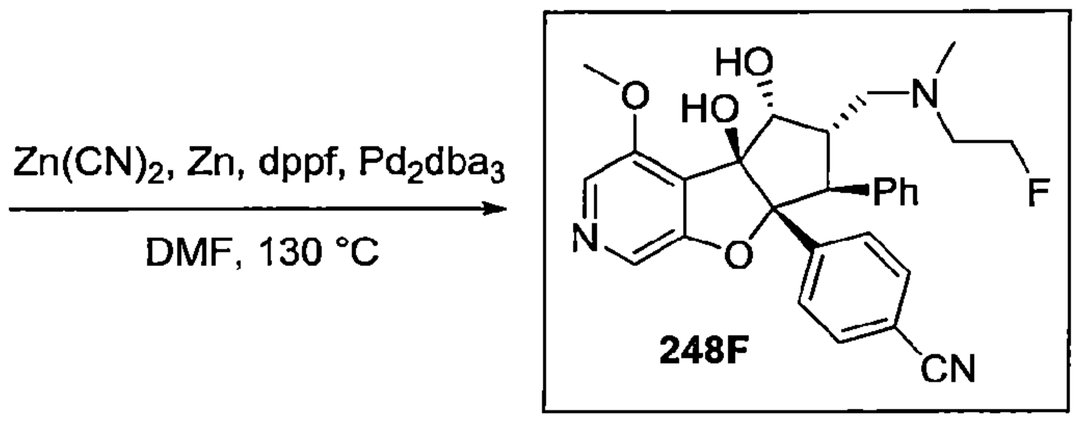
【0865】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中於 0°C 加入 HATU(1.71 g, 4.51 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.66 mL, 9.03 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 2-氟-*N*-甲基乙-1-胺(1a, 0.510 g, 4.51 mmol)並將反應攪拌 24 h 於室溫。完成後，將反應混合物以冷水稀釋。將固體沉澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4*b*,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 247F)為白色固體。產率：1.15 g, 69%；MS(ESI) *m/z* 557.41[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.21(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.08-7.01(m, 4H), 6.98-6.89(m, 3H), 5.73(d, *J*=16.5 Hz, 1H), 5.15(dd, *J*=5.5, 17.4 Hz, 1H), 4.85-4.65(m, 2H), 4.52-4.41(m, 2H), 4.25-4.15(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.35(s, 2H), 2.80(s, 1H)。

實例 248

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 248F)







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0866】 於*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.15 g, 2.06 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.56 g, 20.63 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.60 g,(粗), MS(ESI) *m/z* 543.25$[M+1]^+$.

合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈

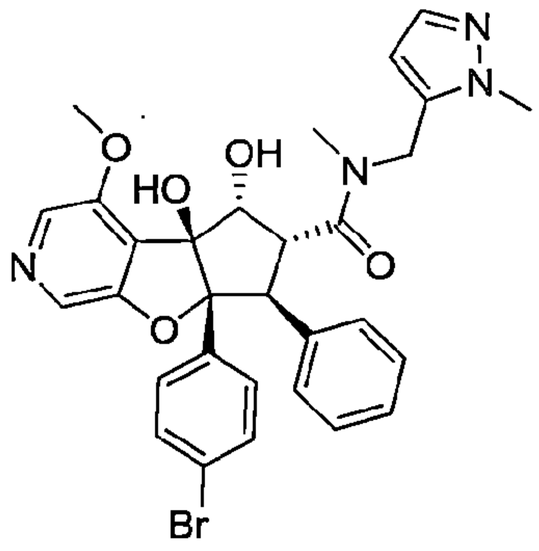
(化合物編號248F)

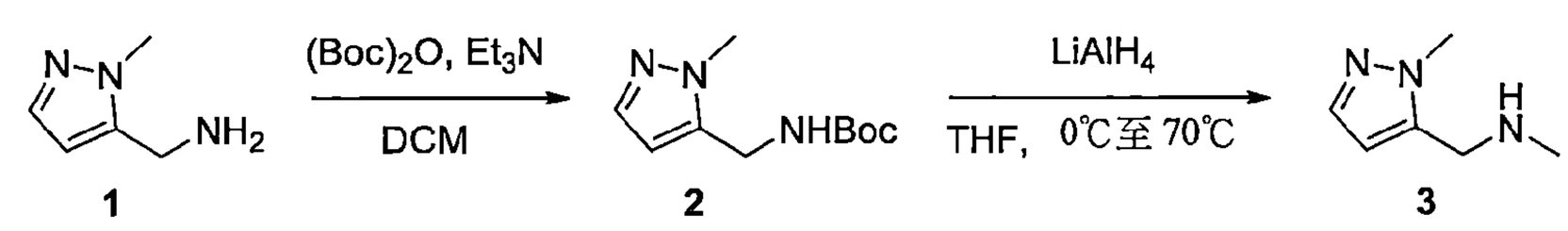
【0867】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7S,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 1.20 g, 2.20 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(24 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.56 g, 13.24 mmol)和鋅粉(0.017 g, 0.264mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.032 g, 0.044 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.060 g, 0.066 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-氟乙基)(甲基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.180 g, 18%；MS(ESI) *m/z* 490.52$[M+1]^+$；以對掌SFC[chiralpak ID(4.6x250) mm, 5μ]以 CO_2/0.1%TEA 之 EtOH 溶液 80/20 V/V 分離鏡像異構物。波峰 1(40 mg), $[\alpha]_D$ -17.3°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=4.970 min, ee：99.54%MS(ESI) *m/z* 490.24 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.73(s, 1H), 5.06(d, *J*=4.96 Hz 1H), 4.57(bs, 1H), 4.50(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=13.92 Hz, 1H), 3.22-3.19(m, 1H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.67-2.55(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.18-2.12(m, 1H)。波峰 2(化合物編號 248F, 57 mg), $[\alpha]_D$ +18.6°(c 0.276, $CHCl_3$), R_t=5.948 min, ee：95.18%MS(ESI) *m/z* 490.31 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.73(s, 1H), 5.06(d, *J*=4.9 Hz 1H), 4.57(bs, 1H), 4.50(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.22-3.19(m, 1H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.67-2.55(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.19- 2.16(m, 1H)。

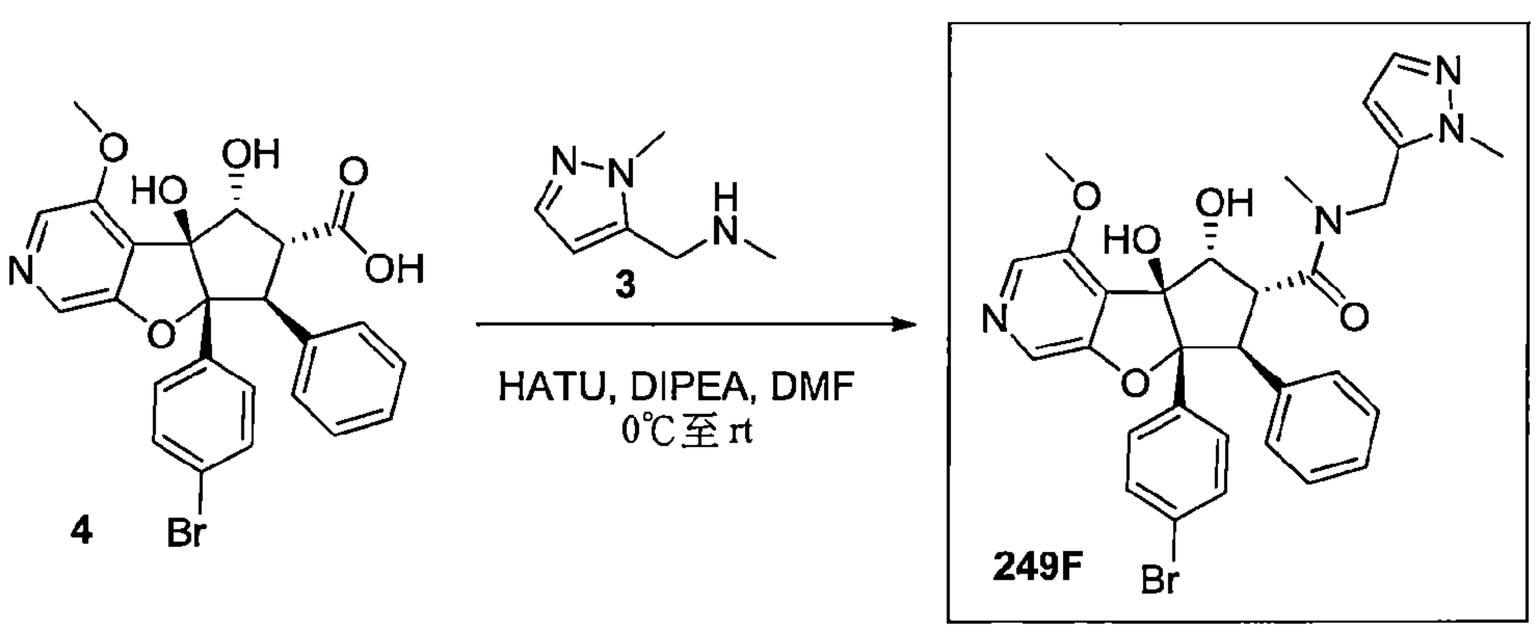
實例 249

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并**

[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 249F)







合成第三丁基((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基)胺甲酸酯(2)

【0868】 於(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺(**1**, 0.5 g, 4.5 mmol)之二氯甲烷(10 mL)和三乙胺(0.627ml, 4.5 mmol)溶液中於 0°C 逐滴加入二碳酸二第三丁酯(0.982 g, 4.5 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮並將得到的粗產物以 combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將組合的純溶離份濃縮，得到第三丁基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺甲酸酯(**2**)為無色液體。產率：0.61 g, 67%；MS(ESI) *m/z* 212.31$[M+1]^+$.

合成 N-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲胺(3)

【0869】 於化合物第三丁基(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺甲酸酯(**2**, 0.6 g, 2.84 mmol)之四氫呋喃溶液中於 0°C 逐滴加入氫化鋰鋁(11.36 ml, 11.36 mmol, 1M 之 THF 溶液)並將反應混合物於 70°C 加熱 4 h。將反應混合

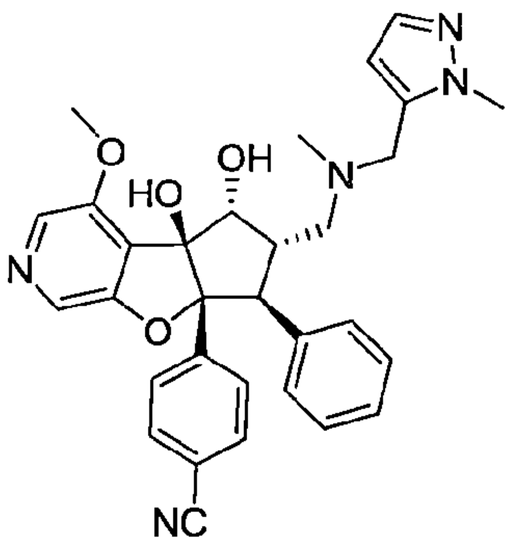
物冷卻至 0°C 並藉由於 15 至 20 分鐘期間內緩慢地加入氫氧化鈉水溶液進行驟冷。將生成的懸浮液以乙酸乙酯稀釋並通過矽藻土墊。將得到的濾液以無水硫酸鈉乾燥過濾及濃縮，得到純的 *N*-甲基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺(**3**)。產率 0.305 g, 85.9%.

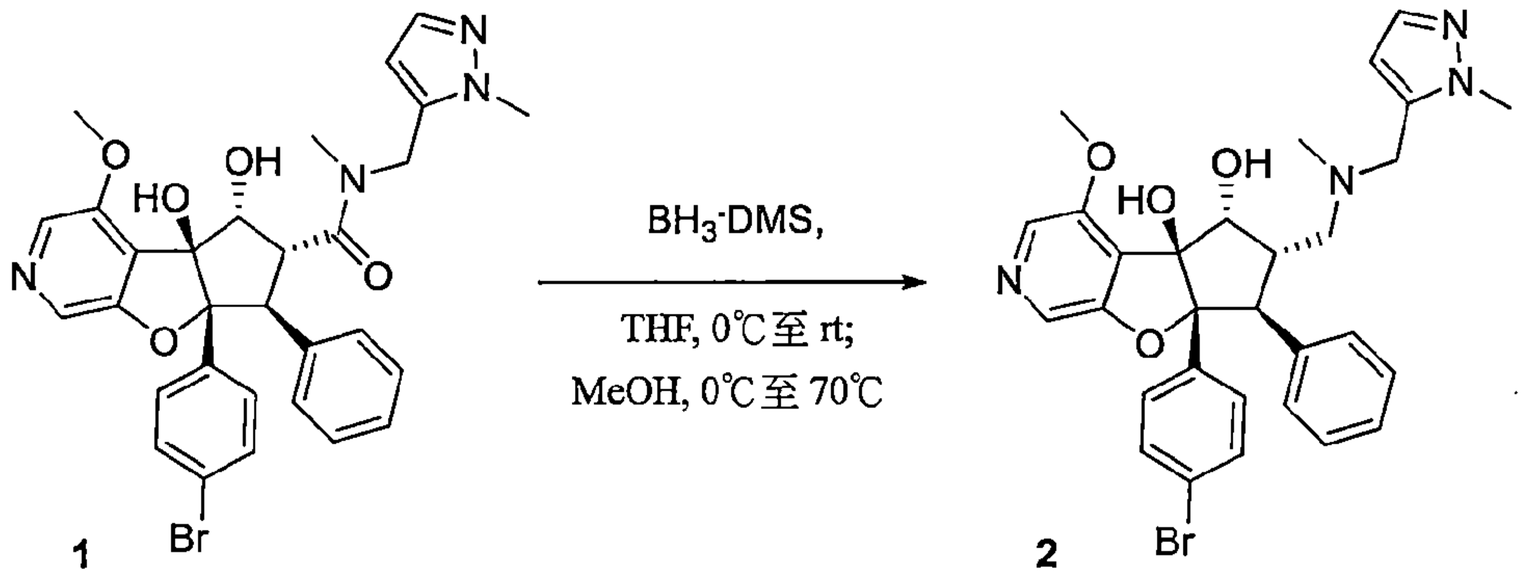
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 249F)。

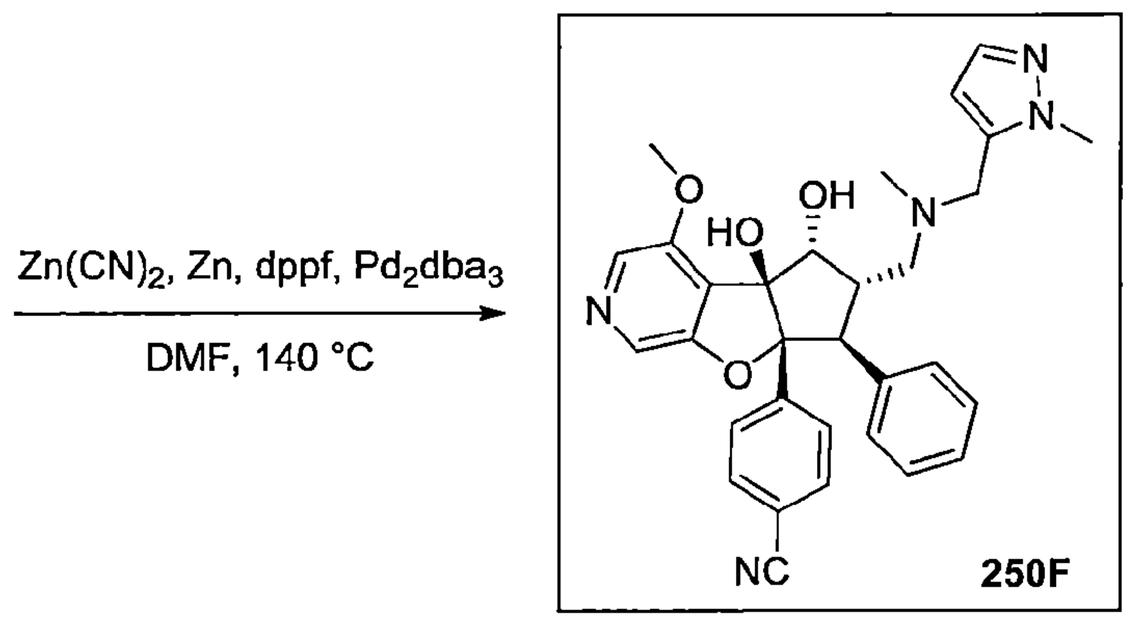
【0870】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**4**, 1.00 g, 2.01 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中於 0°C 加入 HATU(2.29 g, 6.03 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.81 g, 14.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入 *N*-甲基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺(**3**, 1.24 g, 10.06 mmol)及然後將反應混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以冷水稀釋，得到固體。將得到的固體過濾，乾燥並以戊烷濕磨，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 249F)為白色固體。產率：0.90 g, 74%；MS(ESI) *m/z* 605.26$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ 8.11(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.05-6.93(m, 5H), 6.21(s, 1H), 5.70(s, 1H), 5.23(bs, 1H), 4.78(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.60(d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.49-4.41(m, 2H), 4.26-4.21(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.20(s, 3H)。

實例 250

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 250F)







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0871】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.20 g, 1.98 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.7 mL, 29.8 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇(40 ml)於 0°C 進行驟冷並加熱回流 24 h。完成後，於減壓下移除

溶劑並將得到的粗物質以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**) 產率：0.75 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 589.51$[M+1]^+$.

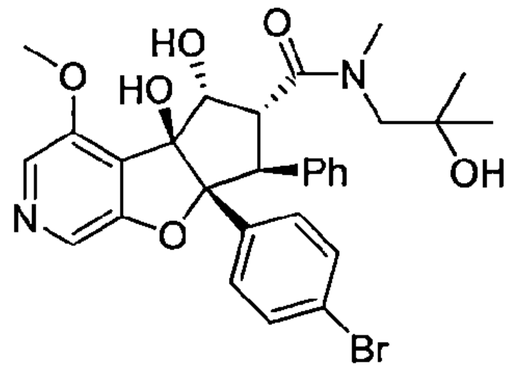
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 250F)

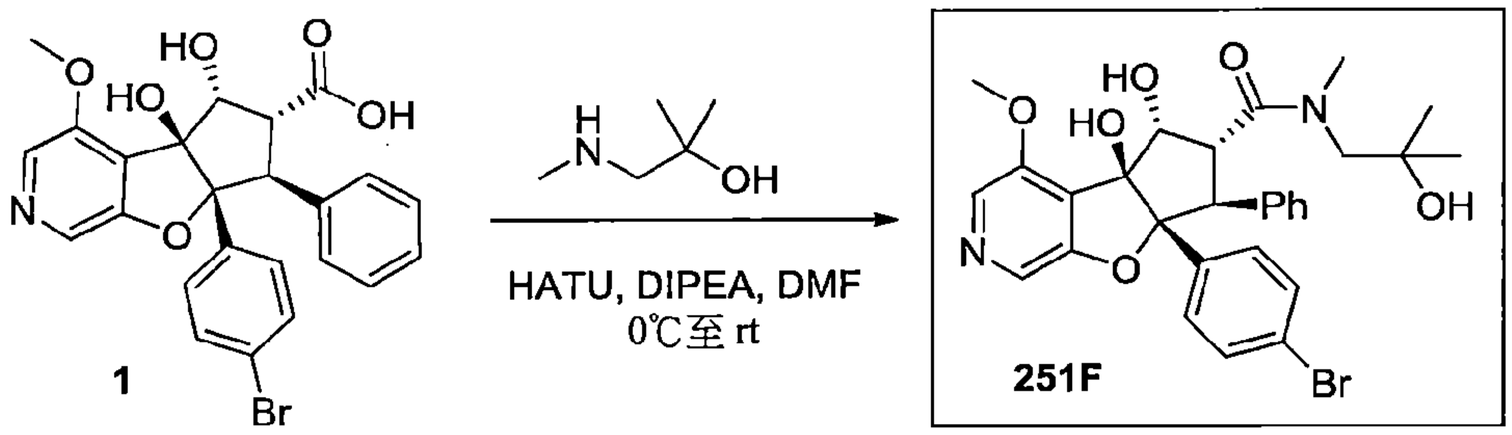
【0872】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.75 g, 1.27 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.48 g, 12.7 mmol)和鋅粉(0.009 g, 0.131 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 分鐘。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.014 g, 0.025 mmol)和肆(三苯基膦)鈀(0.044g, 0.038 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 8 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.28 g, 41%；以對掌 SFC[CHIRALPAK ID(4.6x250)mm,5μ]以 CO2/ 0.1%TEA 之 EtOH 溶液=(60/40)分離鏡像異構物，波峰 1(化合物編號 250F, 83 mg), $[\alpha]_D$ -46.0°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=2.15 min, ee 99.76%；MS(ESI) *m/z* 538.36$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.47(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.99-6.96(m, 3H), 6.11(s, 1H), 5.75(s, 1H), 5.10(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.52(bs, 1H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.62(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.43(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.17(bs, 1H), 2.73-2.66(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.14(d, *J*=11.2 Hz, 1H)；波峰-2(94 mg), [α]D +39.0°(c 0.309, $CHCl_3$),

Rt=2.59 min, ee 98.04%；MS(ESI) *m/z* 538.36 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.47(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.99-6.96(m, 3H), 6.11(s, 1H), 5.75(s, 1H), 5.10(d, *J*=4.40 Hz, 1H), 4.52(bs, 1H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.63(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.43(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.18(bs, 1H), 2.73-2.66(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.14(d, *J*=11.2 Hz, 1H)。

實例 251

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 251F)**





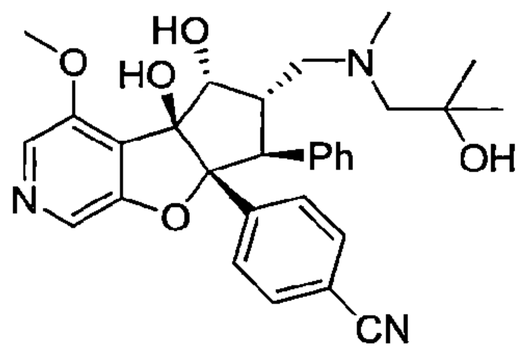
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 251F)

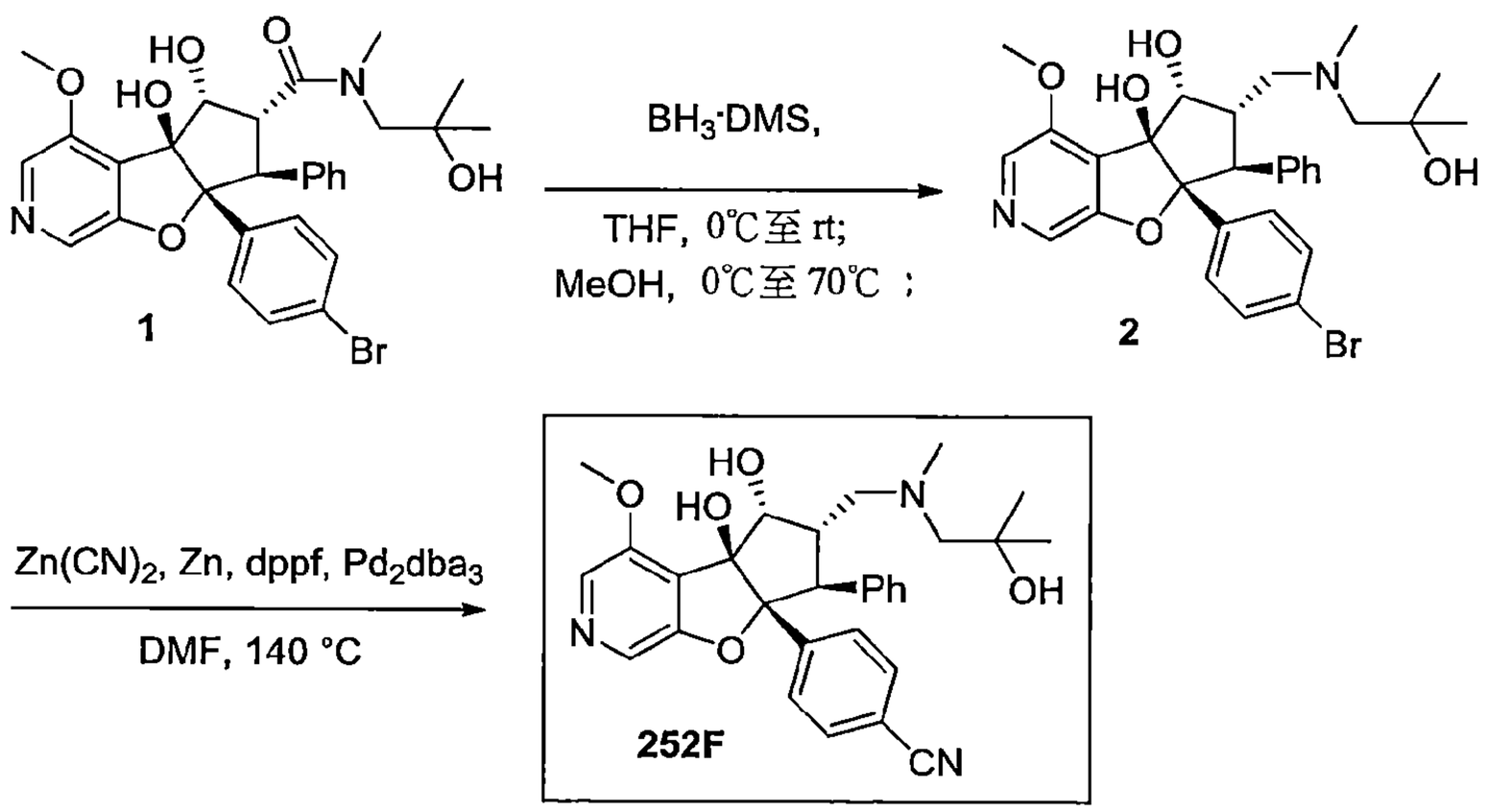
【0873】 *於外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.51 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.66 mL, 9.03 mmol)並將反應混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇(1.550 g, 15.05 mmol)並將反應於室溫攪拌 24 h。完成後，將反應混合物以冷水稀釋。將固體沉

澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 251F)為白色固體。產率：1.315 g, 82%；MS(ESI) *m/z* 583.38[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.22(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.14-6.91(m, 7H), 5.09 -4.96(m, 1H), 4.79(bs, 1H), 4.59-4.40(m, 2H), 4.22(dd, *J*=4.84, 13.48 Hz, 1H), 3.88(bs, 4H), 3.40(s, 3H), 3.12(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.82(s, 1H), 0.99(s, 3H), 0.93(s, 3H)。

實例 252

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 252F)





合成外消旋-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)

【0874】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊

[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.2 g, 2.05 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.34 g, 30.85 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：1.0 g,(粗化合物), MS(ESI) *m/z* 569.46[M+1]$^+$.

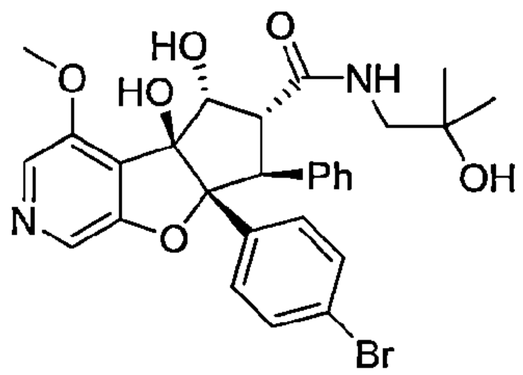
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 252F)

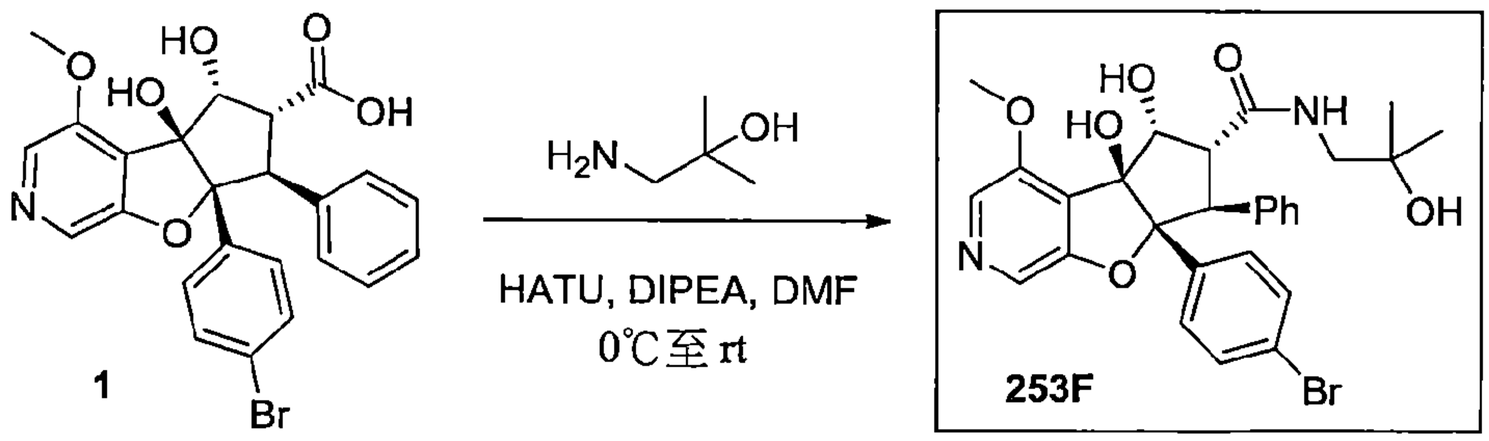
【0875】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 1.0 g, 1.75 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.23 g, 10.53 mmol)和鋅粉(0.057 g, 0.875mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.097g, 0.175 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.080g, 0.087 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將反應混合物於 140°C 加熱 7 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.273 g, 30%；MS(ESI) *m/z* 516.53[M+1]$^+$。以對掌 SFC[chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]，CO_2/0.1%TEA 之 MeOH 溶液(60/40)分離鏡像異構物。波峰 1(88 mg), $[\alpha]_D$ -34.4°(c 0.45, $CHCl_3$), R_t=1.929 min, ee：99.92%MS(ESI) *m/z* 490.24 [M+1]$^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.61(d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.8 Hz,

1H), 3.23-3.16(m, 1H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.29(bs, 1H), 2.20(s, 2H)、1.13(s, 3H)、1.02(s, 3H)。波峰 2(化合物編號 252F, 95 mg), $[\alpha]_D$ +32.0°(c 0.30, $CHCl_3$), R_t=3.157 min, ee：98.9%MS(ESI) *m/z* 516.53 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.61(bs, 2H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.22-3.20(m, 1H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.29(bs, 1H), 2.20(s, 2H)、1.13(s, 3H)、1.02(s, 3H)。

實例 253

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 253F)**





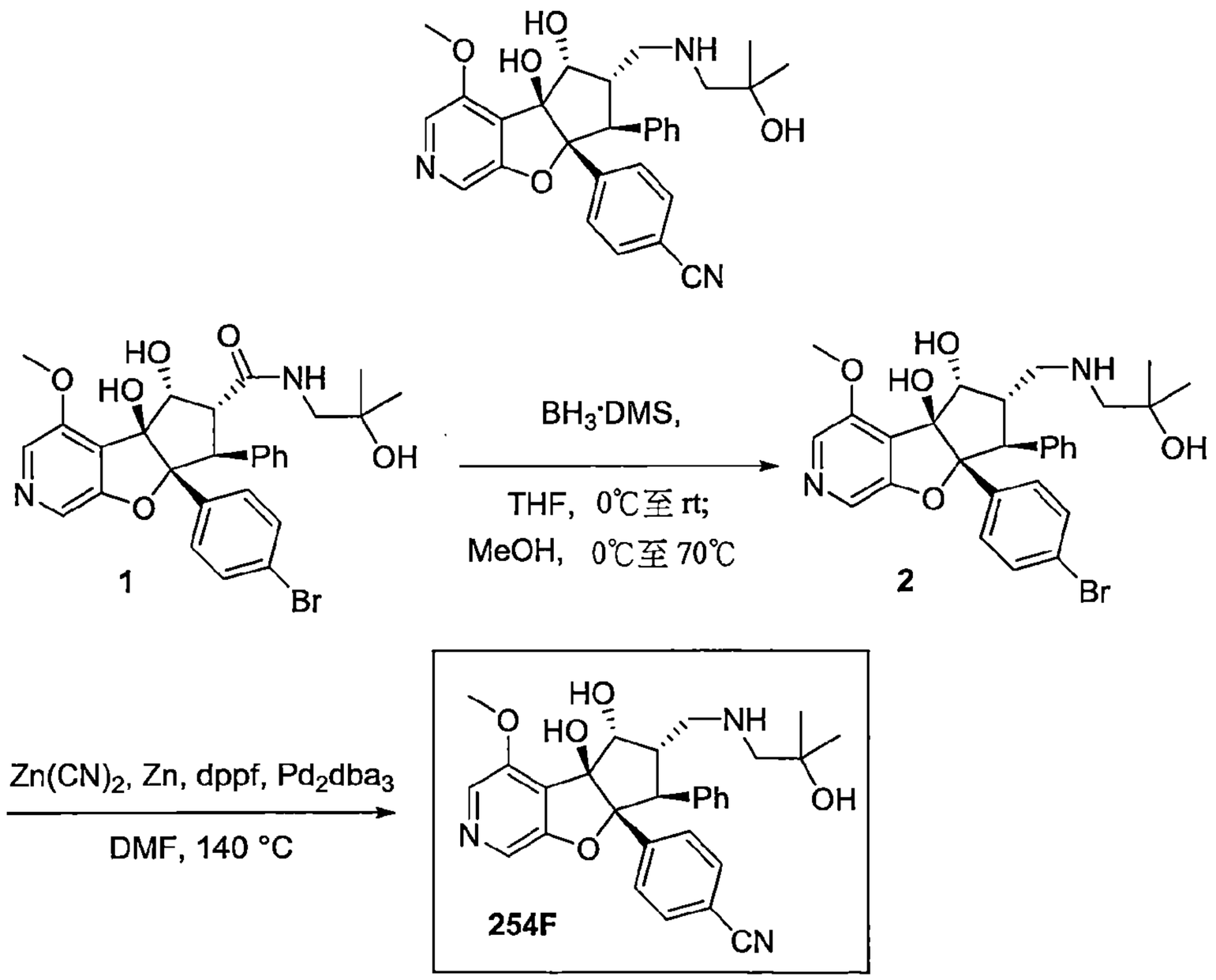
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 253F)

【0876】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.51 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(1.16 g, 9.03 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.804 g, 9.03 mmol)並將反應於室

溫攪拌 24 h。完成後，將反應物質以冷水稀釋。將固體沉澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 253F)為白色固體。產率：0.80 g, 46%；MS(ESI) *m/z* 569.23$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.23(bs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.23(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.10(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.05-6.99(m, 5H), 5.67(s, 1H), 5.03(d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.57(bs, 1H), 4.43(s, 1H), 4.33(d, *J*=14.16 Hz, 1H), 4.10-4.06(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.99(d, *J*=5.88 Hz, 2H), 0.98(s, 3H), 0.93(s, 3H)。

實例 254

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 254F)



*合成外消旋-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)*

【0877】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.7 g, 1.22 mmol)之四氫呋喃(14 ml)溶液中於0°C於5 min期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.933 g, 12.29 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於0°C進行驟冷並加熱回流16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上(100-200 網孔大小)以 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.559 g, 82%；MS(ESI) *m/z* 555.47$[M+1]^+$.

合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號254F)

【0878】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.55 g, 0.99 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.175 g, 1.48 mmol)和鋅粉(0.0064 g, 0.099 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.072g, 0.099 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.027g, 0.029 mmol)加到反應中，另再脫氣5 min並將混合物於140°C加熱3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用3-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-6-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.250 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 502.29$[M+1]^+$。以對掌HPLC[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]以 0.1%TEA 溶於正己烷/EtOH=85/15(V/V)分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號254F, 40 mg), $[\alpha]_D$ +5.20°(c

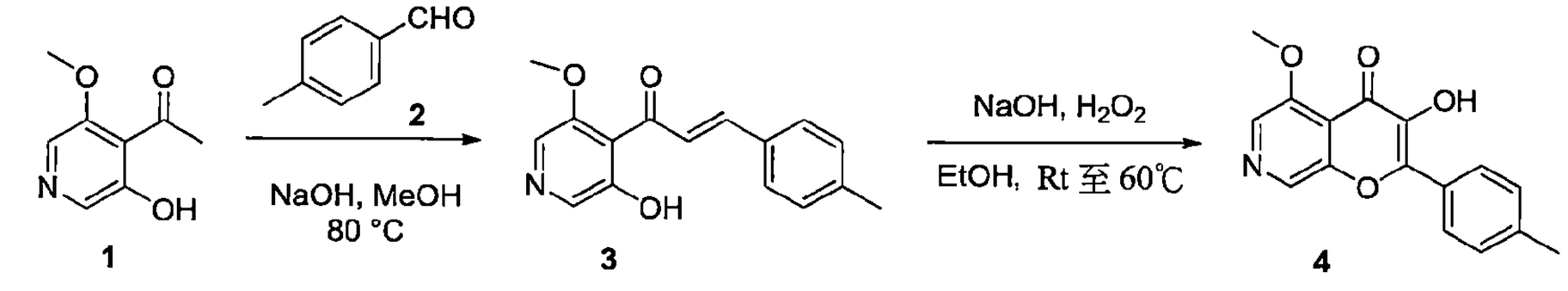
0.257, $CHCl_3$), R_t=13.139 min, ee ：99.88%；MS(ESI) *m/z* 502.28$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07-6.95(m, 5H), 5.68(s, 1H), 5.48(bs, 1H), 4.55(d, *J*=3.76 Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.18(bs, 1H), 2.74-2.69(m, 1H), 2.55(bs, 2H), 2.41(s, 1H), 2.30(s, 1H)、1.05(s, 6H)。波峰-2(30 mg), $[\alpha]_D$ -9.2°(c 0.23, $CHCl_3$), R_t=27.70 min, ee ：99.16%；MS(ESI) *m/z* 502.28$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98(m, 5H), 5.68(s, 1H), 5.48(bs, 1H), 4.55(bs, 1H), 4.18(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.28 Hz, 1H), 3.17(bs, 1H), 2.73-2.68(m, 1H), 2.55(bs, 2H), 2.43(bs, 1H), 2.30(s, 1H)、1.05(s, 6H)。

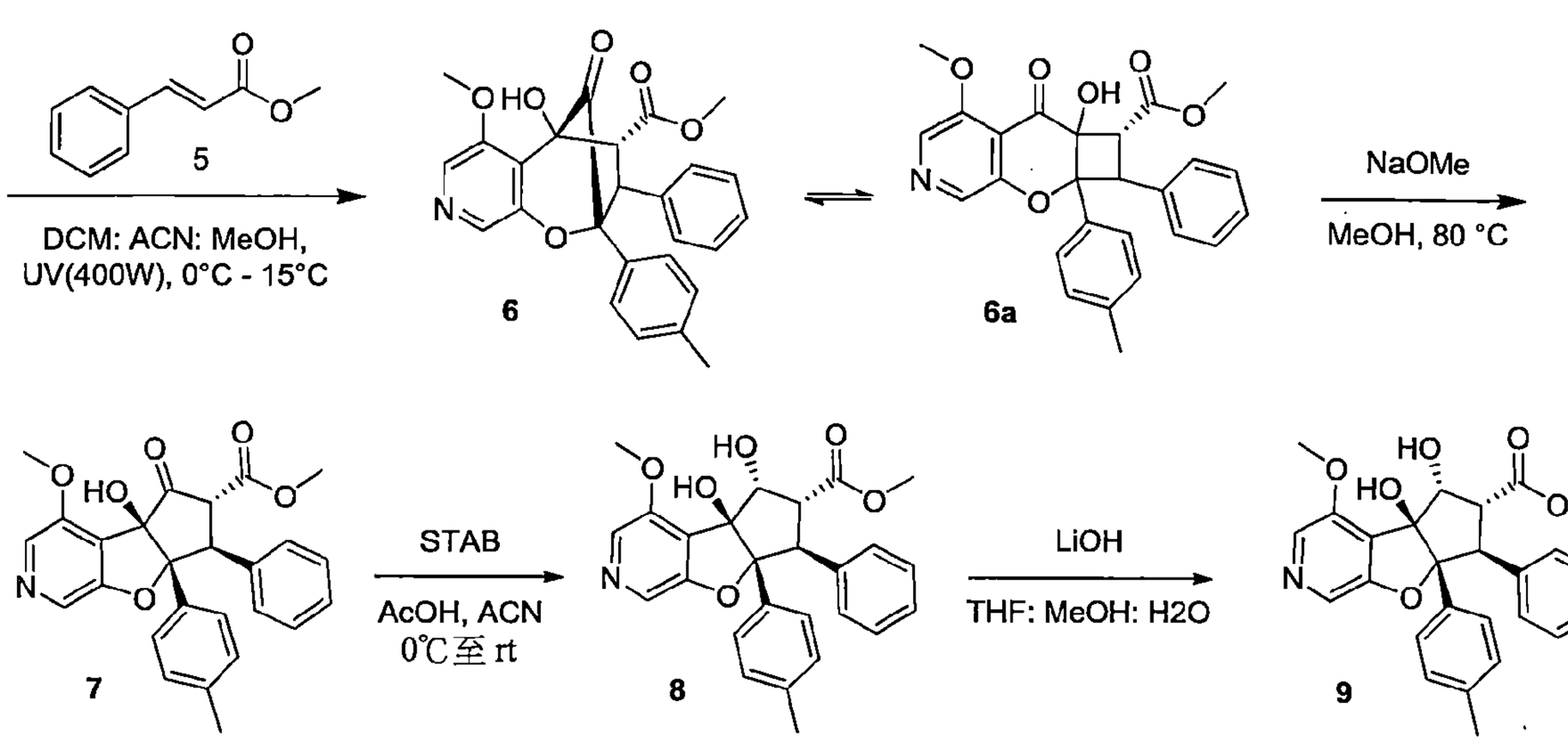
實例 255

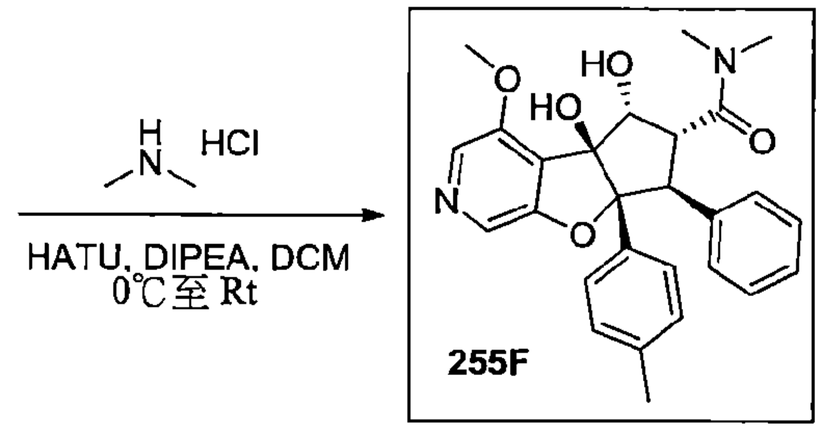
***外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 255F)**



110年1月8日修正







合成(E)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(對-甲苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)

【0879】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**1**, 10.0 g, 59.8mmol)之甲醇(250mL)溶液中加入氫氧化鈉(7.1 g, 179.6 mmol)，接著加入 4-甲基苯甲醛(**2**, 7.1g, 59.8 mmol)。將反應加熱回流 1h，完成後，將反應混合物冷卻至室溫，以水(200 mL)稀釋。將沉澱出的固體過濾並於真空乾燥，得到粗產物。將粗產物以戊烷濕磨並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(*對-甲苯基*)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：16.0 g, 99%；MS(ESI) *m/z* 270.12$[M+1]^+$.

合成 3-羥基-5-甲氧基-2-(對-甲苯基)-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**)

【0880】 於(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(*對-甲苯基*)丙-2-烯-1-酮(**3**, 16.0 g, 59.4 mmol)之乙醇(480 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(2.8 g, 71.3 mmol)，接著加入 30%過氧化氫水溶液(47.1 mL, 416.2 mmol)。將反應物質於 60°C 攪拌 30 min。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入 6M 氯化氫中和至 pH~7。然後過濾及乾燥。將得到的固體以乙醇濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到 3-羥基-5-甲氧基-2-(*對-甲苯基*)-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為黃色固體。產率：3.8 g, 23.0%；MS(ESI) *m/z* 284.32$[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(3S,4S,5R)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(對-甲苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)*

【0881】 將 3-羥基-5-甲氧基-2-(*對-甲苯基*)-4H-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**, 3.80 g, 13.5 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 21.93 g, 135.2 mmol)之二氯甲烷(300 mL)、乙腈(150 mL)和甲醇(150 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光照射 12 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(*3S,4S,5R*)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(*對-甲苯基*)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為黃棕色固體。產率：5.0 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 446.46 $[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)*

【0882】 將粗化合物*外消旋*-甲基(*3S,4S,5R*)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(*對-甲苯基*)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 5.0 g)懸浮於甲醇(50 mL)並以 25%甲醇鈉之甲醇溶液(24 mL)處理。將反應於 80°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以氯化銨水溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(*4bR,6R,7S,7aR*)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**)為灰白色固體。產率：4.5 g，粗化合物。MS(ESI) *m/z* 446.46 $[M+1]^+$.

*合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)*

【0883】 *於外消旋*-甲基(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-*(對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯*(***7**, 4.50 g, 10.11 mmol)之乙腈(45 mL)溶液中於 0°C 加入三乙醯氧基硼氫化鈉(21.93 g, 101.1 mmol)和乙酸(5 ml, 101.1 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯**(8)**為灰白色固體。產率：2.5 g, 55.3%；MS(ESI) *m/z* 448.43$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(***9***)*

【0884】 *於外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯*(***8**, 2.50 g, 5.59 mmol)之甲醇 ：四氫呋喃：水(2：1：1, 50 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.34 g, 55.9 mmol)並將反應於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應混合物 冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將得到的沉澱過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸**(9)**為白色固體。產率：2.0 g, 83%；MS(ESI) *m/z* 434.26$[M+1]^+$.

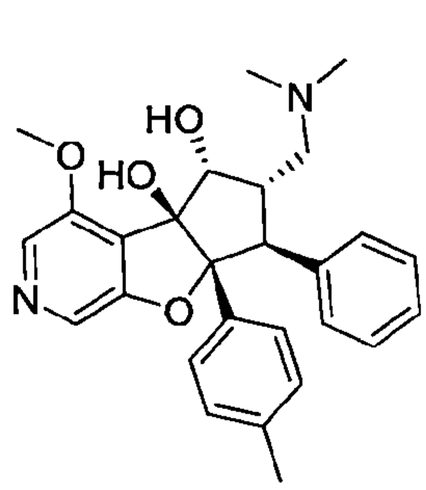
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 255F)

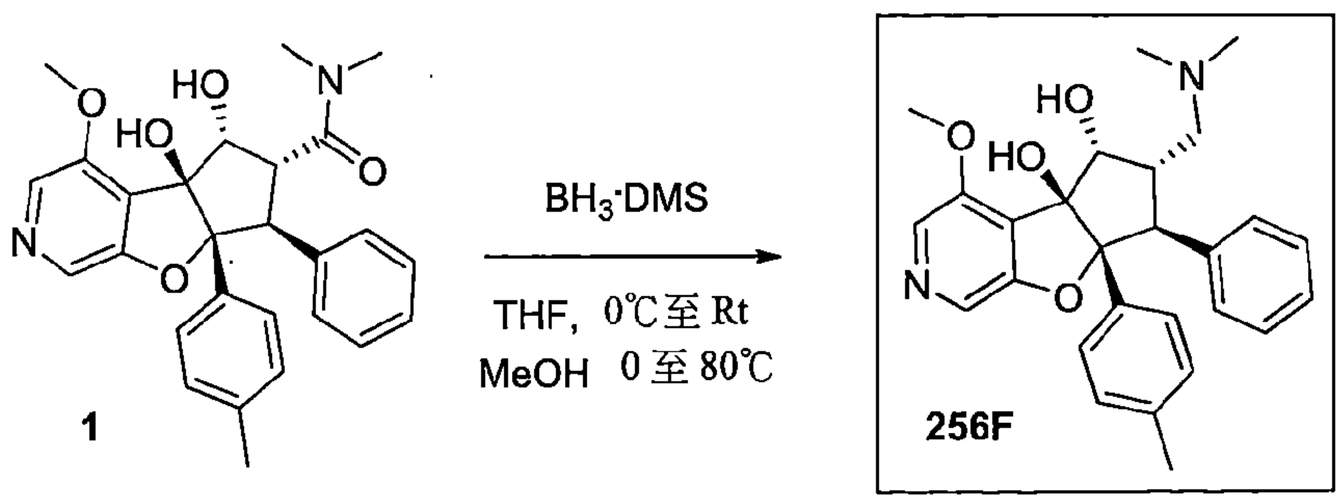
【0885】 *於外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4*b*,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸*(***9**, 0.5 g, 1.15 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.31 g, 3.77 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(1.23 ml, 6.90 mmol)並將混合物攪拌 5 min。於相同的

溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.470 g, 5.77 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冰冷水清洗。將有機層分離出及以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺*(*化合物編號 255F)為白色固體。產率：0.5 g, 94%；MS(ESI) *m/z* 461.29$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.09(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.02-6.91(m, 5H), 6.88-6.83(m, 4H), 5.52(s, 1H), 5.01(d, *J*=5.08 Hz, 1H), 4.78(t, *J*=5.32 Hz, 1H), 4.33(d, *J*=13.44 Hz, 1H), 4.14(dd, *J*=5.56 Hz, *J*=13.48 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.76(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

實例 256

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 256F)





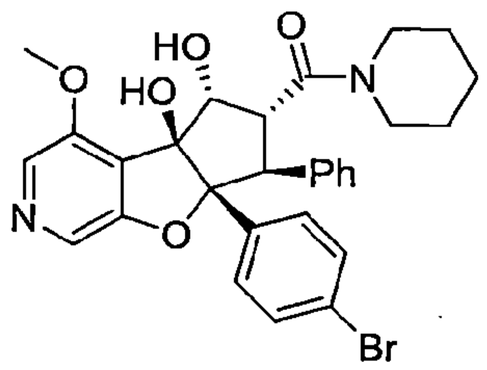
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 256F)

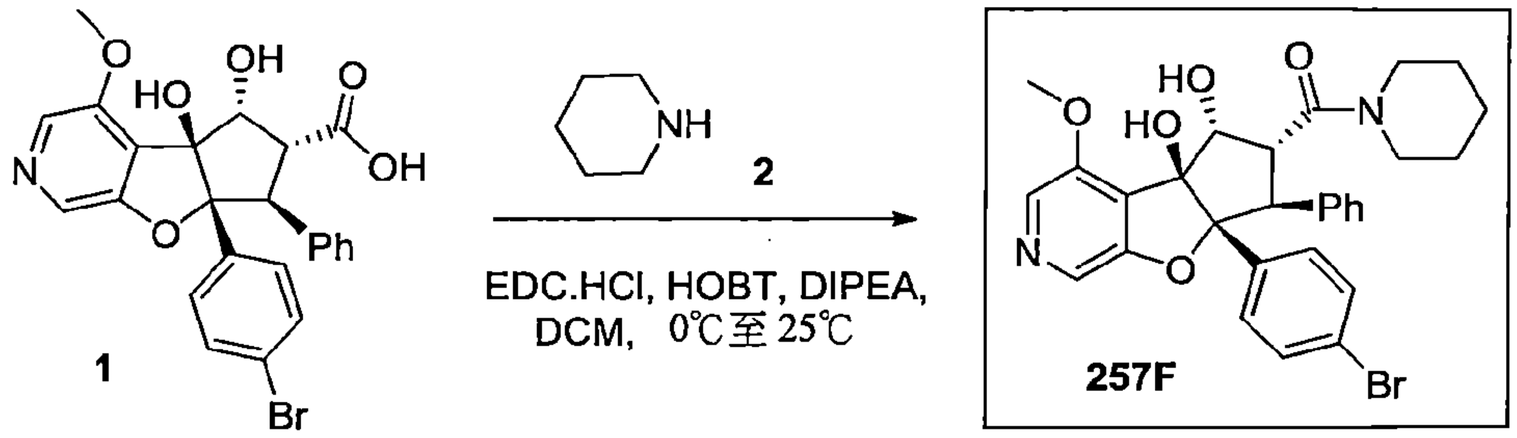
【0886】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-7a-(*對-甲苯基*)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.6 g, 1.3 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.48 ml, 19.5 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 10 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200網孔大小)以 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(對-甲苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇為白色固體。產率：0.330g。以對掌 SFC[CHIRALPAK IG(4.6x150) mm, 5μ]以 CO_2/0.1%TEA 之 EtOH 溶液=(60/40)分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 256F, 86 mg), $[\alpha]_D$ -32.0°(c 0.51, $CHCl_3$), R_t=3.302 min, ee：99.86%；MS(ESI) *m/z* 447.28$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.00(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.07-7.03(m, 4H), 6.99-6.93(m, 3H), 6.84(d, *J*=7.76 Hz, 2H), 5.46(s, 1H), 5.01(s, 1H), 4.49(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.65(d, *J*=13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06(m, 1H), 2.55(s, 1H), 2.18(s, 6H), 2.10(s, 3H)、1.92(d, *J*=11.92 Hz, 1H)；波峰-2(87 mg), $[\alpha]_D$ +35.2°(c 0.269, $CHCl_3$), R_t=4.149 min, ee：99.90%；MS(ESI) *m/z* 447.28$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.00(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.07-7.03(m, 4H), 6.99-6.93(m, 3H), 6.84(d, *J*=7.76 Hz, 2H), 5.46(s, 1H), 5.01(s, 1H), 4.49(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.65(d, *J*=13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06(m, 1H), 2.55(s, 1H), 2.18(s, 6H), 2.10(s, 3H)、1.92(d, *J*=11.92 Hz, 1H)。

實例 257

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 257F)**

110年1月8日修正





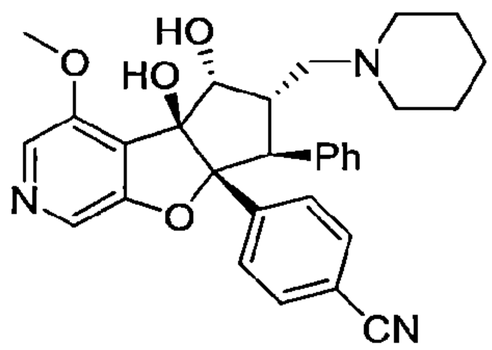
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號257F)

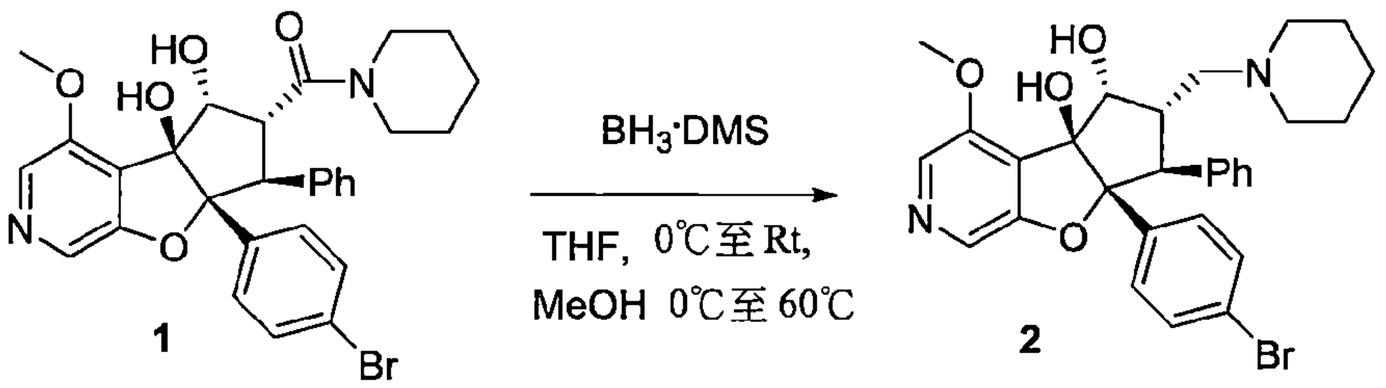
【0887】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(1, 1.0 g, 2.0 mmol)之二氯甲烷(25.0 mL)溶液中0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺(1.16 g, 6.0 mmol)、羥基苯并三唑(0.82 g, 6.0 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.5 mL, 12.2 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同的溫度加入哌啶(**2**, 0.297 g, 10.1 mmol)並將反應於室溫下攪拌 5 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋(20 mL)並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以逆相 HPLC 純化，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 257F)為白色固體。產率：0.80 g, 70%；MS(ESI) *m/z* 565.26$[M+1]^+$, UPLC：99.79%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.09(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.20(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.02(m, 4H), 6.97-6.93(m, 1H), 6.90(d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 5.71(s, 1H), 5.11(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.67(t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.47(d, *J* =13.3 Hz, 1H), 4.18(dd, *J*=4.9 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.73(bs, 2H), 3.35(m, 2H)、1.75-1.64(m, 4H)、1.46-1.34(m, 2H)。

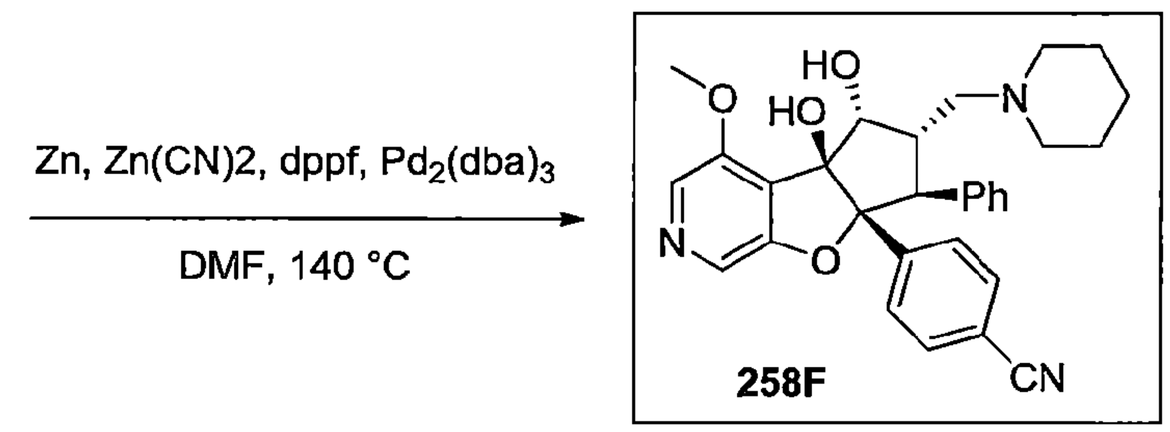
實例 258

110年1月8日修正

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 258F)







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0888】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(哌啶-1-基)甲酮(**1**, 0.80 g, 1.6 mmol)之四氫呋喃溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.2 ml, 16.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 3h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 60°C 加熱 4h。濃縮溶劑得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 7%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.4 g, 60%；MS(ESI) *m/z* 551.1$[M+1]^+$.

合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲

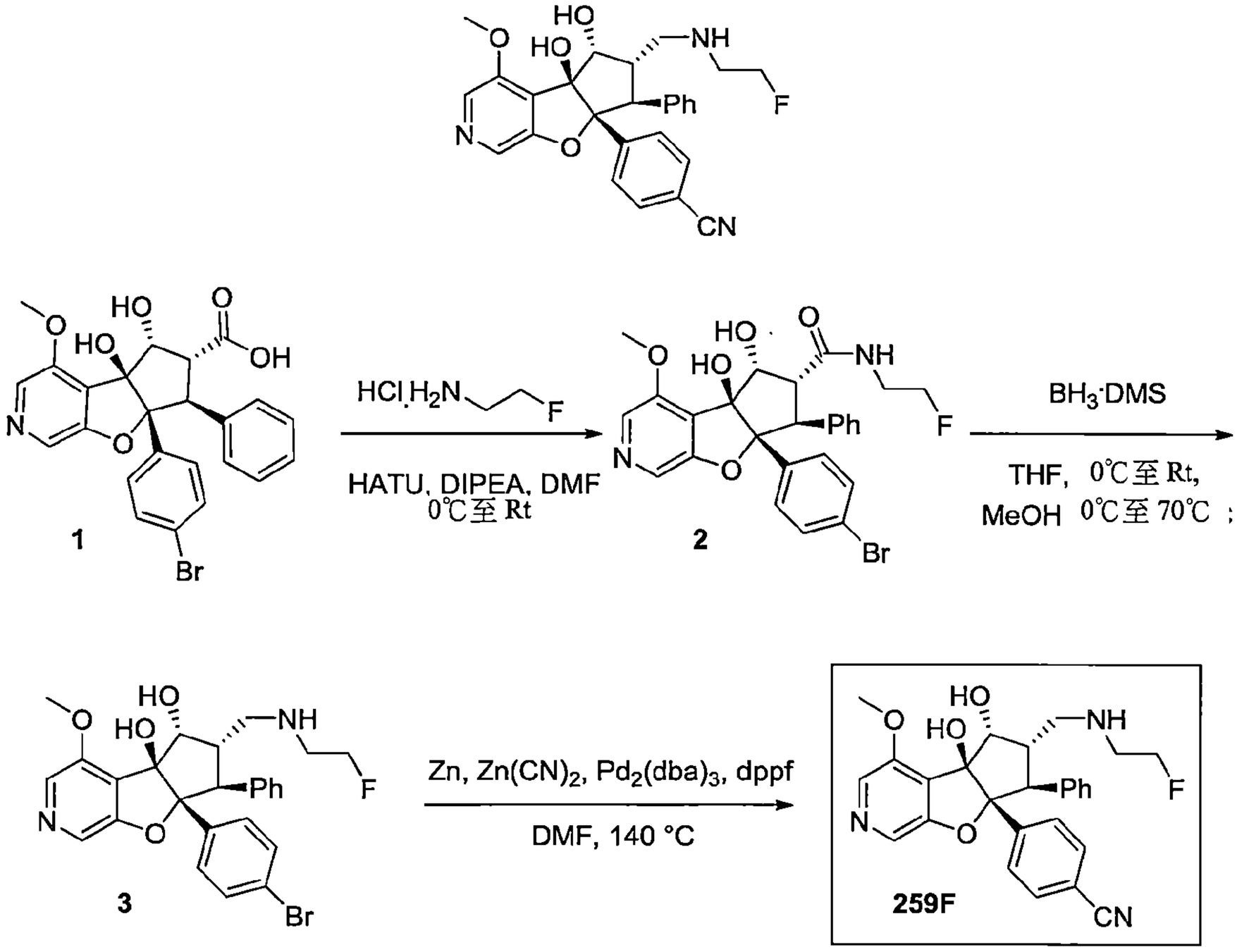
基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號258F)

【0889】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.4 g, 0.72 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(0.508 g, 4.34 mmol)和鋅(0.047 g, 0.72 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.092 g, 0.166 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.152 g, 0.166 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 2.5 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 0-10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相製備式 HPLC 再純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(哌啶-1-基甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.350 g, 82%。以對掌製備式 HPLC[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm]使用 0.1%TEA 溶於正己烷/IPA(80/20)(v/v)移動相分離鏡像異構物。波峰 1(31 mg)；$[\alpha]_D$ +11.5°(c 0.34, $CHCl_3$), R_t=14.5, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 498.32 $[M+1]^+$；UPLC：97.70%. ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.51(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.12-7.07(m, 2H), 7.05-6.99(m, 3H), 5.72(s, 1H), 4.50(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.81(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.32-2.27(m, 3H), 2.09(d, *J*=11.6 Hz, 1H)、1.64(s, 2H)、1.52-1.50(m, 5H)、1.37(s, 3H)。波峰-2(化合物編號 258F, 17 mg)；$[\alpha]_D$ -10.4°(c 0.23, $CHCl_3$), R_t=22.8, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 497.91 $[M+1]^+$；UPLC：99.60%；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.01-6.96(m, 3H), 5.72(s, 1H), 5.38(bs, 1H), 4.50(d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.28-2.24(m, 2H), 2.06(d, *J*=11.2 Hz, 1H)、1.88(s, 4H)、1.59-1.51(m, 4H)、1.40-1.37(m, 2H)。

110年1月8日修正

實例 259

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 259F)**



合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(2)

【0890】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.350 g, 0.702 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.5 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(0.40 g, 1.05 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.34 mL, 2.10 mmol)。將反應混合物攪拌 5 min 及然後於相同溫度加入 2-氟乙-1-胺鹽酸鹽(0.349 g, 3.51 mmol)並將反應於室溫攪拌 24 h。完成後，將反應混合物以冷水稀釋。將固體沉澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4b,5-

二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**)為白色固體。產率：0.34 g, 89%；MS(ESI) *m/z* 543.39$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**3**)

【0891】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**, 0.34 g, 0.626 mmol)之四氫呋喃(10 ml)溶液中於0°C於5 min期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.951 g, 12.52 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於0°C進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)為白色固體。產率：0.250 g, 76%；MS(ESI) *m/z* 529.42$[M+1]^+$.

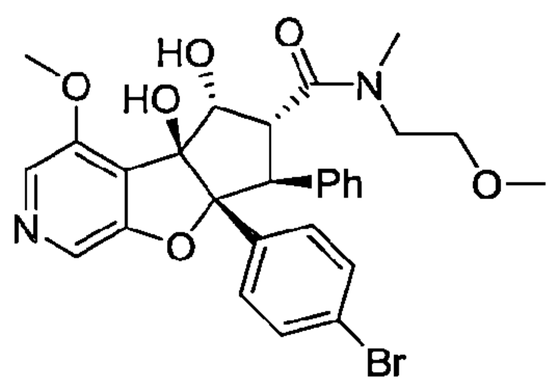
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號259F)

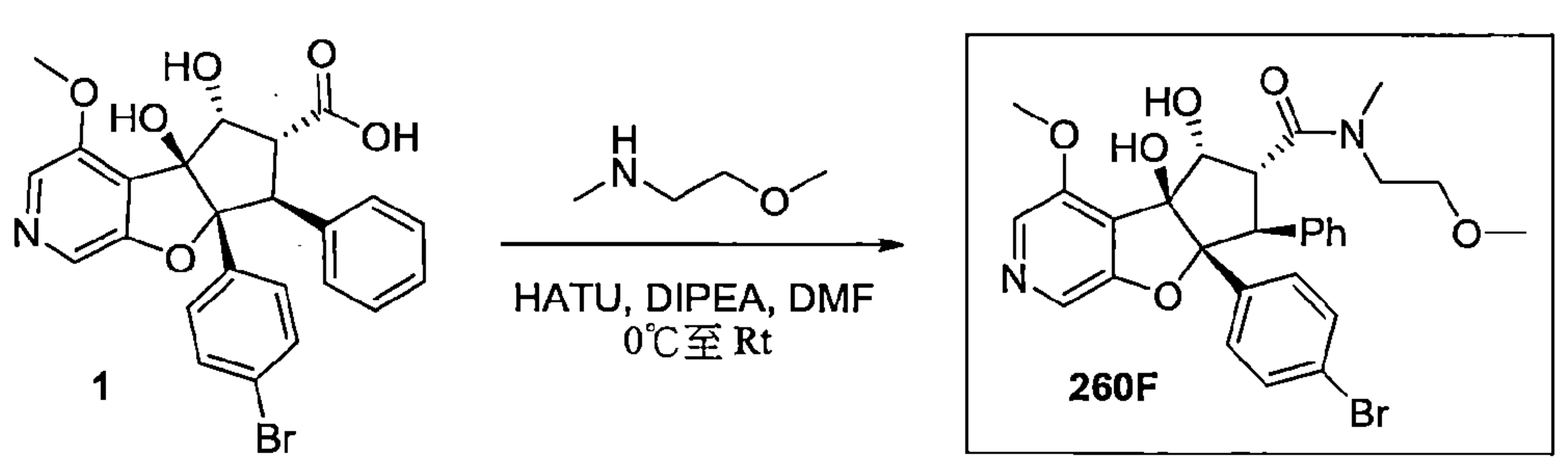
【0892】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 0.25 g, 0.472 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.083 g, 0.708 mmol)和鋅粉(0.003 g, 0.047mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15 min。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.034g, 0.047 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.012g, 0.014 mmol)加到反應中，另再脫氣5 min並將混合物於140°C加熱3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以逆相製備式HPLC純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7aR)-6-(((2-氟乙基)胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號

259F)為白色固體。產率：0.015 g, 7%；MS(ESI) *m/z* 476.25$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.13(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.58(d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12-7.01(m, 5H), 5.92(s, 1H), 5.27(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.77(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.65(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.84(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.42-3.30(m, 4H), 3.15-3.10(t, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.85(d, *J*=7.6 Hz, 1H)。

實例 260

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 260F)**





合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 260F)

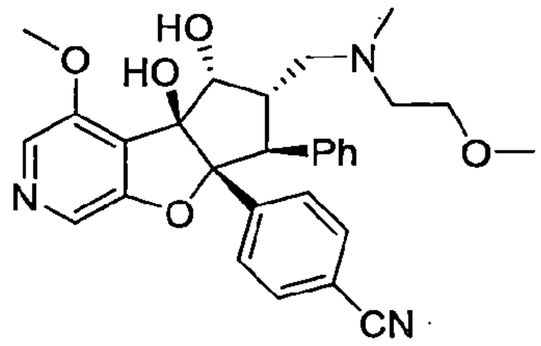
【0893】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.01 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.51 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.66 mL, 9.03 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺(1.340 g, 15.05 mmol)並將反應於室溫攪拌 24 h。完成後，以冷水稀釋反應混合物。將固體沉澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基

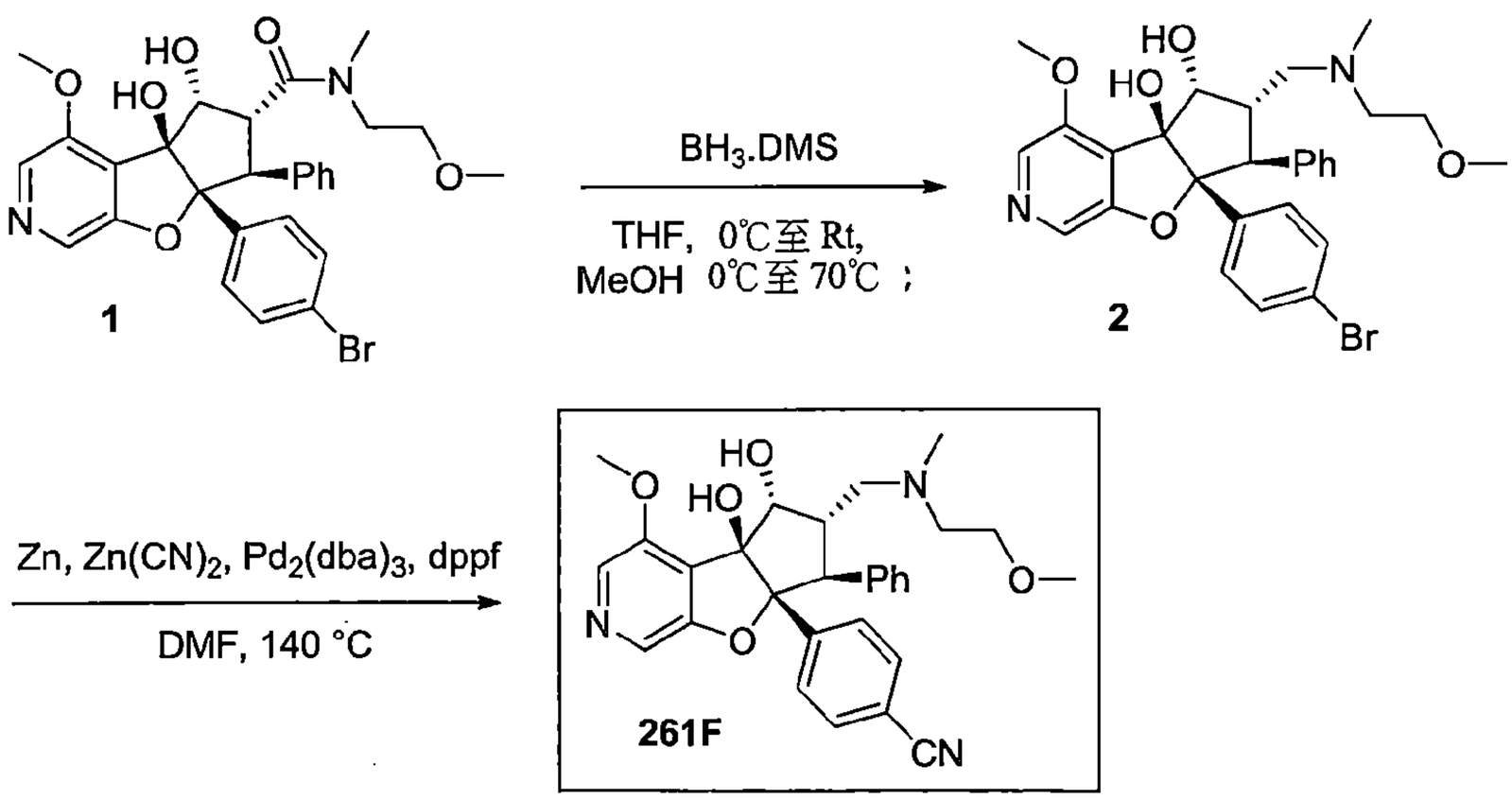
110年1月8日修正

-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 260F)為白色固體。產率：1.315 g, 82%；MS(ESI) *m/z* 569.38[M+1]$^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.10(d, *J*=3.56 Hz, 1H), 7.99(d, *J*=3.76 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=17.24 Hz, 2H), 7.07-6.89(m, 7H), 5.72(s, 1H), 5.70(d, *J*=7.24 Hz, 1H), 5.09(dd, *J*=5.32,13.08 Hz, 1H), 4.74-4.69(m, 1H), 4.46-4.35(m, 1H), 4.19-4.13(m, 1H), 3.88(d, *J*=3.56 Hz, 3H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.66(t, *J*=10.36 Hz, 1H), 3.44(s, 2H), 3.20(s, 1H), 2.78(s, 3H)。

實例 261

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 261F)





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)

【0894】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃

并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.100 g, 1.93 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.19 g, 28.95 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於0°C 進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上純化以 5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.39 g, 69%；MS(ESI) *m/z* 555.46$[M+1]^+$.

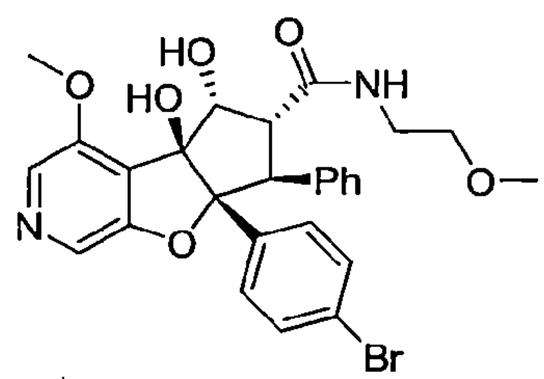
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 261F)

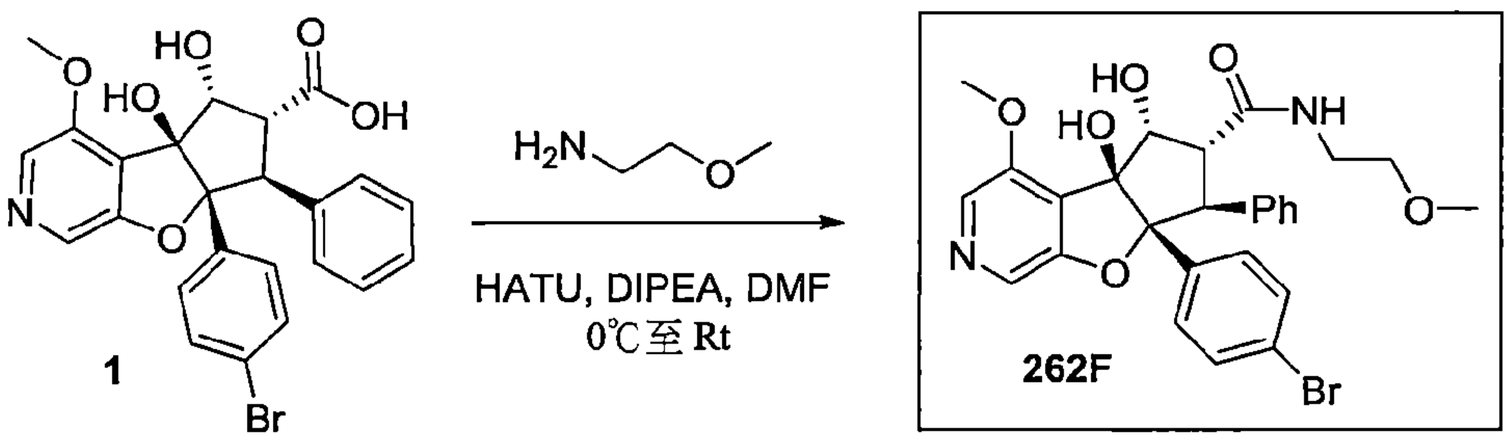
【0895】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.39 g, 0.70 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.494 g, 4.21 mmol)和鋅粉(0.022 g, 0.35mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.038g, 0.07 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.032g, 0.035 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 9 h。完成後，將反應物質以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.137 g, 39%；MS(ESI) *m/z* 502.26$[M+1]^+$。以對掌 SFC[chiralpak IC(4.6 × 250) mm, 5μ]以 CO_2/ 0.1%TEA 之乙醇溶液 80/20(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(44 mg), $[\alpha]_D$ -44.1°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=6.220 min, ee：99.64%MS(ESI) *m/z* 502.26 $[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.28 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.0(bs, 1H), 4.50(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, *J*=13.8 Hz, 1H),

3.40(s, 2H), 3.22(s, 4H), 2.64-2.57(m, 2H), 2.41-2.39(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.17(d, *J*=10.72 Hz, 1H)。波峰2(化合物編號261F, 44 mg), $[\alpha]_D$ +31.4°(c 0.265, $CHCl_3$), R_t=7.523 min, ee：97.28%MS(ESI) *m/z* 502.29 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.28 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.09-7.00(m, 5H), 5.72(s, 1H), 5.0(bs, 1H), 4.50(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.40(s, 2H), 3.22(s, 4H), 2.64-2.57(m, 2H), 2.41-2.39(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.17(d, *J*=10.72 Hz, 1H)。

實例 262

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 262F)**





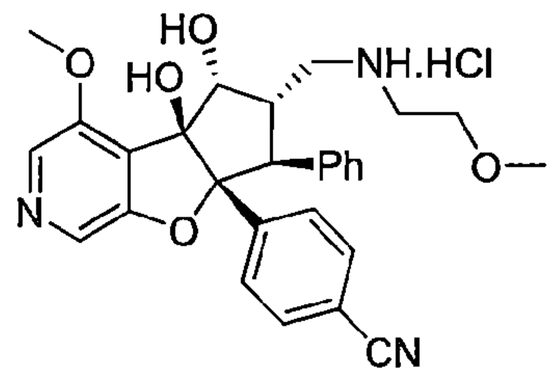
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 262F)

【0896】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.0 g, 4.01 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(2.28 g, 6.02 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.98 mL, 12.03 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 2-甲氧基乙-1-胺(1.50 g, 20.05 mmol)並將反應於室溫

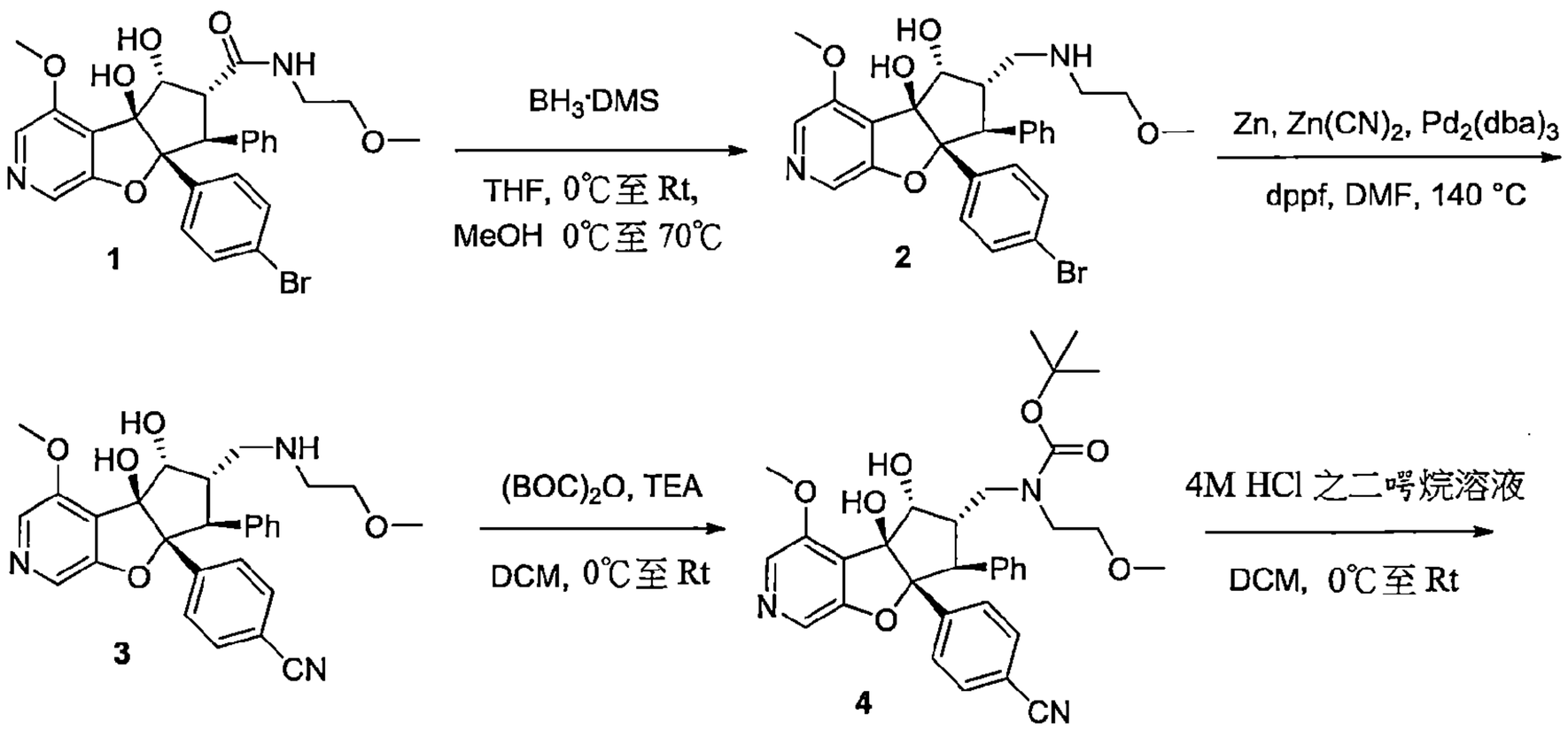
攪拌 24 h。完成後，以冷水稀釋反應混合物。將固體沉澱濾出並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 262F)為白色固體。產率：1.55 g, 70%；MS(ESI) *m/z* 555.21[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.38(t, *J*=5.12 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.24(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.08-6.96(m, 7H), 5.66(s, 1H), 5.03(d, *J*=3.88 Hz, 1H), 4.55(t, *J*=4.08 Hz, 1H), 4.34(d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.29-3.15(m, 7H)。

實例 263

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈鹽酸鹽(化合物編號 263F)



110年1月8日修正



合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0897】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.50 g, 2.70 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於0°C於5 min期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(3.07 g, 40.5 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)使用 0-10%甲醇氨之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：1.00 g, 69%, MS(ESI) *m/z* 541.21$[M+1]^+$.

合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)

胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(3)

【0898】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.950 g, 1.75 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.23 g, 10.52 mmol)和鋅粉(0.057 g, 0.875mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.097g, 0.175 mmol)和參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.080g, 0.0875 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基) 甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**3**)為白色固體。產率：0.163 g, 19%；MS(ESI) *m/z* 488.32$[M+1]^+$.

合成第三丁基-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺甲酸酯(4)

【0899】 於*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(**3**, 0.15 g, 0.37 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中於 0°C，在相同的溫度加入三乙胺(0.08 mL, 0.61 mmol)、Boc 酸酐(0.1 mL, 0.45 mmol)並將混合物於室溫攪拌 1 h。完成後，將反應混合物以冷水稀釋，以二氯甲烷萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以正戊烷清洗，得到*外消旋*-第三丁基(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺甲酸酯為白色固體。產率：0.15 g, 83%；MS(ESI) *m/z* 588.56 $[M+1]^+$。以對掌 HPLC[chiralpak IC(4.6 × 250) mm, 5μ]以正己烷/異丙醇=70/30(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(48 mg)和波峰 2(**4**, 45 mg)。

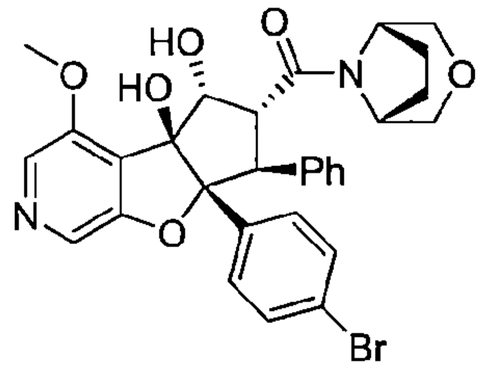
110年1月8日修正

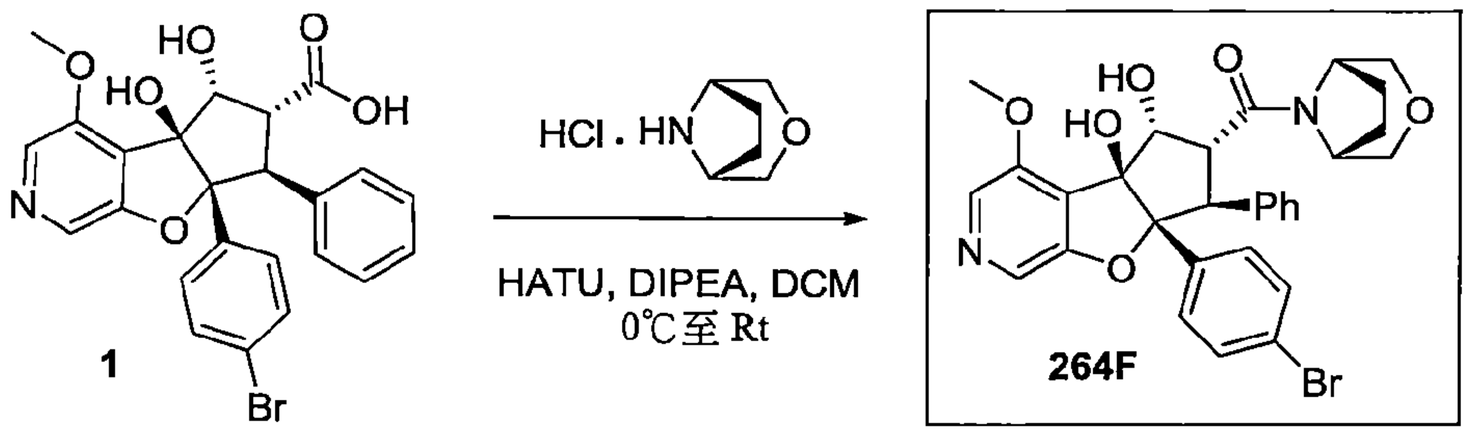
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈鹽酸鹽(化合物編號263F)

【0900】 於第三丁基(((4bR,5S,6R,7R,7aS)-7a-(4-氰基苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺甲酸酯(**4,** 0.045 g, 0.076 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中於0°C，於相同的溫度加入4M鹽酸之1,4-二㗁烷(1 mL)溶液，並將混合物於室溫攪拌3h。完成後，將反應混合物濃縮，得到殘餘物。將得到的殘餘物以乙醚和正戊烷之混合物濕磨，過濾並乾燥，得到4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈鹽酸鹽(化合物編號263F)為白色固體。產率：0.032 g, 84%；波峰1(32mg), $[\alpha]_D$ -12.0°(c 0.20, $CHCl_3$), R_t=9.10 min [CHIRALPAK IG(4.6x250)mm,5μ] CO_2/0.2%三乙胺之甲醇溶液=(80/20)], ee：99.56%MS(ESI) *m/z* 488.26 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.24(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.57(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04(m, 5H), 6.02(bs, 1H), 5.44(bs, 1H), 4.74(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.81(d, *J*=14.08 Hz, 1H), 3.61(bs, 3H), 3.31(s, 3H), 3.15-3.05(m, 4H), 2.77(bs, 1H)。

實例264

***外消旋*-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號264F)**





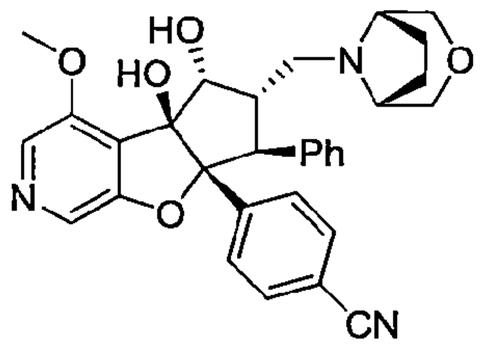
合成外消旋-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號264F)

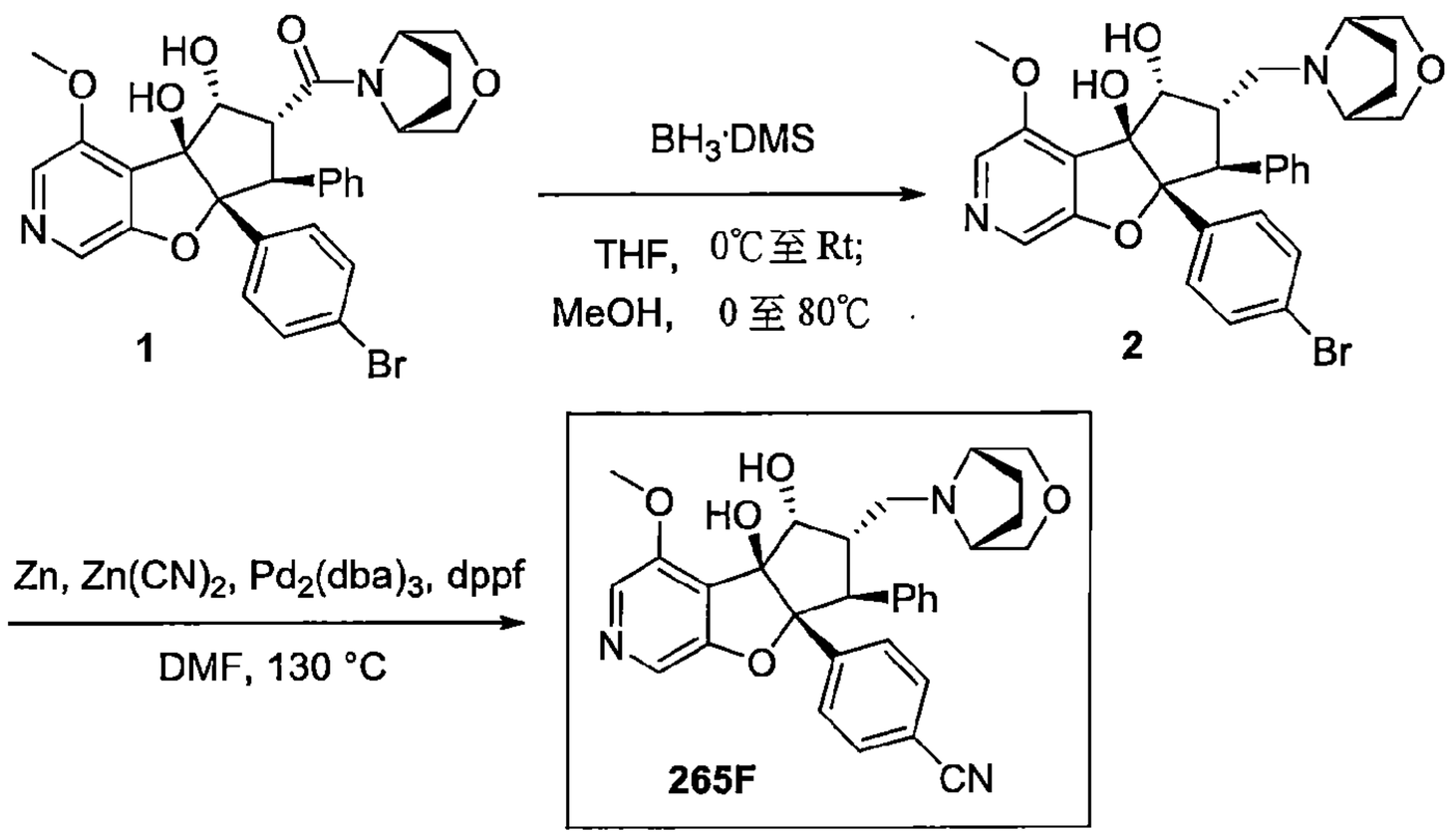
【0901】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(1, 1.5 g, 3.02 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.52 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(3.28 ml, 18.4 mmol)。將生成的反應混合物攪拌5 min。然後於相同溫度加入(1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(0.9 g, 6.03 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號264F)為白色固體。產率：1.70 g, 95%；MS(ESI) *m/z* 593.21[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.19(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.08-6.97(m, 6H), 6.88(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.73(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.20(m, 1H), 4.71-4.63(m, 2H), 4.52-4.46(m, 1H), 4.31(bs, 1H), 4.10-4.05(m, 1H)，3.88(s, 3H), 3.79-3.70(m, 2H), 3.52(bs, 2H), 2.08(bs, 2H)、1.78-1.63(m, 2H)。

實例265

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲

基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊 [4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7*a*-基)苯甲腈(化合物編號 265F)





*合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c] 吡啶-4b,5-二醇(***2***)*

【0902】 於*外消旋*-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**1**, 1.20 g, 2.02 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.90 ml, 20.2 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 10 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并

[2,3-c] 吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：1.0 g,(粗化合物)；MS(ESI) 579.21*m/z* $[M+1]^+$.

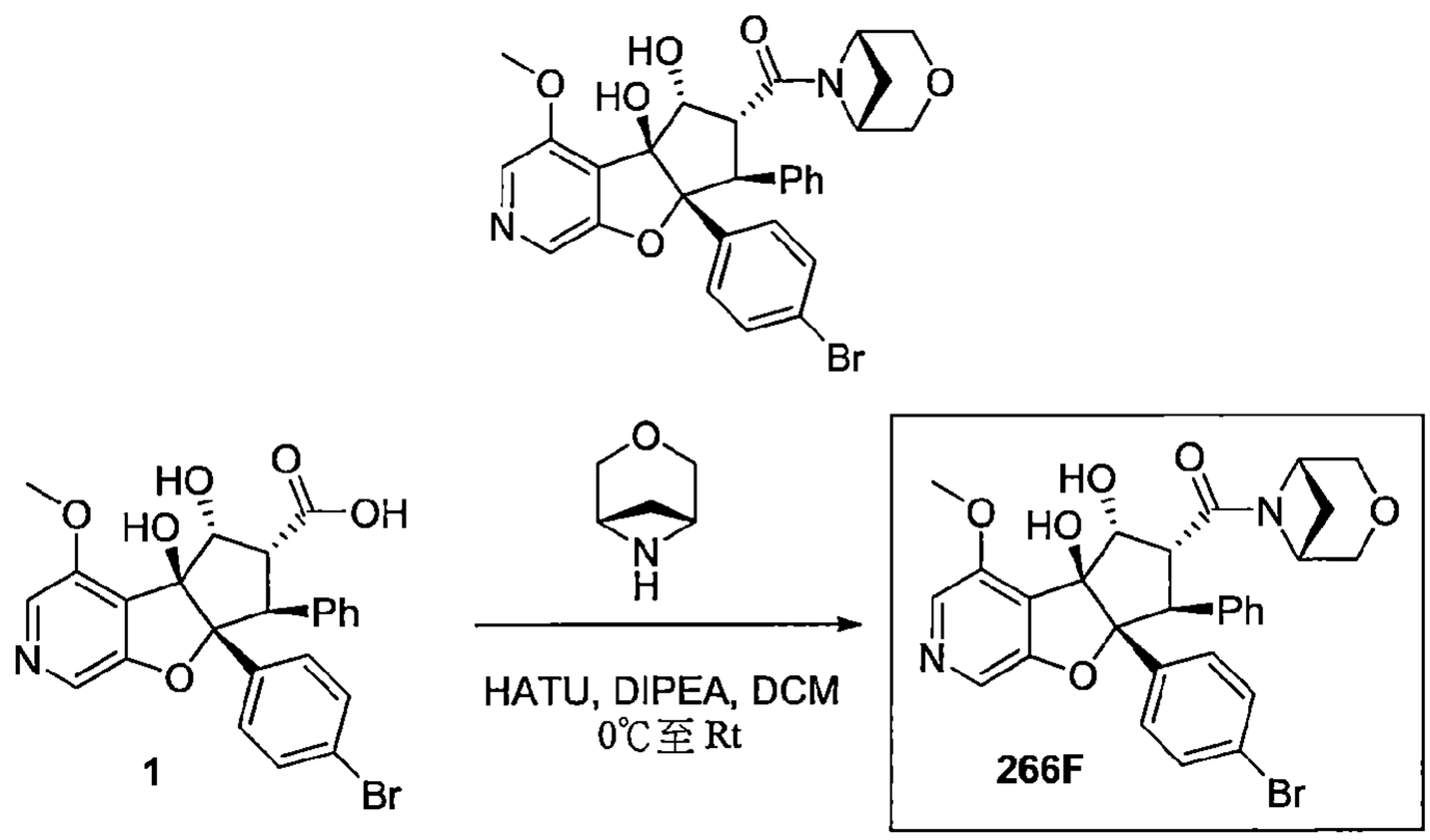
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基) 甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊 [4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 265F)

【0903】 *於外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 1.0 g, 0.17 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.98 g, 0.86 mmol)和鋅粉(0.013 g, 0.020 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.019 g, 0.035 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.047g, 0.052 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 130°C 加熱 2 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到 *外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7*aH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7*a*-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.30 g；MS(ESI) *m/z* 526.36$[M+1]^+$。以對掌 SFC[CHIRALPAK IA(4.6x250) mm, 5μ]以 CO_2/0.1%TEA 溶於 MeOH 分離鏡像異構物(80/20)。波峰 1(化合物編號 265F, 72 mg), $[\alpha]_D$ -26.5°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=6.077 min, ee ：99.84%；MS(ESI) *m/z* 526.26$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.96(m, 5H), 5.71(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.61(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.82(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.56(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.50(t, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.38(s, 1H), 3.15(bs, 1H), 2.94(s, 1H), 2.44-2.41(m, 2H), 2.23(d, *J*=11.2 Hz, 1H)、1.69-1.62(m, 4H)。波峰-2(104 mg), [α]D +39.2°(c 0.258, $CHCl_3$), R_t=7.813 min, ee：99.68%；MS(ESI) *m/z* 526.26$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11-6.96(m, 5H), 5.71(s, 1H), 5.38(bs, 1H), 4.61(s, 1H), 3.88(s, 3H),

3.84(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.56(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.50(t, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.37(s, 1H), 3.17(bs, 1H)，3.02(s, 1H), 2.44-2.41(m, 2H), 2.23(d, *J*=11.2 Hz, 1H)、1.69-1.62(m, 4H)。

實例 266

***外消旋*-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號266F)**



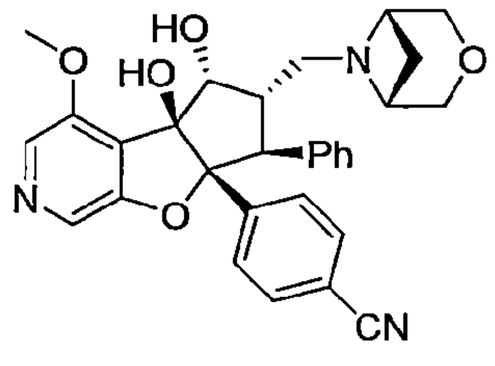
合成外消旋-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號266F)

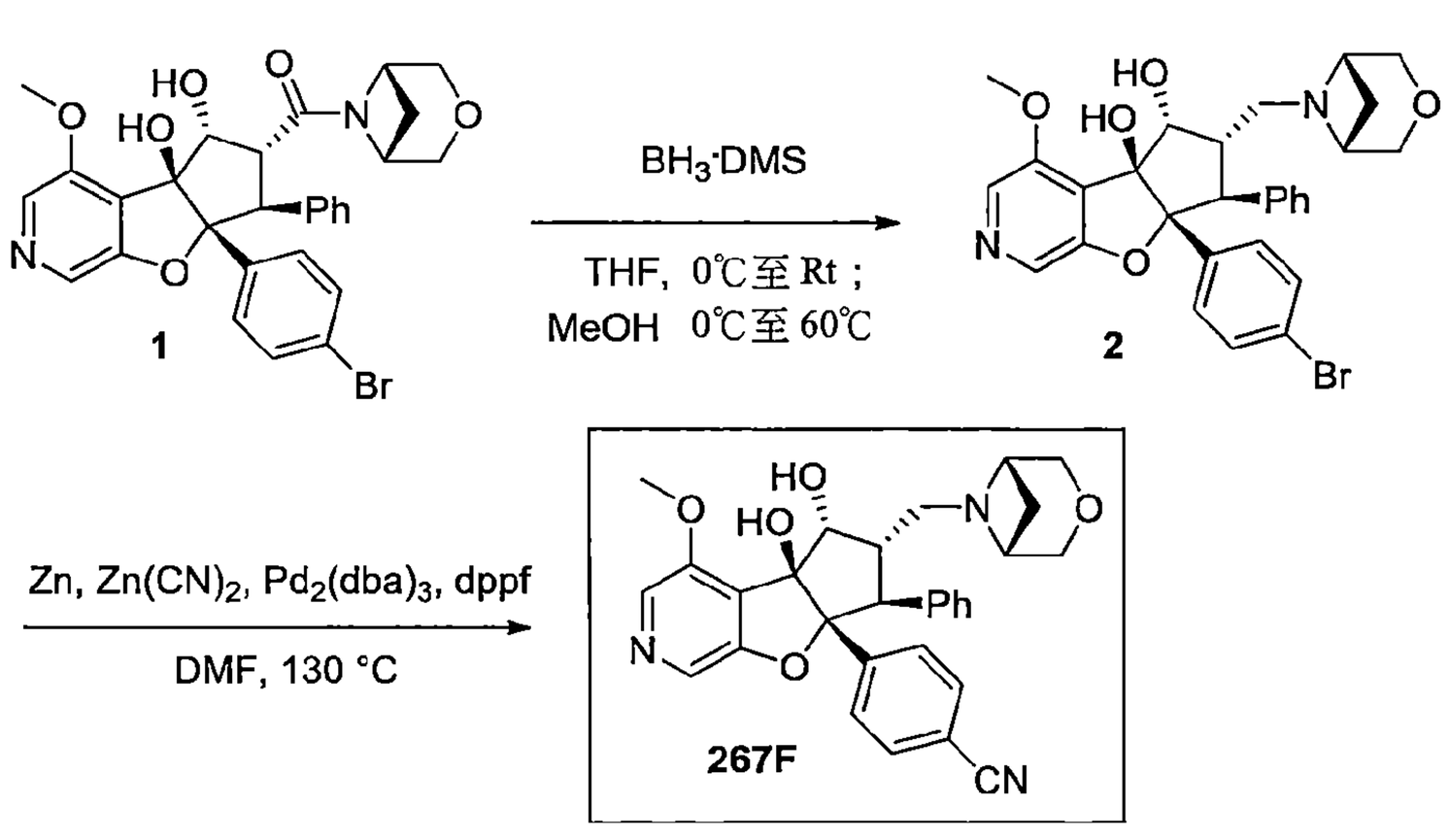
【0904】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.0 g, 2.0 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.14 g, 6.0 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.37 ml, 8.0 mmol)並將反應混合物攪拌 5 min。然後加入(1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚烷(0.39 g, 4.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應混合物濃縮並將得到的固體置於冰冷水中處理，過濾及乾燥，得到*外消旋*-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-

基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 266F)為灰白色固體。產率：0.92 g, 79%；MS(ESI) *m/z* 579.25$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.08(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.19(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10-6.93(m, 7H), 5.74-4.73(m, 3H), 4.65-4.16(m, 4H), 4.01-3.73(m, 7H), 2.57(bs, 1H)、1.93-1.82(m, 1H)。

實例 267

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 267F)**





*合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)*

【0905】 於*外消旋*-((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**1**, 0.35 g, 1.0

mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(0.57 ml, 6.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 60°C 加熱 16 h。將反應混合物直接載入二支 Phenomenex 之 2 g Strata X-C 離子交換管柱。以乙腈及然後甲醇清洗管柱。然後以 1:2:7 之氫氧化銨：二氯甲烷：甲醇混合物溶離產物。將含有所欲產物之溶離液濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.11 g, 32%；MS(ESI) *m/z* 565.25$[M+1]^{+}$.

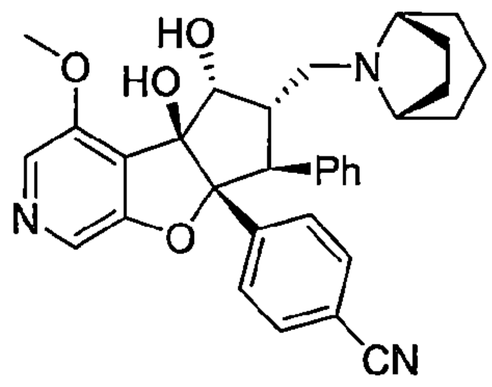
合成外消旋-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 267F)

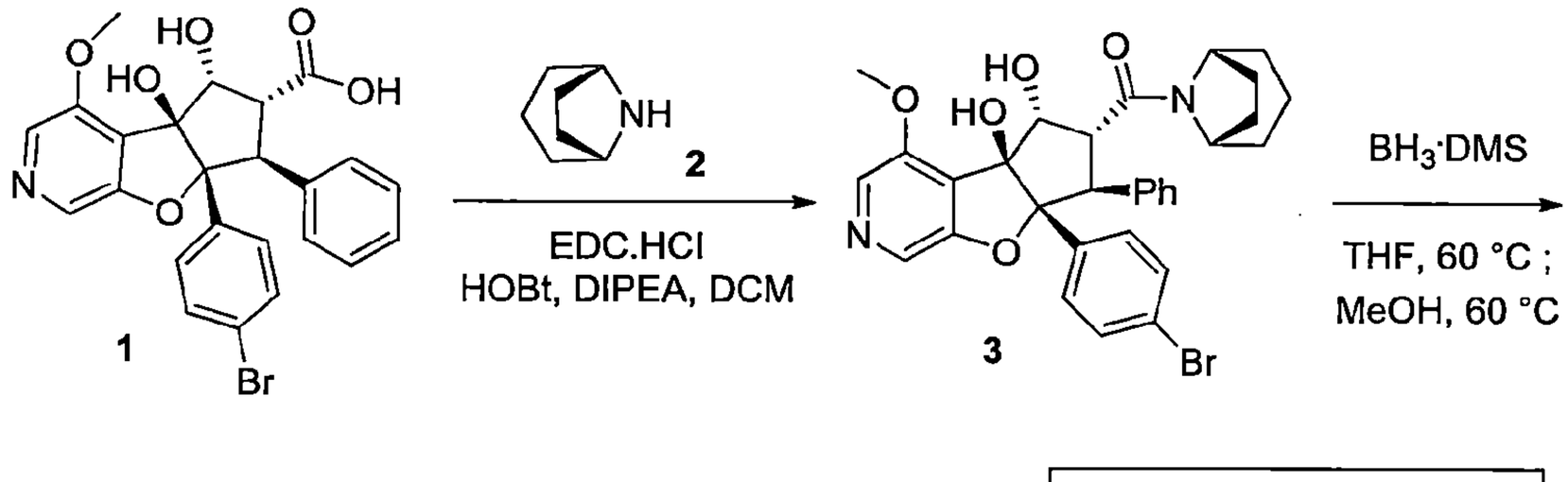
【0906】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.15 g, 2.6 mmol)之 *N*,*N*- 二甲基甲醯胺(3.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(186 mg, 1.59 mmol)和鋅(16 mg, 0.26 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(43 mg, 0.059 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(53 mg, 0.059 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 130°C 加熱 1.5 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 0-10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚-6-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 267F)為白色固體。產率：0.075 g, 55%；MS(ESI) *m/z* 512.30$[M+1]^{+}$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.05(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 7.10-7.07(m, 2H), 7.03-7.01(m, 3H), 6.18(bs, 1H), 5.71(s, 1H), 4.53(d, *J*=3.84 Hz, 1H), 3.98(d,

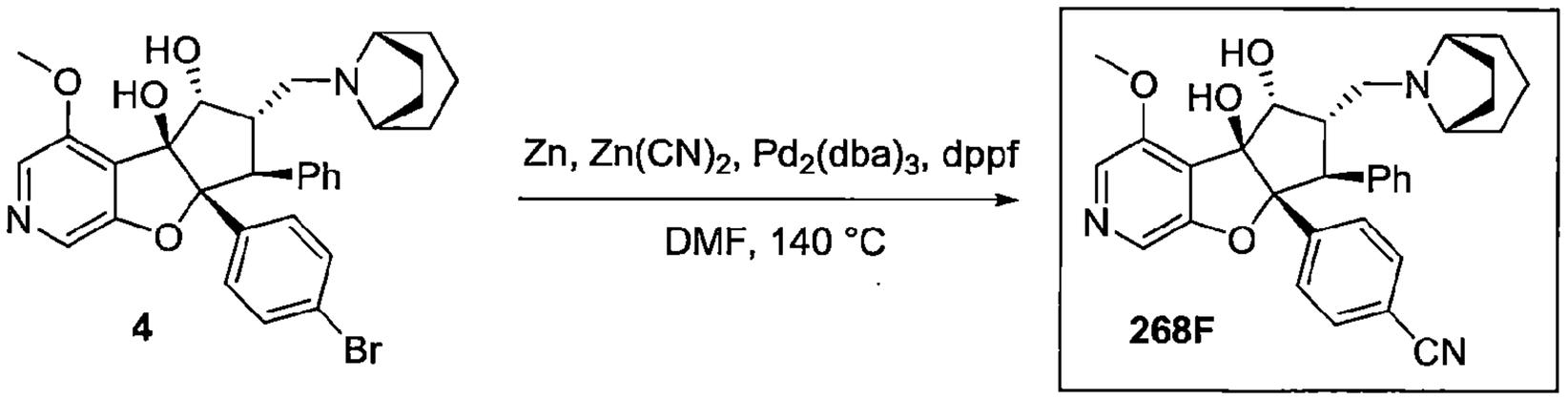
J=10.84 Hz, 1H), 3.87(bs, 4H), 3.60(d, *J*=10.16 Hz, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.09-3.06(m, 1H), 2.81(dd, *J*=7.9 Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.66(d, *J*=10.64 Hz, 1H), 2.50-2.43(m, 2H)、1.88(s, 1H) 1.62(d, *J*=7.88 Hz, 1H)。

實例 268

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 268F)







合成外消旋-((1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(**3**)

【0907】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.05 g, 0.10 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中於0°C加入1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.043 g, 0.32 mmol)、羥基苯并三唑(0.04 g, 0.3 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同

的溫度加入(1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(**2**, 0.016 g, 0.15 mmol)並將反應於室溫下攪拌 5 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋(20 mL)並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將粗產物以逆相 HPLC 純化，得到*外消旋*-((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**3**)為白色固體。產率：23.0 mg, 43%. MS(ESI) *m/z* 591.18$[M+1]^+$；UPLC 99.6%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6, 於高溫 VT(373K) δ：8.11(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.21(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.11(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94(m, 5H), 4.70(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.52(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05(m, 1H), 3.92(s, 3H), 2.01-1.78(m, 8H)、1.60-1.55(m, 4H)。

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(4)

【0908】 於*外消旋*-((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**3**, 0.50 g, 0.84 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(0.2 mL, 2.1 mmol)並將混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應物質以甲醇(5.0 mL)進行驟冷並再次於 60°C 加熱 10 h。將反應混合物濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 5-20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**4**)為灰白色固體。產率：0.45 g, 92%；MS(ESI) *m/z* 577.4$[M+1]^+$.

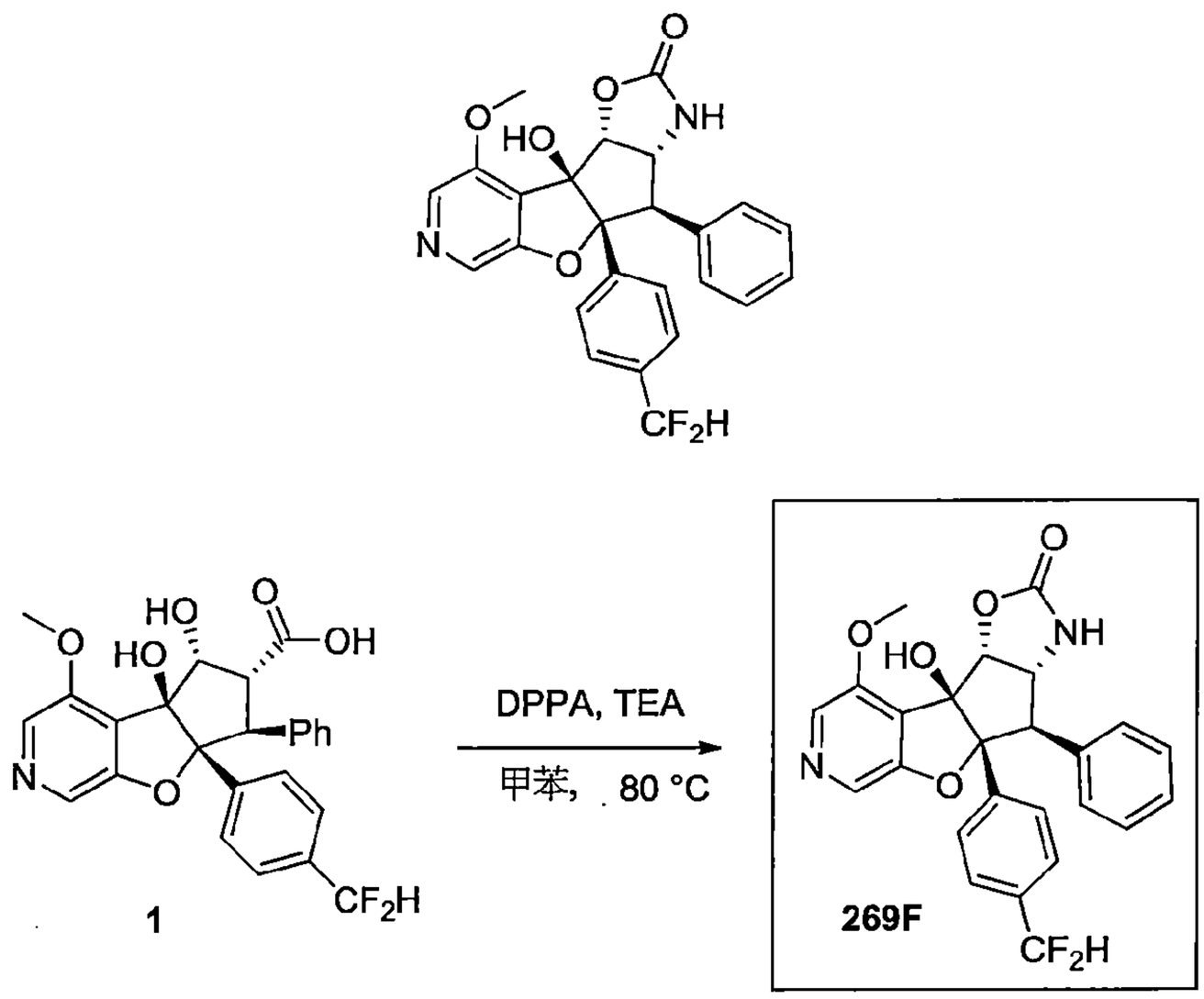
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 268F)

【0909】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(4, 0.450 g, 0.78 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.543 g, 4.6 mmol)和鋅(0.005 g, 0.078 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.130 g, 0.23 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.214 g, 0.023 mmol)加到反應中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(4 g, RediSep 管柱)使用 0-15%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。將粗產物以逆相製備式 HPLC 純化並將所欲的溶離凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：140 mg, 35%。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]；0.1%TEA 溶於正己烷/IPA= 60/40(V/V)；波峰 1(9 mg), $[\alpha]_D$ +33.1°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=9.36, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 523.93$[M+1]^+$；UPLC：98.8%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.47(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.68(s, 1H), 4.6(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.95(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.13-3.11(m, 1H), 2.97(bs, 1H)、1.90(s, 2H)、1.76(m, 1H)、1.74-1.31(m, 10H)；波峰 2(化合物編號 268F, 8 mg), $[\alpha]_D$ -58.9°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=14.22, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 524.31$[M+1]^+$；UPLC：97.3%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98(m, 5H), 6.05(s,1H), 5.69(s, 1H), 4.6(s, 1H), 3.95(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.12(bs, 1H), 2.95(bs, 1H), 2.60(bs, 2H)，1.76(m, 1H)、1.59-1.14(m, 10H)。

實例 269

***外消旋*-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(二氟甲基)苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2H-𠰌唑并[4'',5'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并**

[2,3-c]吡啶-2-酮(化合物編號 269F)



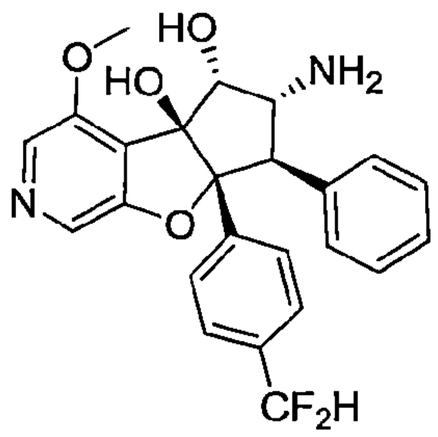
合成外消旋-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(二氟甲基)苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2H-呿唑并[4",5" ：4',5'] 環戊[1',2':4,5] 呋喃并[2,3-c]吡啶-2-酮(化合物編號 269F)

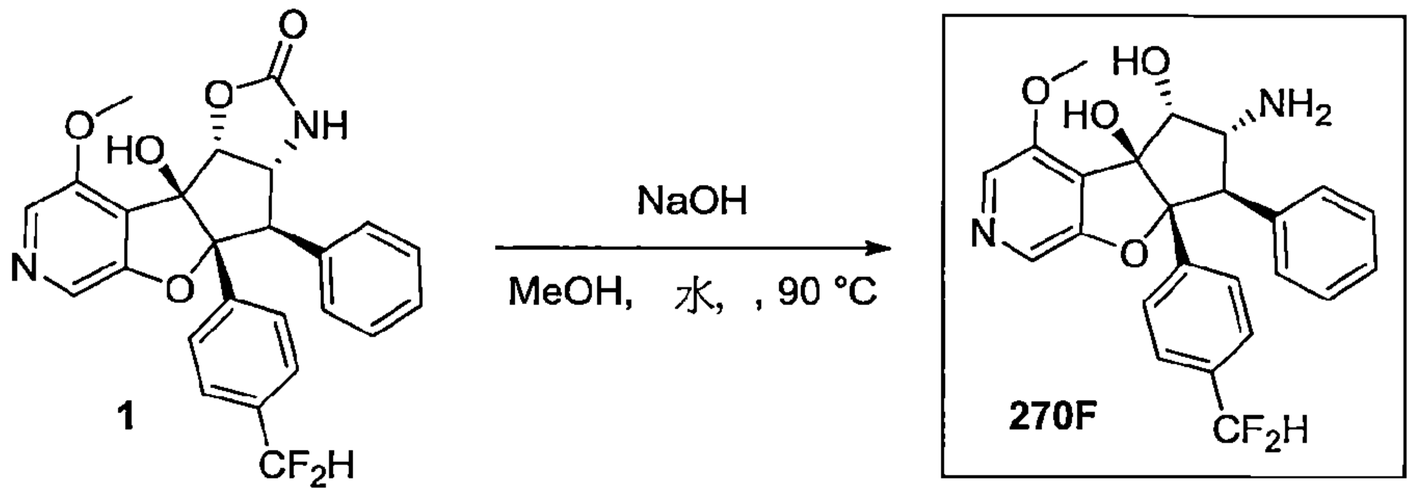
【0910】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(1, 0.5 g, 1.0 mmol)之甲苯(10 mL)溶液中加入三乙胺(0.2 mL, 1.5 mmol)和二苯基磷醯基疊氮化物(0.29 ml, 1.3 mmol)。將反應混合物於 80°C 攪拌 16 h。完成後，將反應物質以水(10 mL)稀釋並將沉澱的固體過濾及以戊烷清洗然後乾燥，得到*外消旋*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4*a*-(4-(二氟甲基)苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-呿唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(化合物編號 269F)為灰白色固體。產率：0.36 g, 73%；MS(ESI) *m/z* 467.24$[M+1]^+$，UPLC：95.03%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.31(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.36(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.10-6.79(m, 6H), 6.03(s, 1H), 5.43(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.97(t, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.46(d, *J*=10.8 Hz, 1H)。

實例 270

110年1月8日修正

外消旋-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-胺基-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號270F)





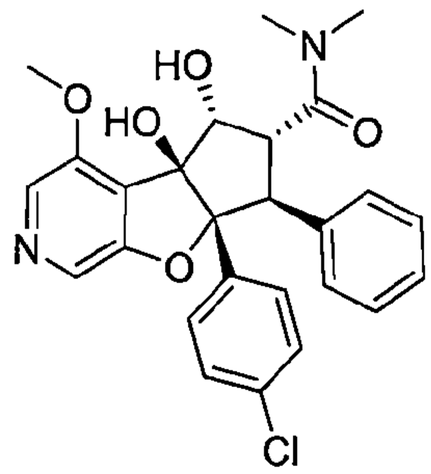
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-胺基-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號270F)

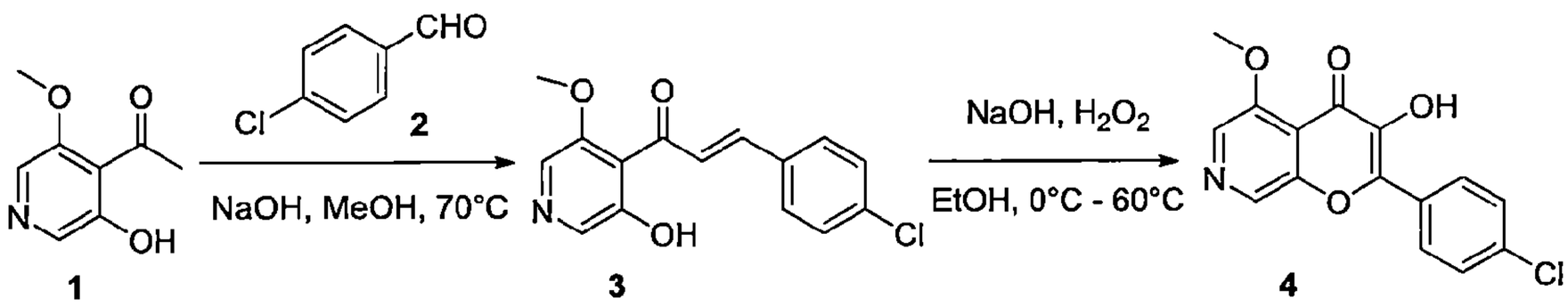
【0911】 於*外消旋*-(3*aR*,4*R*,4*aR*,9*bS*,9*cR*)-4*a*-(4-(二氟甲基)苯基)-9*b*-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3*a*,4,4*a*,9*b*,9*c*-六氫-2H-喀唑并[4",5":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(**1**, 0.35 g, 0.74 mmol)之甲醇：水(1：1)溶液中加入氫氧化鈉(0.089 g, 2.2 mmol)。將反應混合物於90°C攪拌16 h。完成後，濃縮甲醇並將得到的固體濾出及以乙醚清洗，於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-胺基-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(化合物編號 270F)為白色固體。產率：0.19 g, 58%；MS(ESI) *m/z* 441.19 $[M+1]^+$, UPLC：97.71%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.35-6.68(m, 10H), 5.54(bs, 1H), 5.16(bs, 1H), 4.21(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.70(d, *J*=9.8 Hz, 1H)、1.53(brs, 2H)。

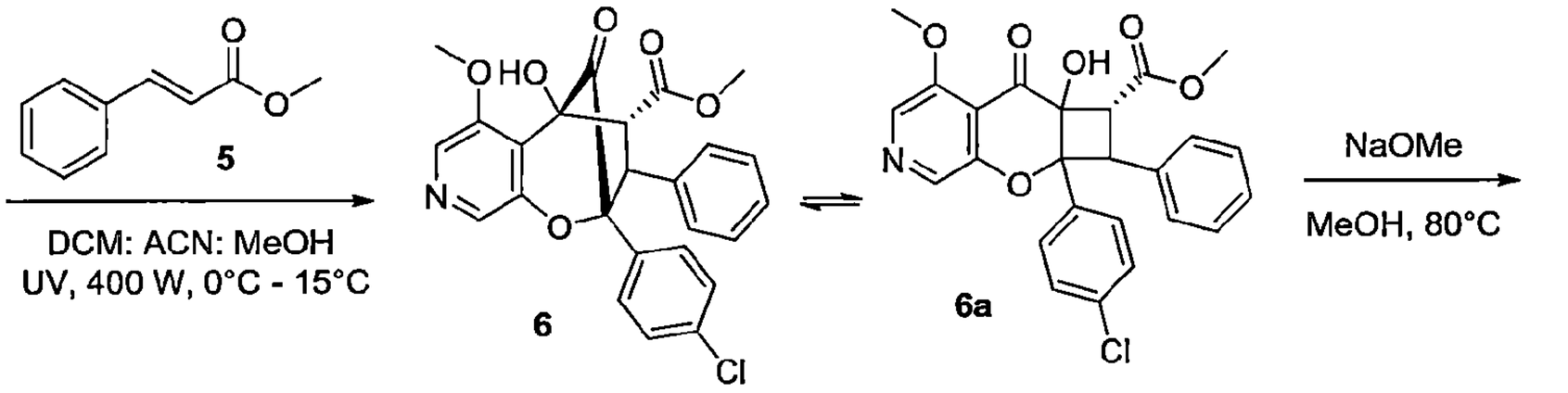
實例 271

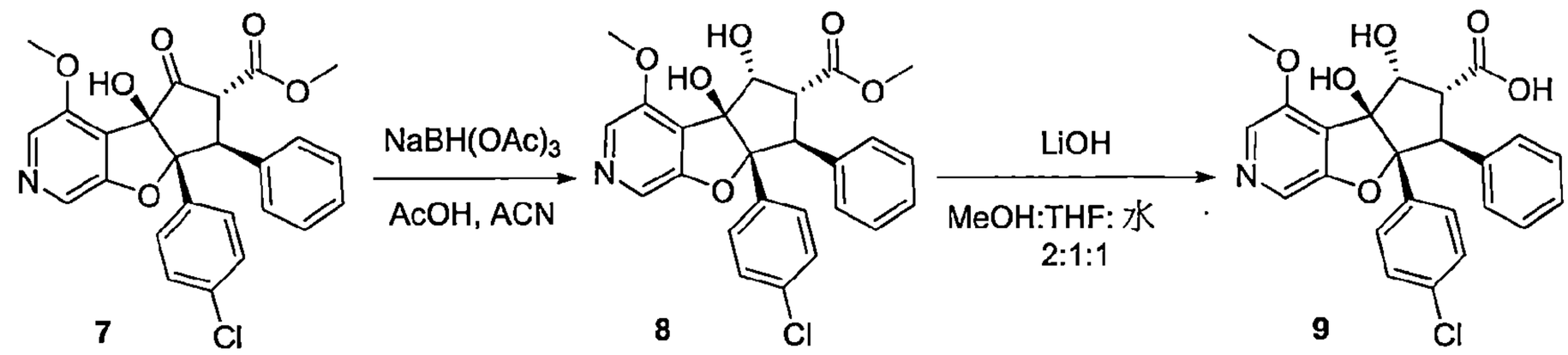
110年1月8日修正

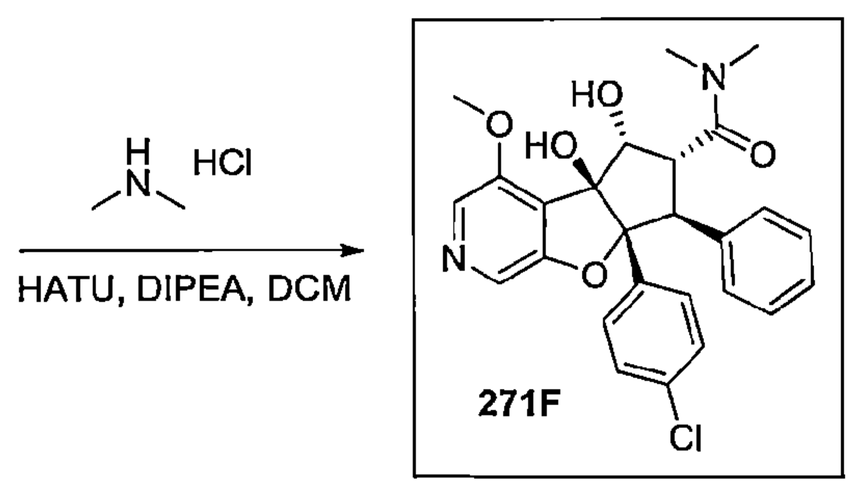
外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 271F)











合成(E)-3-(4-氯苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(3)

【0912】 於1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**1**, 5.0 g, 29.9 mmol)和4-氯苯甲醛(**2**, 4.2 g, 29.9 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中加入氫氧化鈉(3.60 g, 89.8 mmol)並將混合物加熱回流30 min。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於高真空下乾燥，得到(*E*)-3-(4-氯苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：8.0 g, 92.0%；MS(ESI) *m/z* 290.39[M+1]$^+$.

*合成2-(4-氯苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**)*

【0913】 於(*E*)-3-(4-氯苯基)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 20.0 g, 69.2 mmol)之乙醇(500 mL)溶液中於0°C 逐滴加入氫氧化鈉(3.30 g, 83.0 mmol)和30%過氧化氫水溶液(55.0 mL, 48.4 mmol)。將反應物質於60°C 攪拌30 min。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入6 M 氯化氫中和至 pH~7。將得到的固體過濾，以冷乙醇、戊烷清洗並於高真空下乾燥，得到 2-(4-氯苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：4.8 g, 23%；MS(ESI) *m/z* 304.09[M+1]$^+$.

*合成外消旋-甲基(6R)-7a-(4-氯苯基)-5a-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-5a,6,7,7a-四氫-5H-環丁[5,6]吡喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**6**)*

【0914】 將 2-(4-氯苯基)-3-羥基-5-甲氧基-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**, 4.80 g, 15.80 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 25.60 g, 158.0 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入UV 反應器燒瓶中。將反應混合物於0°C- 15°C 以400 瓦 UV 光照射16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以乙酸乙酯溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(6*R*)-7a-(4-氯苯基)-5a-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-5a,6,7,7a-四氫-5*H*-環丁[5,6]吡喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**6**)為黃棕色固體。產率：6.10 g，粗產物；MS(ESI) *m/z* 466.82[M+1]$^+$.

*合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)*

【0915】 將粗化合物*外消旋*-甲基(6*R*)-7a-(4-氯苯基)-5a-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-5a,6,7,7a-四氫-5*H*-環丁[5,6]吡喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**6**, 6.10 g, 12.90 mmol)懸浮於甲醇(60.0 mL)並以25%甲醇鈉之甲醇溶液(30.0

mL)處理。將反應於 80°C 加熱 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以氯化銨溶液稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**) 產率：5.56 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)

【0916】 於*外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**, 5.50 g, 11.80 mmol)之乙腈(55 mL)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(15.0 g, 70.09 mmol)和乙酸(7.0 ml, 118.0 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 1-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-氯苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**)為灰白色固體。產率：3.90 g, 71.0%；MS(ESI) *m/z* 468.40$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)

【0917】 於*外消旋*-甲基(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**, 2.30 g, 4.92 mmol)之甲醇：四氫呋喃：水(2：1：1, 40 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.18 g, 49.20 mmol)並將反應於室溫攪拌 2 h。完成後，將反應物質冷卻至 0°C 並以 1 M 鹽酸酸化至 pH~ 2-3。將沉澱濾出及以正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**9**)為白色固體。產率：1.90 g, 85%；MS(ESI) *m/z* 454.19$[M+1]^+$.

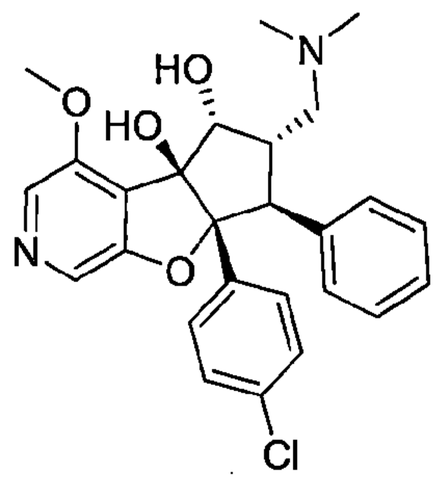
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N,N-

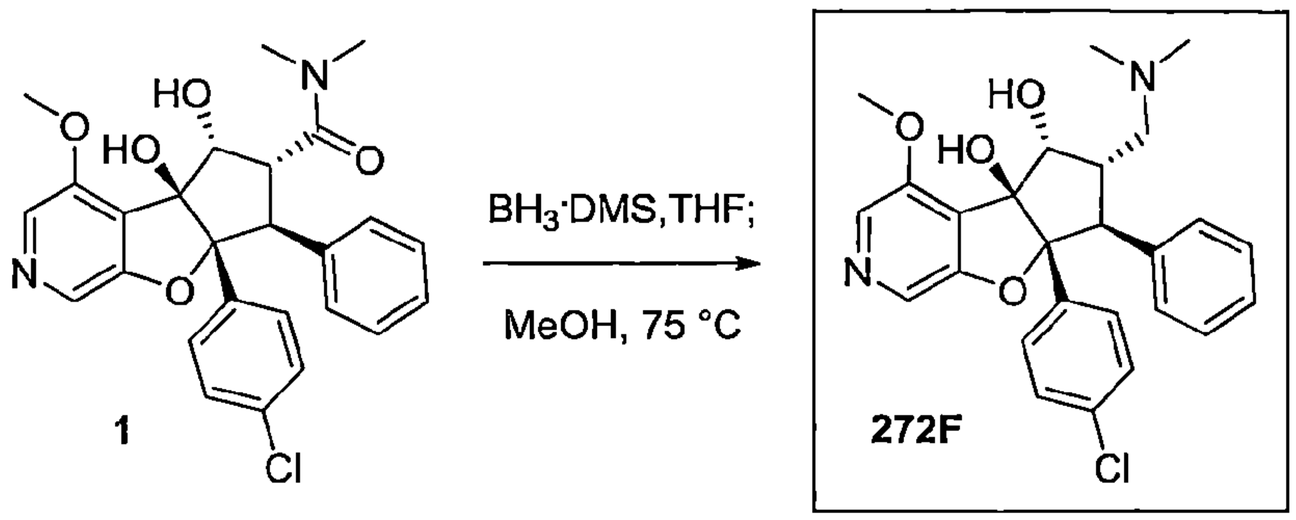
二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號271F)

【0918】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**9**, 0.90 g, 1.98 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.12 g, 2.97 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(2.20 mL, 11.88 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同溫度加入*N,N*-二甲基胺鹽酸鹽(0.80 g, 9.90 mmol)並將反應於室溫攪拌16 h。完成後，將反應物質以水稀釋，以二氯甲烷萃取，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物。以正戊烷清洗粗產物並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N,N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 271F)為白色固體。產率：0.91 g, 81%；MS(ESI) *m/z* 481.20$[M+1]^+$.

實例 272

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號272F)





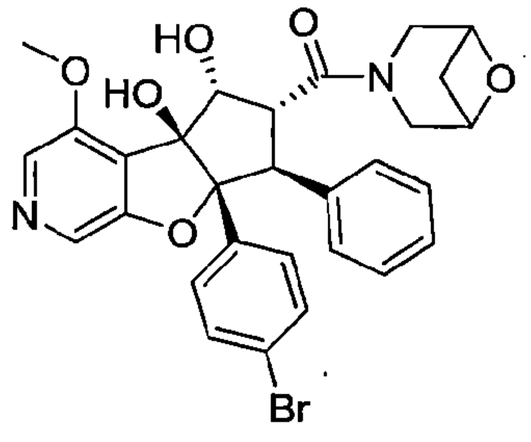
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯

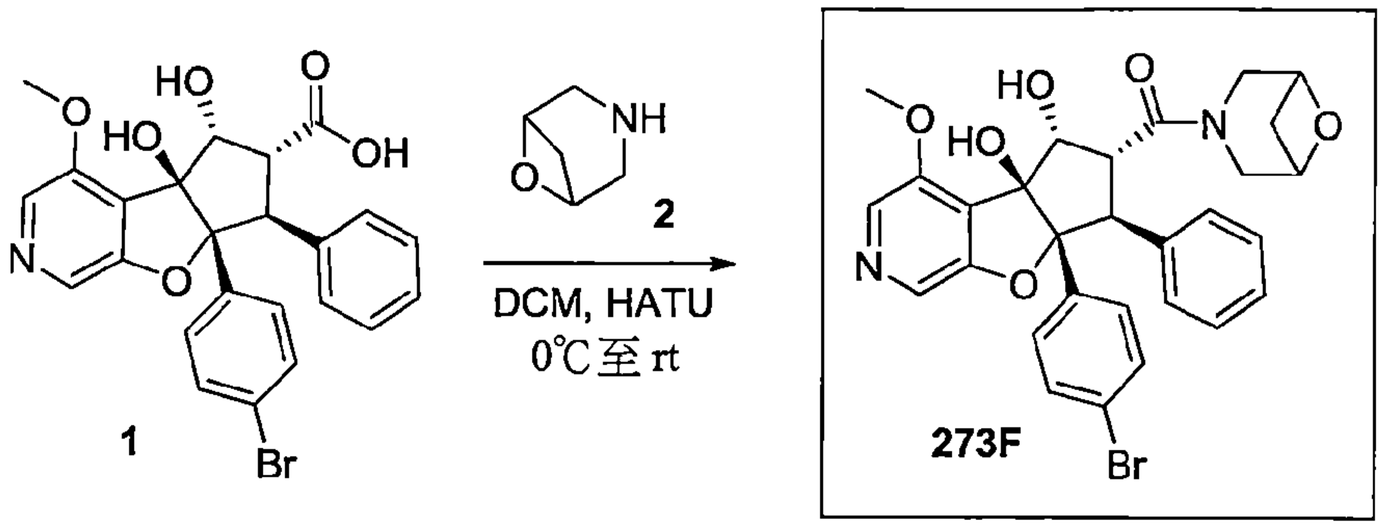
基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號272F)

【0919】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 0.40 g, 0.83 mmol)之四氫呋喃(8 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(1.60 mL, 16.6 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 48 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上以 1-5% 甲醇之二氯甲烷溶液溶離化合物純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇為白色固體。產率：0.30 g 85%；MS(ESI) *m/z* 467.42$[M+1]^+$。以對掌 SFC[Chiralpak IA(4.6 × 150) mm, 5μ]，CO_2/EtOH 60/40 V/V 分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 272F, 120 mg), $[\alpha]_D$ -30.0°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=2.977 min, ee：99.9%MS(ESI) *m/z* 467.28$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.01(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.20(d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 4H), 7.01-6.97(m, 3H), 5.63(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(d, *J*=14.12 Hz 1H), 3.10(bs, 1H), 2.57(s, 1H), 2.19(s, 6H)、1.96(d, *J*=9.88 Hz, 1H)；波峰-2(110 mg), $[\alpha]_D$ +28.4°(c 0.30, $CHCl_3$), R_t=3.483 min, ee：99.78%, MS(ESI) *m/z* 467.27$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.01(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.19(d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 4H), 7.01-6.97(m, 3H), 5.63(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(d, *J*=14.12 Hz 1H), 3.10(bs, 1H), 2.57(s, 1H), 2.19(s, 6H)、1.96(d, *J*=9.88 Hz, 1H)。

實例 273

***外消旋*-(6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 273F)**





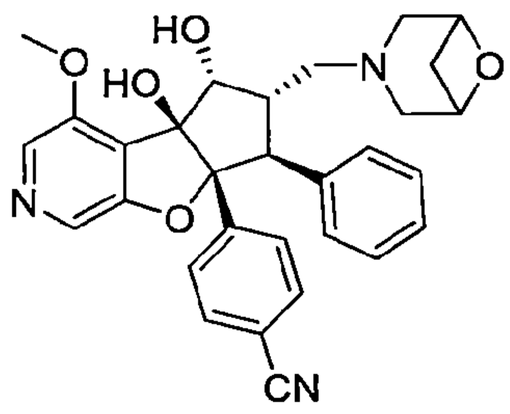
合成外消旋-(6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號273F)

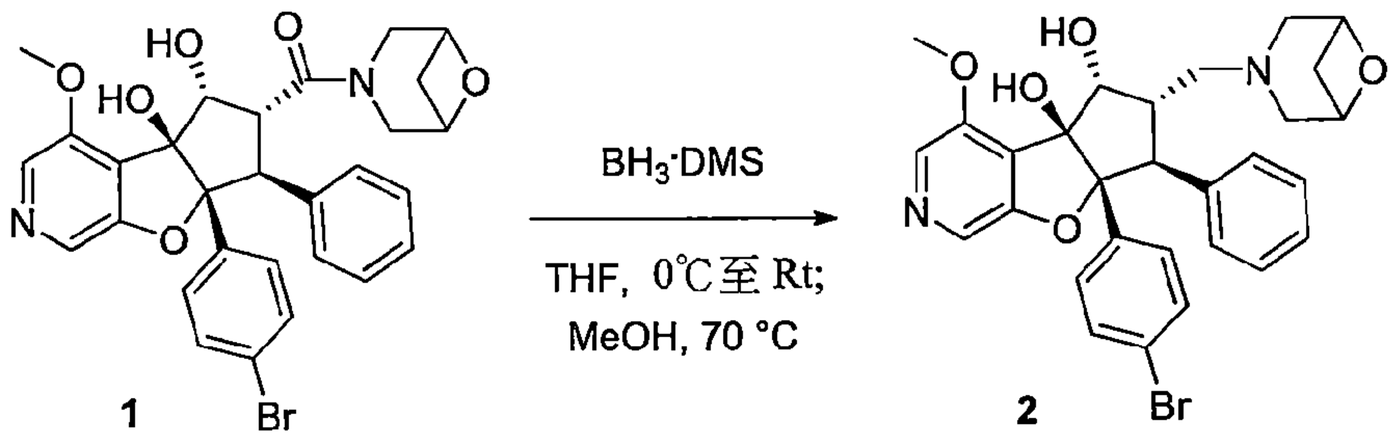
【0920】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.50 g, 3.02 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於0°C加入1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.52 mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺(3.2 ml, 18.4 mmol)並將混合物攪拌5 min。然後於相同溫度加入6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚烷(**2**, 0.613 g, 4.52 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(化合物編號 273F)為白色固體。產率：1.5 g, 88%；MS(ESI) *m/z* 579.21$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.11(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.11-7.00(m, 4H), 6.99-6.93(m, 3H), 5.70(d, *J*=15.8 Hz, 1H), 5.23-5.20(m, 1H), 4.85-4.79(m, 1H),

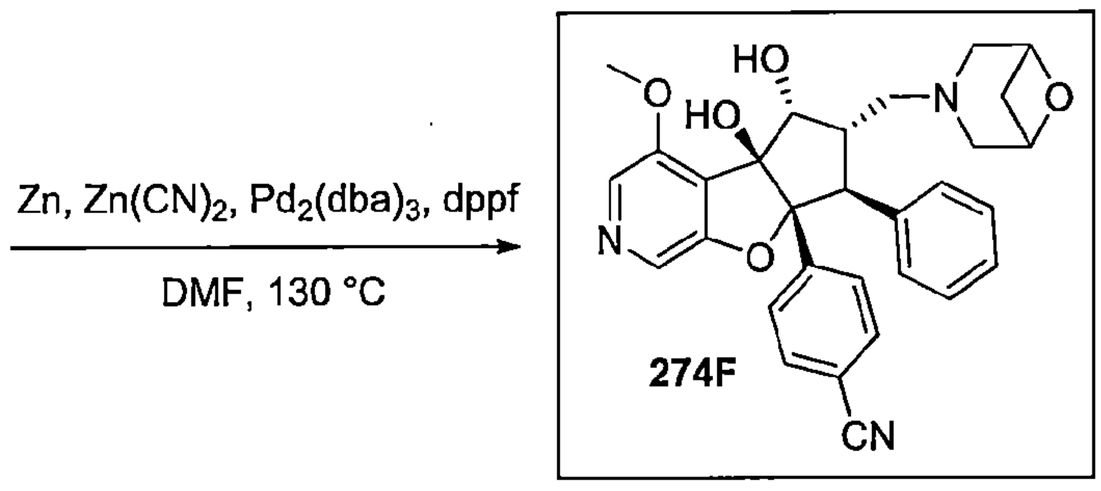
4.74-4.69(m, 1H), 4.59-4.50(m, 2H), 4.45(t, *J*=26.8 Hz, 1H), 4.15-4.04(m, 1H), 4.01-3.92(m, 1H), 3.87(d, *J*=5.32 Hz, 3H), 3.57(d, *J*=13.92 Hz, 1H), 3.40-3.37(m, 1H), 3.10(t, *J*=7.24 Hz, 1H)、1.88(m,1H)。

實例 274

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 274 F)







*合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)*

【0921】 於*外消旋*-(6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H 環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲酮(**1**, 1.30 g, 2.22 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基

硫醚錯合物(5.0 ml, 44.9 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以於 0°C 進行驟冷甲醇並加熱回流 5 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.3 g,(粗)；MS(ESI) *m/z* 567.39$[M+1]^+$.

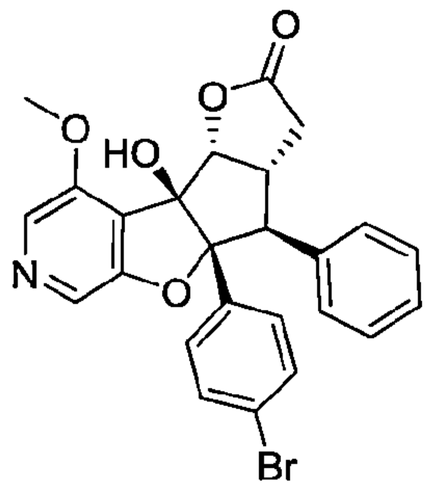
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 274F)

【0922】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.3 g, 0.53 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.3 g, 2.65 mmol)和鋅粉(0.004 g, 0.063 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.006 g, 0.0106 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.015g, 0.016 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 130°C 加熱 4 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚-3-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.04 g, 15%；MS(ESI) *m/z* 511.86$[M+1]^+$。以對掌 HPLC[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μm]以己烷/EtOH=50/50(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(化合物編號 274F, 3 mg), R_t=8.073 min, ee：99.86%；MS(ESI) *m/z* 511.86$[M+1]^+$.^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98(m, 5H), 5.75(s, 1H), 5.13(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.53(bs, 1H), 4.49(bs, 1H), 4.39(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.82(s, 1H), 3.33(s, 2H), 3.09(d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77(m, 2H),

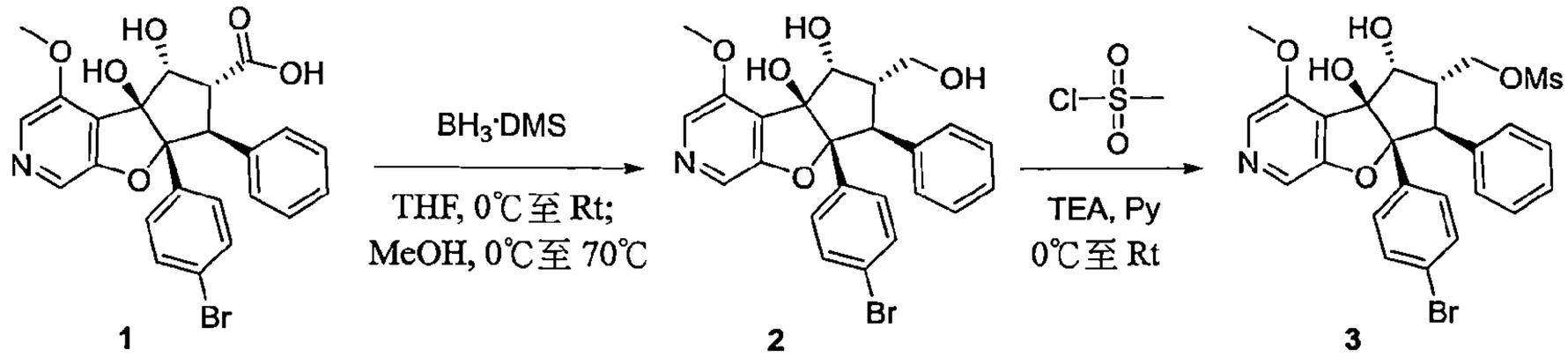
2.64-2.54(m, 2H), 2.40-2.24(m, 2H)。波峰-2(3 mg), R_t=11.833 min, ee：99.94%；MS(ESI) *m/z* 512.27$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98(m, 5H), 5.75(s, 1H), 5.13(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.53(bs, 1H), 4.49(bs, 1H), 4.39(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.82(s, 1H), 3.33(s, 2H), 3.09(d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77(m, 2H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.40-2.24(m, 2H)。

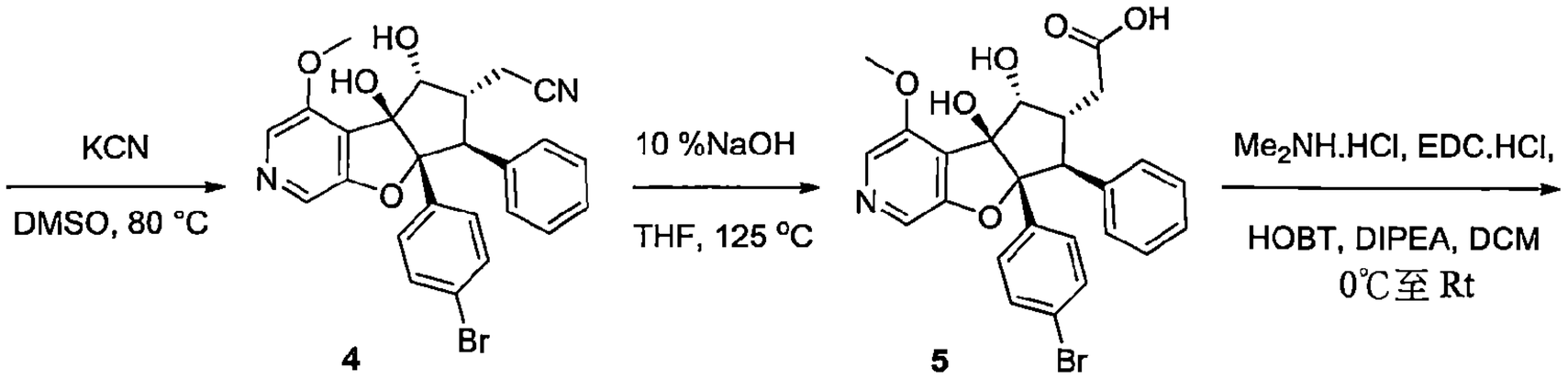
實例 275

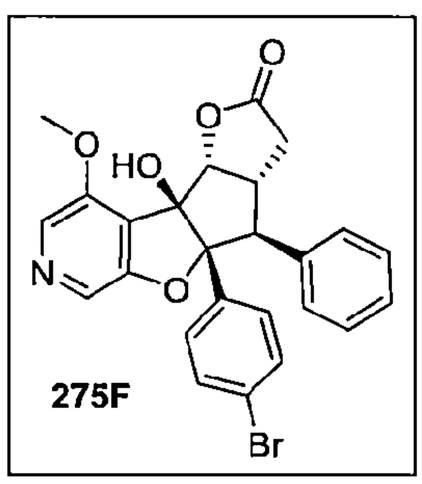
***外消旋*-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2H-呋喃并[3'',2'':4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-2-酮(化合物編號 275F)**



110年1月8日修正







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)

【0923】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 5.0 g, 10.03 mol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(9.52 mL, 100.33 mmol)。將反應於 60°C 加熱 6 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑得到粗產物。將得到的粗產物以乙醚濕磨，過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：4.5 g, 93%；MS(ESI) *m/z* 484.3$[M+1]^+$.

合成外消旋-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)甲基 甲磺酸酯(**3**)

【0924】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 4.5 g, 9.29 mmol)之吡啶(90 mL)溶液中於0°C加入甲磺醯氯(1.60 g, 19.93 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌16 h。完成後，於減壓下移除溶劑。將粗產物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯(**3**)為白色固體。產率：4.20 g, 80.0%；MS(ESI) *m/z* 562.3 $[M+1]^+$.

合成外消旋-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙腈(**4**)

【0925】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)甲基 甲磺酸酯(**3**, 4.20 g, 7.47 mmol)之二甲基亞碸(84 mL)溶液中加入氰化鉀(4.86 g, 74.6 mmol)。將生成的混合物於80°C加熱16 h。完成後，將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層以冰冷水和鹽水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)乙腈(**4**)為黃棕色固體。產率：2.1 g, 58%. MS(ESI) *m/z* 493.33$[M+1]^+$.

合成外消旋-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙酸(**5**)

【0926】 於一密封的試管中於*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)乙腈(**4**, 0.8 g, 1.6 mol)之四氫呋喃(4 mL)溶液中加入10%氫氧化鈉水溶液(16 mL)。將反應於125°C加熱36 h。完成後，將反應混合物

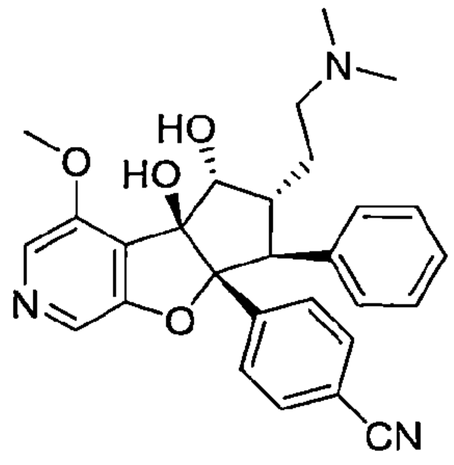
使用 1N 鹽酸酸化，有固體沉澱出並過濾。將得到的粗產物以乙醚濕磨並於真空下乾燥，得到*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)乙酸(**5**)為白色固體。產率：0.75 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 512.3$[M+1]^+$.

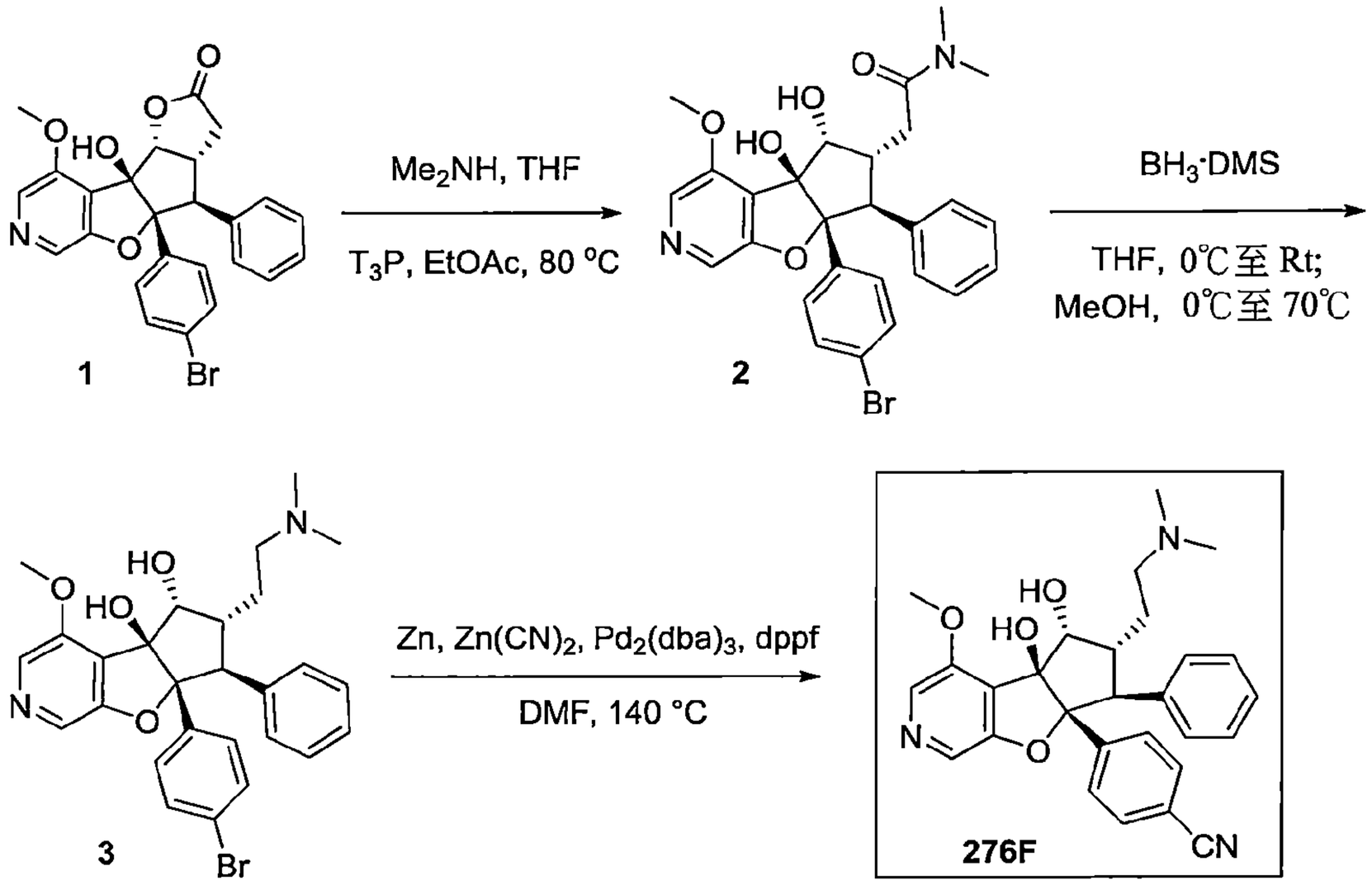
合成外消旋-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2H-呋喃并[3",2":4',5'] 環戊[1',2':4,5] 呋喃并[2,3-c] 吡啶-2-酮(化合物編號 275F)

【0927】 於*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)乙酸(**5**, 0.45 g, 0.88 mmol)之二氯甲烷(9 mL)溶液中於 0°C 加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.50 g, 2.63 mmol)、羥基苯并三唑(0.40 g, 2.63 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(1.09 mL, 6.15 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入二甲基胺鹽酸鹽(0.358 g, 4.39 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出並以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用 3%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-呋喃并[3",2":4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(化合物編號 275F)為灰白色固體。產率：0.40 g, 66.0%；MS(ESI) *m/z* 494.31$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.17(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.35(d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.12-7.10(m, 5H), 6.96(d, *J*=5.04, 2H), 6.02(s, 1H), 5.36(d, *J*=6.48 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.80-3.74(m, 1H), 3.37(s, 1H), 2.90(dd, *J*=17.88 Hz, 7.94 Hz, 1H)、1.99(d, *J*=17.8, 1H)。

實例 276

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 276F)**





合成外消旋-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-N,N-二甲基乙醯胺(2)

【0928】 於*外消旋*-(3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-溴苯基)-9b-羥基-9-甲氧基-4-苯基-3,3a,4,4a,9b,9c-六氫-2*H*-呋喃并[3",2"：4',5']環戊[1',2':4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-2-酮(**1**, 0.25 g, 0.506 mol)溶於 2M 甲基胺溶液(20 mL)之四氫呋喃溶液中，加入 50%丙基膦酐之乙酸乙酯(3.2 mL, 5.05 mmol)溶液。將反應於 80°C 加熱 16 h。完成後，將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。以鹽水清洗有機層。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基

-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(**2**)為白色固體。產率：0.13 g, 48%. MS(ESI) *m/z* 539.43$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(3)

【0929】 於*外消旋*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(**2**, 0.13 g, 0.24 mmol)之四氫呋喃(5.2 ml)溶液中於0°C於5 min期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(0.23 ml, 2.4 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌16 h。完成後，將反應混合物以甲醇(40 ml)於0°C進行驟冷並加熱回流24 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將得到的粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)。產率：0.09 g, 69%；MS(ESI) *m/z* 525.4$[M+1]^+$.

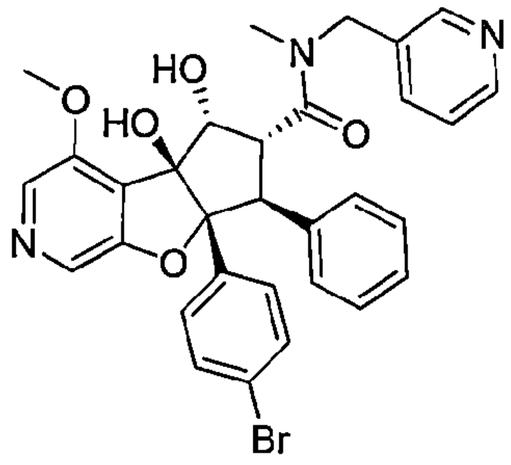
合成外消旋-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號276F)

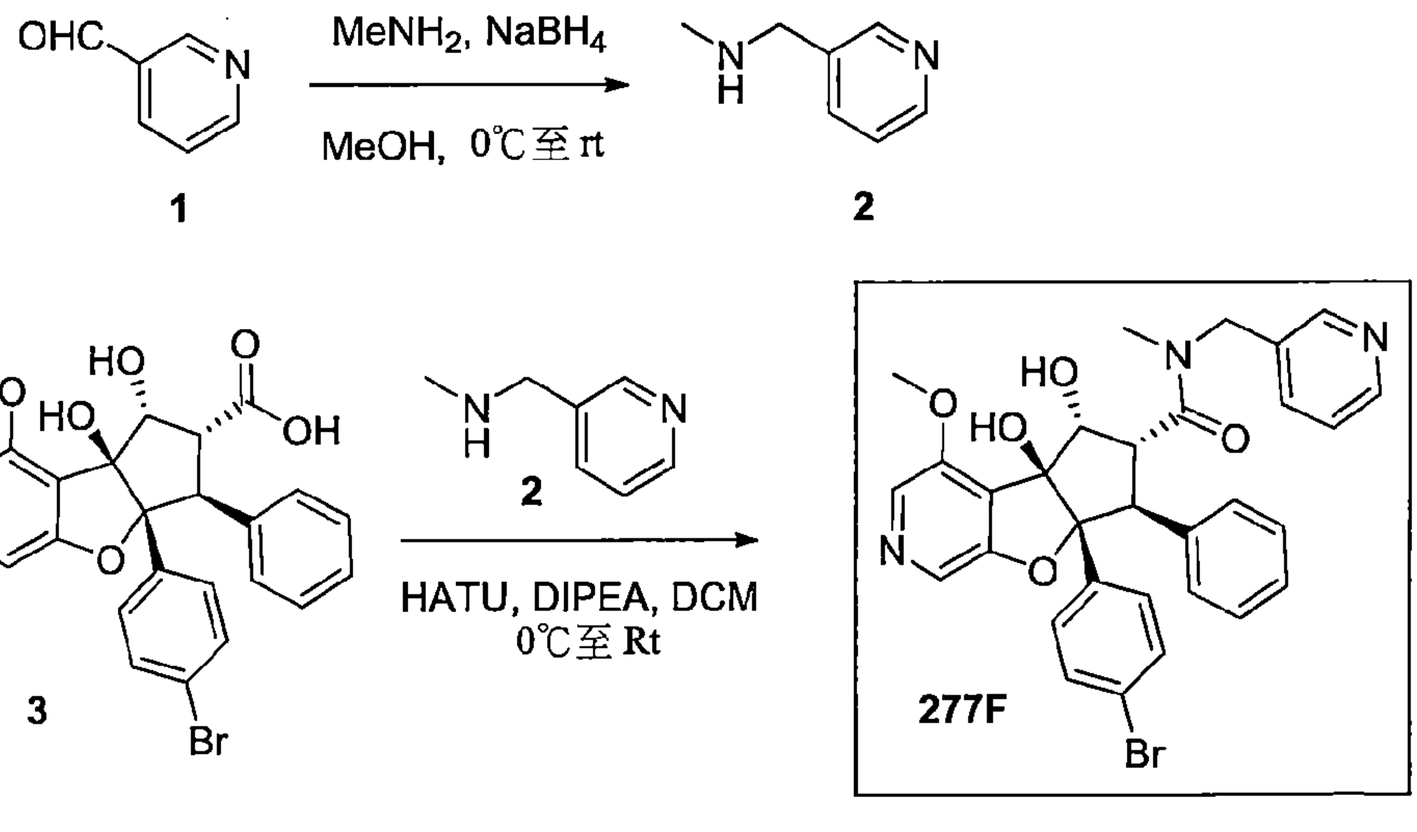
【0930】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 0.09 g, 0.171 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.12 g, 1.03 mmol)和鋅粉(0.00013 g, 0.002 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣15分鐘。將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.0018 g, 0.00342 mmol)和肆(三苯基膦)鈀(0.0046 g, 0.00513 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣5 min並將混合物於140°C加熱 8 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200網孔大小)管柱層析使用6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯

基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈*(*化合物編號276F)為白色固體。產率：0.015 g, 18%；MS(ESI) *m/z* 472.28$[M+1]^+$；^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.01-6.96(m, 3H), 5.68(s, 1H), 4.42(d, *J*=4.04 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.03(bs, 1H), 2.41-2.37(m, 1H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.12(s, 6H)、1.48(bs, 1H)、1.41(bs, 1H)。

實例 277

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 277F)**





*合成 N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺(***2***)*

【0931】 於菸鹼醛(**1**, 1.50 g, 14 mmol)之甲醇(30 ml)溶液中加入 2.0 M 甲胺(21 ml, 42 mmol)之四氫呋喃溶液並將反應於室溫攪拌 16 h。於 0°C 分次加入硼氫化鈉(0.53 g, 14 mmol)並將反應於室溫攪拌 6 h。完成後，將反應物質濃縮，得到粗產物。將粗產物以戊烷濕磨，於 0°C 將上層倒出並將

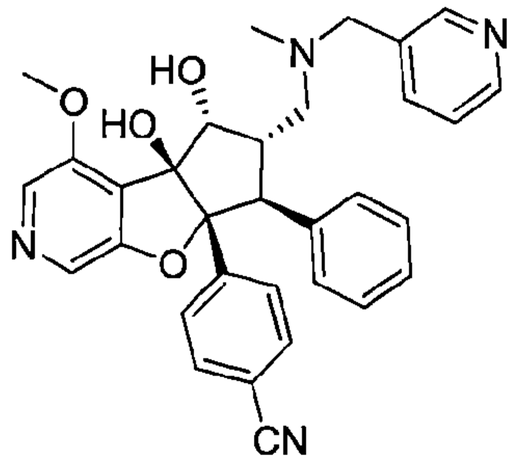
殘餘物於真空下乾燥，得到 *N*-甲基-1-(吡啶-3-基) 甲胺(**2**)為棕色油狀物。產率：1.4 g(粗) MS(ESI) *m/z* 123.05$[M+1]^+$.

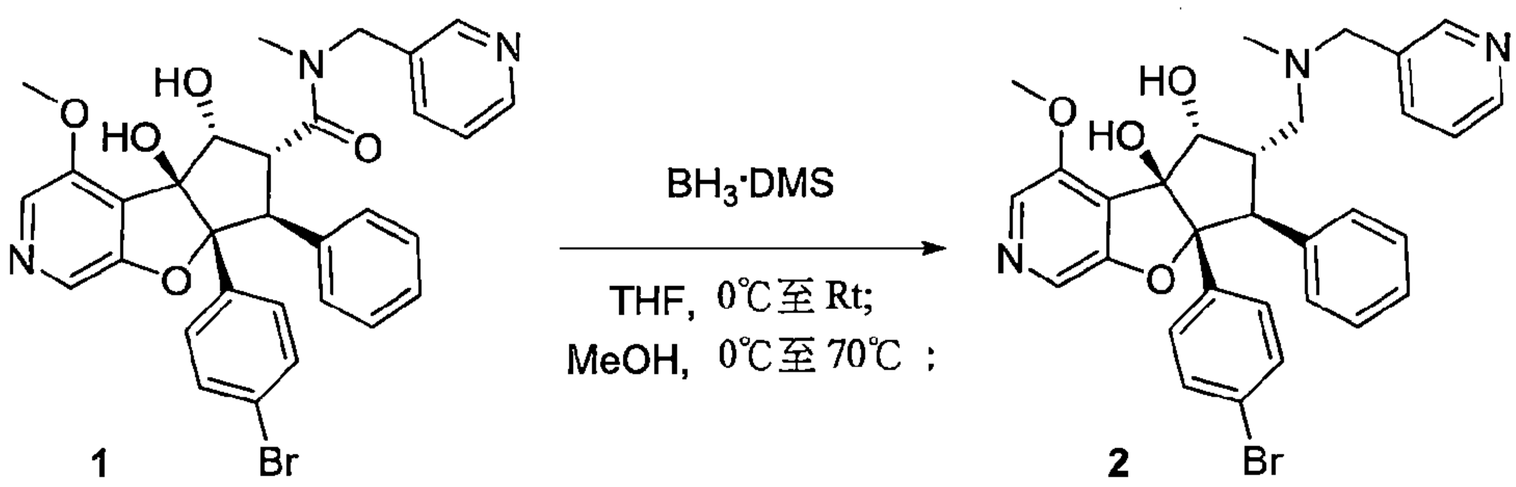
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 277F)

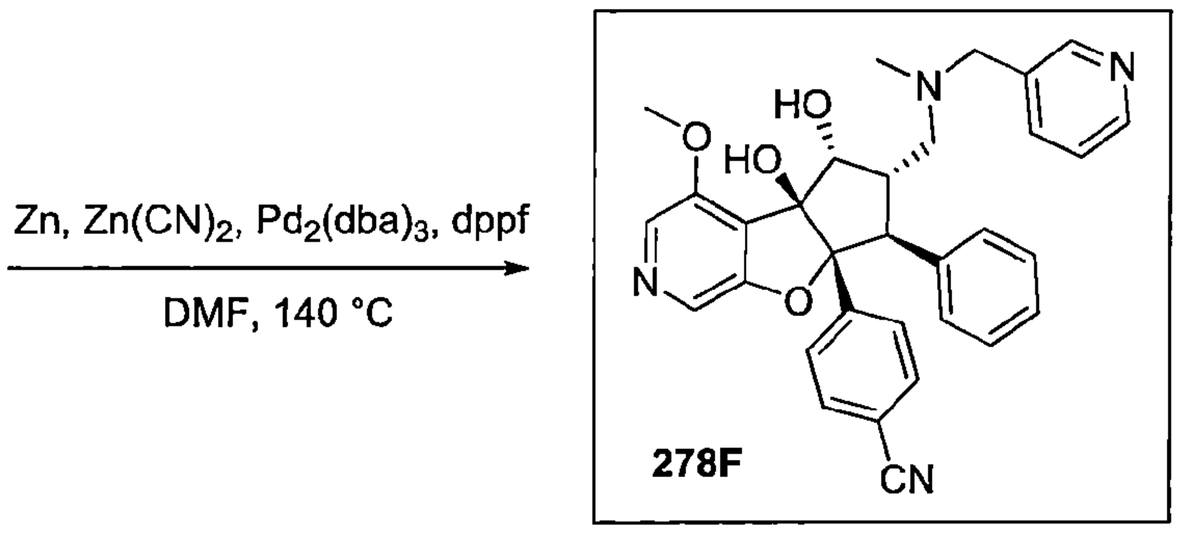
【0932】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**3**, 1.50 g, 3.02 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.71 g, 4.52 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(3.20 ml, 18.4 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 *N*-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺(**2**, 1.1 g, 9.03 mmol)並將反應於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基-*N*-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 277F)為白色固體。產率：1.30 g, 72%；MS(ESI) *m/z* 602.37$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6)(化合物係以旋轉異構物形式存在) 8.65-8.42(m, 2H), 8.11(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80-7.54(m, 1H), 7.31-6.68(m, 9H), 5.77-5.71(m, 1H), 5.29-5.23(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.58-4.40(m, 2H), 4.28(dd, *J*=13.72 Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.26-2.77(m, 4H)。

實例 278

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 278F)







合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0933】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-N-甲基-7-苯基-*N*-(吡啶-3-基甲基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.25 g, 2.07 mmol)之四氫呋喃(25 ml)溶液中於0°C於5 min期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(2.0 ml, 20.7 mmol)。讓反應物質緩慢回到室溫並另再攪拌6 h。完成後，將反應物質以甲醇於0°C進行驟冷並加熱回流5 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物於矽膠塞上(100-200網孔大小)使用5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-

甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**2**)為白色固體。產率：0.65 g,；MS(ESI) *m/z* 588.45$[M+1]^+$.

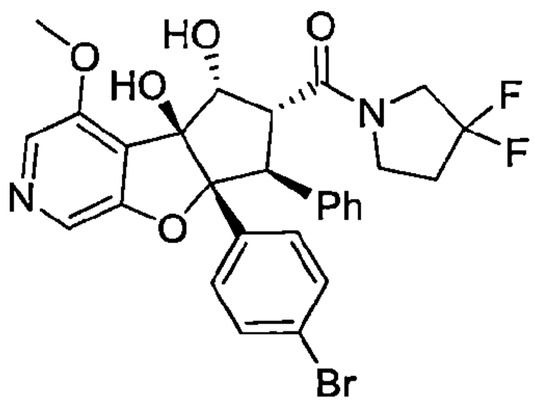
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號278F)

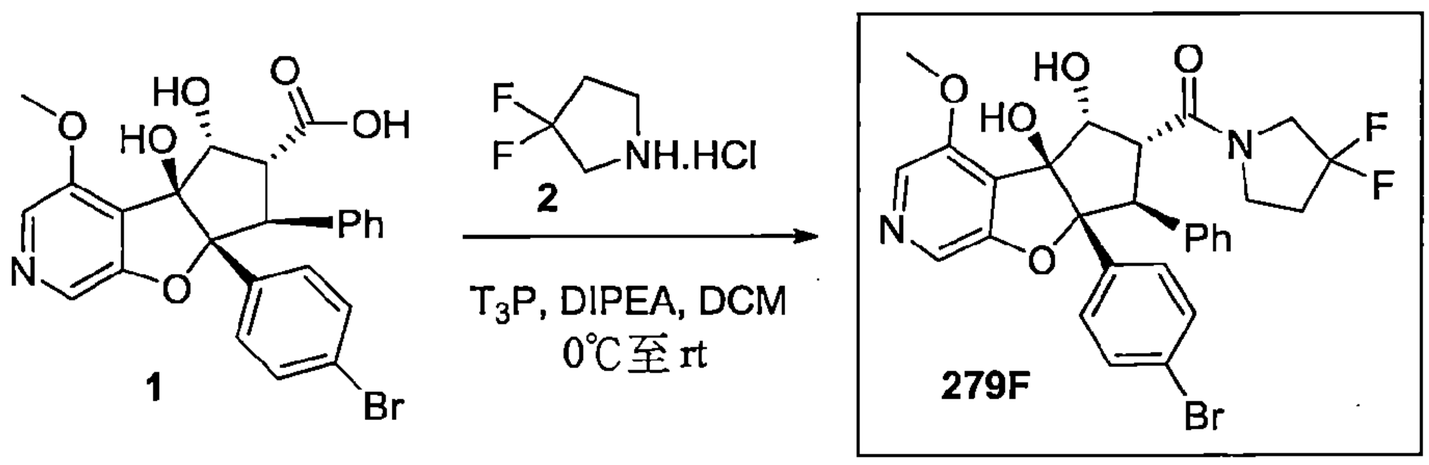
【0934】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-6-((甲基 (吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**2**, 0.650 g, 0.72 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.127 g, 1.079 mmol)和鋅粉(0.005 g, 0.072 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.053 g, 0.072 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.020 g, 0.021 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 5-10%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-6-((甲基(吡啶-3-基甲基)胺基)甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.350 g, 47%；以對掌 HPLC[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μm]以正己烷/EtOH=50/50(v/v)分離鏡像異構物。波峰 1(77 mg), $[\alpha]_D$ -539°(c 0.11, $CHCl_3$), R_t=7.188 min, ee：99.60%；MS(ESI) *m/z* 534.99$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.55(s, 1H), 8.47(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75(d, *J*=8.04 Hz, 1H), 7.47(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35(m, 3H), 7.06-6.96(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.2Hz, 1H), 4.59(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.68(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.42(d, *J*=13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23(m, 1H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.19(s, 4H)；波峰-2(化合物編號 278F, 85 mg), $[\alpha]_D$ +554.1°(c 0.11, $CHCl_3$) R_t=13.72 min, ee：99.84%；MS(ESI) *m/z* 534.90$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.55(s, 1H), 8.46(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75(d, *J*=8.04 Hz, 1H),

7.47(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35(m, 3H), 7.06-6.96(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.16(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.60(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.68(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.42(d, *J*=13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23(m, 1H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.19(s, 4H)。

實例 279

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(化合物編號 279F)**





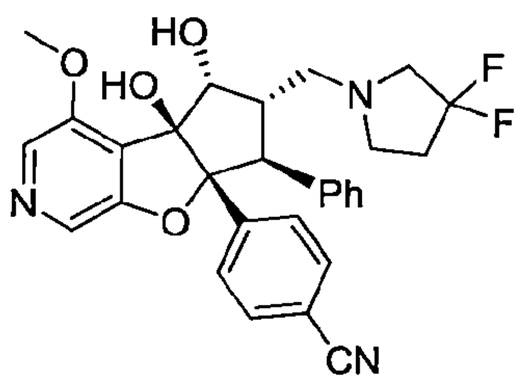
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(化合物編號 279F)

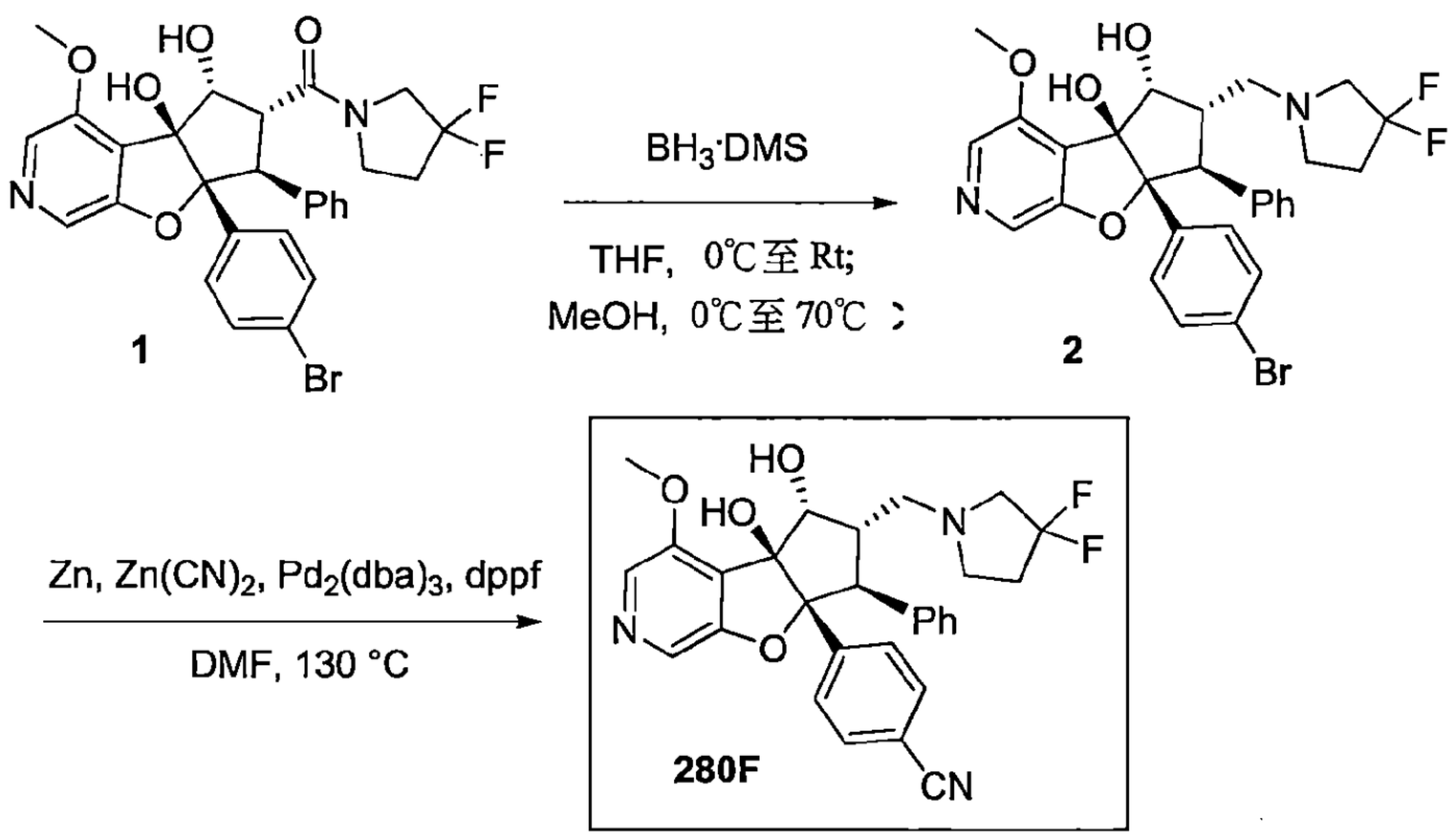
【0935】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 2.0 g, 4.0 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中於 0°C 加入 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(**2**, 0.86 g, 6.0 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.5 ml,16.0 mmol)和丙基膦酸酐(T_3P, 6 ml, 10 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌至隔夜。完成後，將飽和的碳酸氫鈉溶液加到反應混合物中並濃縮以移除二氯甲烷。將固體沉澱濾出。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*

-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(化合物編號279F)為白色固體。產率：0.64 g, 34%；MS(ESI) *m/z* 587.4 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.10(s, 1H)，7.99(s, 1H), 7.20-7.18(m, 2H), 7.11-7.02(m, 4H), 6.93(bs, 3H), 5.69(d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.21(bs, 1H), 4.80-4.76(m, 1H), 4.65-4.30(m, 2H), 4.13-4.02(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.68-3.57(m, 1H), 3.47(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.65(bs, 1H), 2.38(bs, 1H)。

實例 280

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 280F)





合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(2)

【0936】 於*外消旋*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲酮(**1**, 0.630 g, 1.0 mmol)之四氫呋喃(15 ml)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.02 mL, 10.0 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌至隔夜。完成後，將反應混合物以甲醇於 0°C 進行驟冷及然後於 70°C 加熱 6 h。濃縮溶劑並將殘餘物以快速管柱層析以 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液之梯度溶離純化，得到*外消旋*-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇)(**2**)為白色固體。產率：0.4 g, 65%；MS(ESI) *m/z* 573.4$[M+1]^+$.

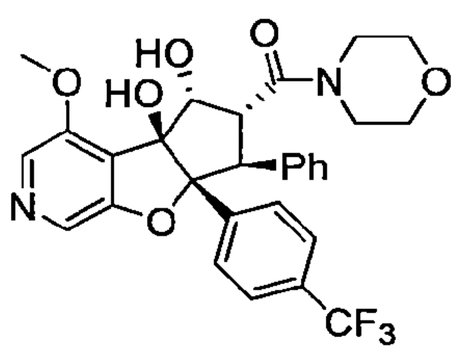
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 280F)

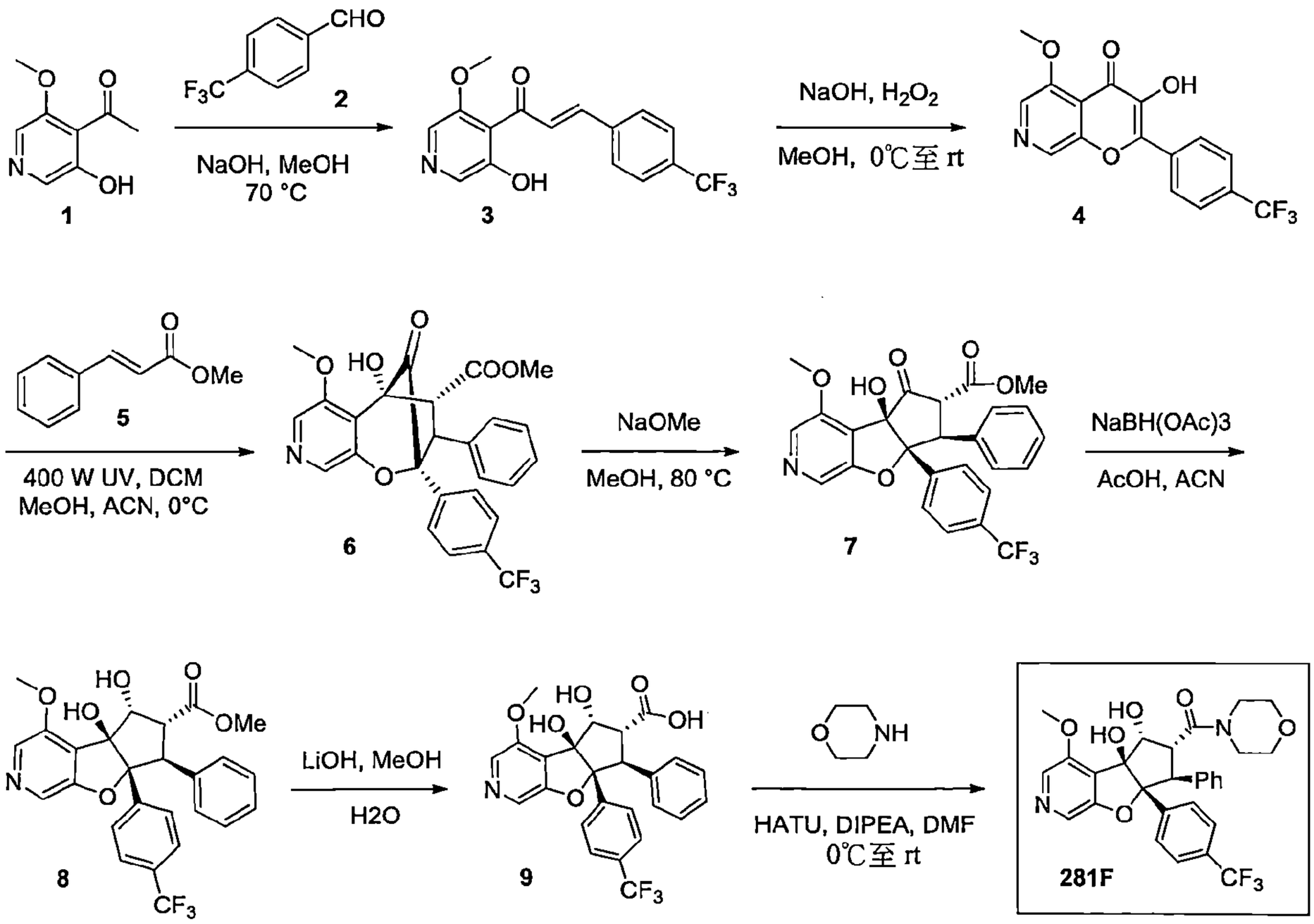
【0937】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-溴苯基)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7*a*-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇(**2**, 0.4 g, 0.69 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)混合物中於室溫加入氰化鋅(245 mg, 2.09 mmol)和鋅(65 mg, 0.69 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵(38 mg, 0.07 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(32 mg, 0.035 mmol)加到反應混合物中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 6 h。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液濃縮並以冰水處理，將固體沉澱濾出。將粗產物以 combi-flash(12 g RediSep 管柱)使用 5%甲醇和二氯甲烷作為溶離劑純化。將得到的產物以逆相製備式 HPLC 純化。將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.20 g, 55%。以對掌 SFC[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]使用 CO_2/MeOH =(80/20)分離鏡像異構物, 波峰 1(化合物編號 280F, 50 mg), $[\alpha]_D$ +22.9°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=3.73 min, ee 99.66%；MS(ESI) *m/z* 520.30 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.18(d,

J=5.3 Hz, 1H), 4.50(t, *J*=4.52 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.18-3.12(m, 2H), 2.91-2.61(m, 4H), 2.32-2.17(m, 3H)。波峰-2(49 mg), $[\alpha]_D$ -15.0°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=6.34 min, ee 99.84%；MS(ESI) *m/z* 520.28 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.18(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.50(t, *J*=4.72 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.19-3.11(m, 2H), 2.91-2.66(m, 4H), 2.30-2.19(m, 3H)。

實例 281

***外消旋*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 281F)**





合成(E)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)

【0938】 於 1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮(**1**, 20.0 g, 11.97 mmol)之甲醇(100 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鈉(5.70 g, 14.37 mmol)和4-(三氟甲基)苯甲醛(**2**, 20.8 g, 11.97 mmol)。然後將反應混合物於70°C攪拌15 min。完成後，將反應混合物冷卻至0°C並加入水，及以6M氯化氫水溶液中和至pH~7。將得到的固體過濾，以過量的水清洗並於真空下乾燥，得到(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**)為黃色固體。產率：31.0 g；MS(ESI) *m/z* 322.18[M-1]⁻.

合成 3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(**4**)

【0939】 於(*E*)-1-(3-羥基-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(**3**, 25.0 g, 77.4 mmol)之甲醇(250 mL)溶液中於 0°C 加入碎氫氧化鈉(3.71 g, 92.8 mmol)，接著加入過氧化氫(44.0 mL, 387.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 45 min。完成後，將反應混合物以 6 M 氯化氫中和至 pH~7。將得到的固體過濾並於真空下乾燥，得到 3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**)為淡黃色固體。產率：5.50 g, 21%；MS(ESI) *m/z* 336.18[M-1]⁻.

合成外消旋-甲基(2S,3S,4S,5R)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**)

【0940】 將 3-羥基-5-甲氧基-2-(4-(三氟甲基) 苯基)-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(**4**, 5.50 g, 16.3 mmol)和肉桂酸甲酯(**5**, 26.4 g, 163.3 mmol)之二氯甲烷(200 mL)、乙腈(100 mL)和甲醇(100 mL)溶液置入 UV 反應器燒瓶中。將反應混合物以 400 瓦 UV 光於 0-15°C 照射 16 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將粗殘餘物以 Combi-flash(40 g, RediSep 管柱)使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸酯(**6**)為棕色固體。產率：6.0 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bR,6R,7S,7aR)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**7**)

【0941】 將粗*外消旋*-甲基(2S,3S,4S,5R)-5-羥基-6-甲氧基-10-側氧-3-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋氧呼并[2,3-c]吡啶-4-羧酸酯(**6**, 6.0 g)懸浮於甲醇(60 mL)並以甲醇鈉(25%之甲醇溶液, 60 mL)處理及將混合物加熱至 80°C 歷時 3 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將混合物以氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**)為棕色固體。產率：5.90 g，粗化合物。

合成外消旋-甲基(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸酯(**8**)

【0942】 於*外消旋*-甲基(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**7**, 5.9 g, 11.8 mmol)之乙腈(60 mL)和乙酸(7.1 mL, 118.0 mmol)溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(15.0 g, 70.8 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 4 h。完成後，將反應混合物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯間分溶。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產殘餘物。將粗殘餘物以 combi-flash(40 g, RediSep)使用 30-50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-甲基(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**)為灰白色固體。產率：3.50 g, 58.10%；MS(ESI) *m/z* 500.55[M-1]⁻.

合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸(**9**)

【0943】 於*外消旋*-甲基(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**8**, 3.50 g, 6.18 mmol)之甲醇和水(3：1, 30 mL)溶液中加入氫氧化鋰(1.48 g, 61.8 mmol)並將反應於室溫下攪拌 1 h。完成後，蒸發甲醇並將反應混合物冷卻至 0°C，以 1 M 氯化氫酸化至 pH~ 6。將沉澱的固體過濾並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基

-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**9**)為灰白色固體。產率：2.80 g, 82%；MS(ESI) *m/z* 486.47[M-1]$^-$.

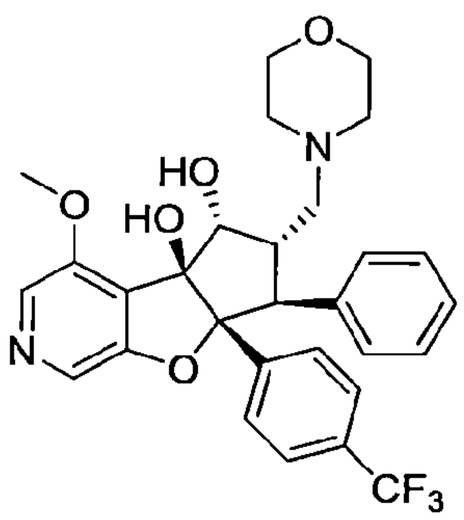
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號281F)

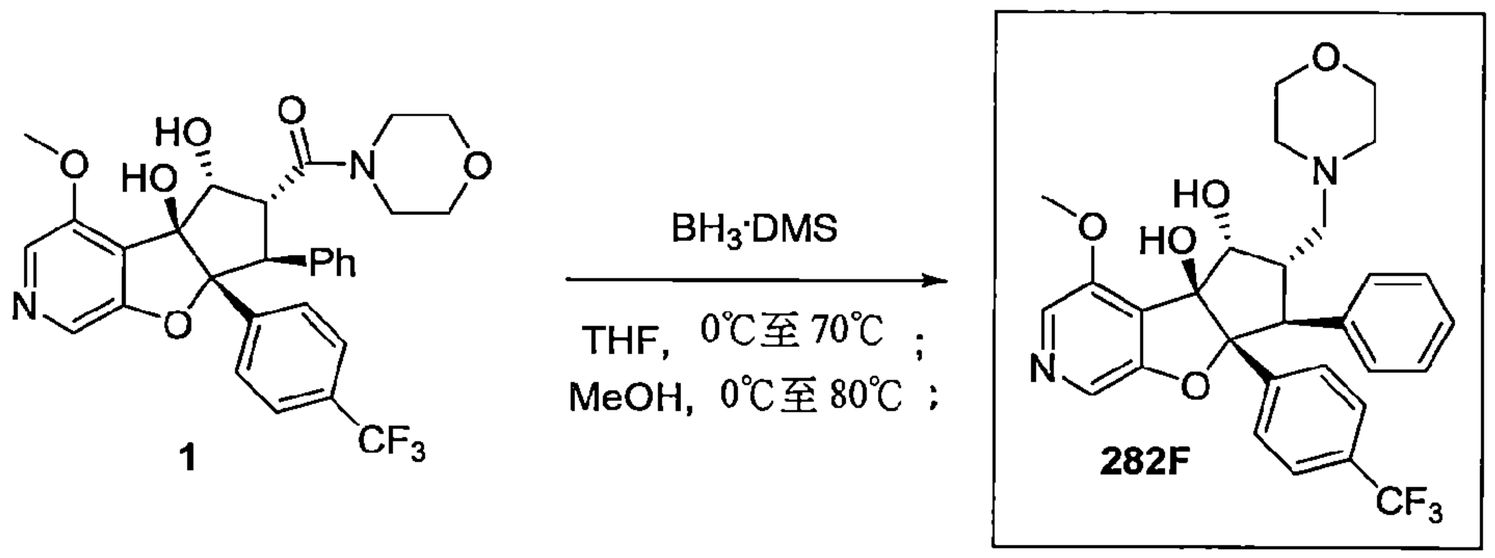
【0944】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**9**, 0.65 g, 1.3 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠-3-氧化物六氟磷酸鹽(1.0 g, 2.6 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.7 ml, 4.0 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入嗎福啉(0.17 g, 2.0 mmol)並將反應混合物於 25°C 攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 Combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(化合物編號 281F)為灰白色固體。產率：0.7 g, 94%；MS(ESI) *m/z* 556.89 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.13(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.36(s, 4H), 7.03-7.00(m, 2H), 6.95-6.92(m, 3H), 5.78(s, 1H), 5.29(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.72(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.50(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.26(dd, *J*=5.08, 13.2 Hz, 1H), 3.88(s, 4H), 3.79-3.47(m, 7H)。

實例 282

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號282F)

110 年 1 月 8 日修正





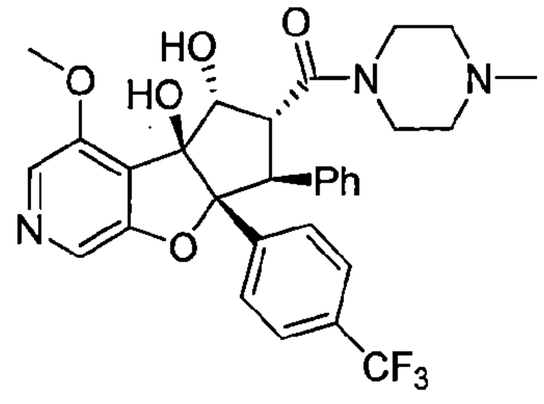
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號282F)

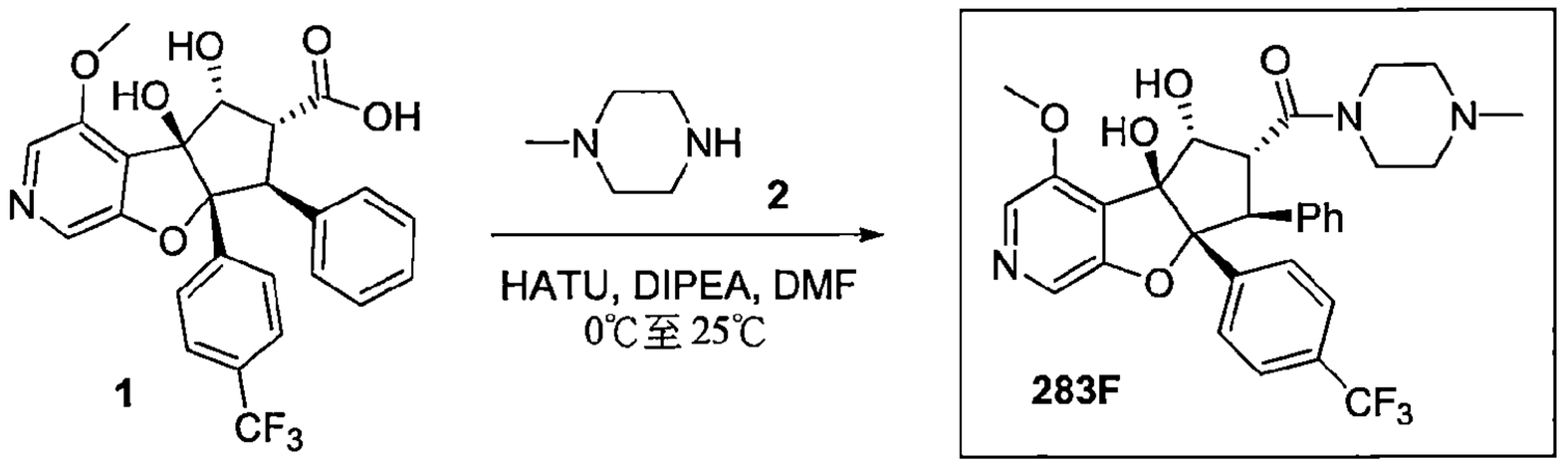
【0945】 於*外消旋*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-4*b*,6,7,7*a*-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(嗎福啉基)甲酮(**1**, 0.7 g, 1.25 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.0 mL, 12.5 mmol)並將混合物於 70°C 攪拌 6 h。完成後，將反應混合物以甲醇(10.0 mL)於 0°C 進行驟冷並再次於 80°C 加熱 10 h。將反應混合物濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。將化合物以逆相製備式 HPLC 再次純化並將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4-甲氧基-6-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7*a*-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4*bH*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4*b*,5-二醇為白色固體。產率：50 mg, 7%。以對掌 SFC 分離鏡像異構物[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]；CO_2/0.1%TEA 溶於 EtOH =(80/20)波峰 1(化合物編號 282F, 12 mg), $[\alpha]_D$ -70.0°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=5.19 min, ee ：99.76%；MS(ESI) *m/z* 543.31 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d6) δ 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H),

7.39(bs, 4H), 7.04-7.00(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.52(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.61-3.50(m, 6H), 2.32-1.89(m, 5H)；波峰 2(8 mg), $[\alpha]_D$+50.2 °(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=7.89 min, ee ：99.70%；MS(ESI) *m/z* 543.31 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ：8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.39(d, *J*=7.88 Hz, 4H), 7.06-7.00(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.52(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.61-3.22(m, 6H), 2.62-2.05(m, 5H)。

實例 283

***外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 283F)**





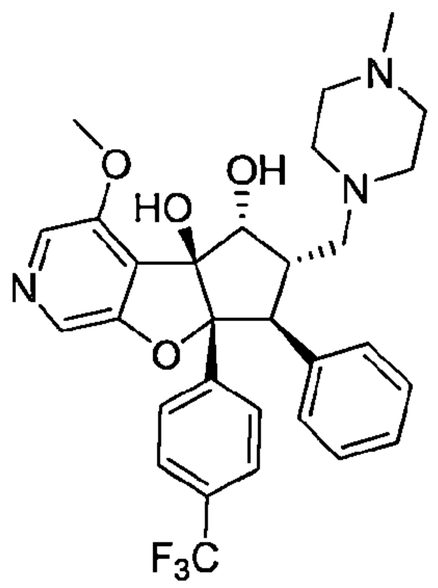
合成外消旋-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮(化合物編號 283F)

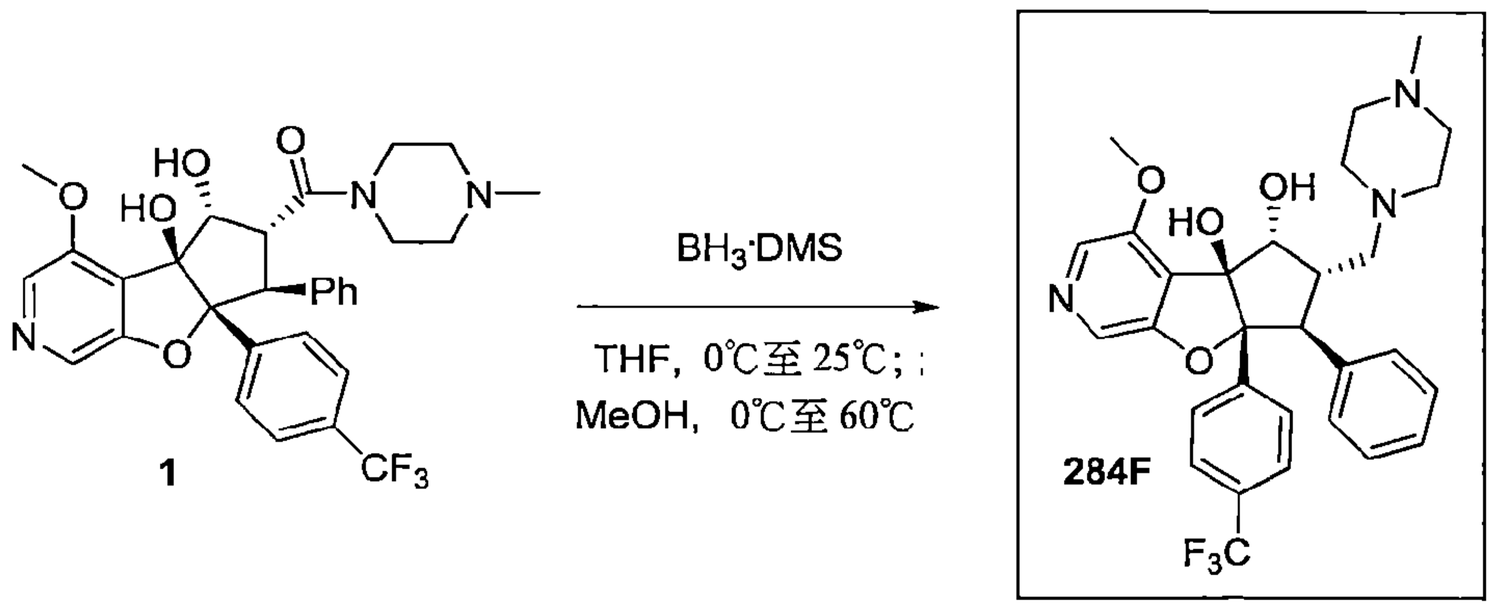
【0946】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 1.0 g, 1.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠-3-氧化物六氟磷酸鹽(1.2 g, 3.0 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.8 ml, 5.1 mmol)並將反應混合物攪拌5

min。然後加入1-甲基哌咔(**2**, 0.25 g, 2.5 mmol)並將反應混合物於25°C攪拌2h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4-甲基哌咔-1-基)甲酮(化合物編號 283F)為白色固體。產率：0.55 g, 94%；MS(ESI) *m/z* 570.29 $[M+1]^+$；.^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.12(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.35(s, 4H), 7.03-7.00(m, 2H), 6.95-6.90(m, 3H), 5.79(s, 1H), 5.22(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.70(t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.52(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.26(dd, *J*=4.7, 13.2 Hz, 1H), 3.87(s, 4H), 3.67(bs, 1H), 3.48(bs, 1H), 3.32(bs, 1H), 2.54(bs, 1H), 2.37-2.32(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.11(bs, 1H)。

實例 284

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌咔-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 284F)



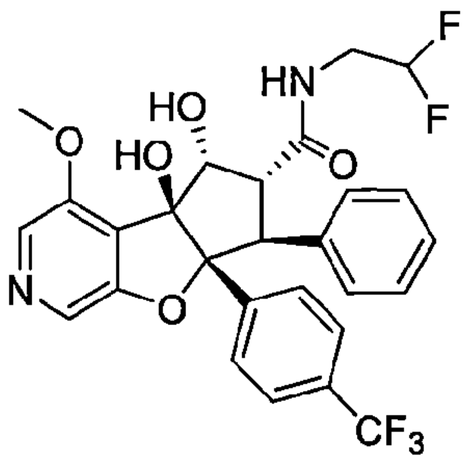


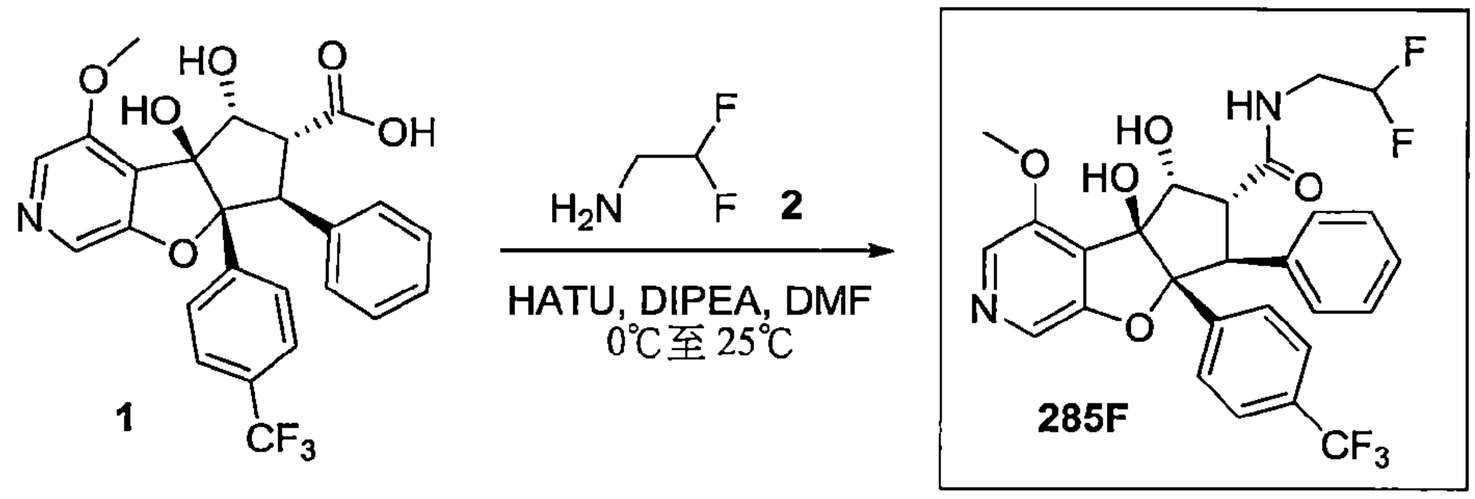
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 284F)

【0947】 於*外消旋*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮(1, 0.5 g, 0.87 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(0.7 mL, 8.7 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以甲醇(5.0 mL)於 0°C 進行驟冷並於 60°C 加熱 10 h。將反應混合物濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑。將所純化欲的溶離份於減壓下濃縮。將化合物以逆相製備式 HPLC 再純化並將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇為白色固體。產率：0.210, 48%。以對掌 SFC 分離鏡像異構物[Chiralpak IA(4.6 × 250) mm, 5μ]；CO_2/0.1%TEA 之 MeOH 溶液=60/40]，波峰 1(化合物編號 284F, 17 mg), $[\alpha]_D$ -48.1°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=1.54, ee 99.90%；MS(ESI) *m/z* 556.33 $[M+1]^+$.^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ：8.02(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.39-7.34(m, 4H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.98-6.96(m, 3H), 5.68(s, 1H), 5.06(bs, 1H), 4.47(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.76(d, *J*=14.2, 1H), 3.22-3.19(m, 1H), 2.60-2.57(m, 4H), 2.30(m, 5H), 2.15(s, 3H), 2.06(d, *J*=11.48 Hz, 1H)；波峰 2(16 mg), $[\alpha]_D$ +14.8°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=2.55, ee 99.9%；MS(ESI) *m/z* 556.32 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ：8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.07-7.04(m, 2H), 7.00-6.98(m, 3H), 5.70(s, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.49(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(d, *J*=14.2, 1H), 3.24-3.22(m, 1H), 2.59-2.56(m, 4H), 2.32(bs, 5H), 2.16(s, 3H), 2.02(d, *J* =11.12 Hz, 1H)。

實例 285

***外消旋*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 285F)**





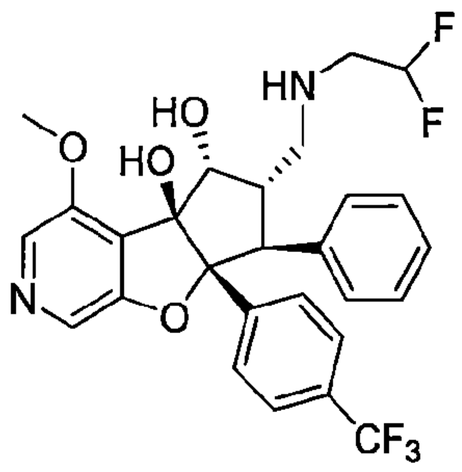
合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號285F)

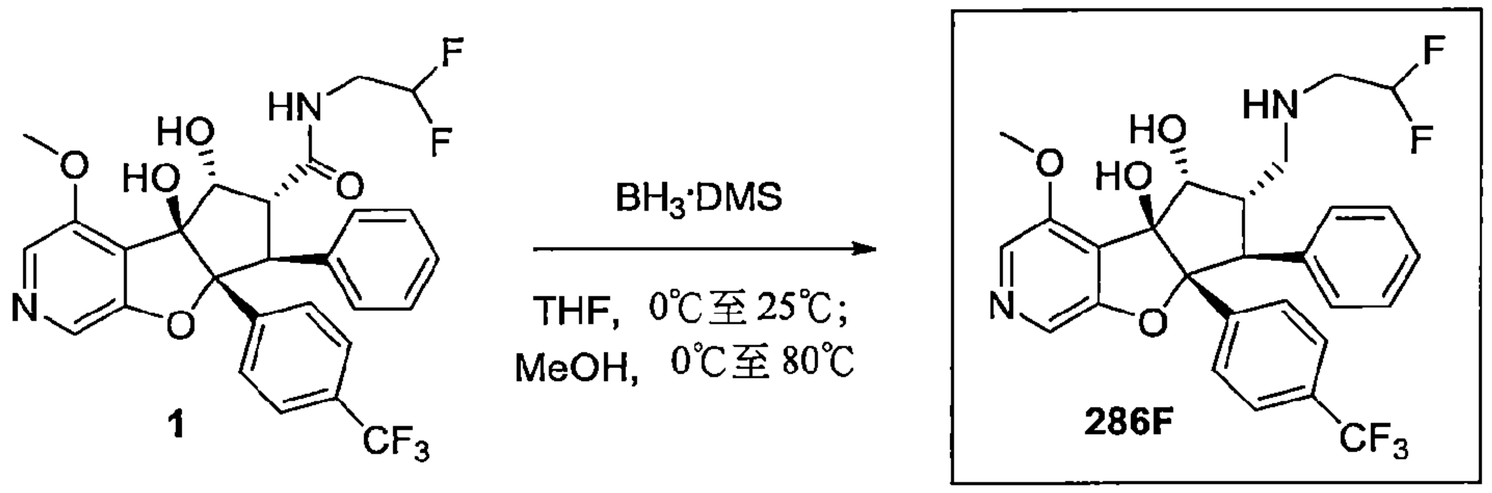
【0948】 於 *外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 0.7 g, 1.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠-3-氧化物六氟磷酸鹽(1.60 g, 4.3 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(1.25 ml, 7.1 mmol)並將混合物攪拌 5 min。然後加入 2,2-二氟乙-1-胺(**2**, 0.20 mL, 2.8 mmol)並將反應混合物於 25°C 攪拌 2 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 6%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(化合物編號 285F)為白色固體。產率：0.66 g, 83%；, MS(ESI) *m/z* 551.18 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.59(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.96(bs, 3H), 6.05-5.75(m, 2H), 5.13(d, *J*=4.5

Hz, 1H), 4.64(t, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.41(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 4.01(dd, *J*=4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.50-3.40(m, 1H)。

實例 286

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 286F)





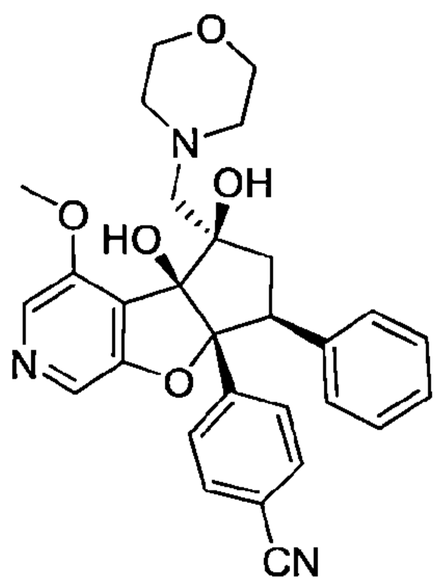
合成(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 286F)

【0949】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-二氟乙基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(1, 0.650 g, 1.18 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.1 mL, 11.8 mmol)並將混合物於室溫攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以甲醇(5.0 mL)進行驟冷並再次於 80°C 加熱 12 h。將反應混合物濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(12 g, RediSep 管柱)使用 20%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。將化合物以逆相製備式 HPLC 再純化，將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基

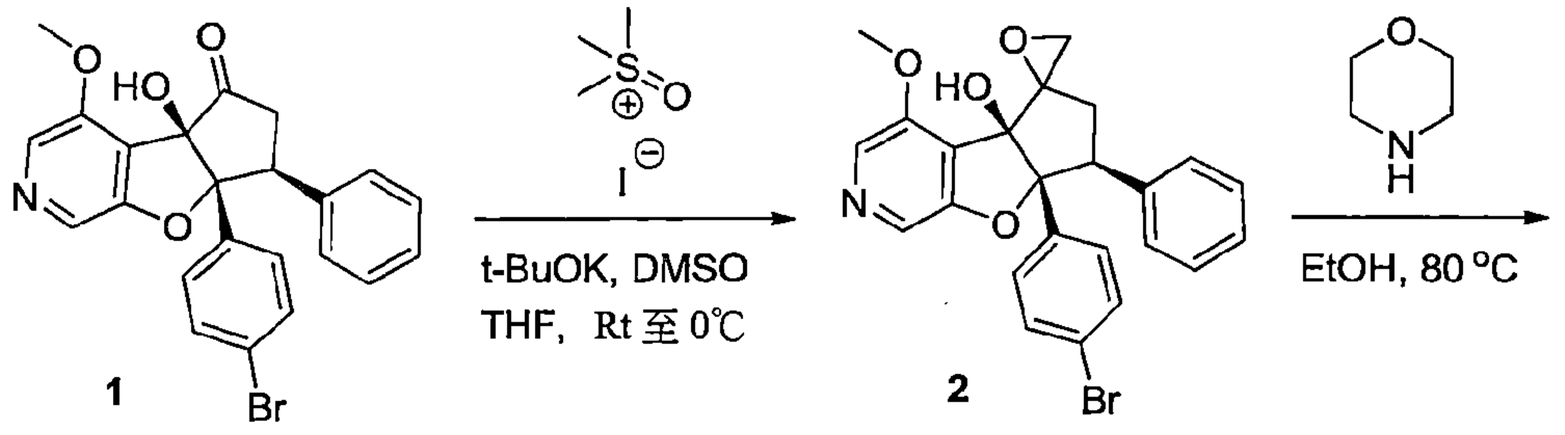
-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇 為白色固體。產率：365 mg, 57%。以對掌製備式 HPLC 分離鏡像異構物[Chiralpak IG(4.6 × 250) mm, 5μ]；正己烷/EtOH=85/15(V/V)波峰 1(化合物編號 286F, 19 mg), $[\alpha]_D$ -9.3°(c 0.23, $CHCl_3$), R_t=14.7, ee 99.52%；MS(ESI) *m/z* 537.23 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.39(s, 4H), 7.07-6.98(m, 5H), 5.83(t, *J*=56.8 Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 5.19(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.76(d, *J*= 14.2, 1H), 3.17(bs, 1H), 2.89(bs, 2H), 2.69(bs, 2H), 2.03(bs, 1H)。波峰 2(19 mg), $[\alpha]_D$ +9.0°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=20.05, ee ：98.48%；MS(ESI) *m/z* 537.22 $[M+1]^+$；^1H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ：8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.39(s, 4H), 7.05-6.98(m, 5H), 5.97(t, *J*=56.8 Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 5.19(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.74(d, *J*=14.1, 1H), 3.18(bs, 1H), 2.89(bs, 2H), 2.69-2.66(m, 2H), 2.13(bs, 1H)。

實例 287

***外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 287F)**



110年1月8日修正



合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-7,7a-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5,2'-環氧乙烷]-4b(6H)-醇(2)

【0950】 於三甲基碘化亞碸鎓(0.38 g, 1.76 mmol)之二甲基亞碸(2 ml)溶液中於室溫加入1.0 M第三丁醇鉀(1.65 ml, 1.65 mmol)之四氫呋喃溶液並將反應混合物攪拌1 h。然後將反應混合物冷卻至-5°C並於5 min期間內緩慢加入*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**1**, 0.50 g, 1.10 mmol)溶於二甲基亞碸(2 ml)和四氫呋喃(2 ml)之混合物。然後將反應混合物於 0°C攪拌2 h。藉由加入冷水將反應混合物進行驟冷並以乙酸乙酯萃取。將有機層以冷水、鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將得到的粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-7,7a-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5,2'-環氧乙烷]-4b(6H)-醇(**2**)。產率：0.17 g, 33%；MS(ESI) *m/z* 466.10$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯

*基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**3**)*

【0951】 於密封的小瓶中將化合物外消旋-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-7,7a-二氫螺[環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5,2'-環氧乙烷]-4b(6H)-醇(**2**, 0.1 g, 0.215 mmol)和嗎福啉(0.092 ml, 1.07 mmol)之乙醇溶液於 80°C 加熱 5 h。將反應混合物於減壓下濃縮。將得到的粗產物以乙醚濕磨。將得到的固體再度以戊烷濕磨並乾燥，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)。產率 0.040 g, 34.0%；MS(ESI) *m/z* 553.28$[M+1]^+$.

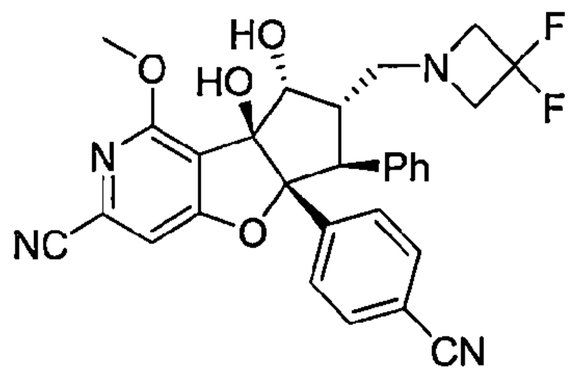
合成外消旋-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 287F)

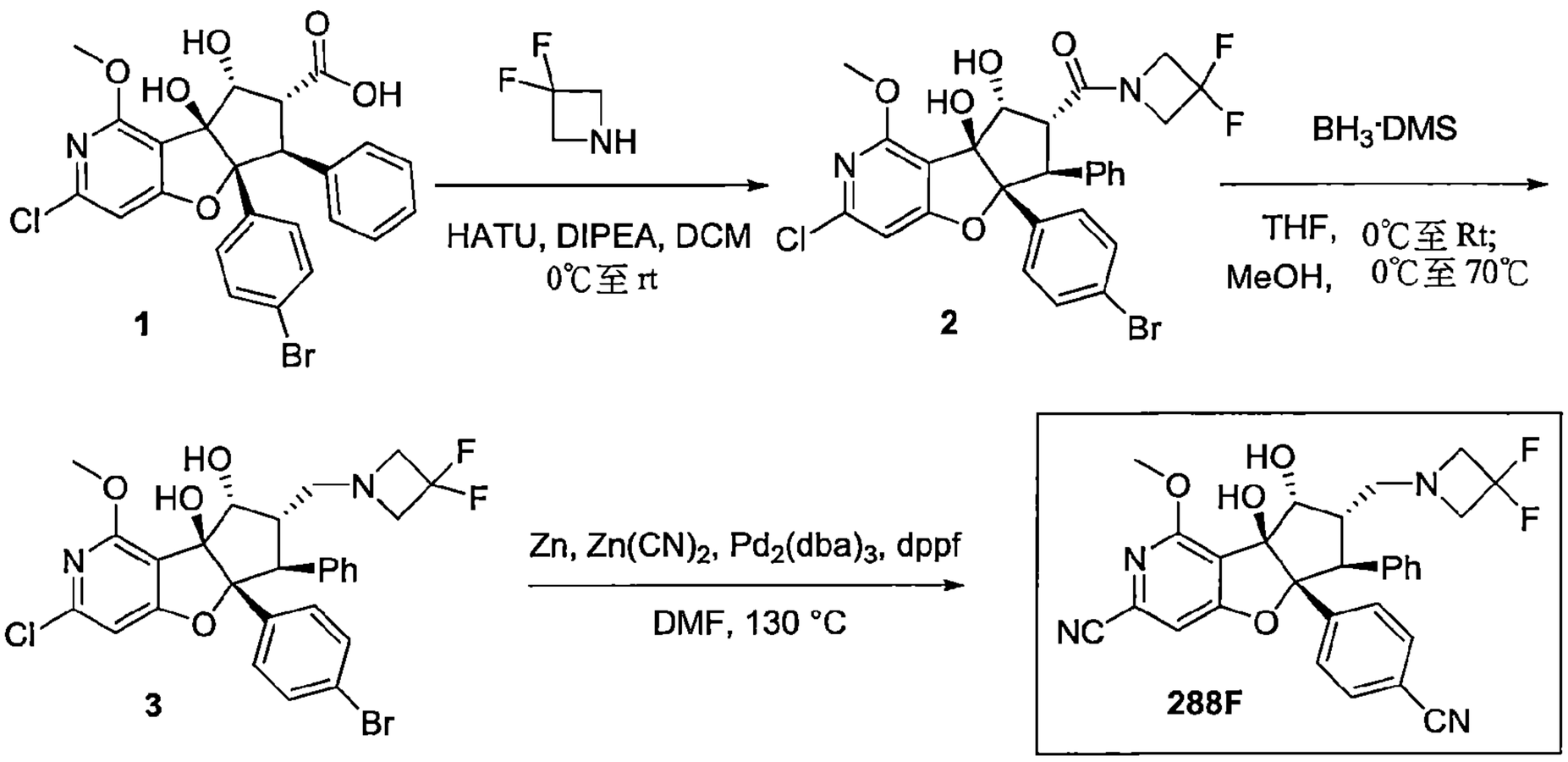
【0952】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 0.050 g, 0.090 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中於室溫加入氰化鋅(0.064 g, 0.54 mmol)和鋅粉(0.001 g, 0.01 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 分鐘，加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.0024 g, 0.0027 mmol)和 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.001 g, 0.0018 mmol)並將反應混合物於 140°C 加熱 5 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化。純化後，將化合物載入 Phenomenex(strata-X-C)管柱並以 5%甲醇氨溶液溶離，得到純的*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 287F)為白色固體。產率：0.01 g, 22%；MS(ESI) *m/z* 500.3$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.16(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.52(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.03(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.52(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.70(dd, *J*=5.6, 14.8 Hz, 1H), 3.49(bs, 4H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.66-2.51(m, 3H), 2.39-1.90(m, 4H)。

實例 288

110年1月8日修正

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 288F)





合成外消旋-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖咀-1-基)甲酮(2)

【0953】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(**1**, 2.0 g, 3.76 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中於 0°C 加入 1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠-3-氧化物六氟磷酸鹽(2.14 g, 5.64 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(4.0 ml, 22.1 mmol)並將反應混合物攪拌 5 min。然後於相同溫度加入 3,3-二氟吖咀鹽酸鹽(1.43 g, 11.2 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 0-5%甲醇之二氯甲烷溶液作為

溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-((5a*R*,*6S*,*7R*,8*R*,*8a*S)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖啦-1-基)甲酮(**2**)為黃色固體。產率：2.00 g, 90%；MS(ESI) *m/z* 605.10[M+1]$^+$.

合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖啦-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(3)

【0954】 於*外消旋*-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-基)(3,3-二氟吖啦-1-基)甲酮(**2**, 2.00 g, 3.6 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中於 0°C 於 5 min 期間內逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(3.5 ml, 36.4 mmol)。讓反應混合物緩慢回到室溫並另再攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 10 h。完成後，於減壓下移除溶劑並將殘餘物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 5%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖啦-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(**3**)為白色固體。產率：1.0 g, 51%；MS(ESI) *m/z* 593.19[M+1]$^+$.

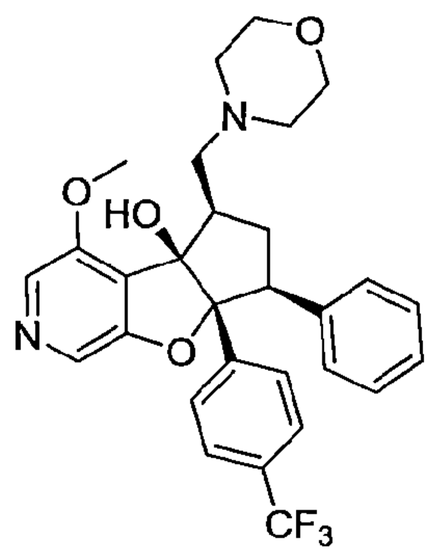
合成(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖啦-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 288F)

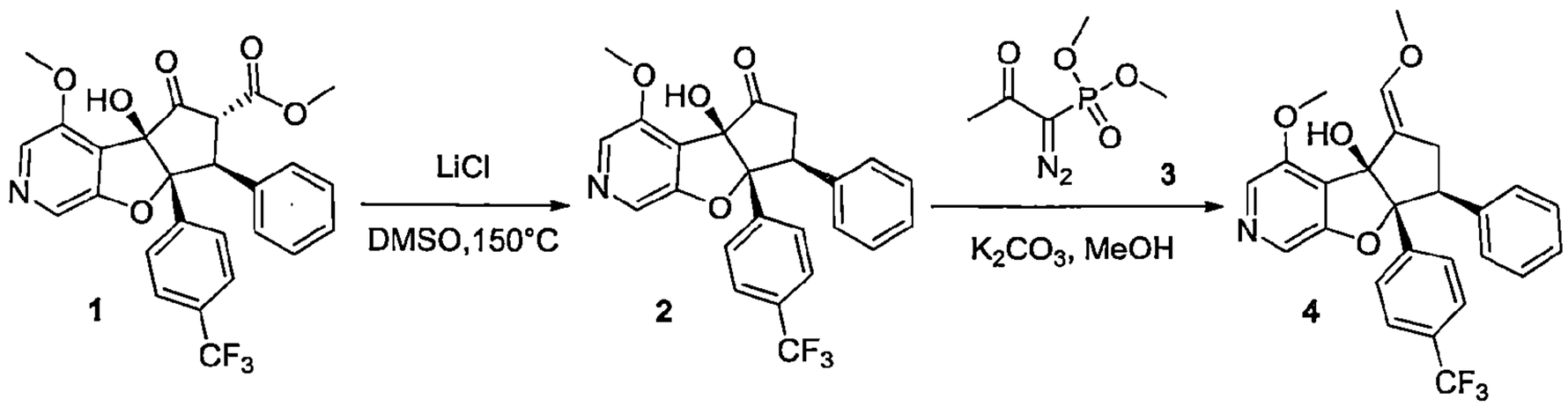
【0955】 於*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-7-((3,3-二氟吖啦-1-基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(**3**, 1.0 g, 1.68mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.15 g, 10.1 mmol)和鋅粉(0.011 g, 0.168 mmol)並將反應混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.186 g, 0.336 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.153 g, 0.168 mmol)加到反應混合物中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 130°C 加熱 2 h。完成後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以冷水清洗。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並

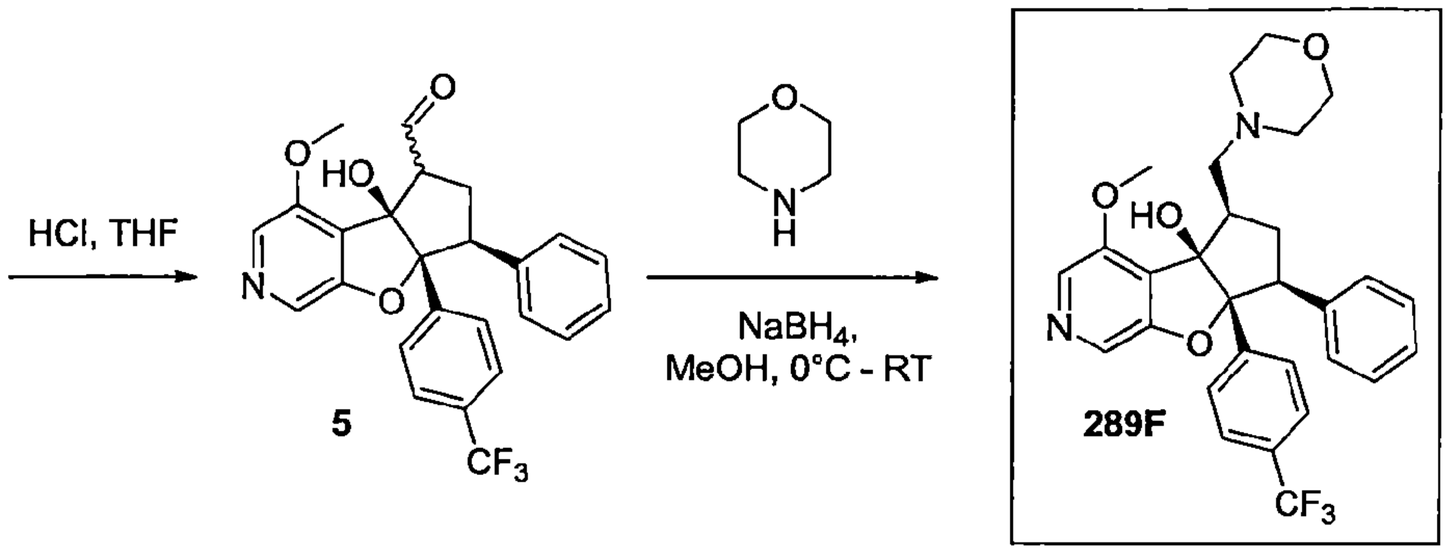
濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 網孔大小)管柱層析使用 2-3% 甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 288F)為白色固體。產率：0.50 g, MS(ESI) *m/z* 531.23$[M+1]^+$。以對掌 SFC 分離鏡像異構物[CHIRALPAK IA(4.6x250)mm, 5μ]：CO_2/MeOH/TEA(80：20：0.2)]。波峰 1(160 mg)，R_t=2.416 min, ee：99.78%, $[\alpha]_D$ -89.4°(c 0.25, $CHCl_3$)；MS(ESI) *m/z* 531.23$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.56 -7.51(m, 3H), 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11-7.07(m, 2H), 7.01(d, *J*=7.6 Hz, 3H), 5.88(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.46(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.64(bs, 3H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.79-2.74(m, 1H), 2.58-2.37(m, 2H)。波峰-2(170 mg), R_t=4.573 min, ee：99.32%, $[\alpha]_D$ +71.9°(c 0.35, $CHCl_3$) MS(ESI) *m/z* 531.23$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 7.55 -7.50(m, 3H), 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08-7.07(m, 2H), 7.01(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 5.87(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.46(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.64(bs, 3H), 3.03-2.98(m, 1H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.58-2.38(m, 2H)。

實例 289

***外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號 289F)**







合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**2**)

【0956】 *於外消旋*-甲基(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-5-側氧-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸酯(**1**, 2.0 g, 3.98 mmol)之二甲基亞碸(20 mL)溶液中加入氯化鋰(0.50 g, 11.9 mmol)。將反應混合物於 150°C 攪拌 15 min。完成後，將反應物質冷卻至室溫並以冷水進行驟冷。將得到的固體過濾，以水清洗及然後溶於二氯甲烷。將二氯甲烷層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以矽膠(100-200 mesh)管柱層析以二氯甲烷溶離純化，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-酮(**2**)為白色固體。產率：1.15 g, 75%；MS(ESI) *m/z* 442.2$[M+1]^{+\cdot}$

合成外消旋-(4bR,7S,7aR,E)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(**4**)

【0957】 *於外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-酮(**2**, 1.30 g, 2.94 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中於 0°C 加入二甲基(1-二氮雜-2-側氧丙基)膦酸酯(**3**, 0.84 g, 4.42 mmol)，接著碳酸鉀(0.81 g, 5.88 mmol)。將反應混合

物於 0°C 攪拌 30 min，然後將反應混合物於室溫下攪拌 16 h。完成後，加入飽和的碳酸氫鈉溶液(30 mL)。將沉澱的固體過濾，以水、正戊烷清洗並於真空下乾燥，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(**4**)為白色固體。產率：1.1 g, 79.7%；MS(ESI) *m/z* 470.25$[M+1]^+$.

*合成外消旋-(4bR,7S,7aR)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(**5**)*

【0958】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-4-甲氧基-5-(甲氧基伸甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇 (**4**, 1.0 g, 2.13 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於 0°C 加入 6 N 鹽酸(10 mL)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。完成後，將反應物質冷卻並藉由加入飽和碳酸氫鈉中和至 pH~ 7 及以乙酸乙酯萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，將得到的粗產物以正戊烷濕磨並過濾，得到*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛(**5**)為淡黃色固體。產率：0.62 g, 64%；MS(ESI) *m/z* 454.26$[M-1]^-$.

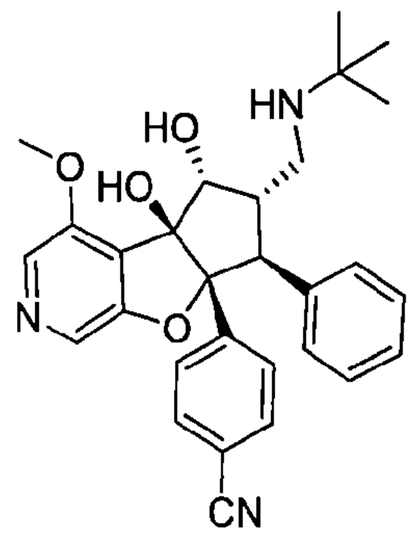
合成外消旋-(4bR,5R,7S,7aR)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b-醇(化合物編號 289F)

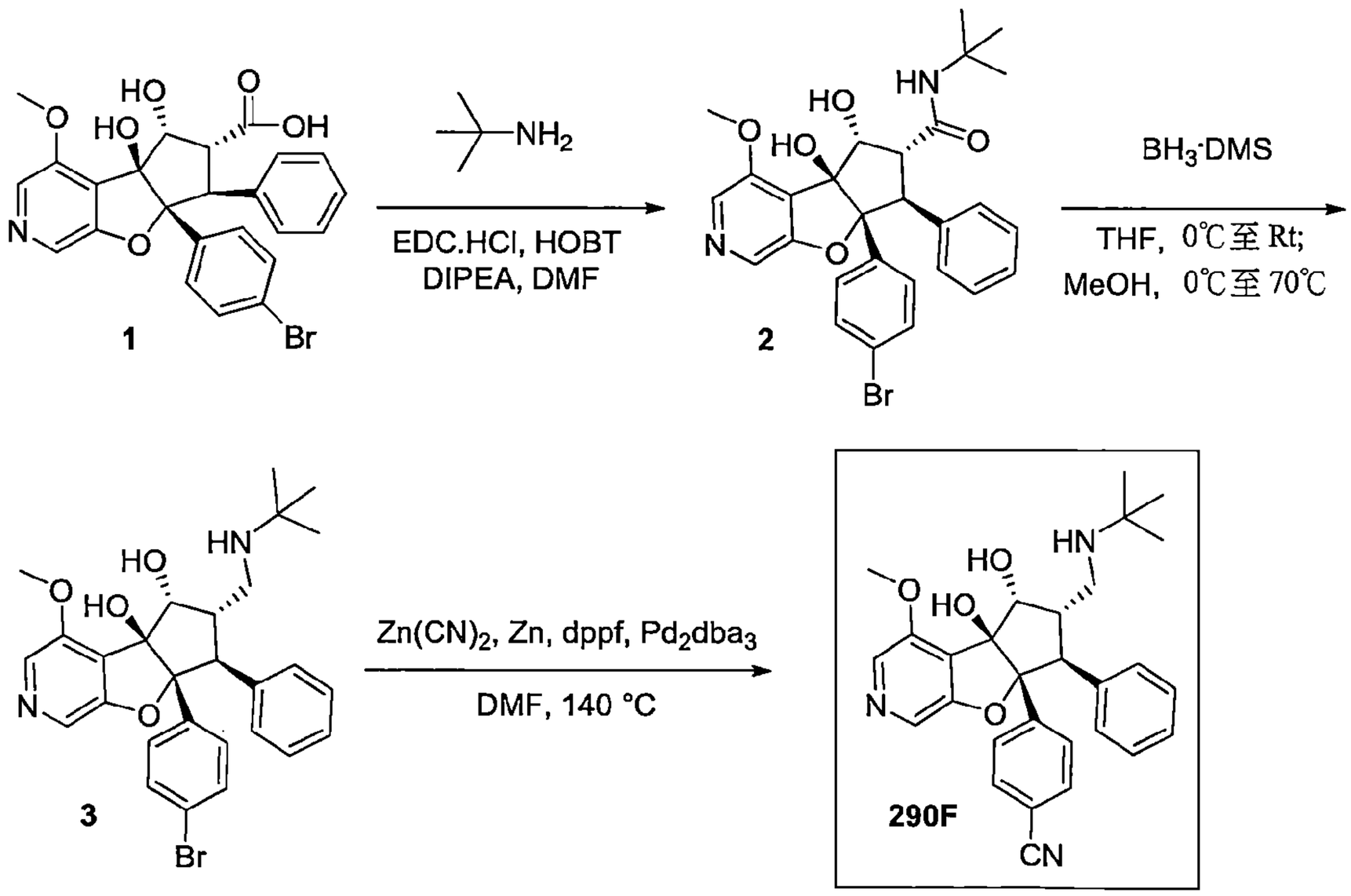
【0959】 於*外消旋*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛(**5**, 0.61 g, 1.34 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中於 0°C 加入嗎福啉(0.68 mL, 6.7 mmol)和乙酸(催化量)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。然後於 0°C 加入硼氫化鈉(0.05 g, 1.34 mmol)並將反應混合物於室溫另再攪拌 3 h。完成後，將反應混合物以冰水進行驟冷及以二氯甲烷萃取。將有機層分離出及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以製備式 HPLC 純化，得到*外消旋*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基甲基)-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b-醇(化合物編號289F)為白色固體。產率：10 mg, 1.4%；MS(ESI) *m/z* 527.27$[M+1]^+$；^{1}H

NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.17(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.47(d, J=8.36 Hz, 2H), 7.40(d, J=8.20 Hz, 2H), 7.07-6.95(m, 5H), 5.70(s, 1H), 3.96(m, 4H), 3.80-3.52(m, 6H), 3.08-2.58(m, 5H), 2.28(m, 2H)。

實例 290

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-4*b*,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4*b*,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號290F)





合成外消旋-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-N-(第三丁基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5H-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-6-甲醯胺(2)

【0960】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-羧酸(**1**, 5.0

g, 10.0 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中於 0°C 加入 2-甲基丙-2-胺(6.0 g, 50.0 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙基胺(11.0 mL, 60.0 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(5.70 g, 30.0 mmol)和 1-羥基苯并三唑(4.50 g, 30.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應混合物以冰冷水稀釋，得到固體。將此固體過濾並將濾餅溶於 10%甲醇之二氯甲烷溶液。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。將粗產物以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-4%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-*N*-(*第三丁基*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**)為白色固體。產率：1.80 g, 32%；MS(ESI) *m/z* 553.41$[M+1]^+$.

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-6-((第三丁基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**3**)

【0961】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-N-(*第三丁基*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**2**, 1.8 g, 3.20 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入硼烷二甲基硫醚錯合物(4.50 mL, 48.0 mmol)並將反應混合物於室溫攪拌 16 h。完成後，將反應物質以甲醇於 0°C 進行驟冷並加熱回流 6 h。完成後，於減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其以管柱層析使用矽膠(100-200 網孔)和 0-15%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)為白色固體。產率：1.40 g, 82.3%；MS(ESI) *m/z* 539.45 $[M+1]^+$.

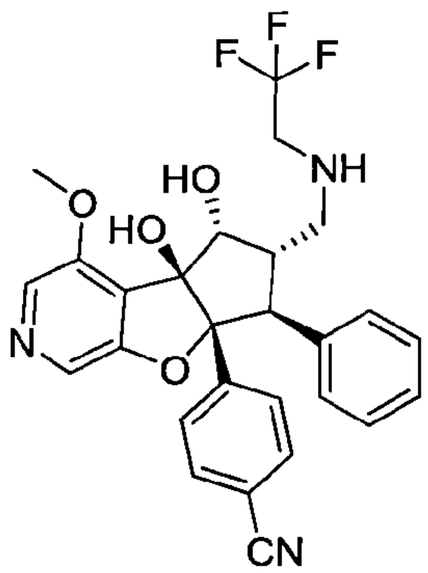
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((第三丁基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 290F)

【0962】 於*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 1.40 g, 2.50 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(20.0 mL)溶液中加入

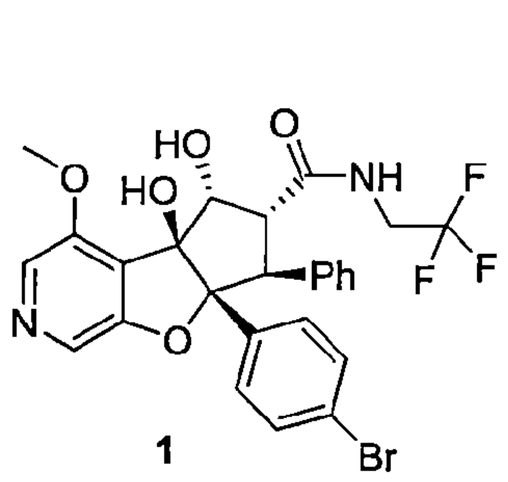
氰化鋅(1.70 g, 15.0 mmol)和鋅粉(0.081 g, 1.25 mmol)並將反應混合物於氬氣下脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.114 g, 0.125 mmol)和叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.14 g, 0.25 mmol)加到反應中，另再脫氣 5 min 並將混合物於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應物質以冰冷水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以管柱層析使用矽膠(100-200 mesh)和 0-15%甲醇之二氯甲烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份濃縮，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*第三丁基*胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈為白色固體。產率：0.820 g, 65%(外消旋)；MS(ESI) *m/z* 486.49 $[M+1]^+$.以對掌 SFC[chiralpak IG(4.6x150) mm, 5μ], CO2/0.1%TEA之EtOH溶液=(60/40)分離鏡像異構物。波峰1(化合物編號290F, 55 mg), $[\alpha]_D$ -34.2°(c 0.25, $CHCl_3$), R_t=1.73 min, ee ：99.9%；MS(ESI) *m/z* 486.36$[M+1]^+$. ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.00-6.98(m, 3H), 5.76(s, 1H), 5.65(s, 1H), 4.54(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 1H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.62-2.57(m, 2H)、1.57-1.52(s, 1H), 0.98(s, 9H)。波峰-2(58 mg) $[\alpha]_D$ +28.5°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=2.42 min, ee ：99.88%；MS(ESI) *m/z* 486.32$[M+1]^+$；^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49(d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.00-6.98(m, 3H), 5.77(s, 1H), 5.66(s, 1H), 4.54(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 1H), 3.15-3.10(m, 1H), 2.62-2.56(m, 2H)、1.64(s, 1H), 0.94(s, 9H)。

實例 291

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 291F)



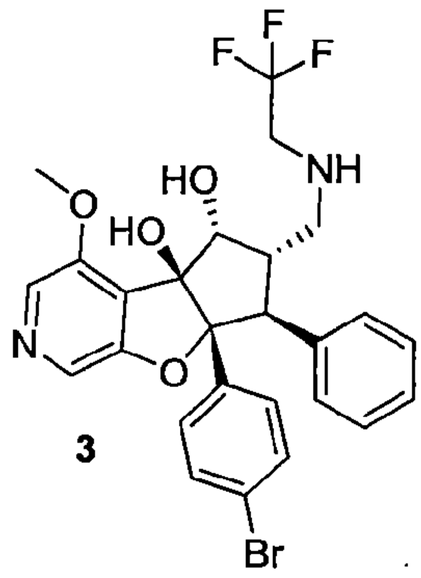
CN



1

BH3·DMS

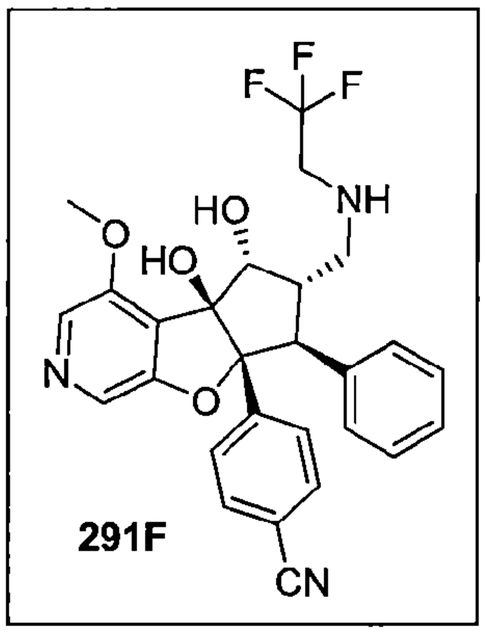
THF, 60 °C



3

Zn, $Zn(CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$, dppf

DMF, 130 °C



291F

合成外消旋-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4bH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-4b,5-二醇(**3**)

【0963】 於*外消旋*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4b,6,7,7a-四氫-5*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-6-甲醯胺(**1**, 1.20 g, 1.9 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中於 0°C 加入硼烷二甲基硫醚(1.90 mL, 19.0 mmol)並將混合物於 60°C 攪拌 3 h。完成後，將反應物質以甲醇(10.0 mL)進行驟冷並再次於 60°C 加熱 16 h。將反應混合物濃縮，得到*外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基

-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**)為灰白色固體。產率：1.0 g, 85%；MS(ESI) *m/z* 565.1$[M+1]^+$

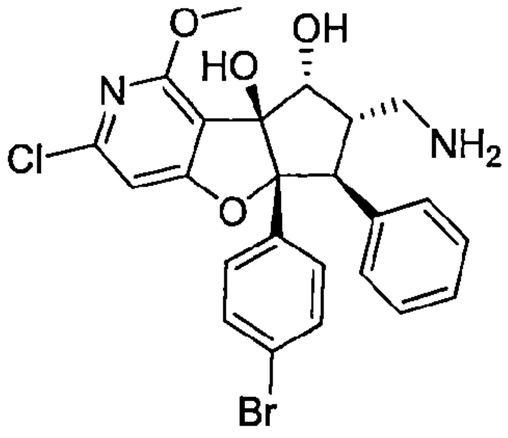
合成 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7aH-環戊[4,5]呋喃并[2,3-c]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號291F)

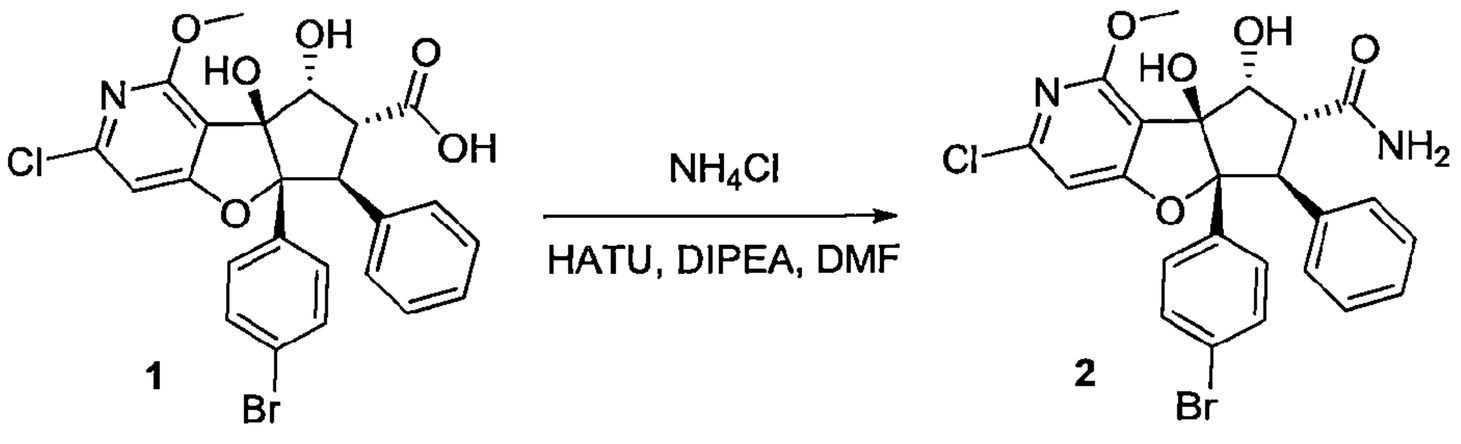
【0964】 *於外消旋*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-溴苯基)-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(**3**, 1.0 g, 1.7 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(15.0 mL)溶液中於室溫加入氰化鋅(1.24 g, 10.6 mmol)和鋅(0.115 g, 1.7 mmol)並將混合物以氬氣脫氣 15 min。將 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(0.029 g, 0.05 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.048 g, 0.05 mmol)加到反應中並持續另再脫氣 5 min。將反應於 140°C 加熱 16 h。完成後，將反應冷卻至室溫並通過矽藻土床。將濾液以乙酸乙酯稀釋並以水清洗。將有機層分離出，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物以 combi-flash(4.0 g, RediSep 管柱)使用 30-70%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化。將所欲的溶離份於減壓下濃縮。將化合物再次以逆相製備式再純化並將所欲的溶離份凍乾，得到*外消旋*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-6-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 291F)為白色固體。產率：513 mg, 56%。以對掌 SFC 分離鏡像異構物[Chiralpak IG(4.6×250)mm, 5μ]；CO_2/0.1%TEA 之 EtOH 溶液=(60/40)；波峰 1(108 mg), $[\alpha]_D$ +29.5°(c 0.26, $CHCl_3$), R_t=1.84, ee >99%；MS(ESI) *m/z* 512.27 $[M+1]^+$；UPLC：98.7%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.51(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.08-6.97(m, 5H), 5.71(s, 1H), 5.14(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14(m, 3H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.39(bs, 1H)。波峰 2(117 mg), $[\alpha]_D$ -30.7°(c 0.27, $CHCl_3$), R_t=2.23, ee >95%；MS(ESI) *m/z* 512.27 $[M+1]^+$；UPLC：95.7%；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.50(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.08-6.97(m, 5H), 5.71(s, 1H), 5.14(d,

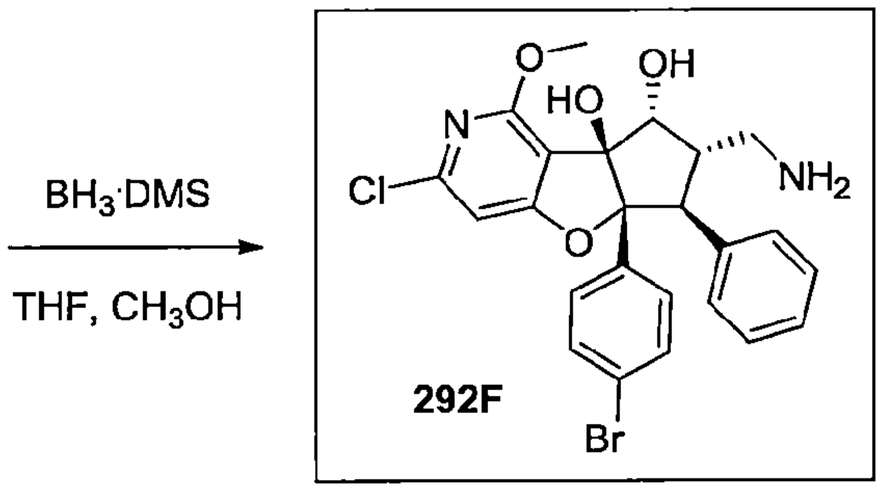
J=5.6 Hz, 1H), 4.54(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.73(d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14(m, 3H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.38(bs, 1H)。

實例 292

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 292F)**







*合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)*

【0965】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(**1**, 0.1 g, 0.18 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中加入 HATU(69.77mg, 0.18300 mmol)及然後 DIPEA(0.15mL, 0.87000 mmol)。1 hr 後，LCMS(至於甲醇溶液中)顯示 SM 完全轉化，所以一次性加入氯化銨。將反應另再攪拌 65 hr，於此時將混合物倒入水中並以乙酸乙酯稀釋。將有機物質以飽和氯化銨、水和鹽水清洗，然後以硫酸鎂乾燥，過濾並真空移

除溶劑，得到*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**)。將此物質繼續於後續步驟進行反應無進一步純化。LCMS(ESI) *m/z* 531.1, 533.1 $[M+1]^+$.

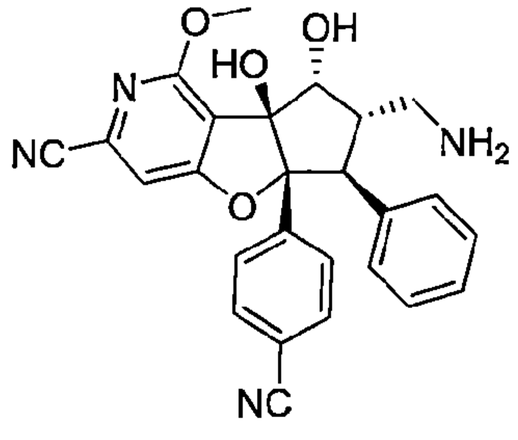
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號292F)

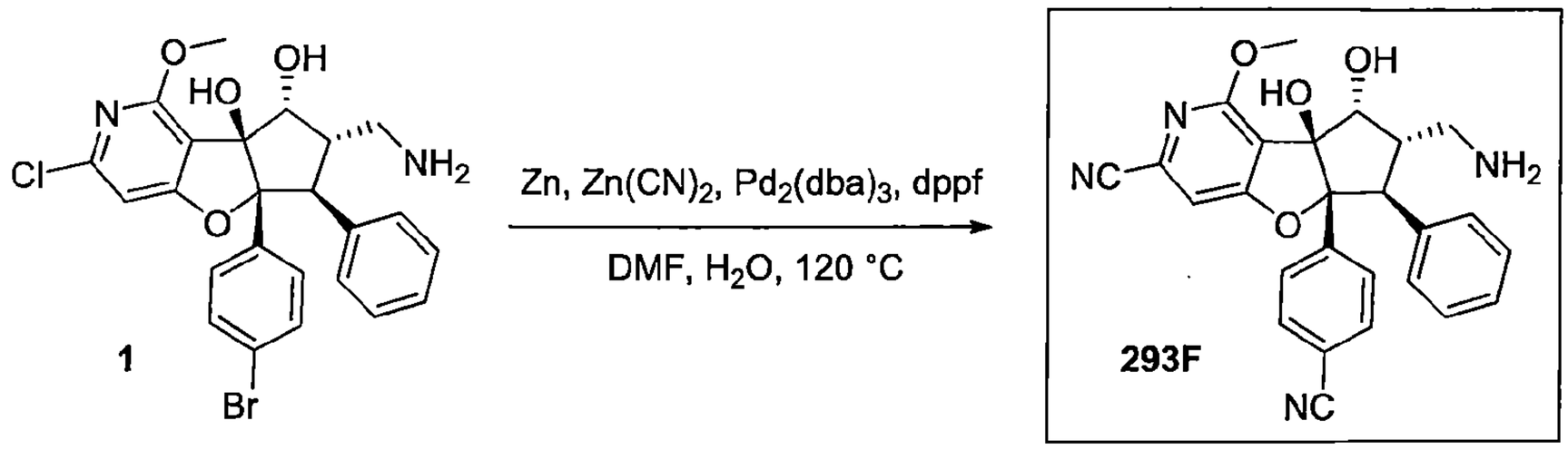
【0966】 於經攪拌的*外消旋*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺(**2**, 0.09g, 0.16300 mmol)之 THF(2.5 mL)溶液中逐滴加入硼烷二甲基硫醚(0.84mL, 1.68 mmol)。3.5 hr 後，將反應冷卻至 rt 並緩慢加入 MeOH(1 mL)伴隨劇烈氣體產出。然後將反應加熱至 60°C 並以 LCMS 監測。20 hr 後，加入甲醇，將小瓶冷卻至 rt 並真空移除溶劑。將殘餘物置於二氯甲烷和甲醇之混合物中處理，然後於 strata 離子交換管柱上純化，先以乙腈和 MeOH 清洗(各二次)，然後以 5%NH_4OH、20%二氯甲烷和 75%MeOH 之溶液清洗數次溶離產物。真空移除溶劑，並將殘餘物置於水和乙腈之混合物中處理。將此溶液冷凍並凍乾，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 292F)為白色固體。產率：69 mg, 81%. LCMS(ESI) *m/z* 517.1, 519.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.21(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.10 – 7.00(m, 4H), 6.99(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.93(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.84(s, 1H), 5.48(s, 1H), 4.50(s, 1H), 3.63(d, *J*=14.4 Hz, 1H), 2.95(s, 2H), 2.59(d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.52(dd, *J*=12.7, 3.5 Hz, 1H)。

實例 293

***外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 293F)**

110 年 1 月 8 日修正





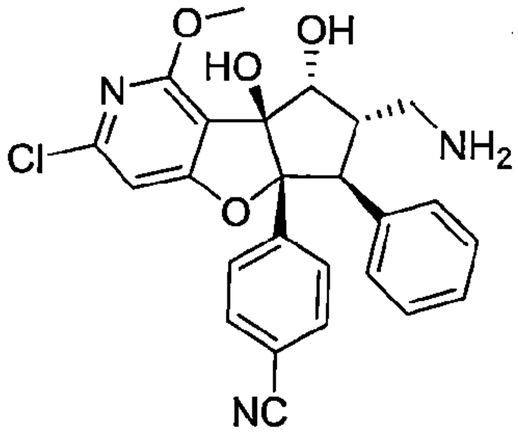
合成外消旋-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 293F)

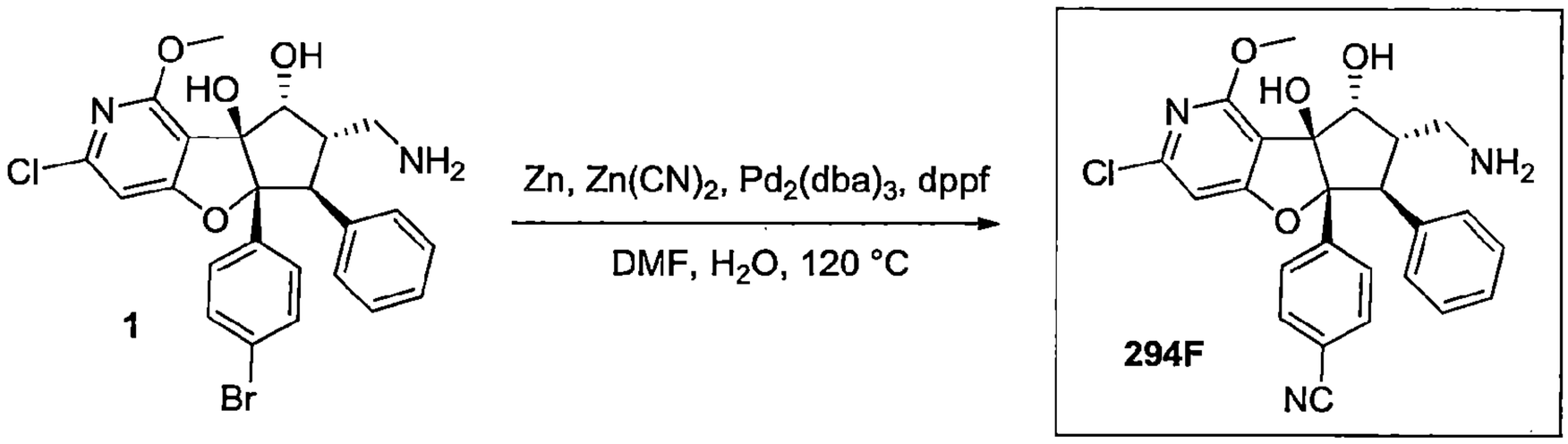
【0967】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03 g, 0.056 mmol)、二氰基鋅(46 mg, 0.39 mmol)、dppf(31 mg, 0.056 mmol)和鋅(4 mg, 0.056 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.56 mL)和 0.056 mL 水中。加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22 mg, 0.024 mmol)，將小瓶密封並於 120 ℃攪拌。45 min 後，LCMS 顯示產物和氯氰基產物為主要組份。1 h 後，將混合物冷卻至 rt，以甲醇和數滴 DMSO 稀釋，然後經由矽藻土過濾。以含有小量 DMSO 之甲醇沖洗濾墊數次。真空移除揮發溶劑，將殘餘物以 DMSO 稀釋並經由 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(化合物編號 293F)。產率：6.0 mg, 23%. LCMS(ESI) *m/z* 455.1 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.58(s, 1H), 7.56(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13 – 7.01(m, 4H), 7.00 – 6.91(m, 4H), 6.49(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.68 – 4.55(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.83 – 3.73(m, 1H), 2.90(s, 1H)。

110年1月8日修正

實例 294

***外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號294F)**





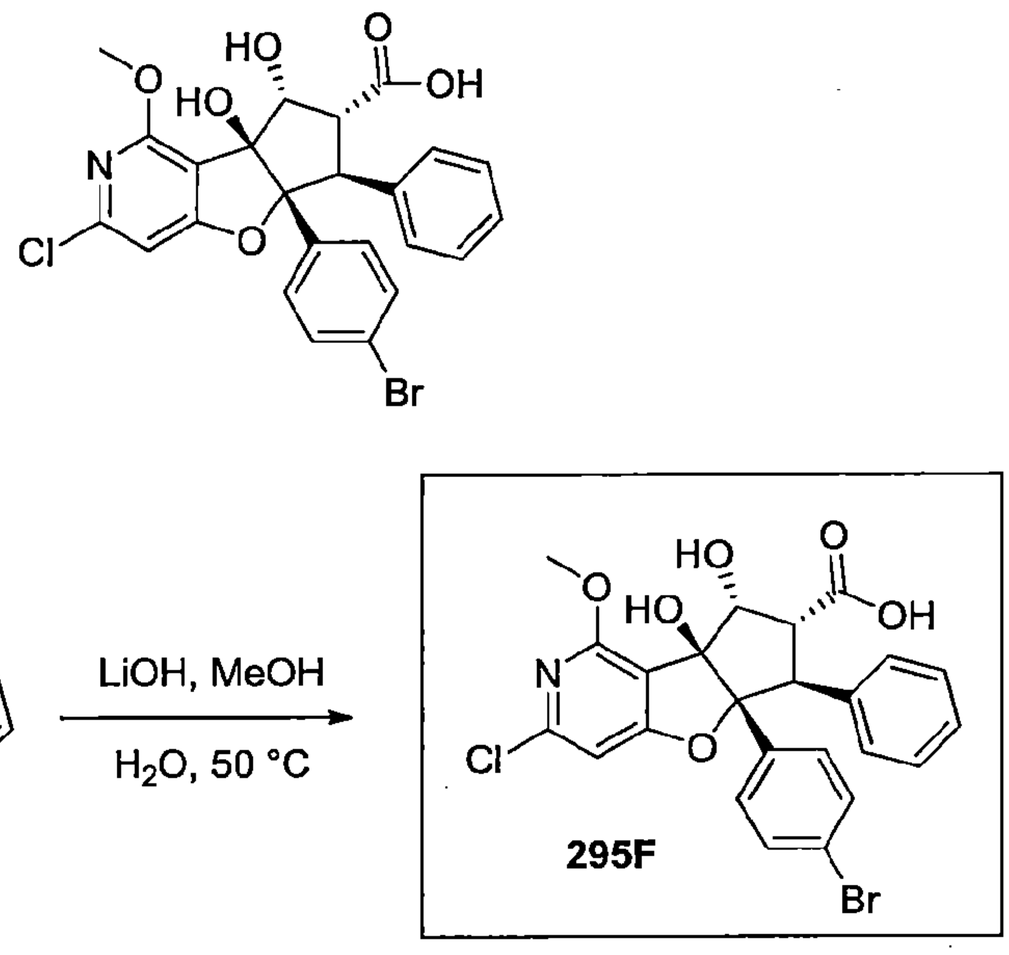
合成外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號294F)

【0968】 將*外消旋*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-8,8a-二醇(**1**, 0.03 g, 0.056 mmol)、二氰基鋅(46 mg, 0.39 mmol)、dppf(31 mg, 0.056 mmol)和鋅(4 mg, 0.056 mmol)溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.56 mL)和水(0.056 mL)。加入叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(22 mg, 0.024 mmol)，將小瓶密封並於 120 ℃攪拌。45 min 後，LCMS 顯示產物和雙氰化產物為主要組份。1 h 後，將混合物冷卻至 rt，以甲醇和數滴 DMSO 稀釋，然後經由矽藻土過濾。以含有小量 DMSO 之甲醇沖洗濾墊數次。真空移除揮發溶劑，將殘餘物以 DMSO 稀釋並經由 RP-HPLC 純化，得到*外消旋*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(胺甲基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 294F)。產率：7.5 mg, 28%. LCMS(ESI)

m/z 464.2, 466.4 $[M+1]^+$ ；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 7.55(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.06(dq, *J*=13.4, 7.1 Hz, 4H), 7.00 – 6.89(m, 2H), 6.49(s, 1H), 5.23(s, 1H), 4.61 – 4.52(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.79(d, *J*=14.5 Hz, 1H), 2.91(bs, 1H)。

實例 295

***外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(化合物編號 295F)**



合成外消旋-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6H-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(化合物編號 295F)

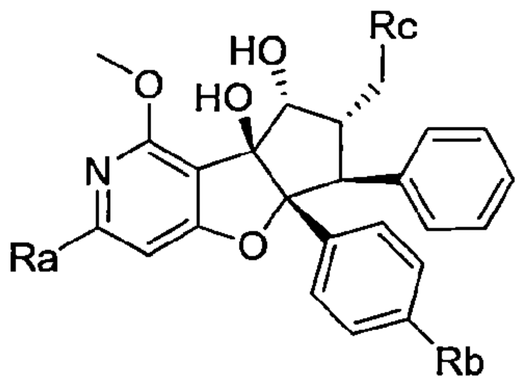
【0969】 於經攪拌的*外消旋*-甲基(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸酯(**1**, 1.09 g, 1.99 mmol)之甲醇(40 mL)溶液中加入水(4 mL)及然後氫氧化鋰(477 mg, 19.9 mmol)。將生成的黃色反應混合物劇烈攪拌並於 50°C 於回流冷凝器下加熱 4.5 h。將反應混合物以 0°C 冷卻浴冷卻並於劇烈攪拌下加入 1 N 鹽酸水溶液(19.9 mL, 19.9 mmol)。加入數滴 1 N 鹽酸使混合物略呈酸性。於旋轉蒸發器上移除大部分的甲醇。將殘餘物以二氯甲烷萃取三次。將組合的有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉蒸發

器上濃縮並於 40°C 高真空下乾燥至隔夜，得到粗*外消旋*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-溴苯基)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-7-羧酸(化合物編號 295F)為白色固體。產率：961 mg, 90%；MS(ESI) *m/z* 532.1, 534.0[M+1]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz、DMSO-d_6) δ 12.23(s, 1H), 7.24 – 7.18(m, 2H), 7.06(m, 2H), 7.03 – 6.94(m, 5H), 6.93(s, 1H), 5.62(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.62(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.29(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84(s, 3H)。

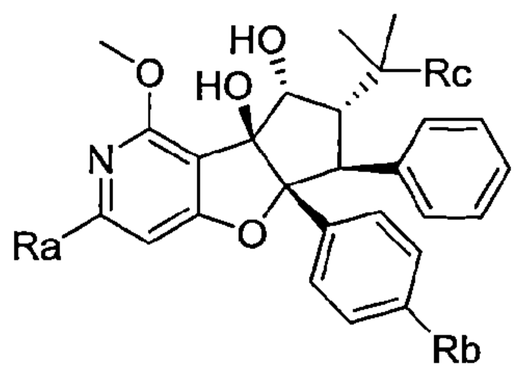
實例 296

【0970】 下列化合物，以下稱為化合物 A 至 DQ，可由熟習本項技術者根據通用方法(“GM”)及/或個別實例(“EXP”)中所指的製程來合成。含有取代基 Ra、Rb 和 Rc 之化合物其係如表 1 中所定義。下列第一個化合物為化合物 A，且其可由適當的起始物根據通用方法(“GM”)3 或 GM3 所述之製程來製造。

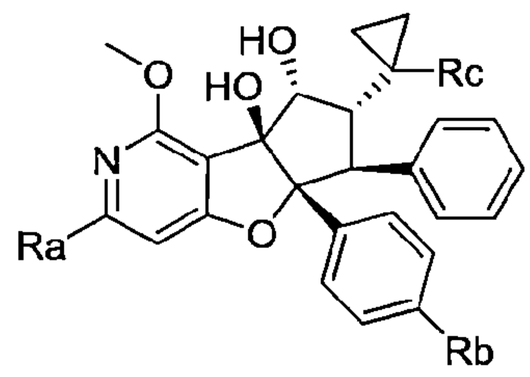
【0971】 化合物 **A - DQ**



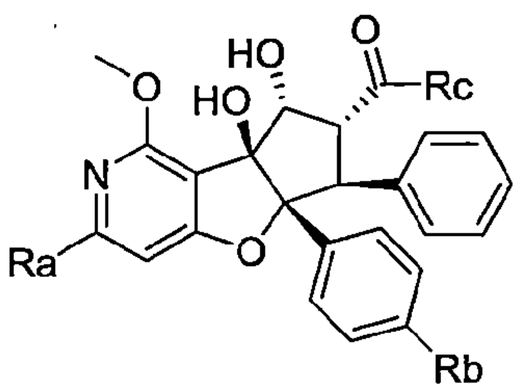
A
GM3



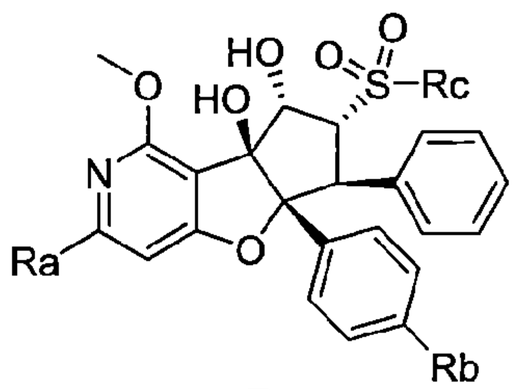
B
GM8



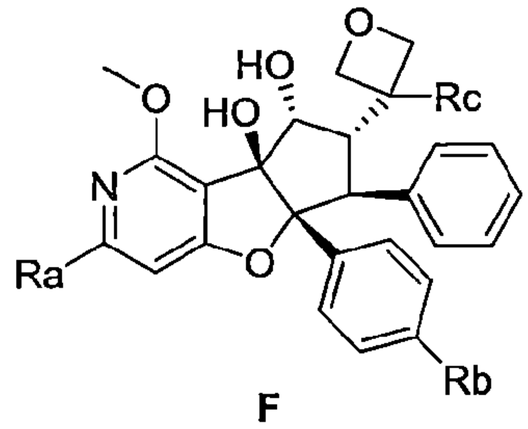
C
GM9



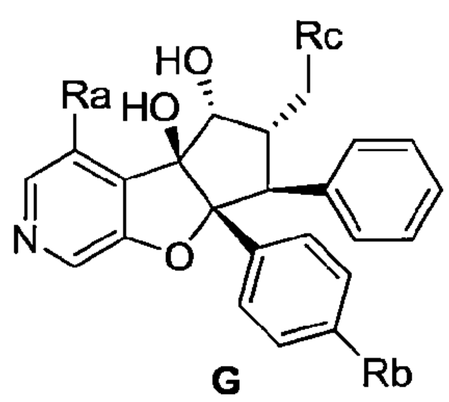
D
GM3



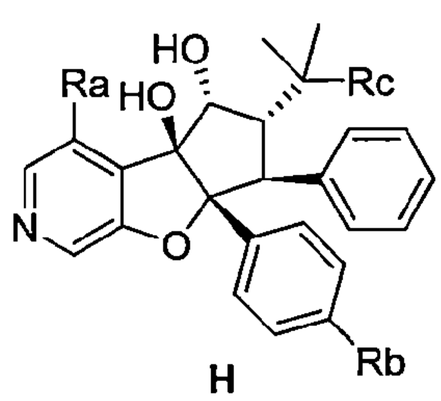
E
GM6,7



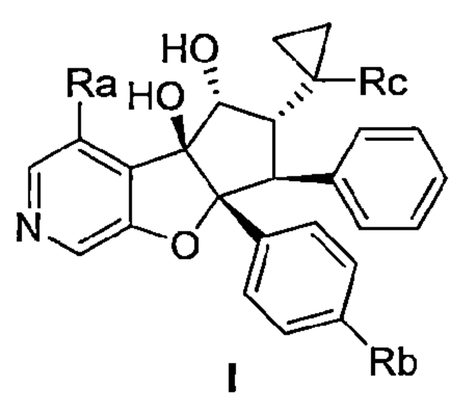
F
GM10



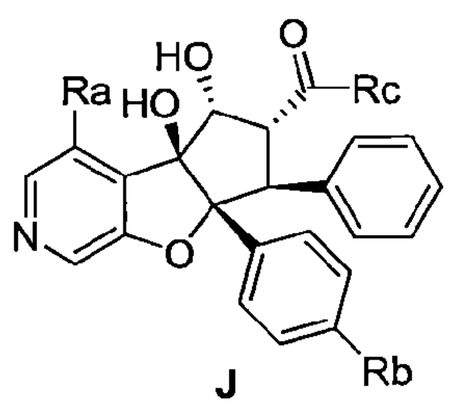
G
GM3



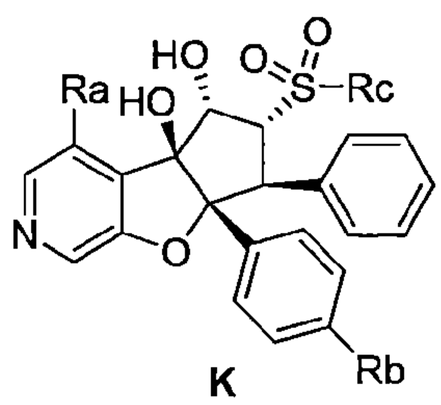
H
GM8



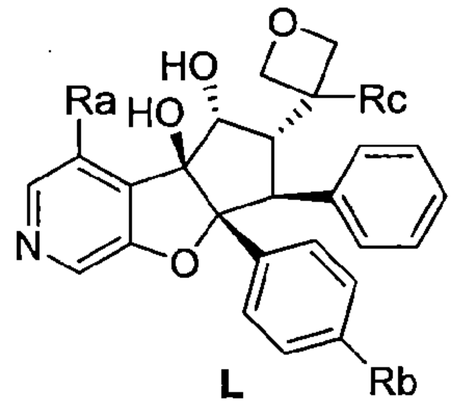
I
GM9



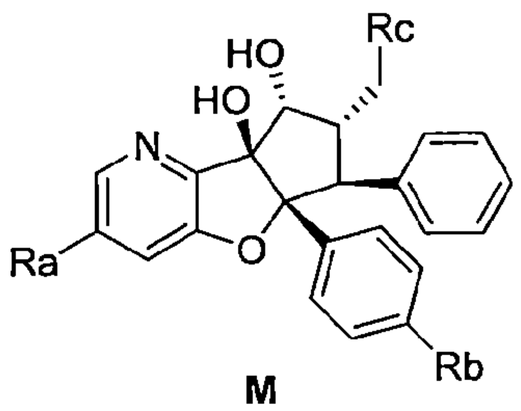
J
GM3



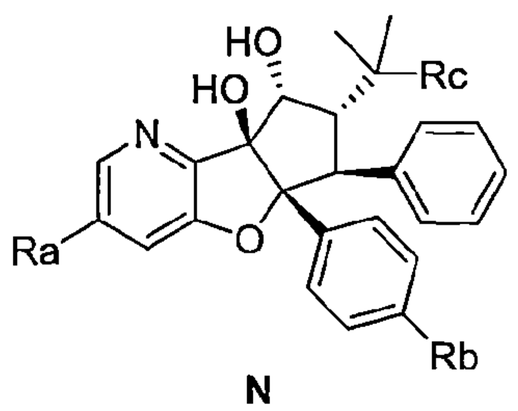
K
GM6,7



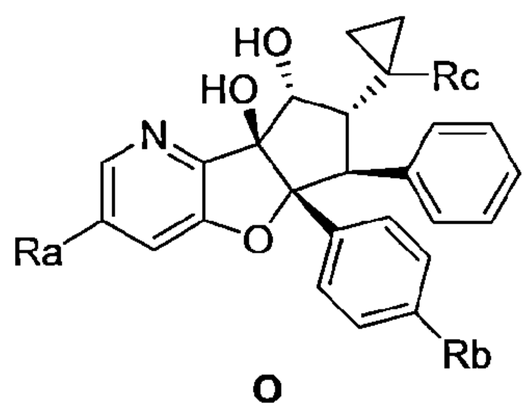
L
GM10



M
GM3

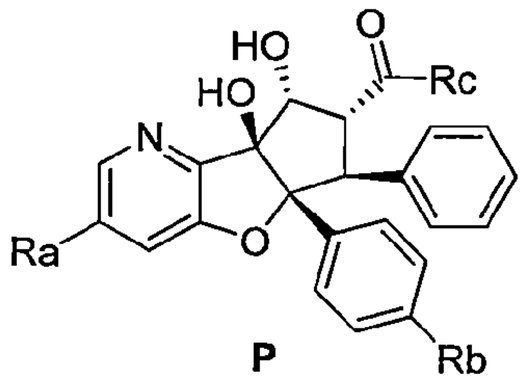


N
GM8

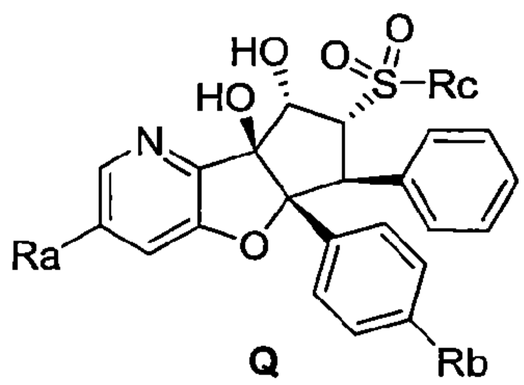


O
GM9

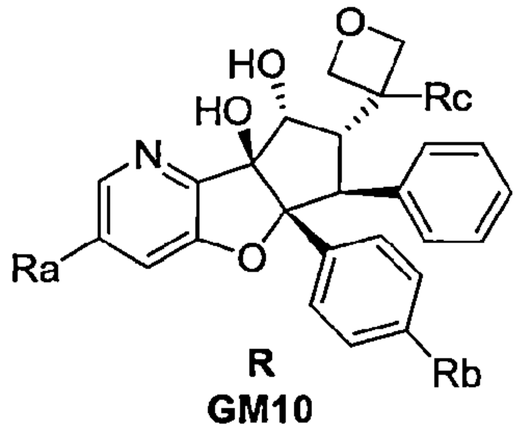
110年1月8日修正



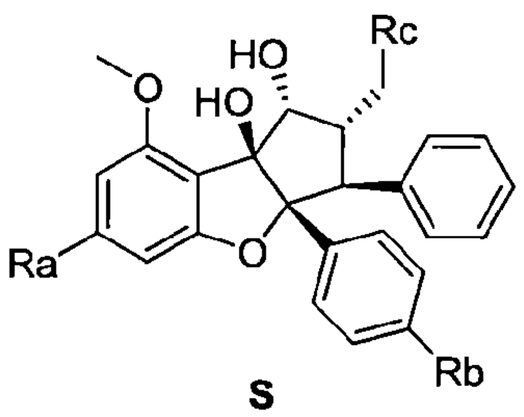
P
GM3



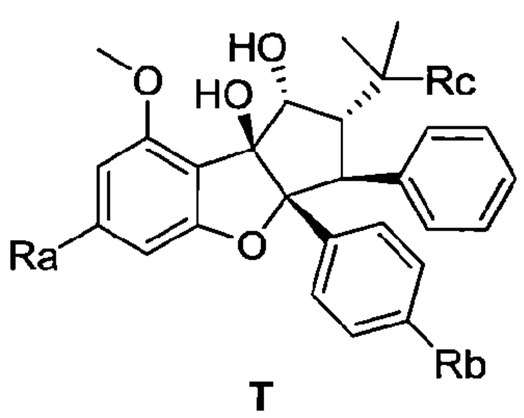
Q
GM6,7



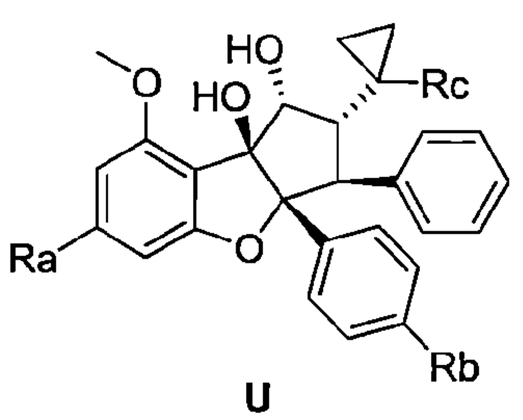
R
GM10



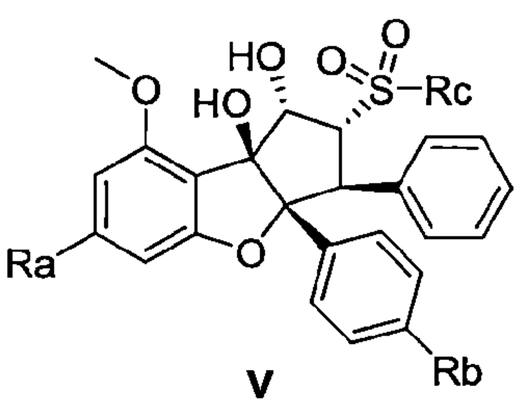
S
GM3



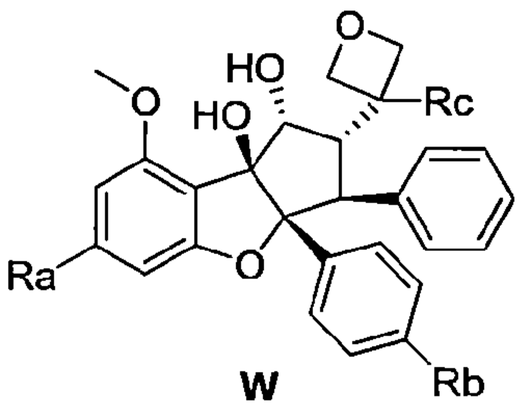
T
GM8



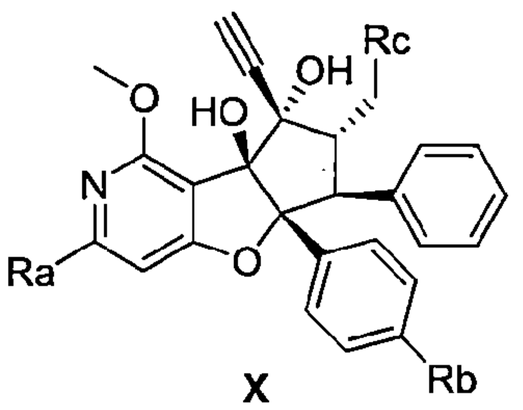
U
GM9



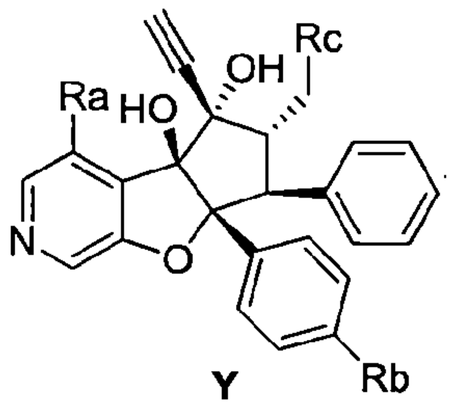
V
GM6,7



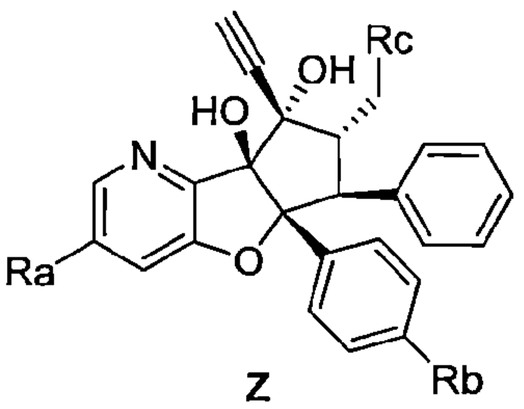
W
GM10



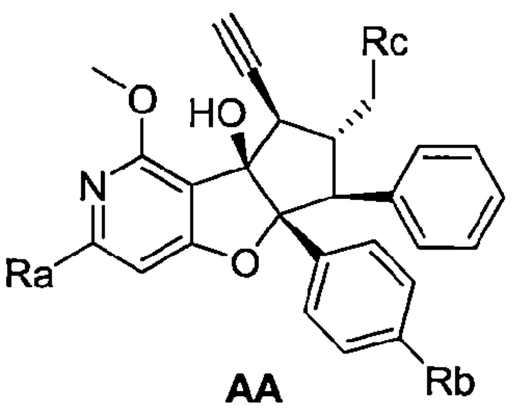
X
EXP190



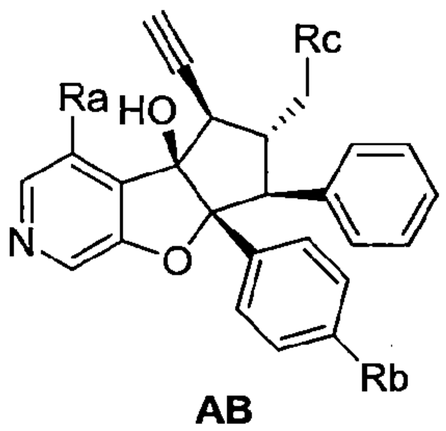
Y
EXP190



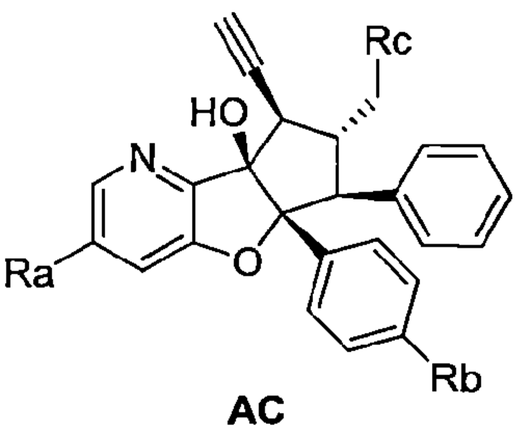
Z
EXP190



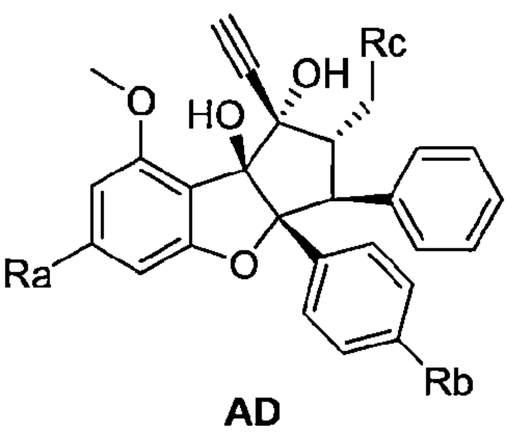
AA
EXP48



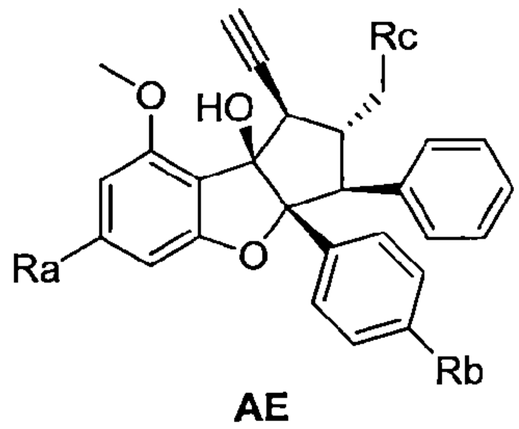
AB
EXP48



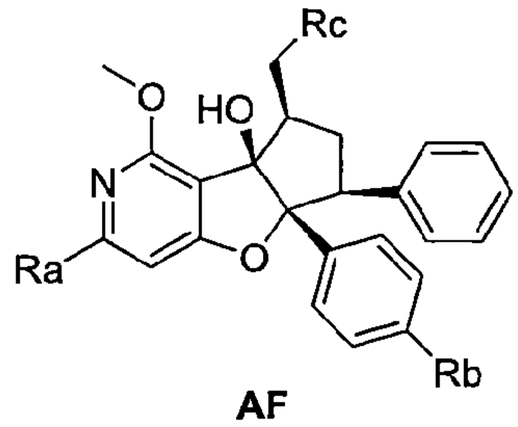
AC
EXP48



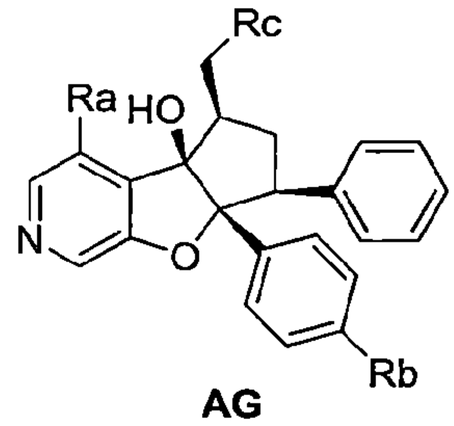
AD
EXP190



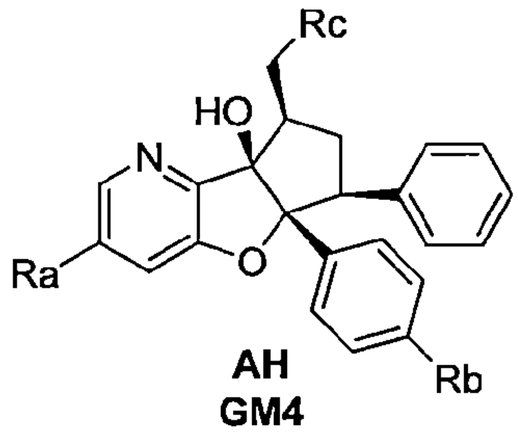
AE
EXP48



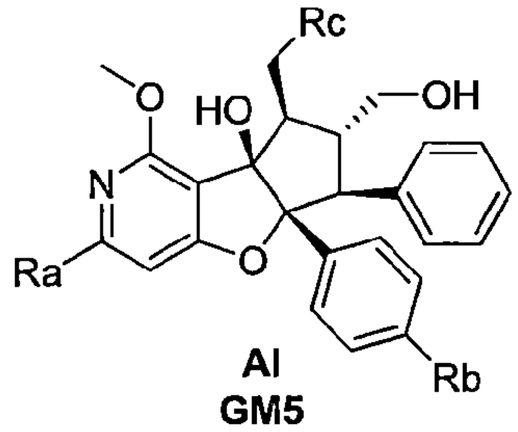
AF
GM4



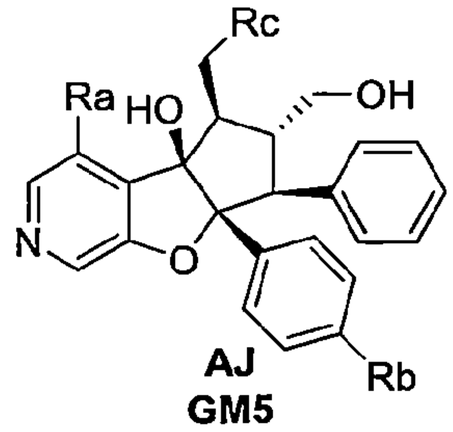
AG
GM4



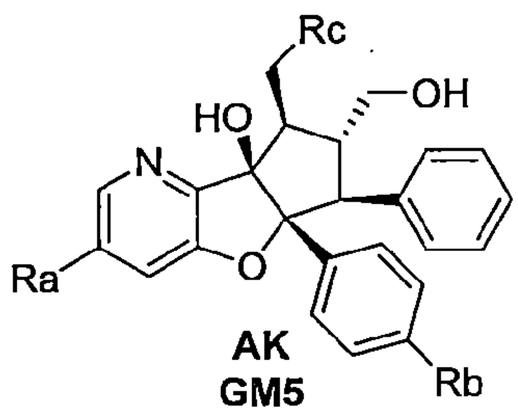
AH
GM4



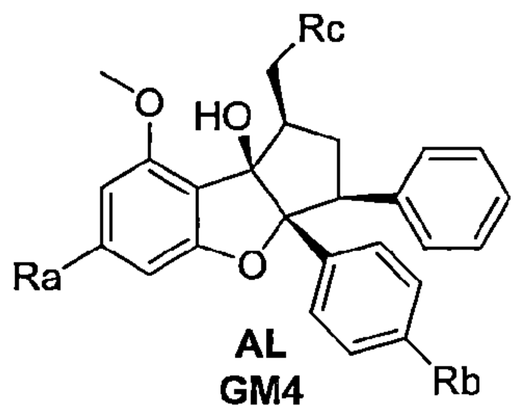
AI
GM5



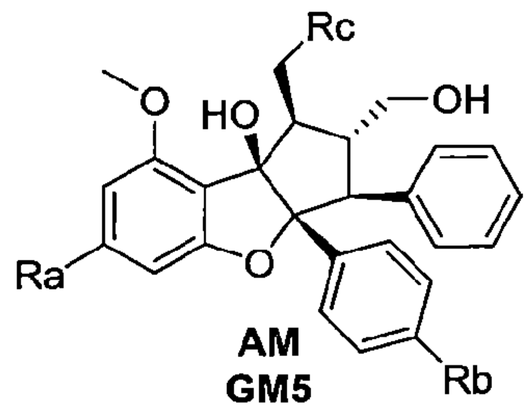
AJ
GM5



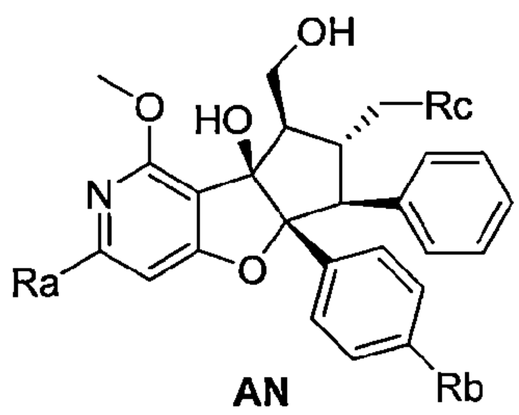
AK
GM5



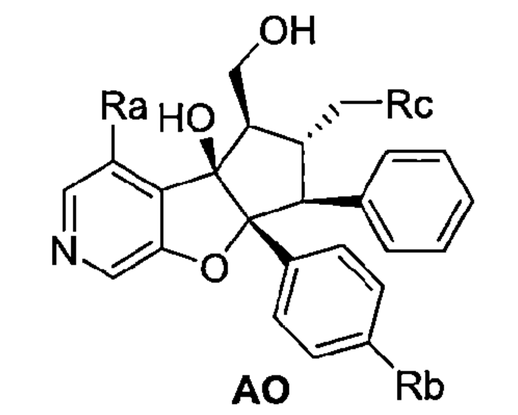
AL
GM4



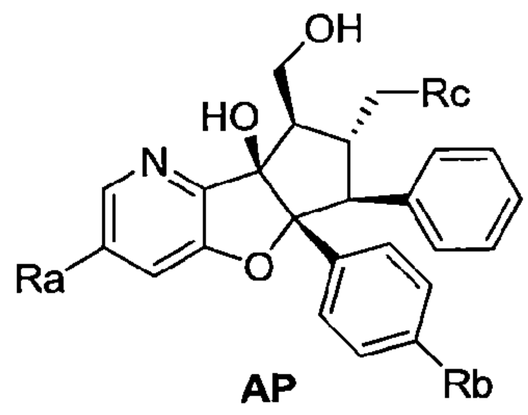
AM
GM5



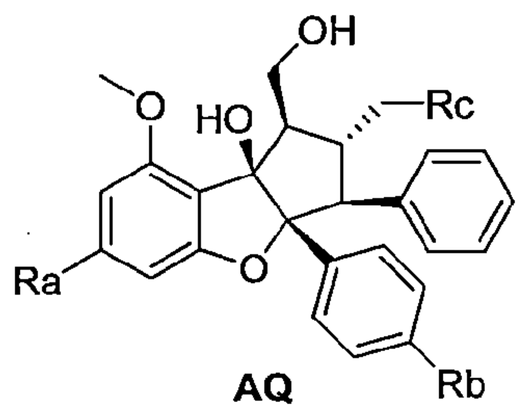
AN
GM3



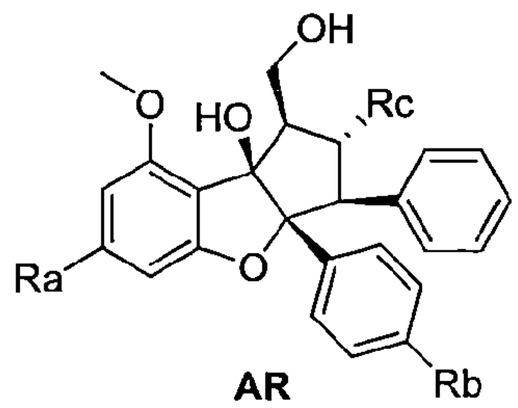
AO
GM3



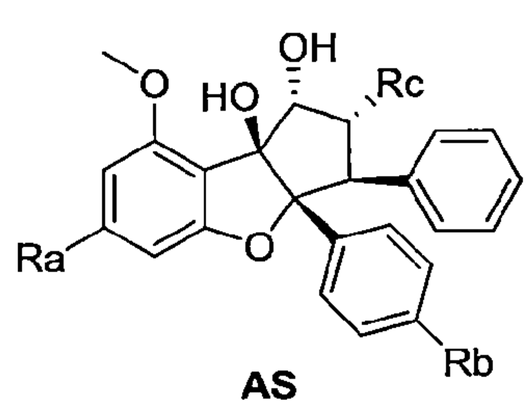
AP
GM3



AQ
GM3

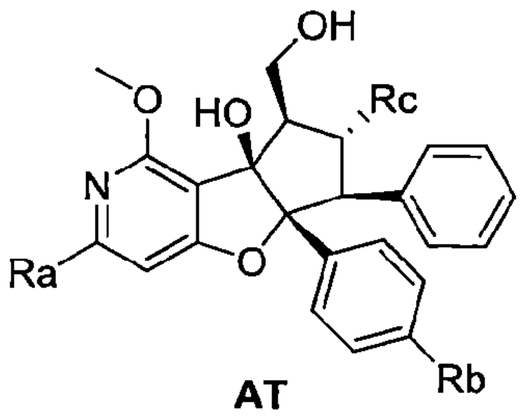


AR
EXP270

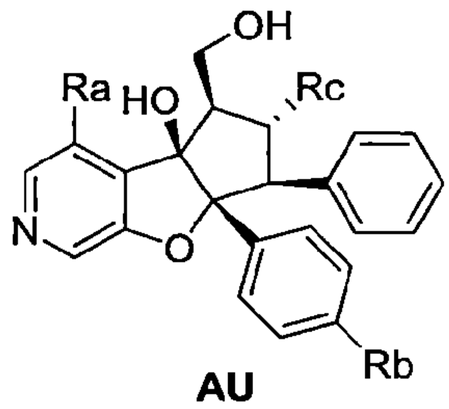


AS
EXP270

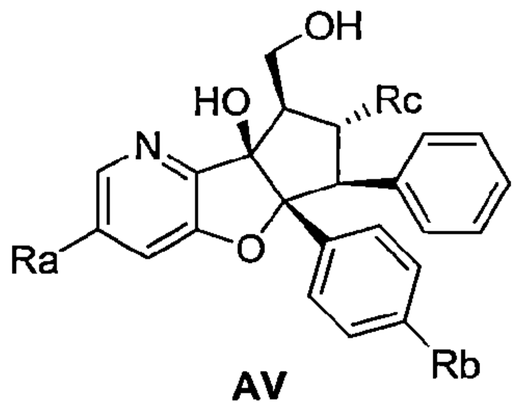
110年1月8日修正



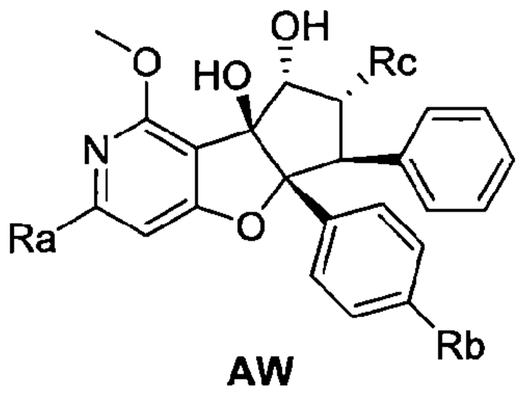
AT
EXP270



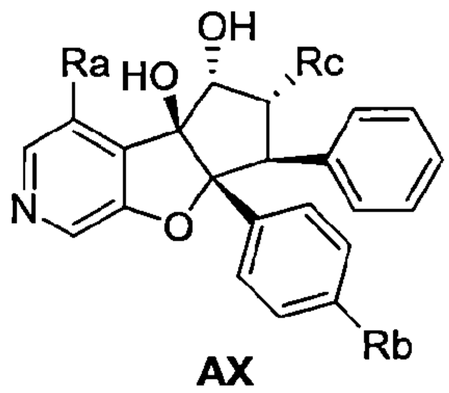
AU
EXP270



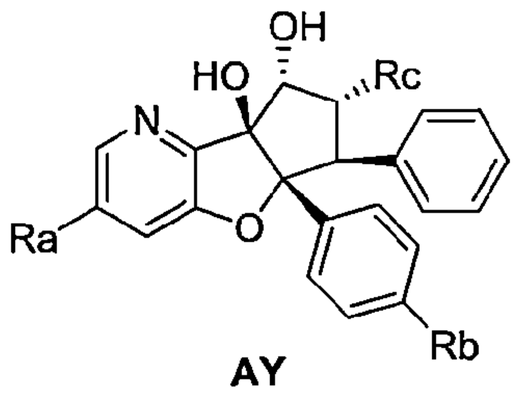
AV
EXP270



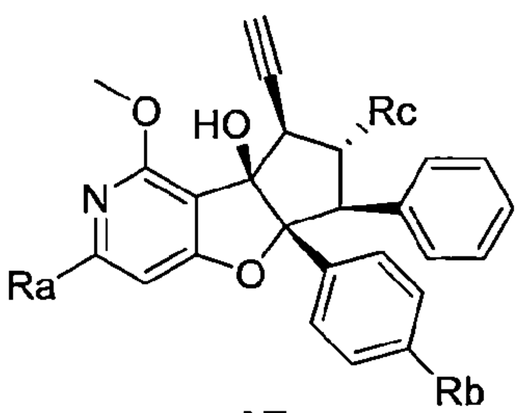
AW
EXP270



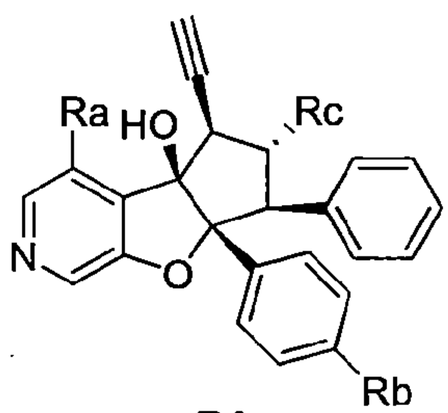
AX
EXP270



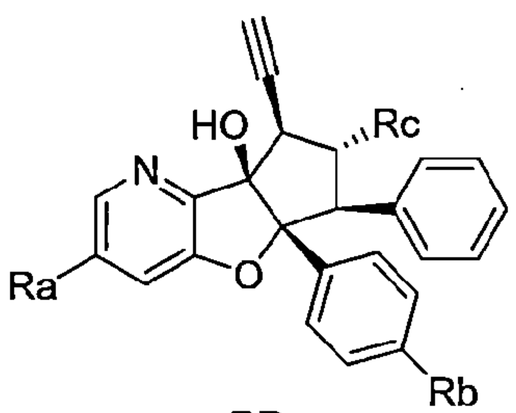
AY
EXP270



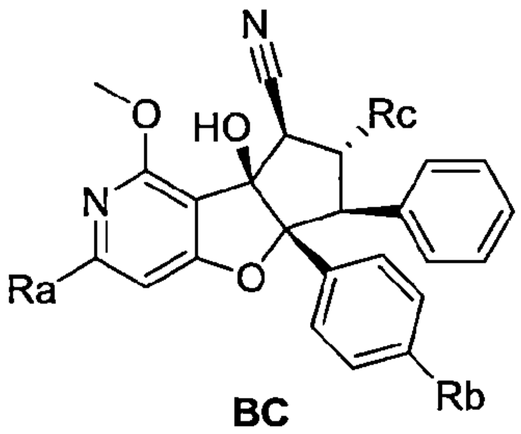
AZ
EXP48,270



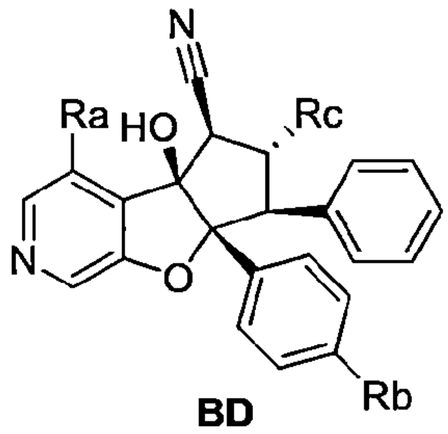
BA
EXP48,270



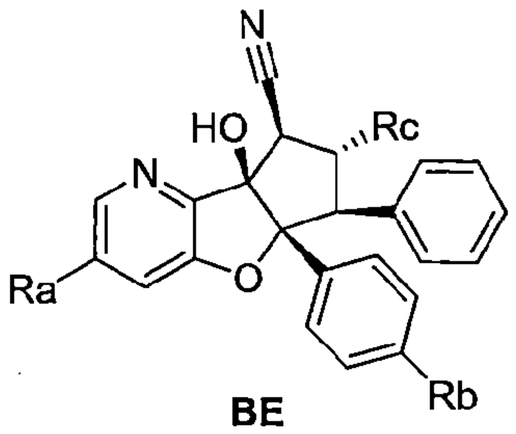
BB
EXP48,270



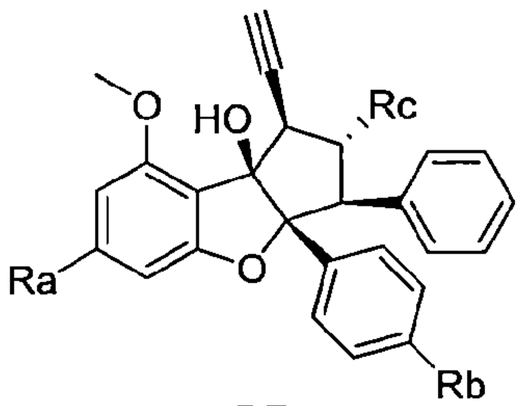
BC
GM4, EXP270



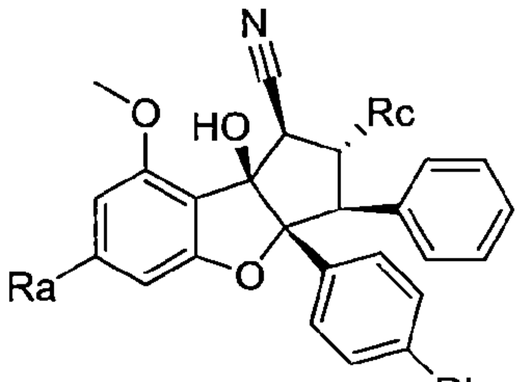
BD
GM4, EXP270



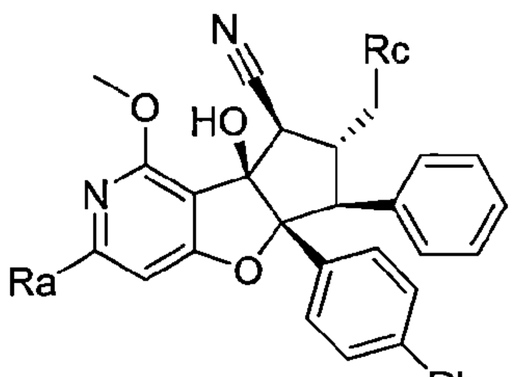
BE
GM4, EXP270



BF
EXP48,270

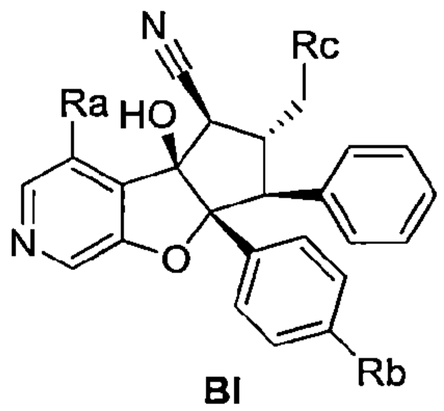


BG
GM4, EXP270

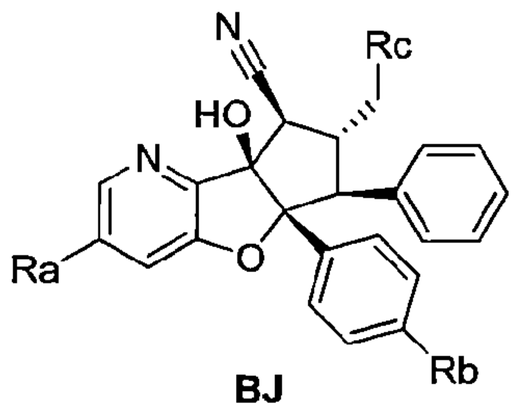


BH
GM3,4

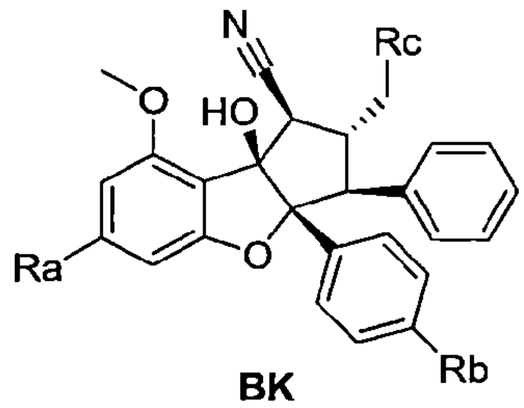
110年1月8日修正



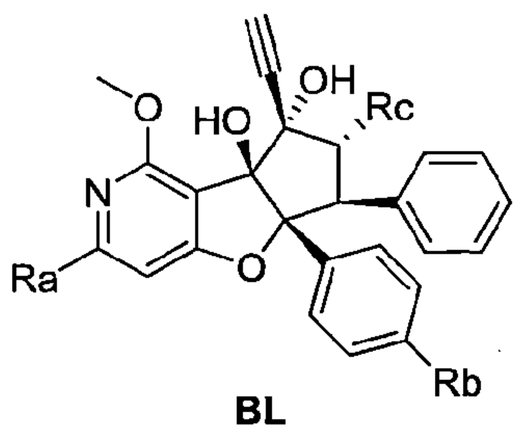
BI
GM3,4



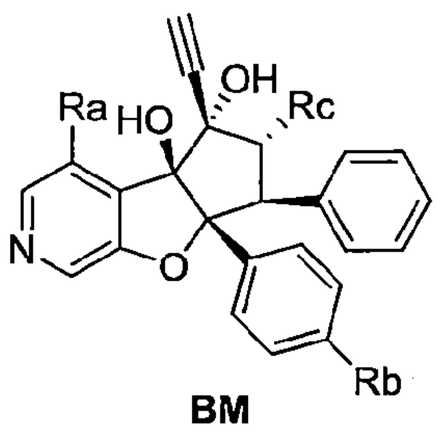
BJ
GM3,4



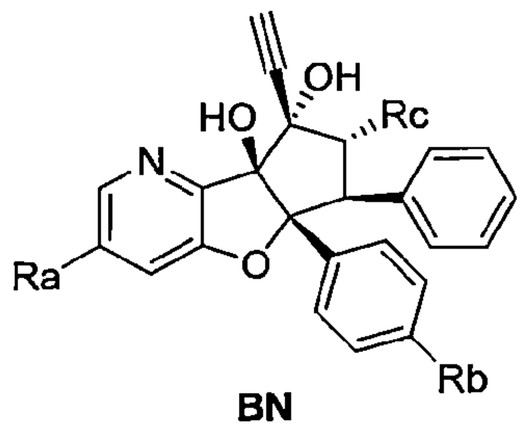
BK
GM3,4



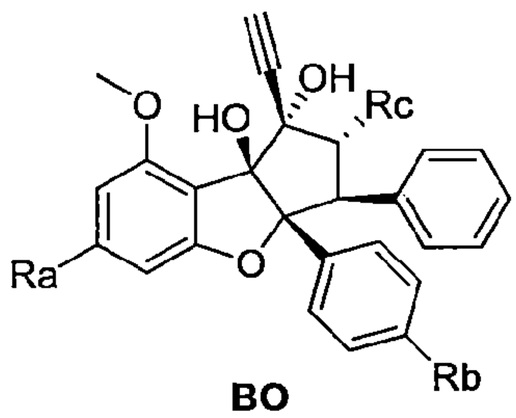
BL
EXP190,270



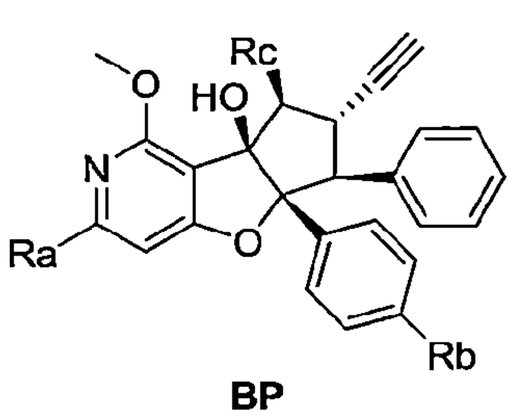
BM
EXP190,270



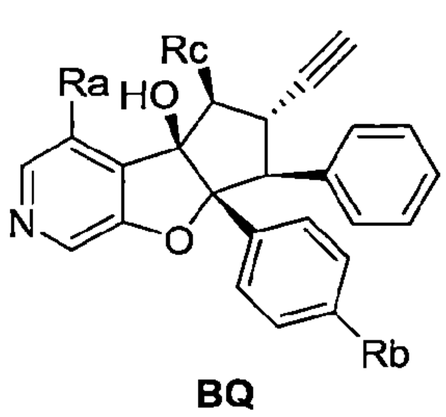
BN
EXP190,270



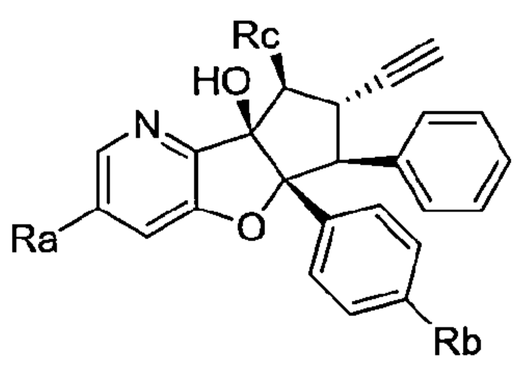
BO
EXP190,270



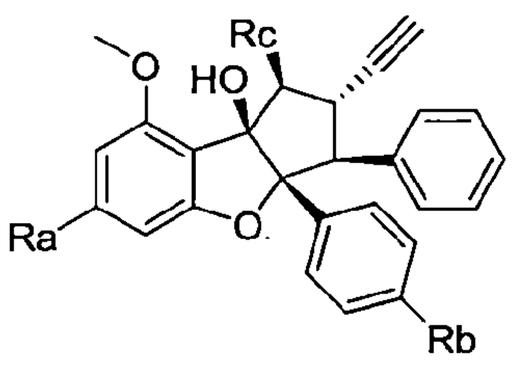
BP
GM3



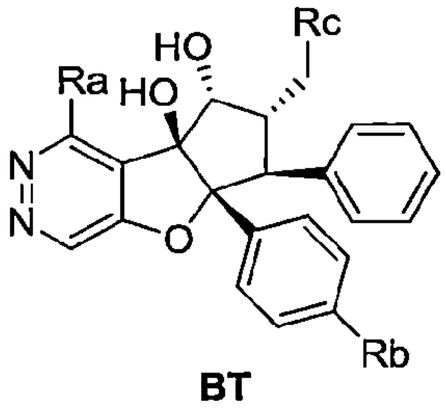
BQ
GM3



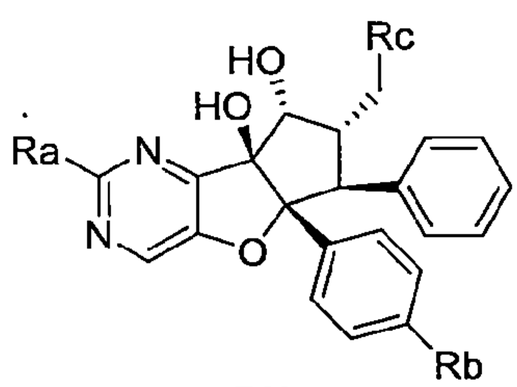
BR
GM3



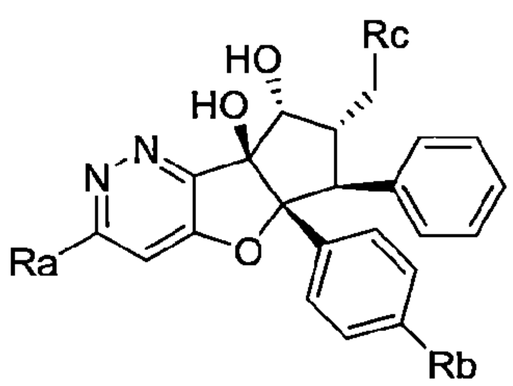
BS
GM3



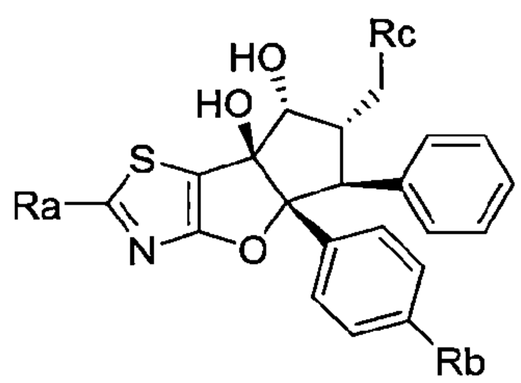
BT
GM3



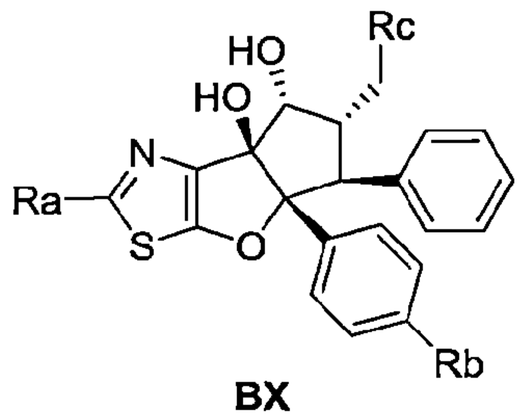
BU
GM3



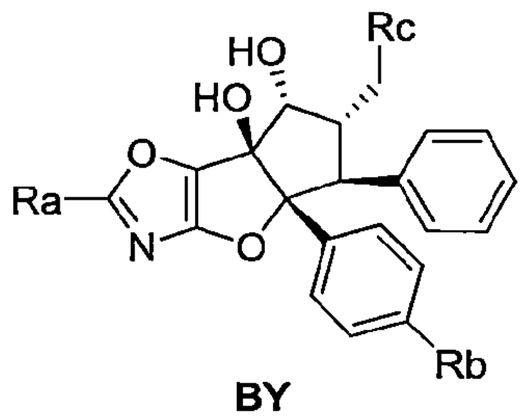
BV
GM3



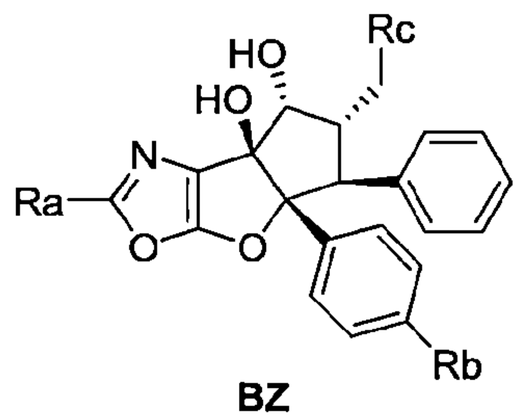
BW
GM3



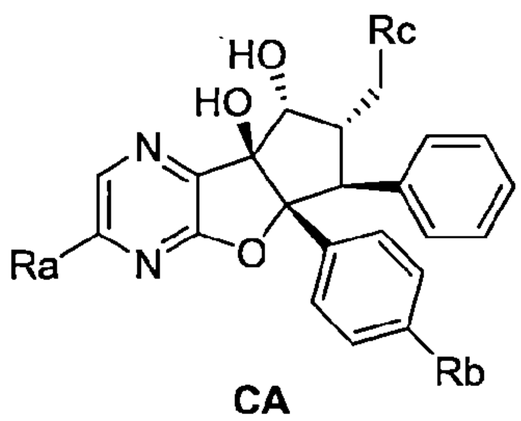
BX
GM3



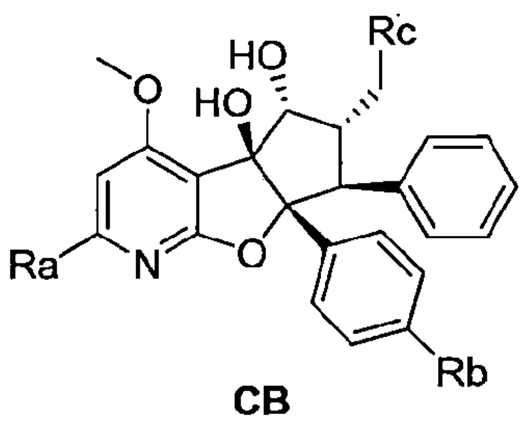
BY
GM3



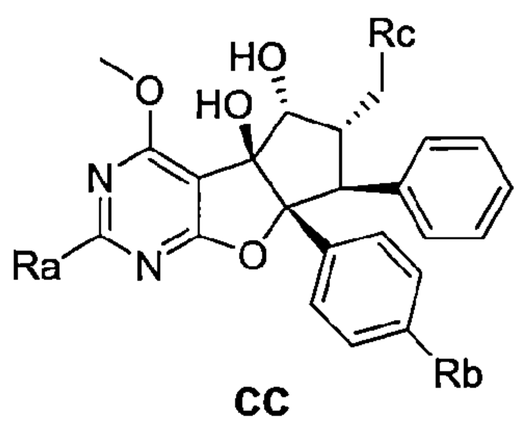
BZ
GM3



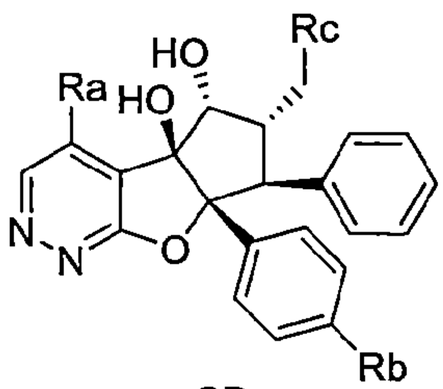
CA
GM3



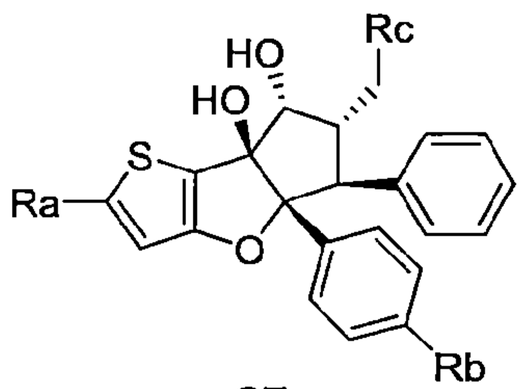
CB
GM3



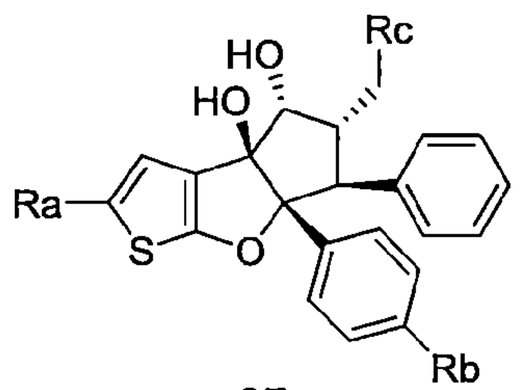
CC
GM3



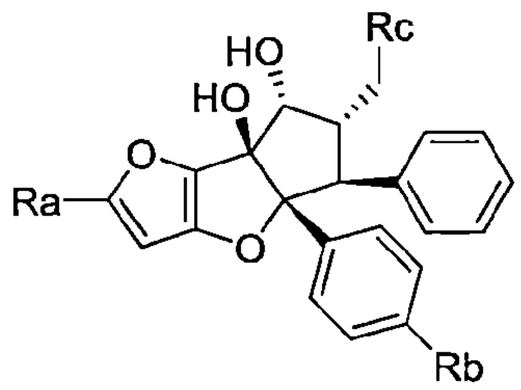
CD
GM3



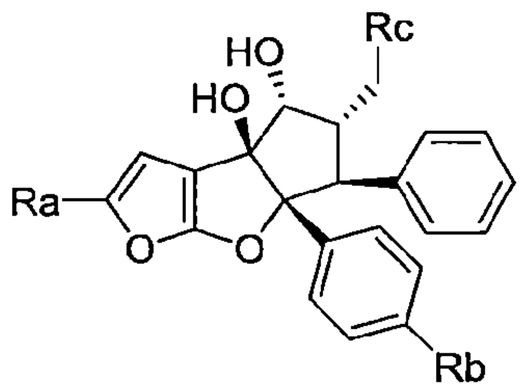
CE
GM3



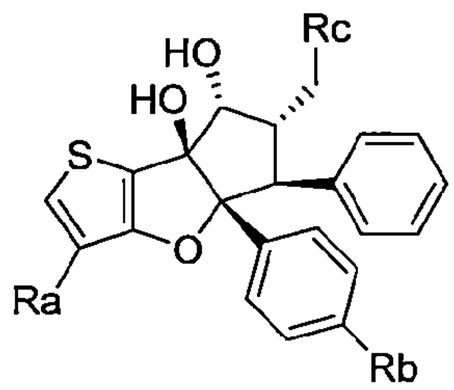
CF
GM3



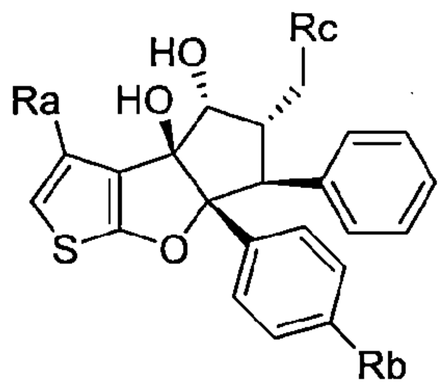
CG
GM3



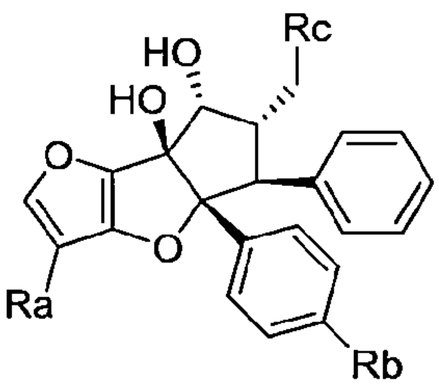
CH
GM3



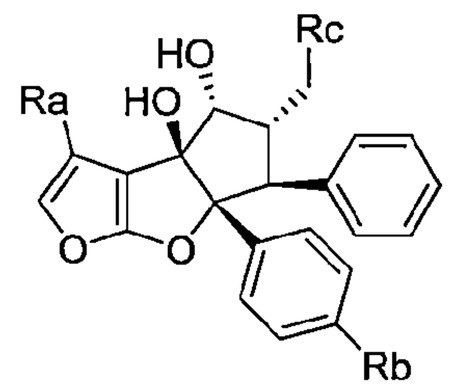
CI
GM3



CJ
GM3

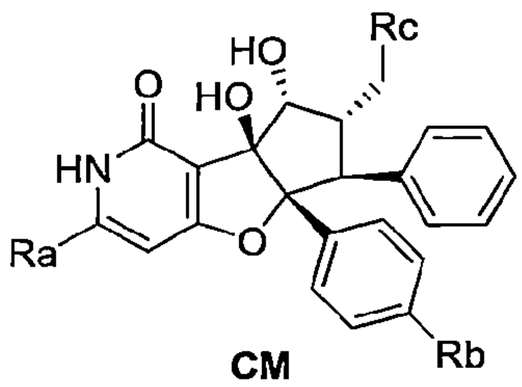


CK
GM3

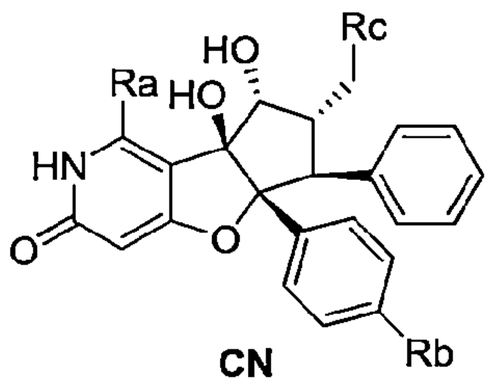


CL
GM3

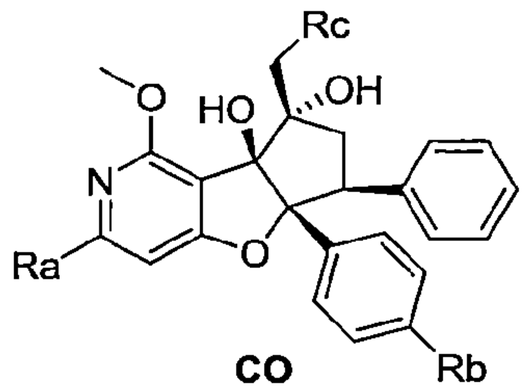
110年1月8日修正



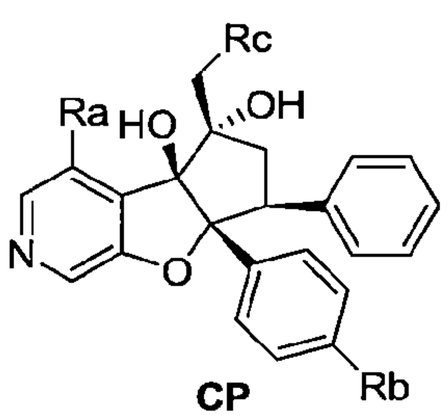
CM
GM3



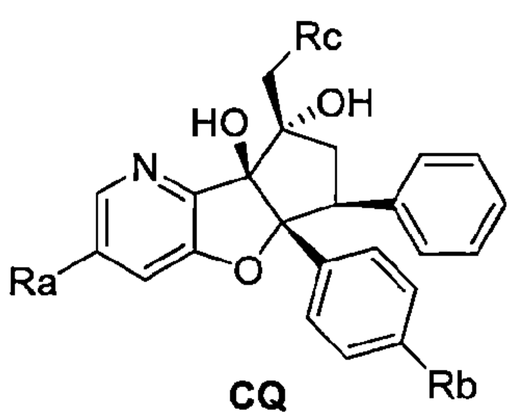
CN
GM3



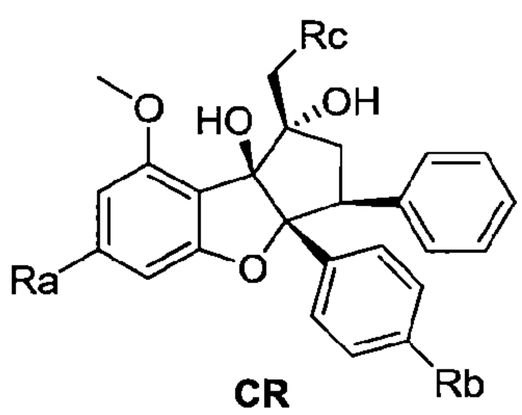
CO
GM12



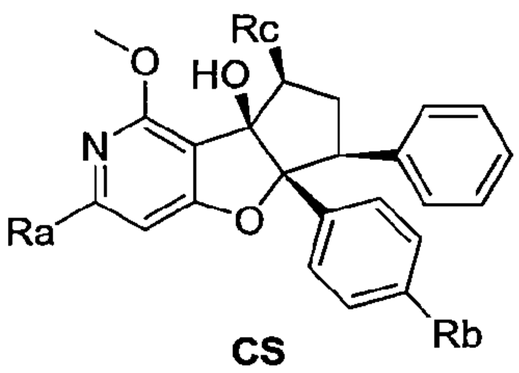
CP
GM12



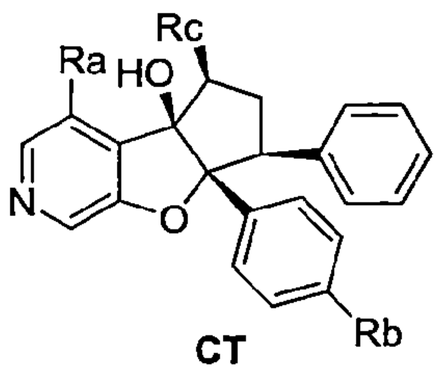
CQ
GM12



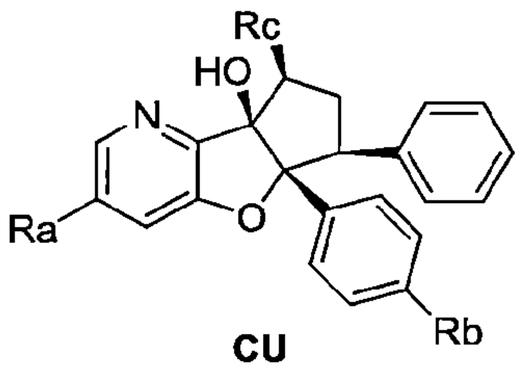
CR
GM12



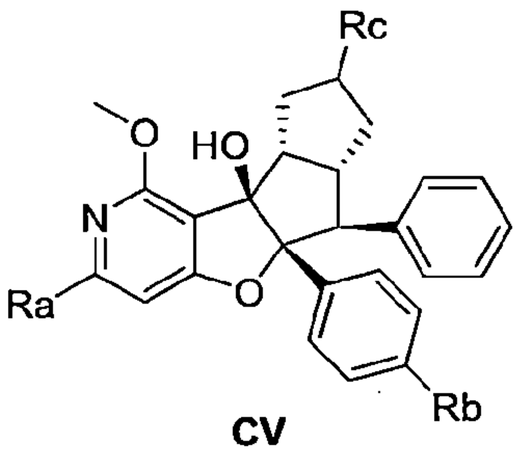
CS
GM3



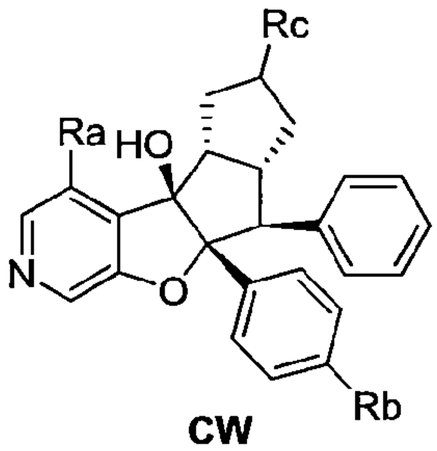
CT
GM3



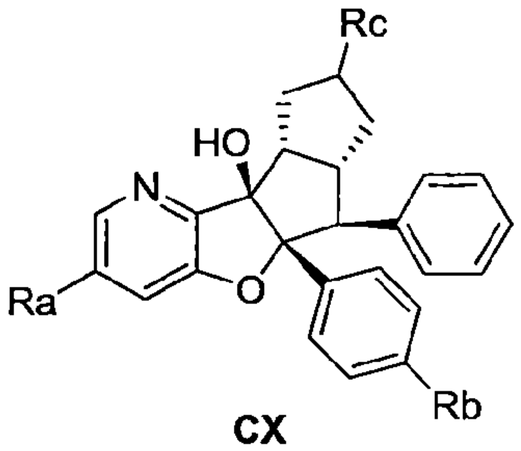
CU
GM3



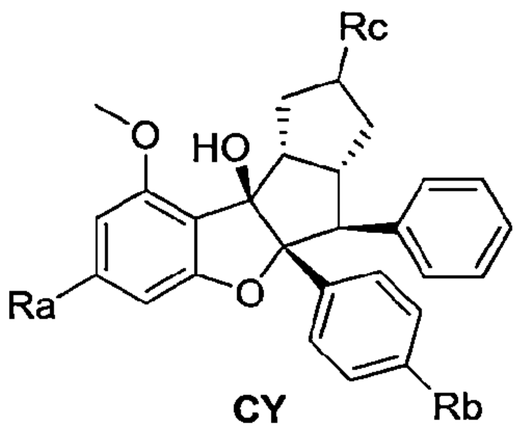
CV
GM11



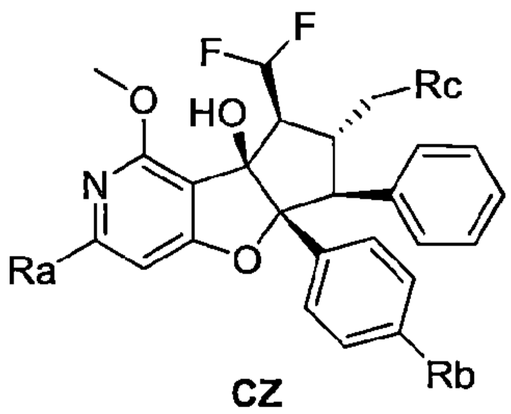
CW
GM11



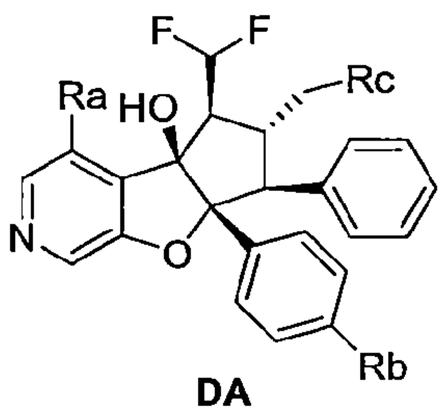
CX
GM11



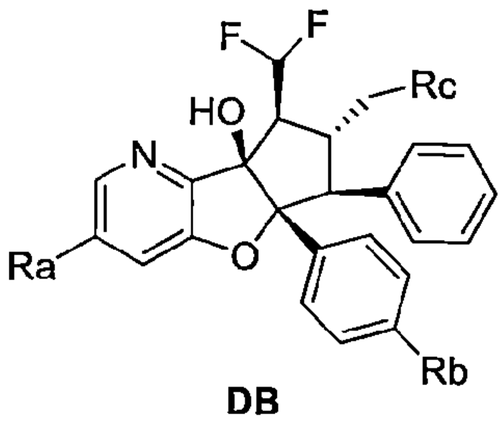
CY
GM11



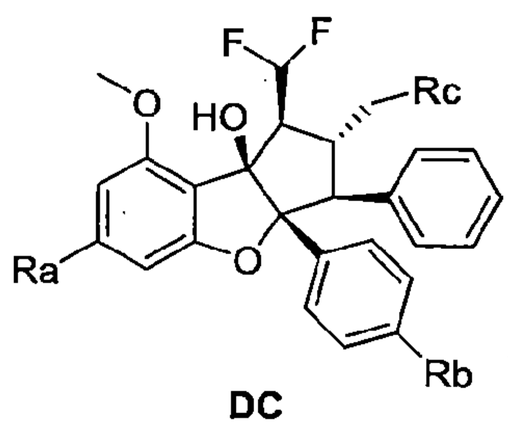
CZ
GM3



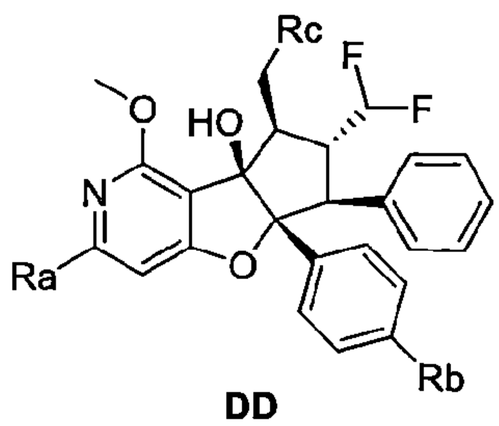
DA
GM3



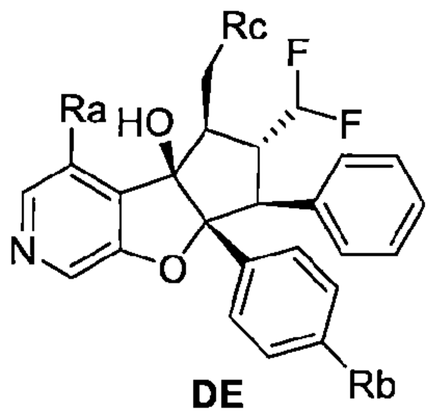
DB
GM3



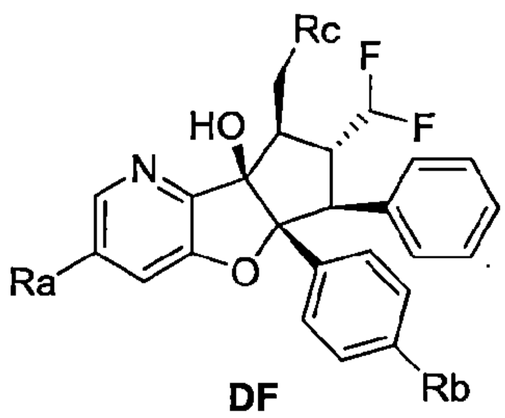
DC
GM3



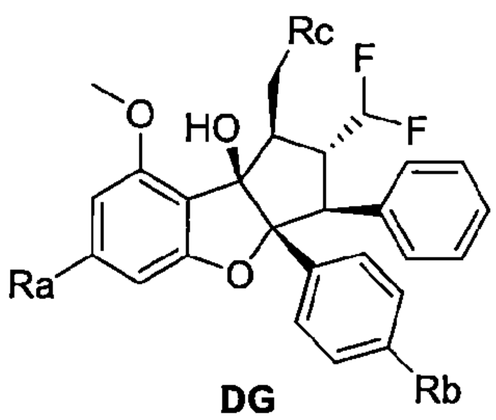
DD
GM5



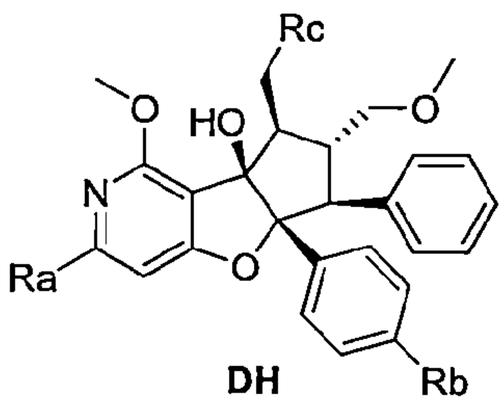
DE
GM5



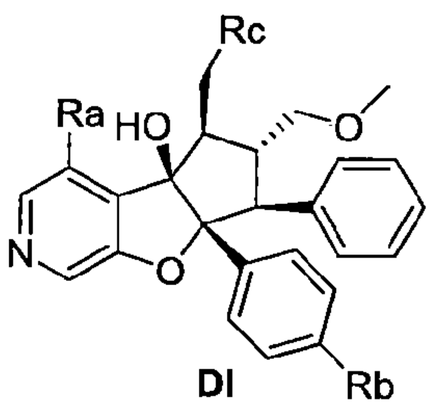
DF
GM5



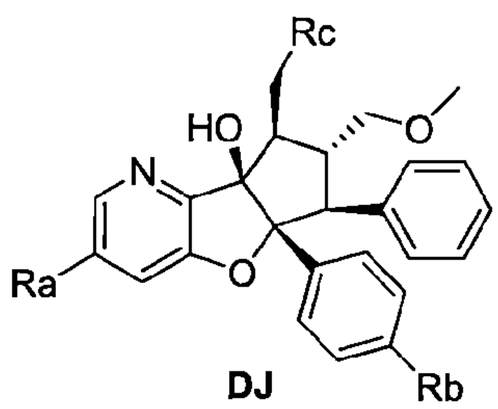
DG
GM5



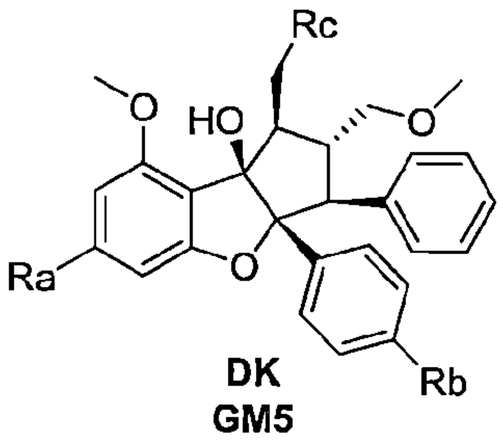
DH
GM5



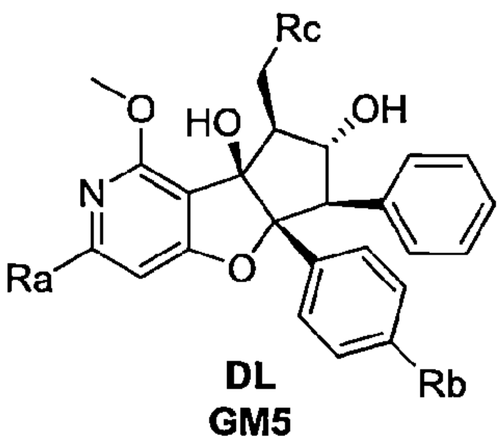
DI
GM5



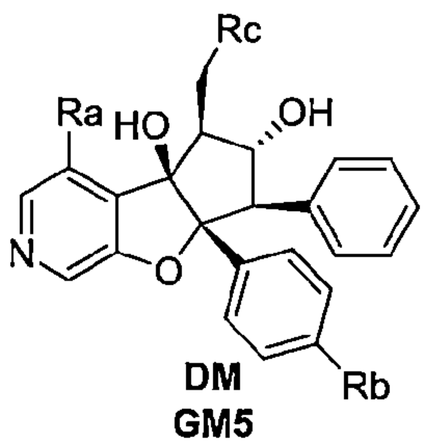
DJ
GM5



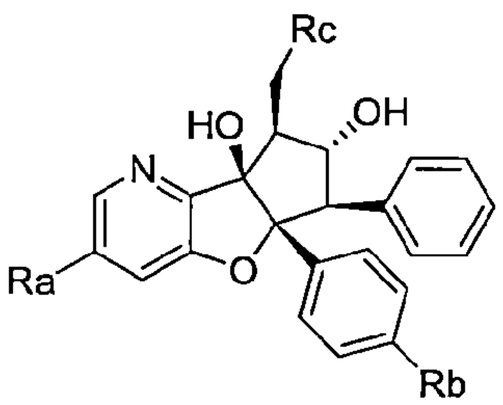
DK
GM5



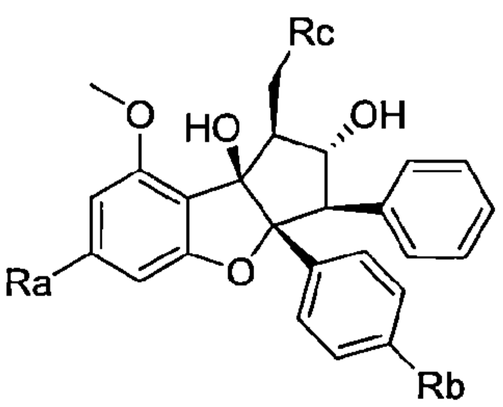
DL
GM5



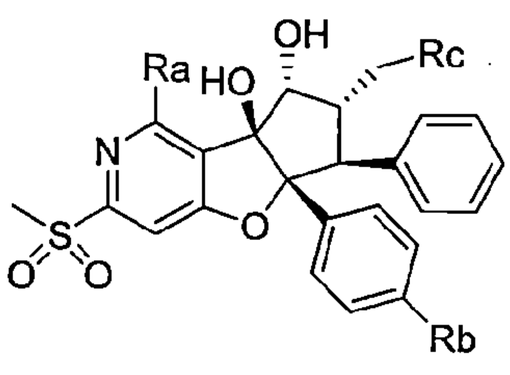
DM
GM5



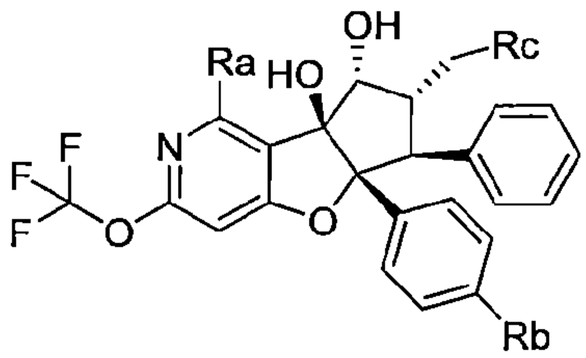
DN
GM5



DO
GM5

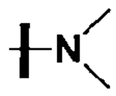
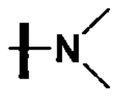
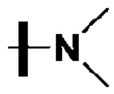
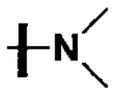
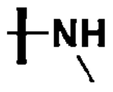
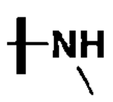
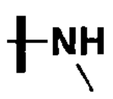
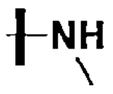
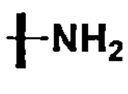
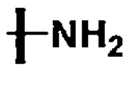
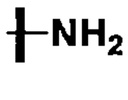
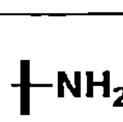
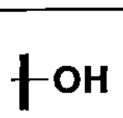
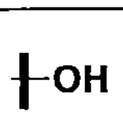


DP
GM3

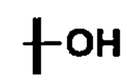
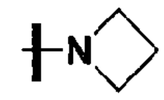
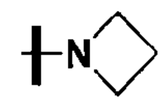
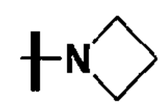
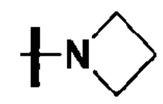
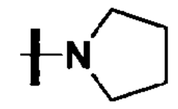
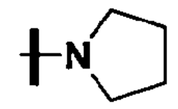
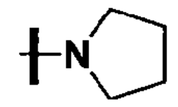
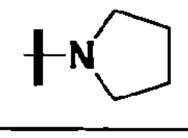
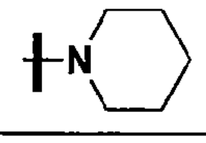
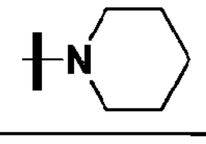
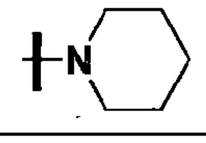
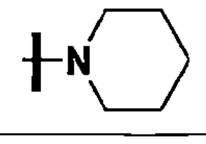
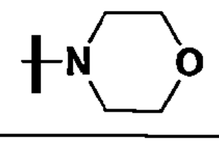
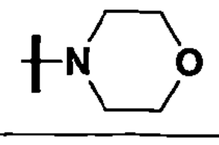
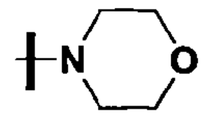
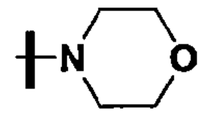
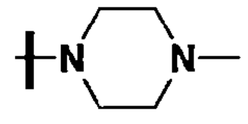


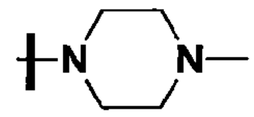
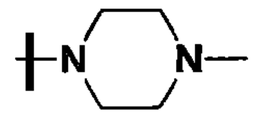
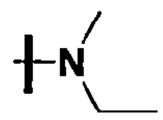
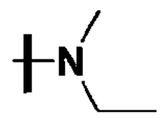
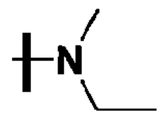
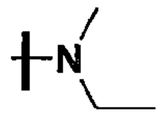
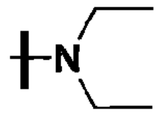
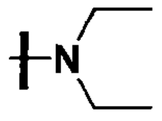
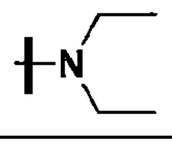
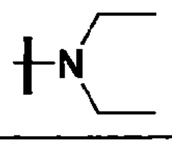
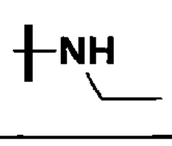
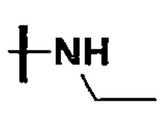
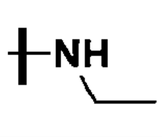
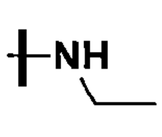
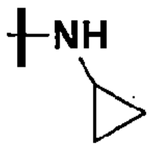
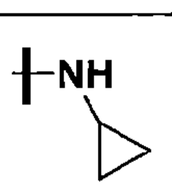
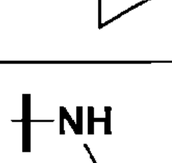
DQ
GM3

【0972】 表1

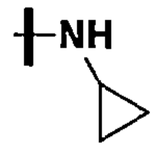
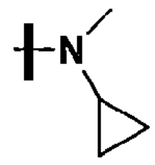
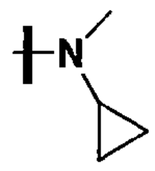
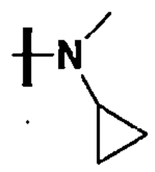
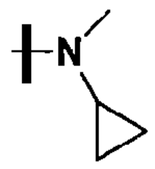
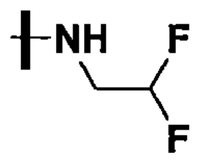
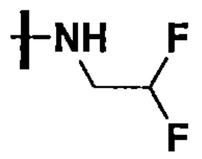
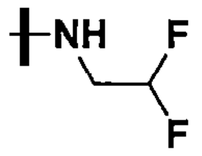
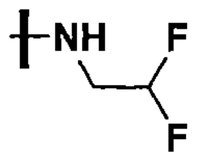
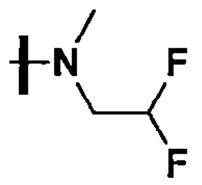
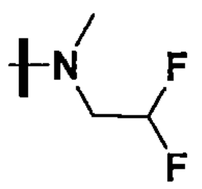
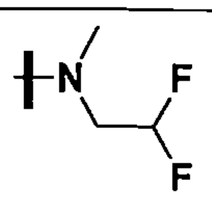
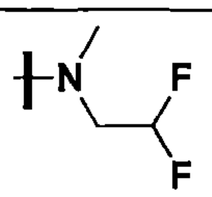
Ra	Rb	Rc
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

110年1月8日修正

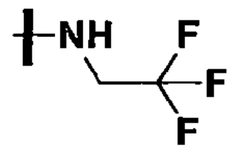
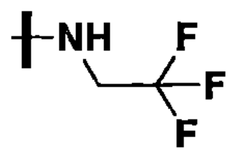
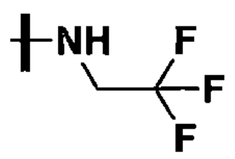
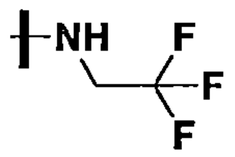
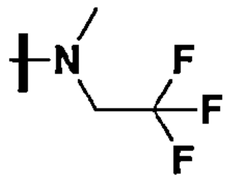
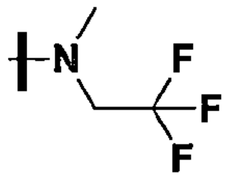
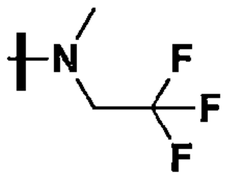
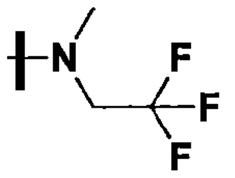
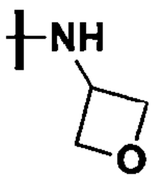
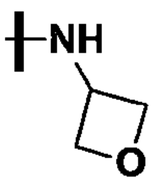
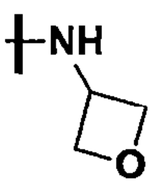
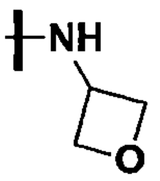
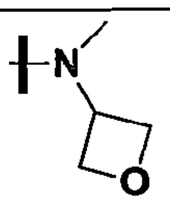
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

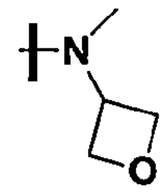
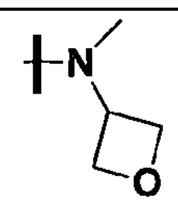
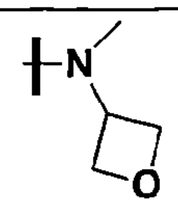
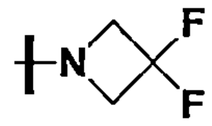
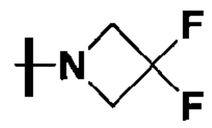
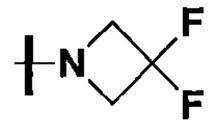
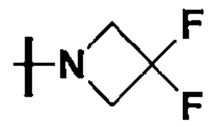
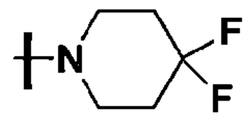
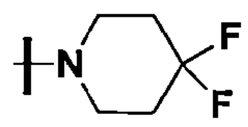
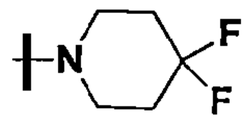
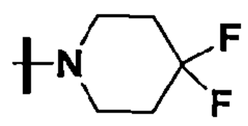
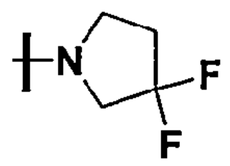
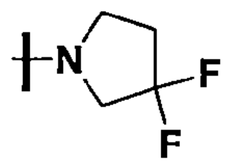
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

110年1月8日修正

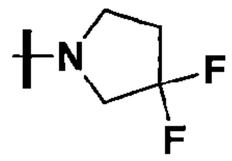
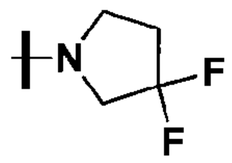
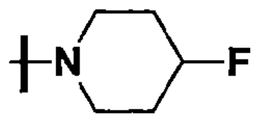
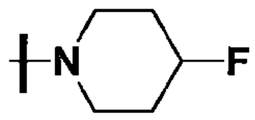
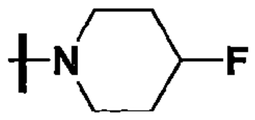
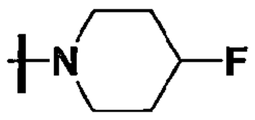
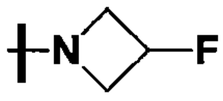
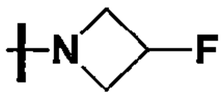
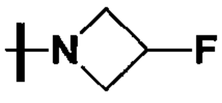
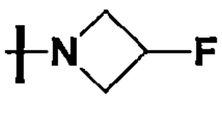
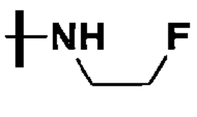
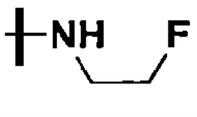
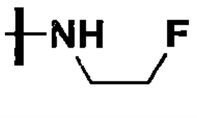
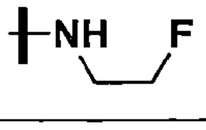
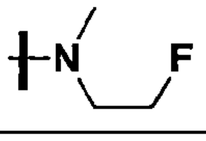
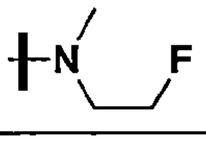
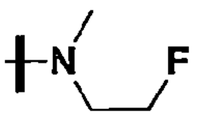
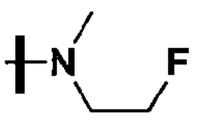
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

110年1月8日修正

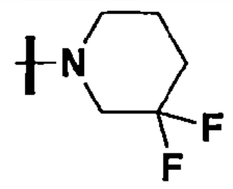
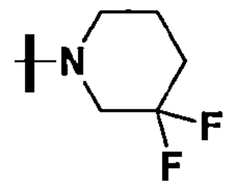
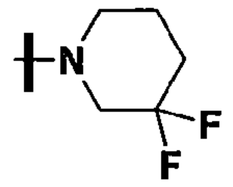
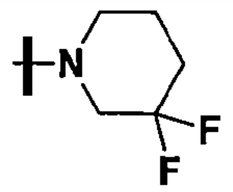
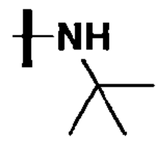
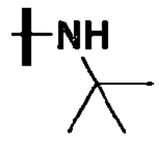
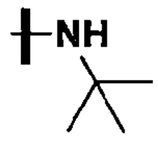
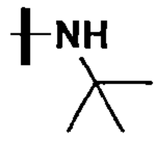
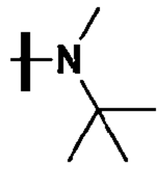
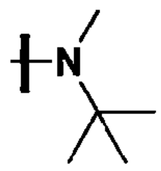
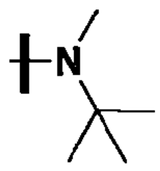
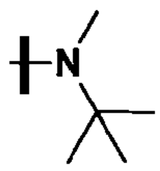
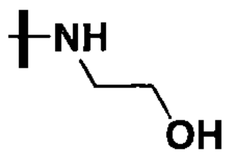
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

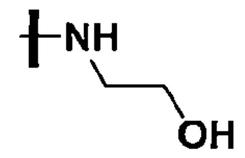
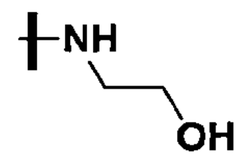
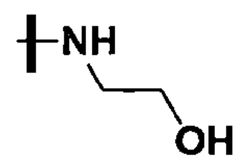
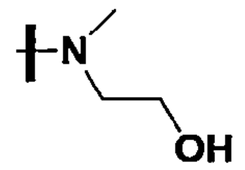
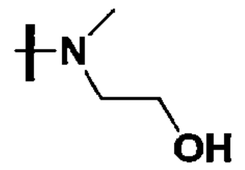
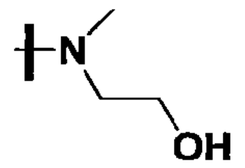
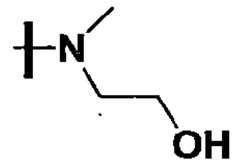
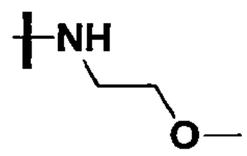
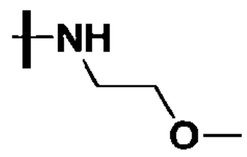
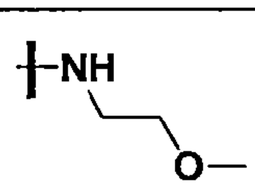
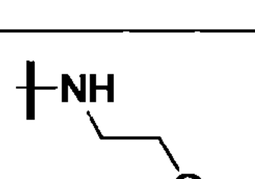
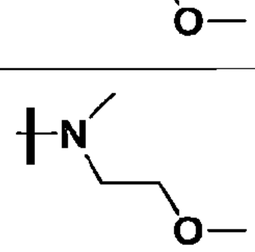
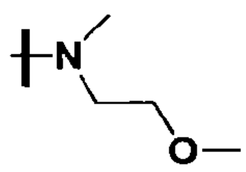
110年1月8日修正

Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

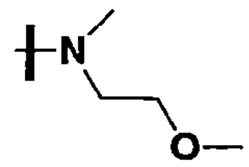
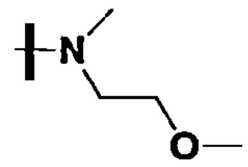
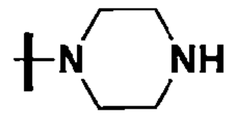
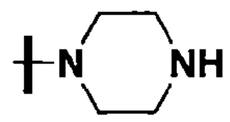
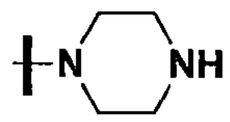
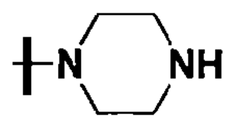
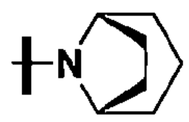
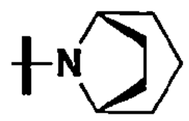
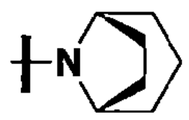
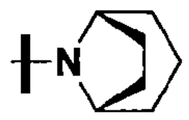
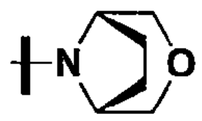
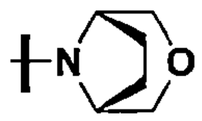
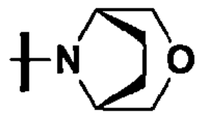
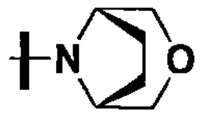
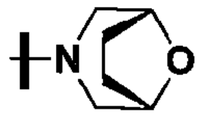
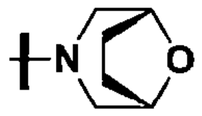
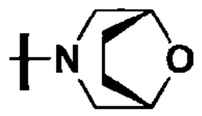
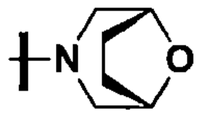
110年1月8日修正

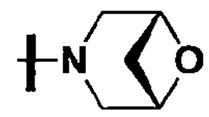
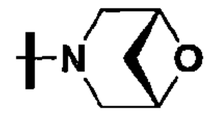
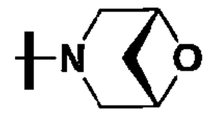
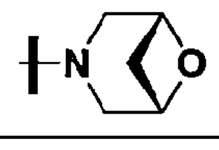
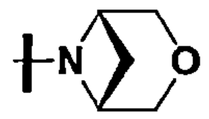
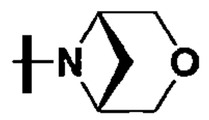
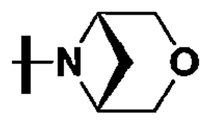
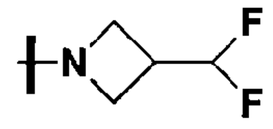
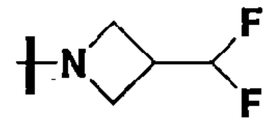
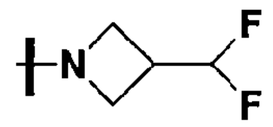
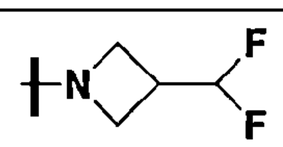
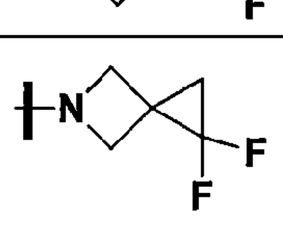
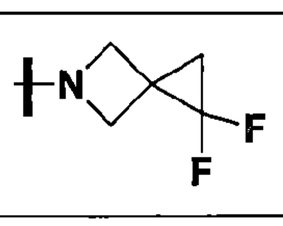
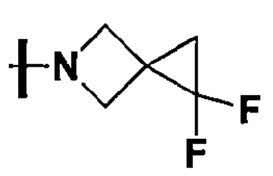
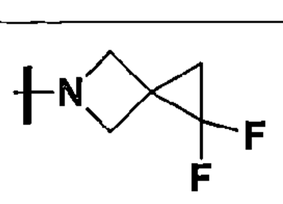
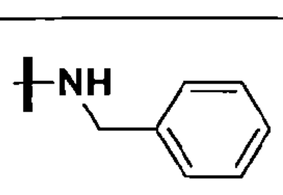
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

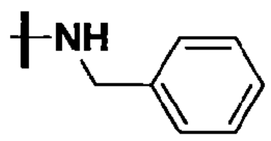
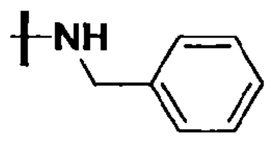
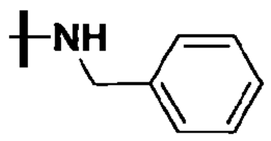
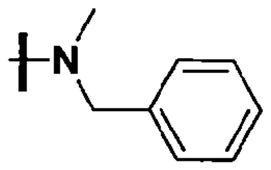
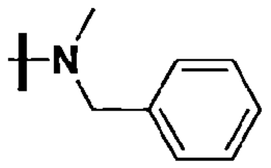
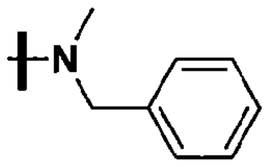
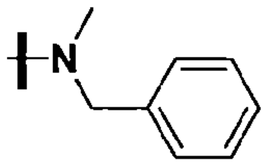
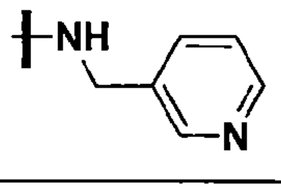
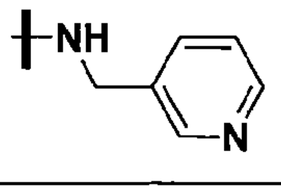
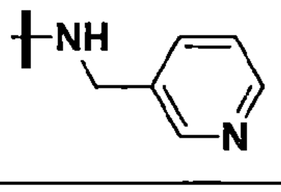
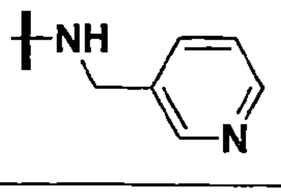
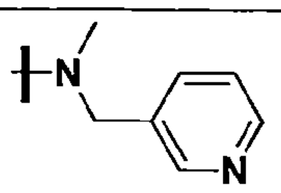
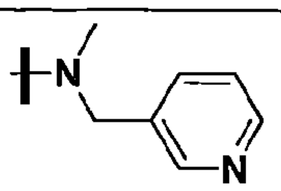
110年1月8日修正

Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

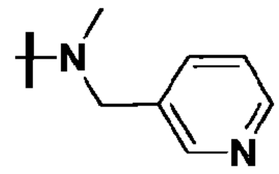
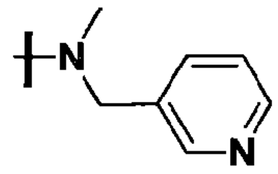
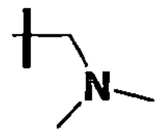
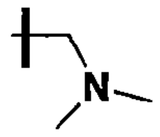
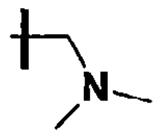
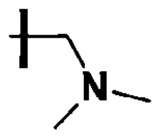
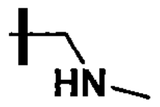
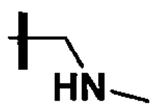
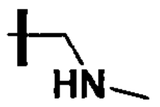
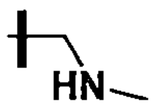
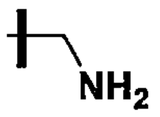
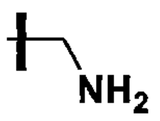
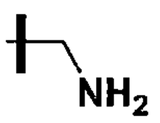
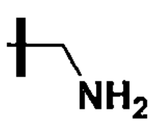
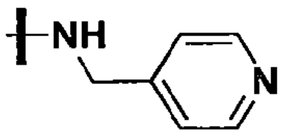
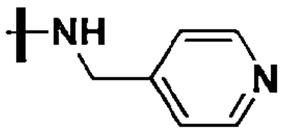
110年1月8日修正

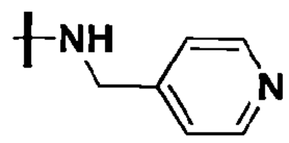
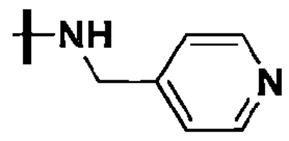
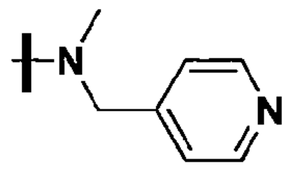
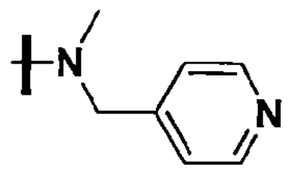
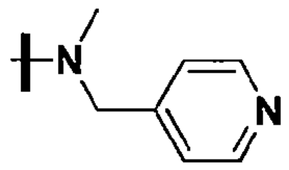
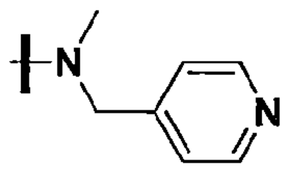
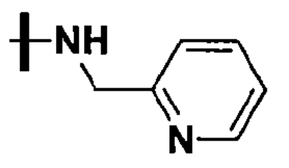
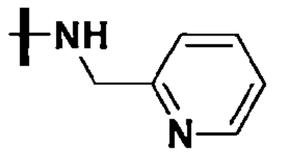
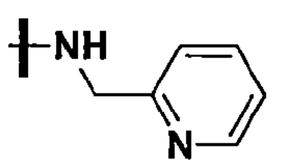
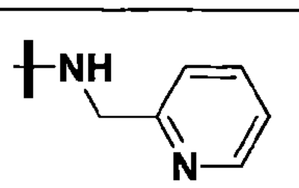
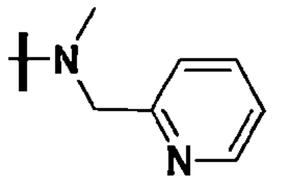
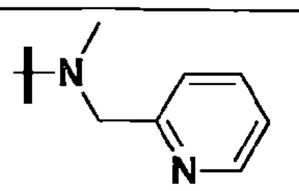
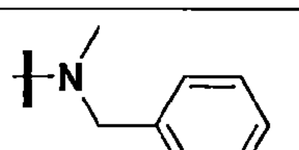
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

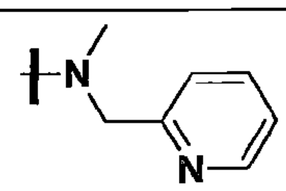
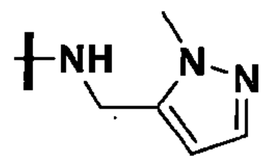
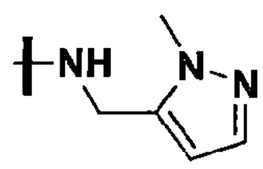
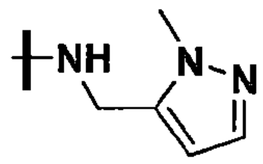
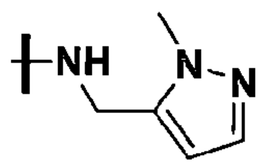
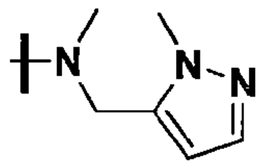
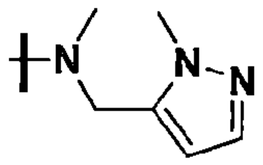
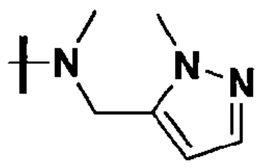
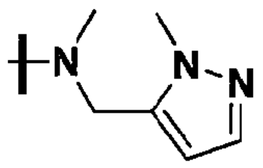
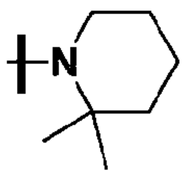
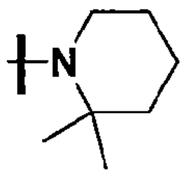
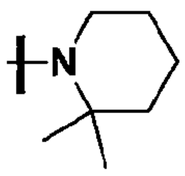
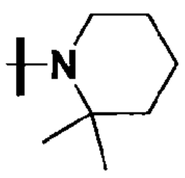
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

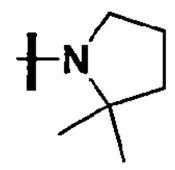
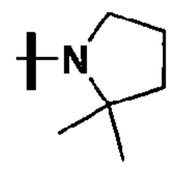
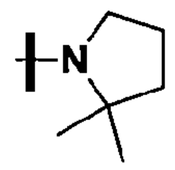
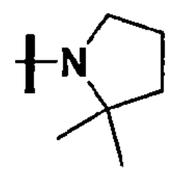
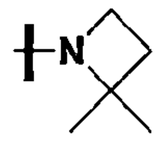
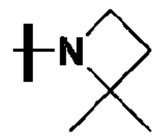
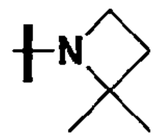
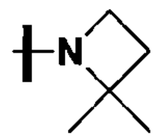
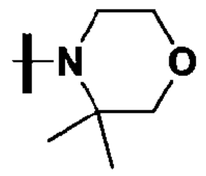
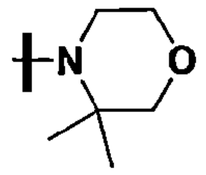
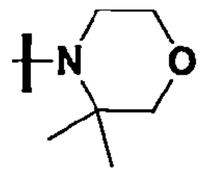
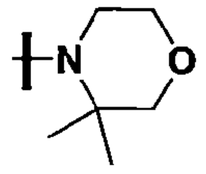
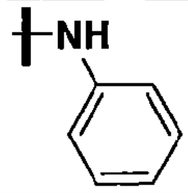
110年1月8日修正

Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

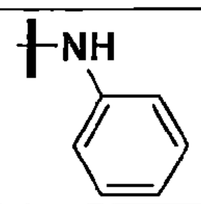
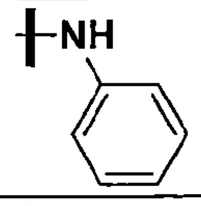
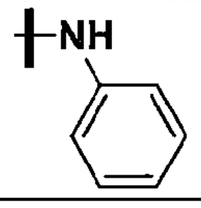
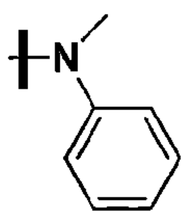
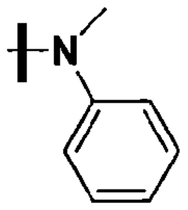
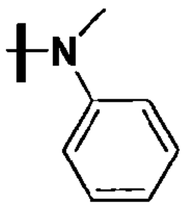
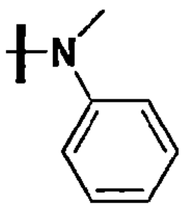
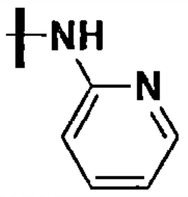
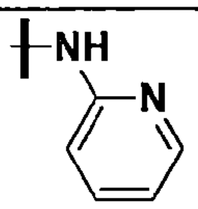
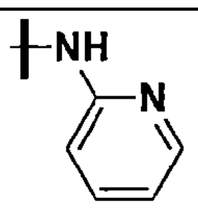
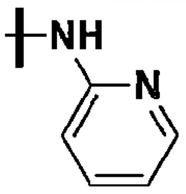
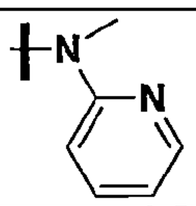
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

110年1月8日修正

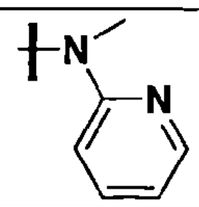
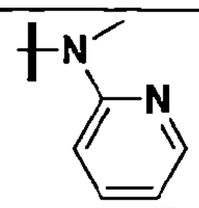
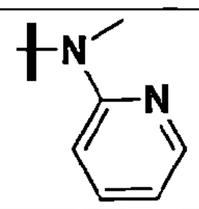
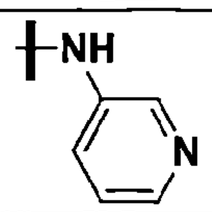
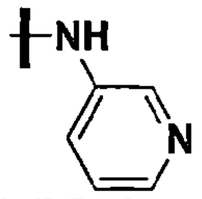
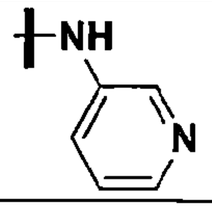
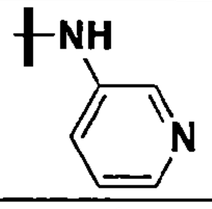
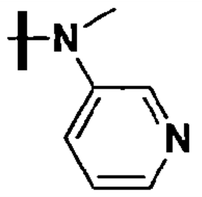
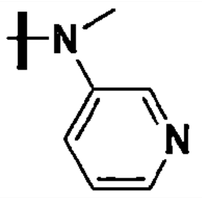
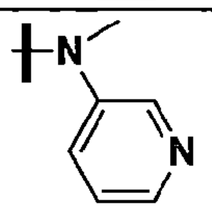
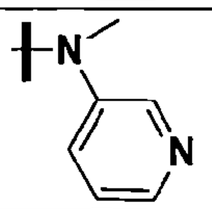
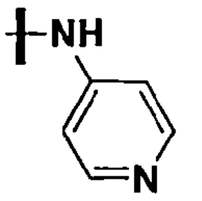
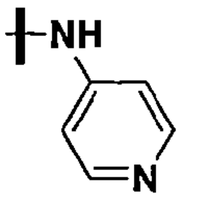
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

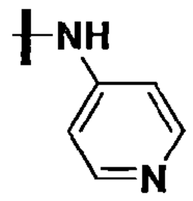
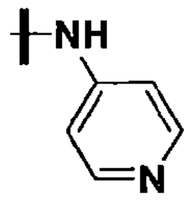
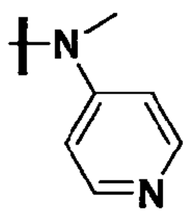
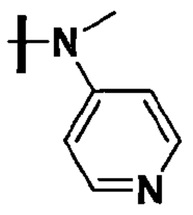
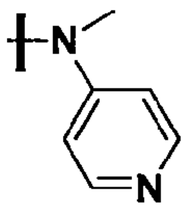
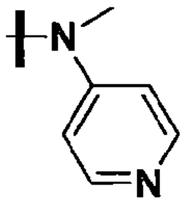
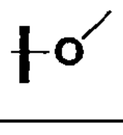
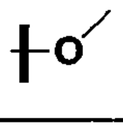
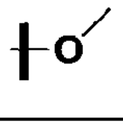
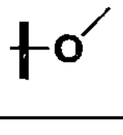
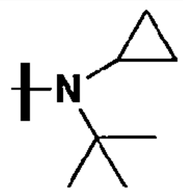
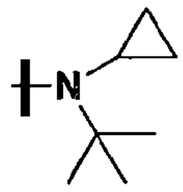
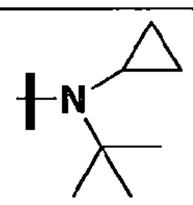
110年1月8日修正

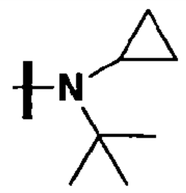
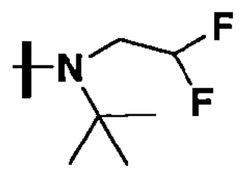
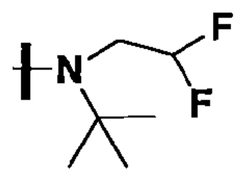
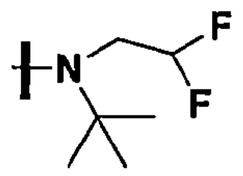
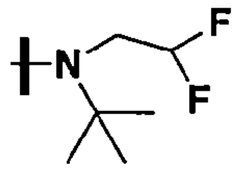
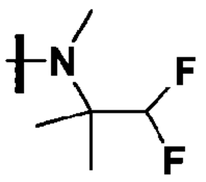
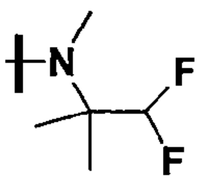
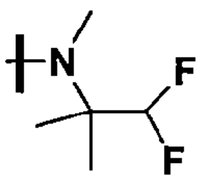
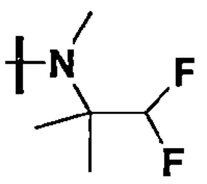
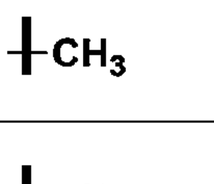
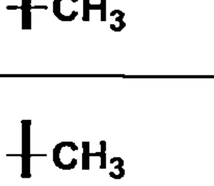
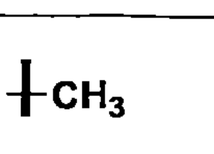
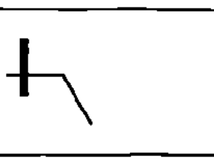
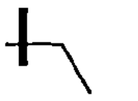
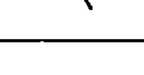
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

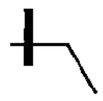
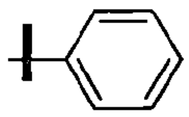
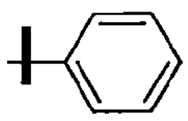
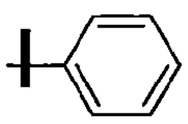
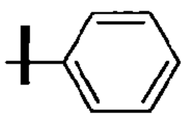
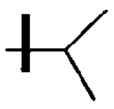
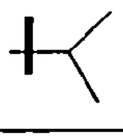
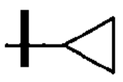
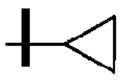
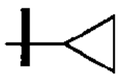
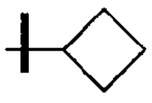
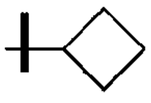
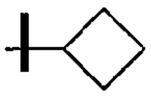
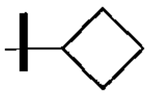
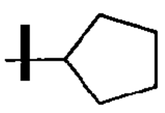
110年1月8日修正

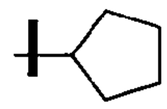
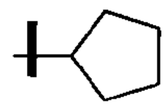
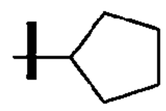
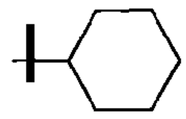
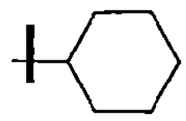
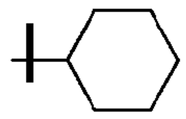
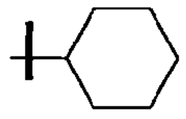
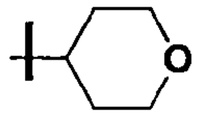
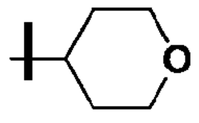
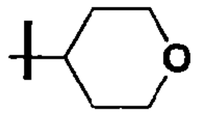
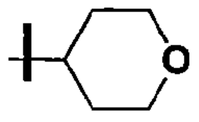
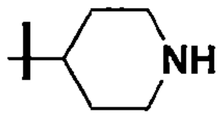
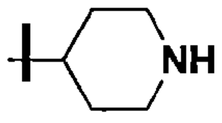
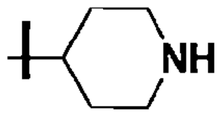
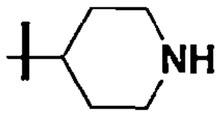
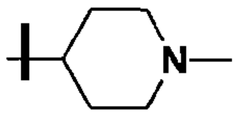
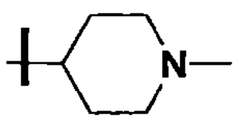
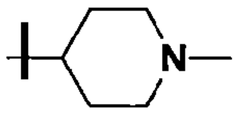
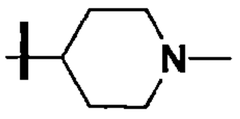
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

110年1月8日修正

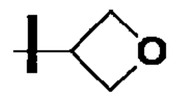
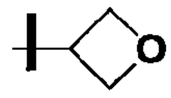
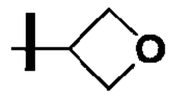
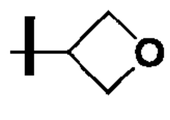
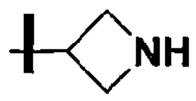
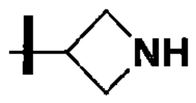
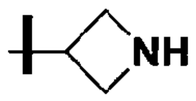
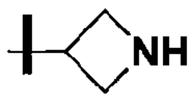
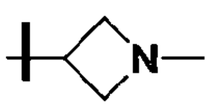
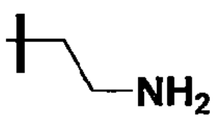
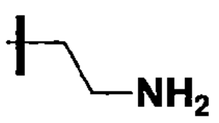
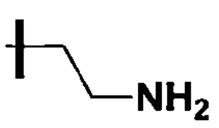
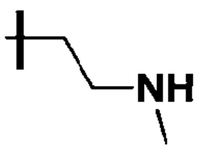
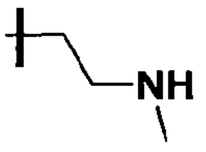
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

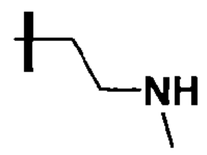
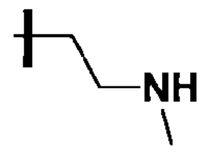
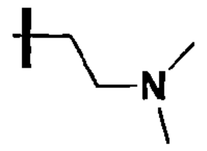
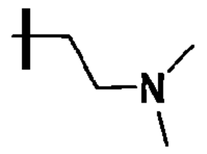
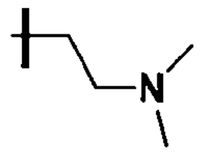
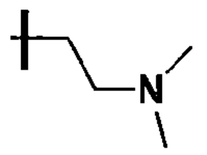
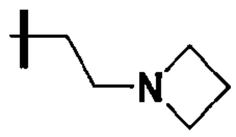
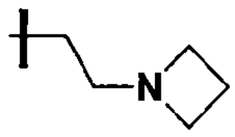
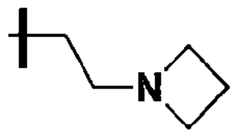
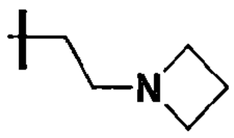
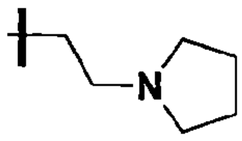
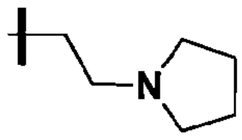
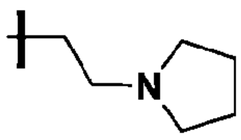
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

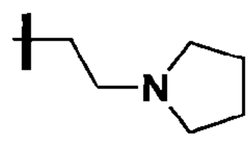
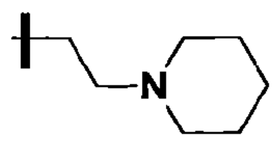
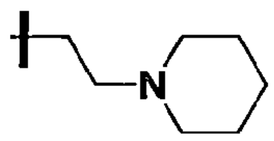
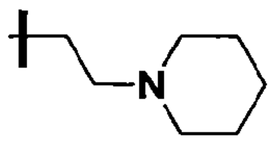
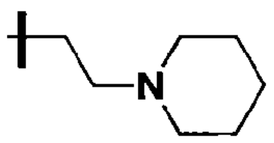
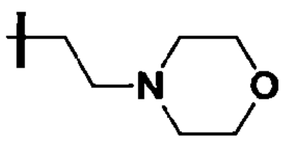
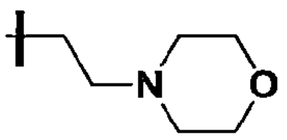
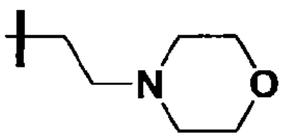
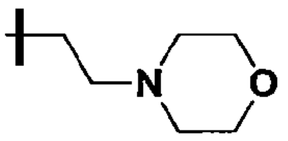
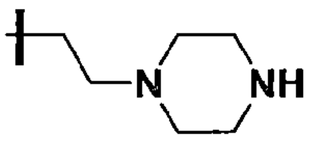
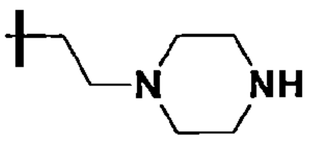
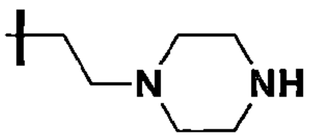
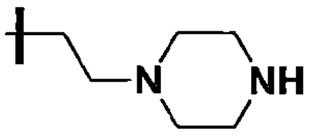
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

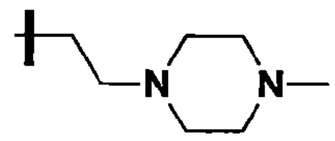
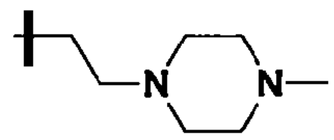
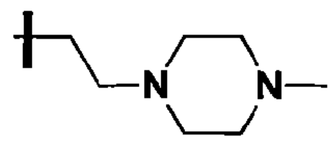
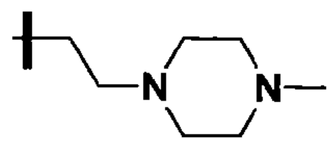
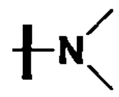
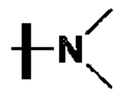
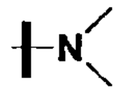
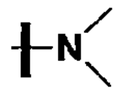
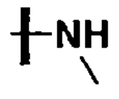
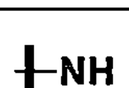
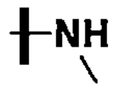
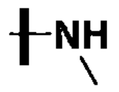
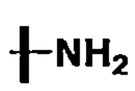
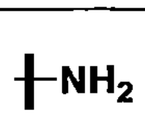
110年1月8日修正

Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

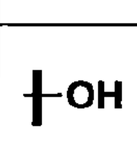
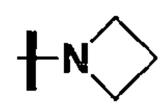
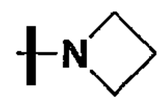
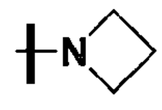
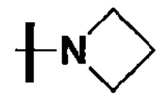
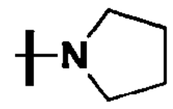
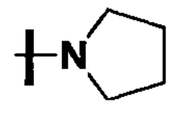
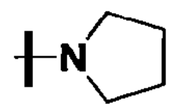
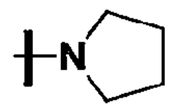
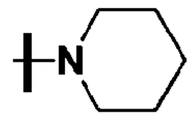
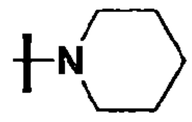
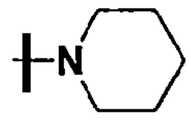
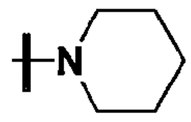
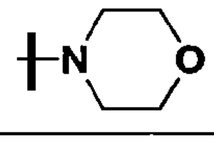
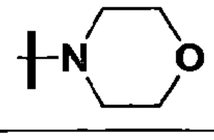
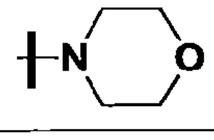
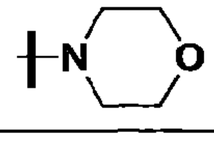
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

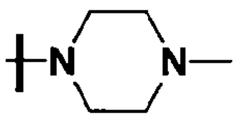
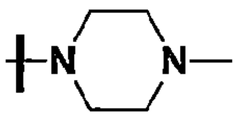
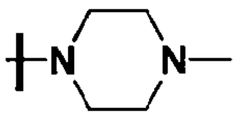
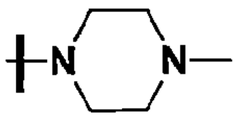
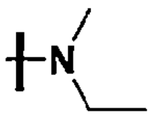
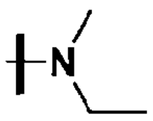
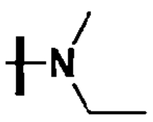
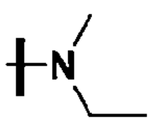
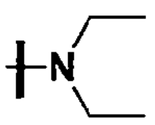
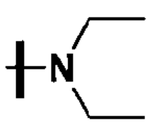
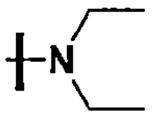
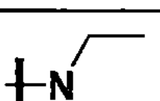
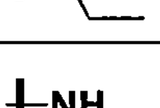
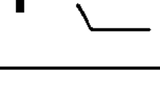
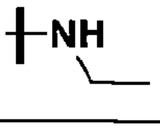
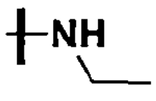
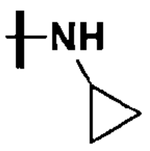
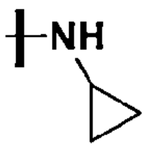
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

110年1月8日修正

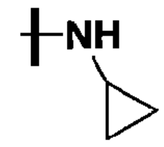
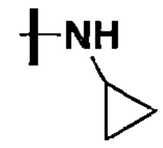
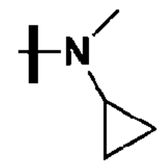
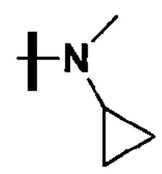
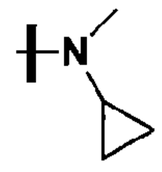
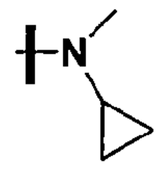
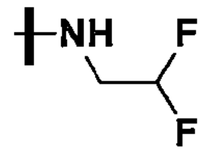
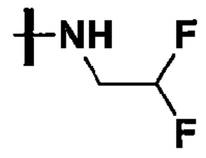
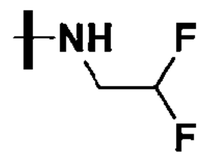
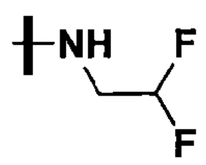
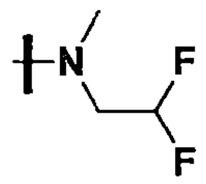
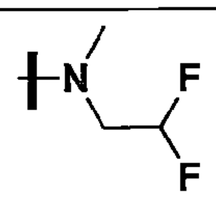
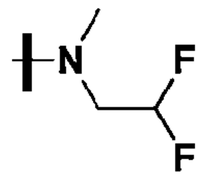
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

110年1月8日修正

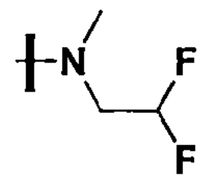
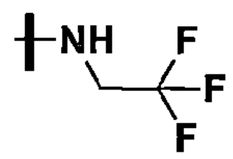
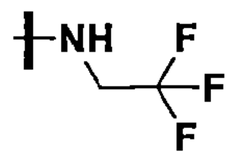
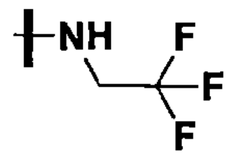
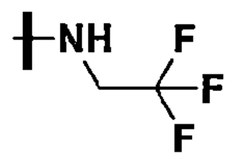
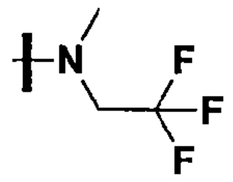
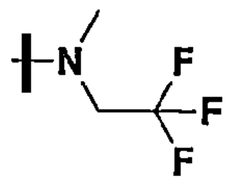
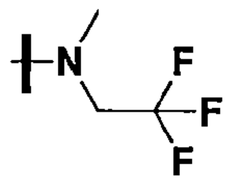
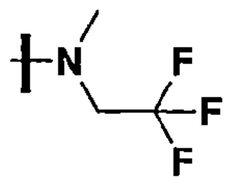
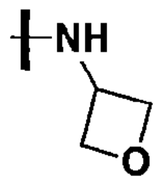
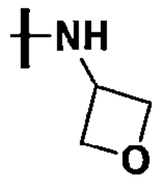
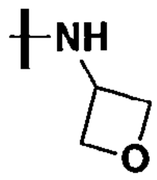
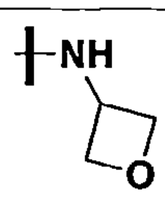
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

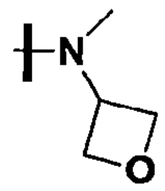
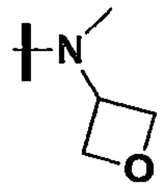
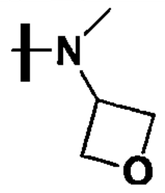
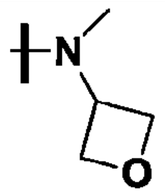
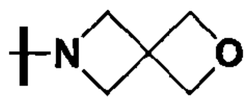
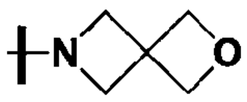
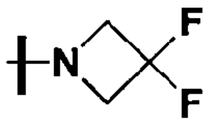
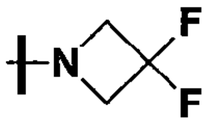
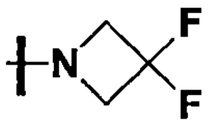
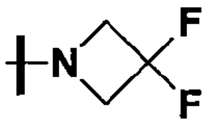
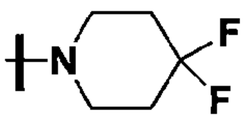
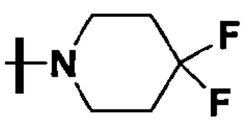
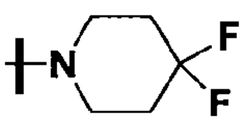
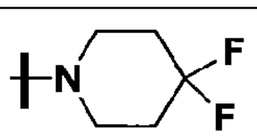
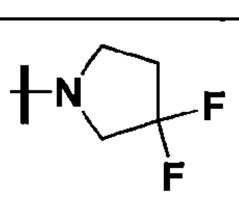
110年1月8日修正

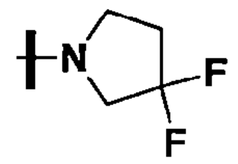
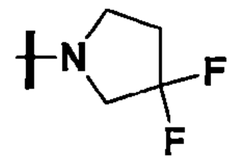
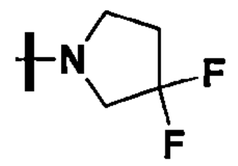
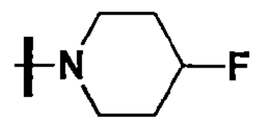
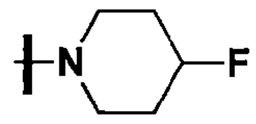
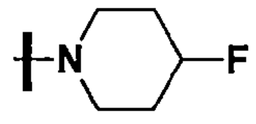
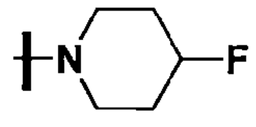
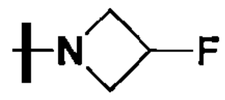
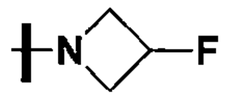
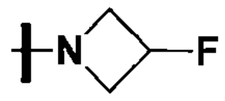
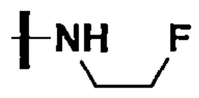
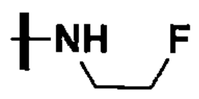
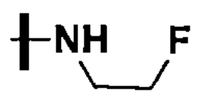
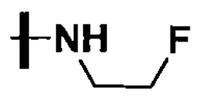
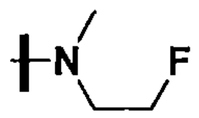
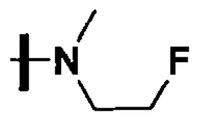
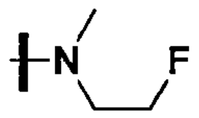
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

110年1月8日修正

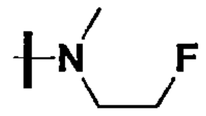
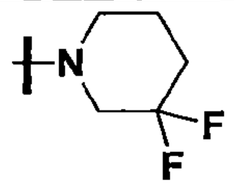
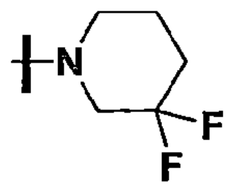
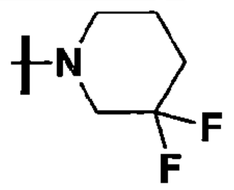
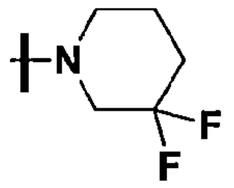
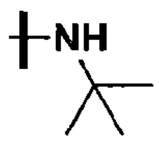
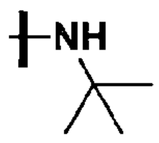
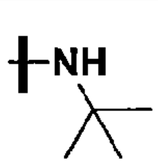
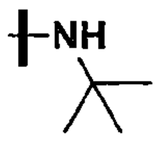
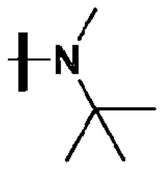
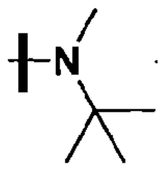
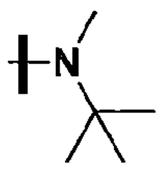
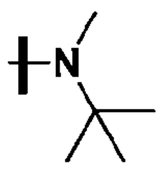
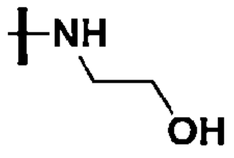
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

110年1月8日修正

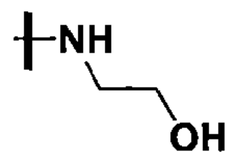
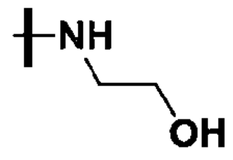
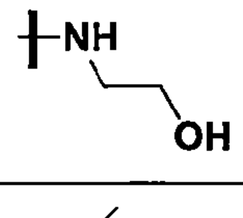
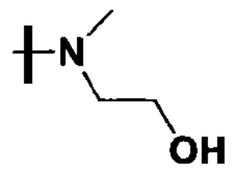
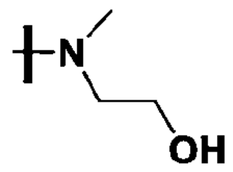
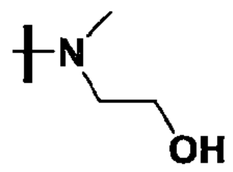
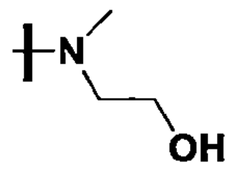
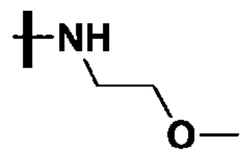
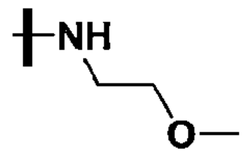
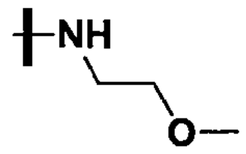
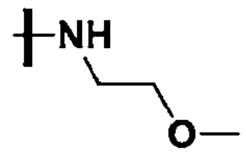
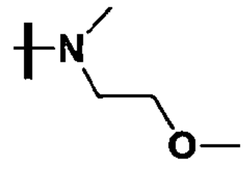
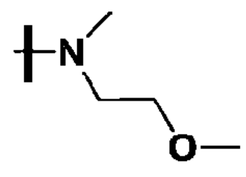
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

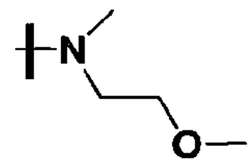
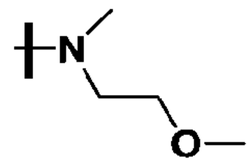
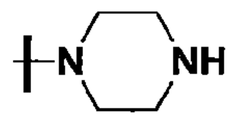
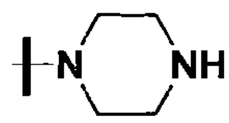
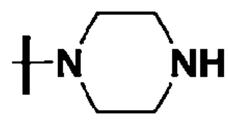
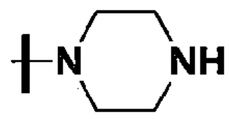
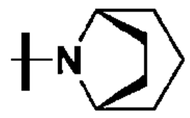
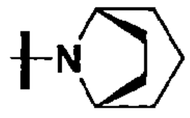
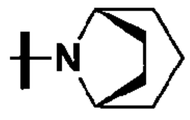
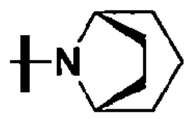
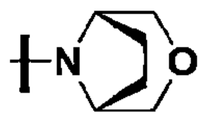
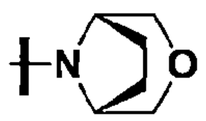
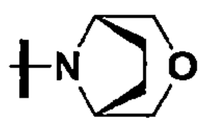
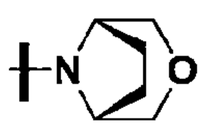
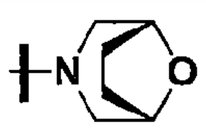
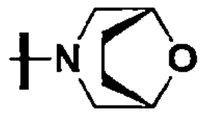
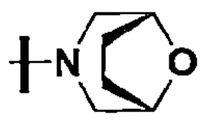
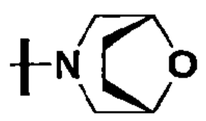
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

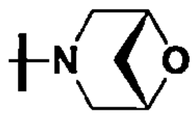
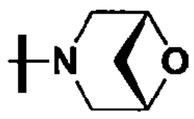
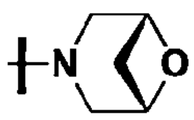
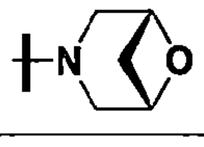
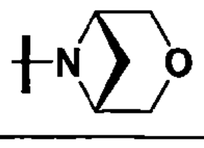
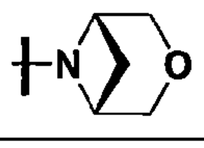
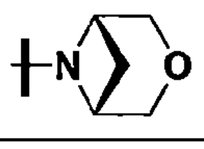
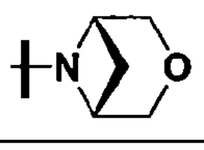
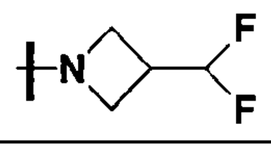
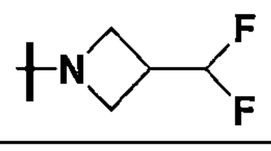
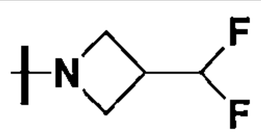
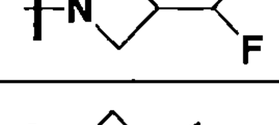
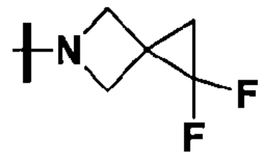
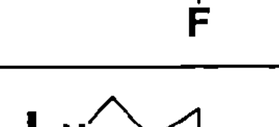
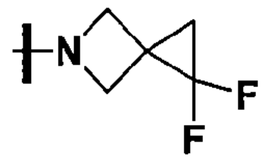
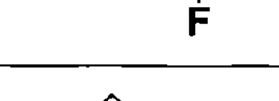
110年1月8日修正

CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

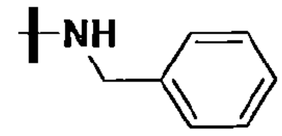
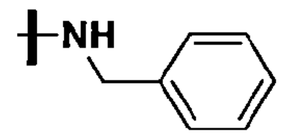
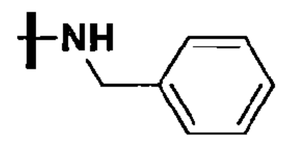
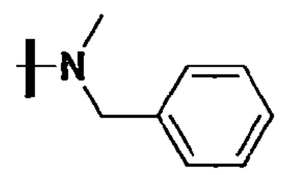
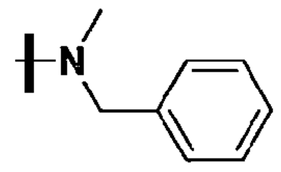
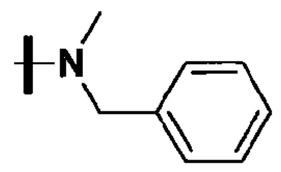
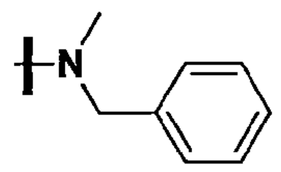
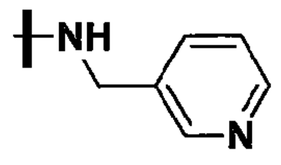
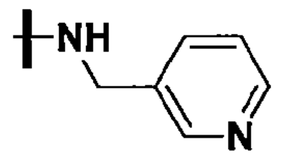
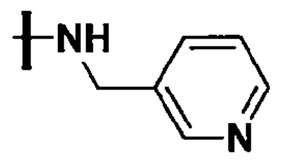
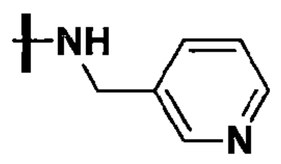
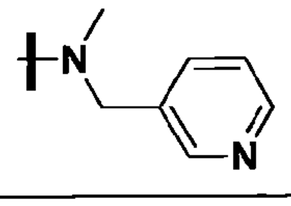
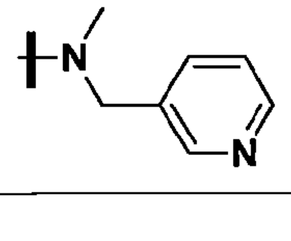
110年1月8日修正

CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

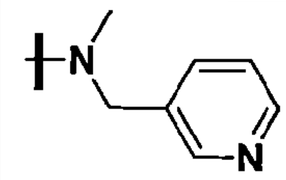
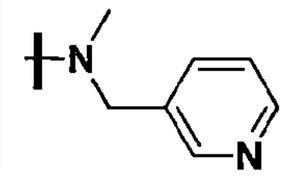
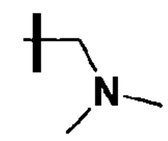
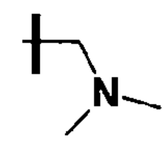
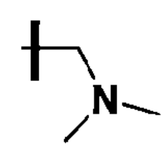
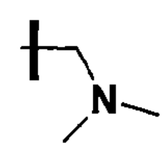
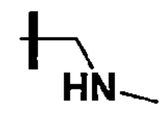
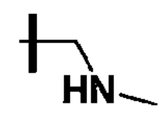
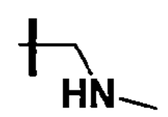
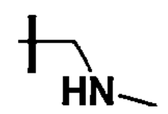
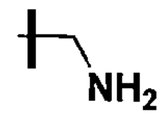
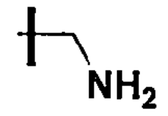
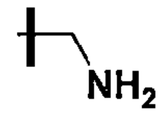
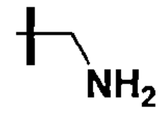
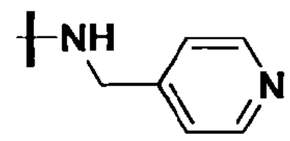
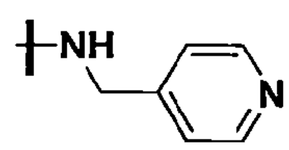
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

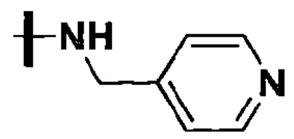
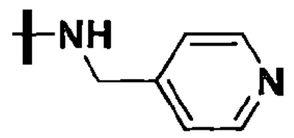
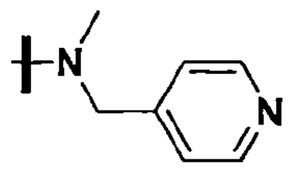
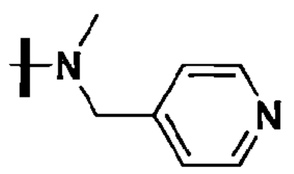
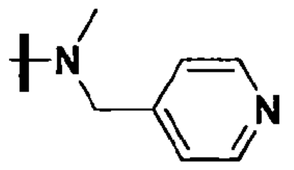
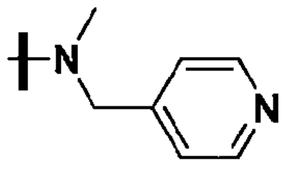
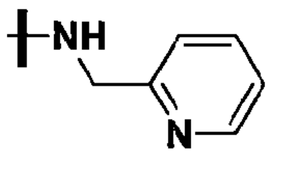
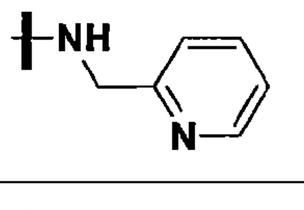
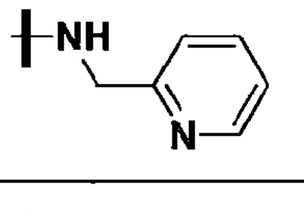
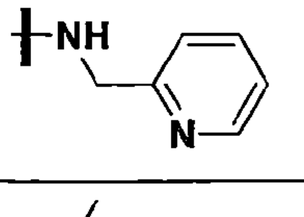
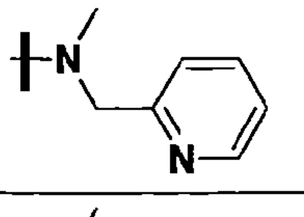
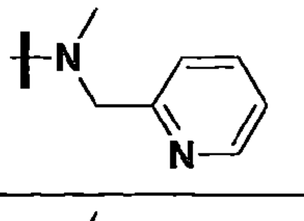
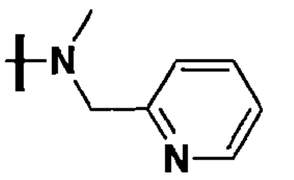
110年1月8日修正

CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

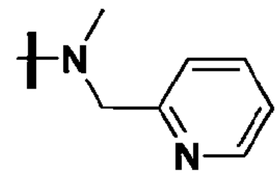
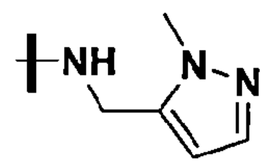
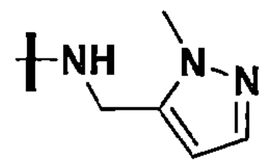
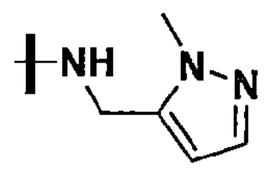
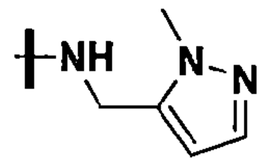
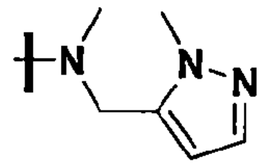
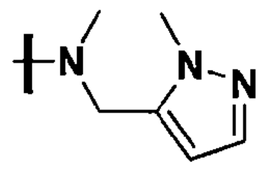
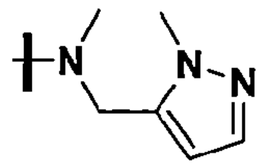
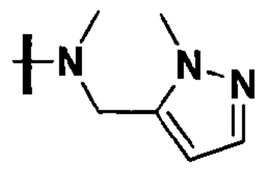
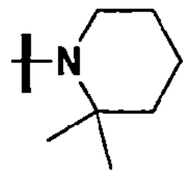
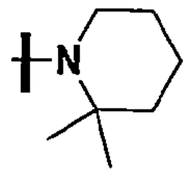
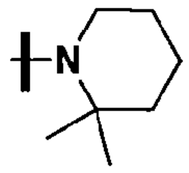
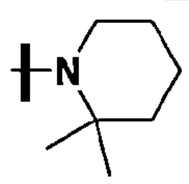
110年1月8日修正

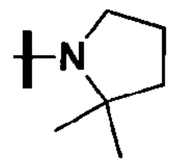
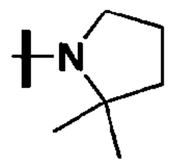
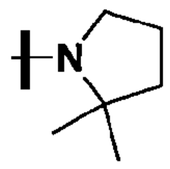
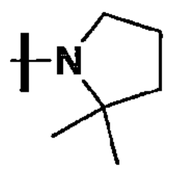
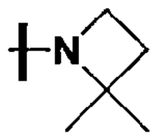
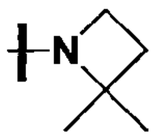
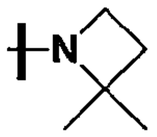
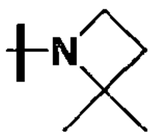
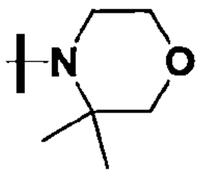
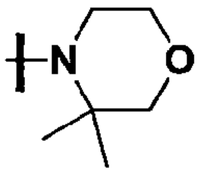
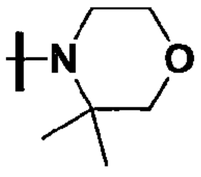
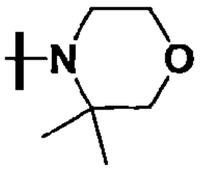
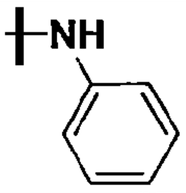
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

110年1月8日修正

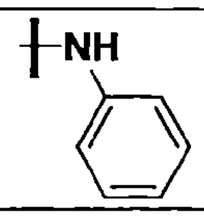
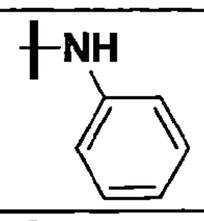
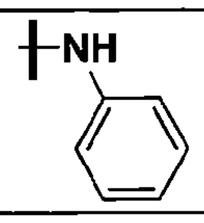
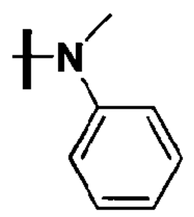
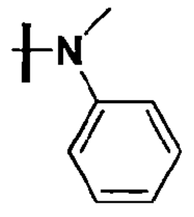
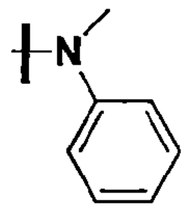
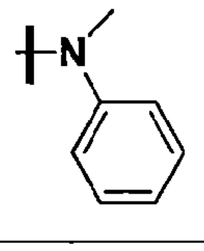
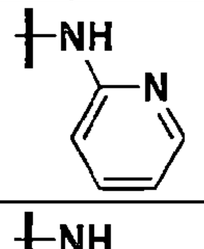
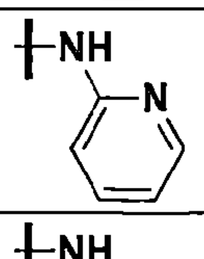
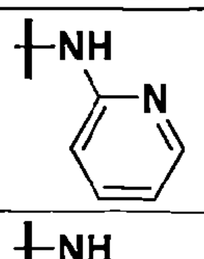
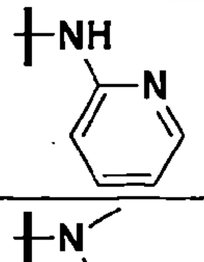
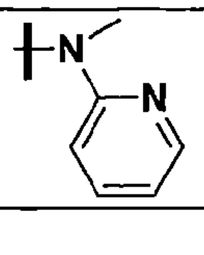
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

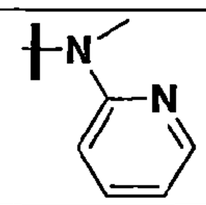
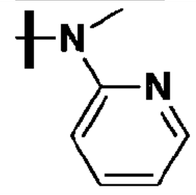
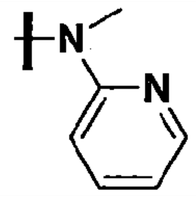
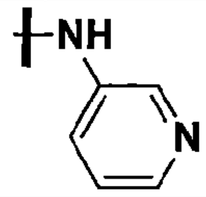
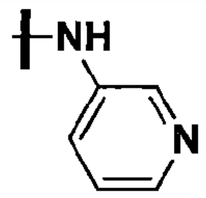
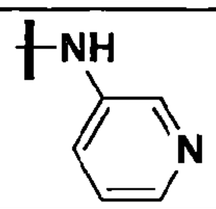
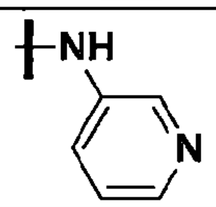
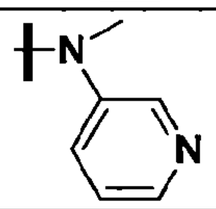
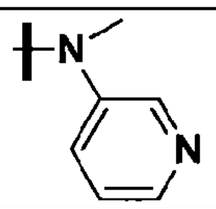
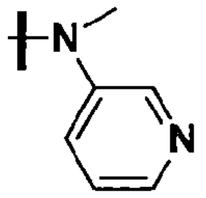
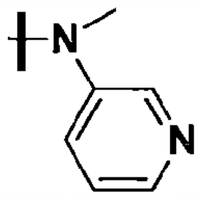
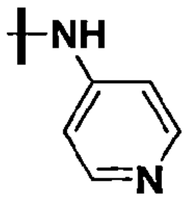
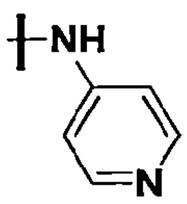
110年1月8日修正

CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

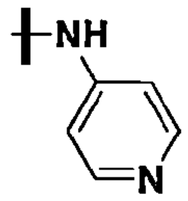
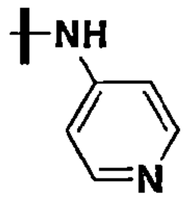
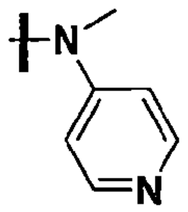
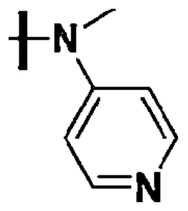
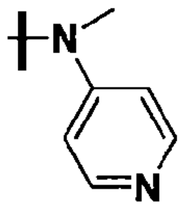
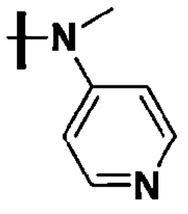
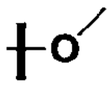
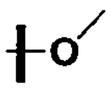
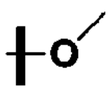
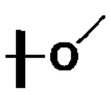
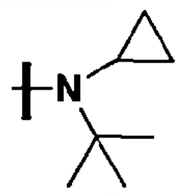
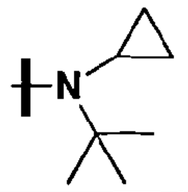
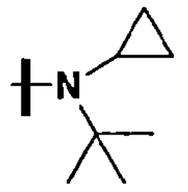
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

110年1月8日修正

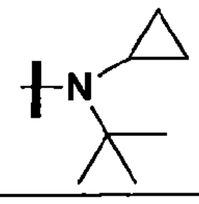
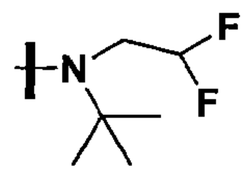
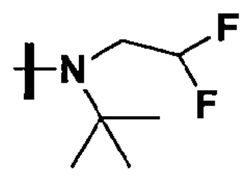
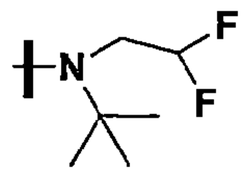
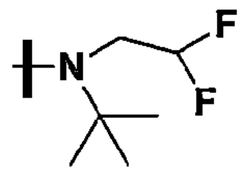
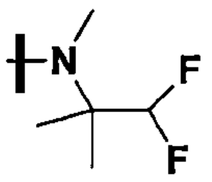
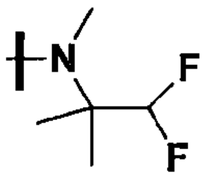
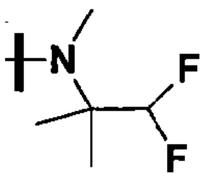
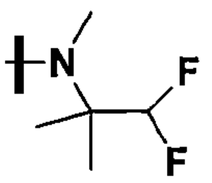
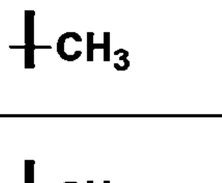
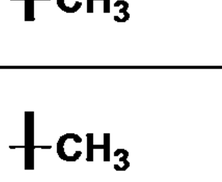
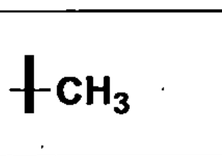
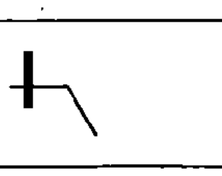
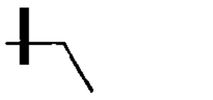
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

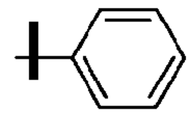
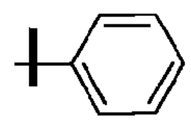
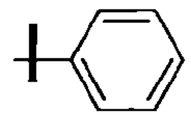
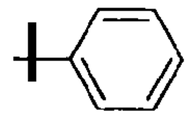
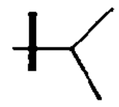
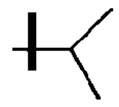
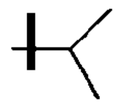
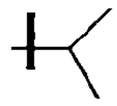
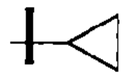
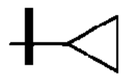
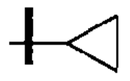
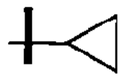
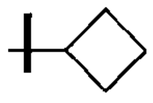
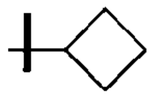
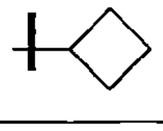
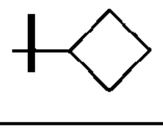
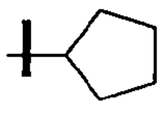
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

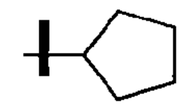
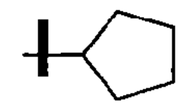
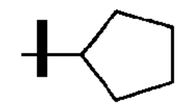
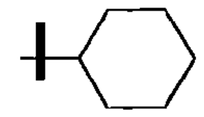
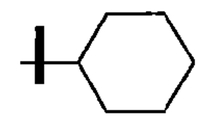
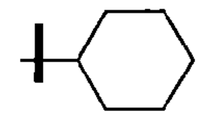
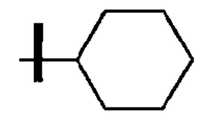
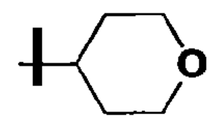
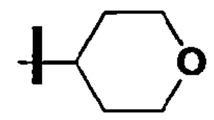
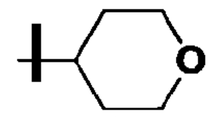
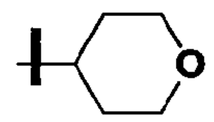
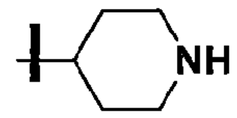
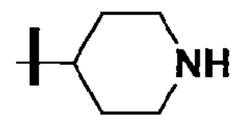
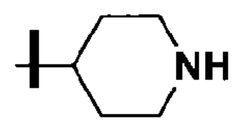
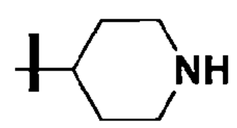
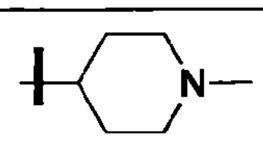
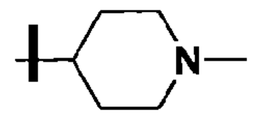
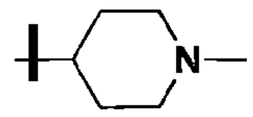
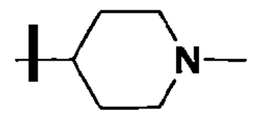
110年1月8日修正

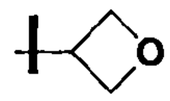
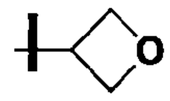
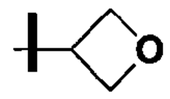
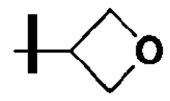
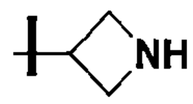
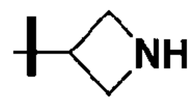
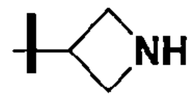
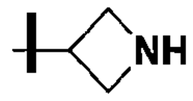
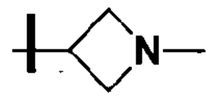
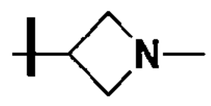
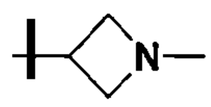
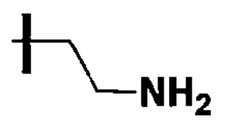
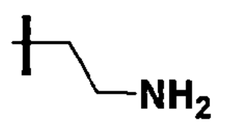
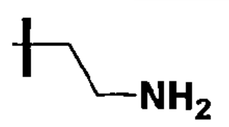
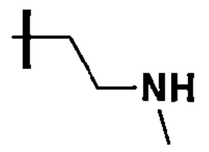
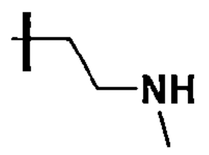
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

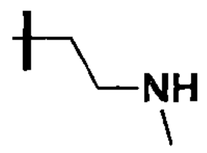
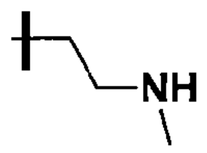
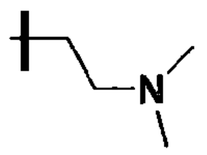
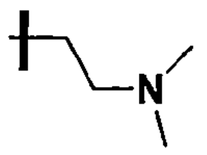
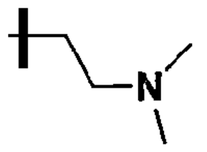
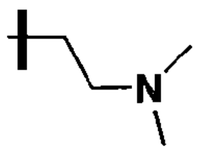
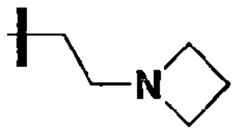
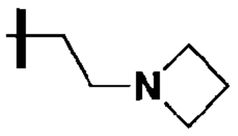
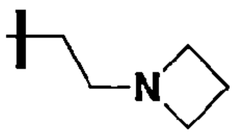
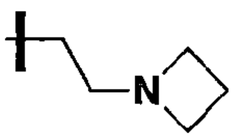
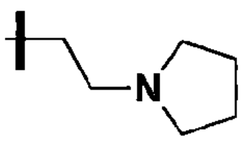
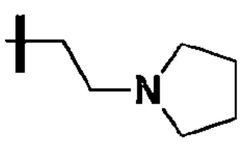
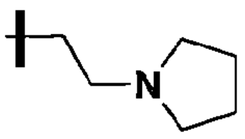
110年1月8日修正

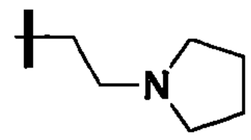
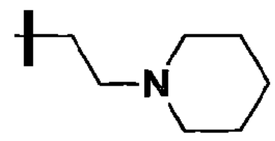
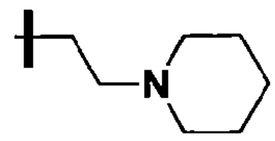
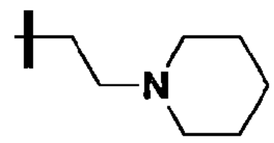
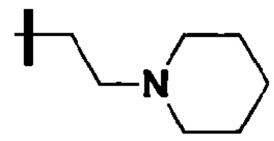
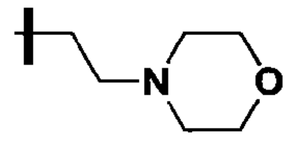
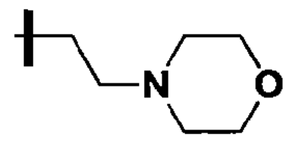
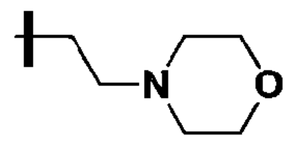
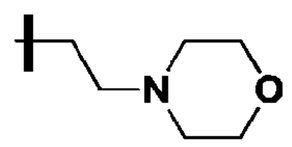
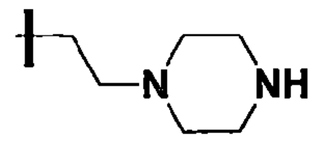
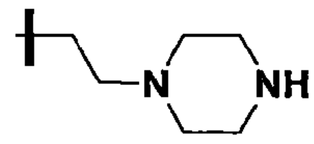
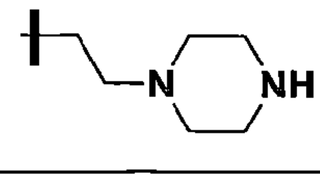
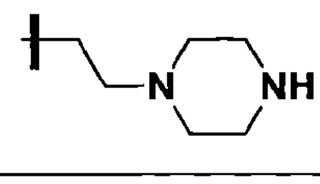
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

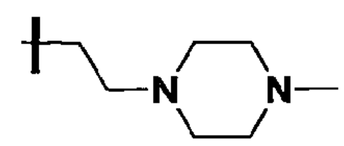
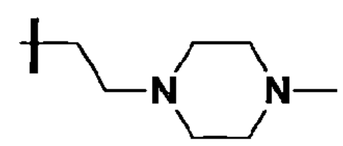
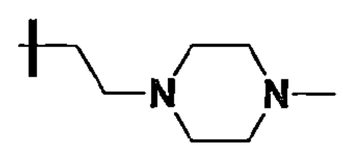
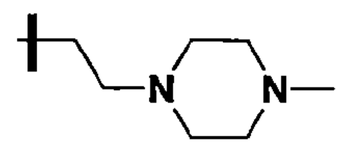
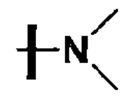
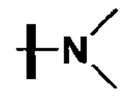
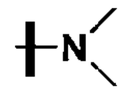
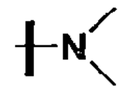
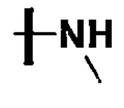
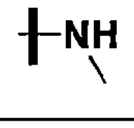
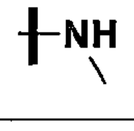
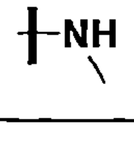
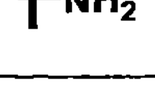
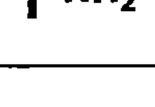
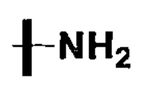
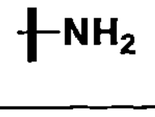
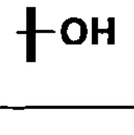
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

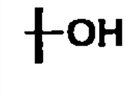
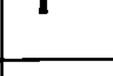
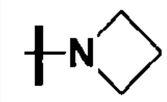
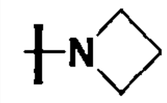
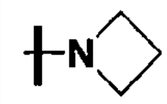
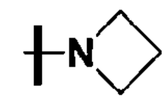
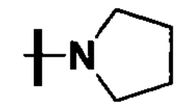
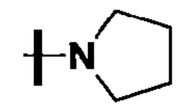
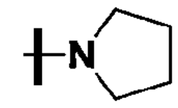
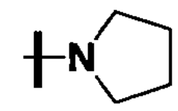
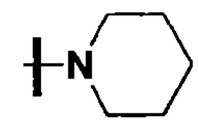
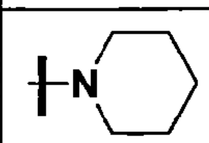
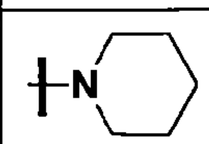
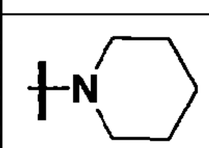
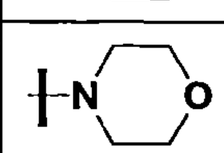
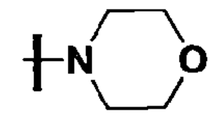
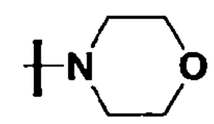
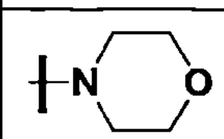
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

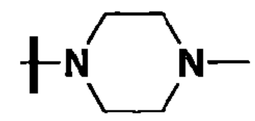
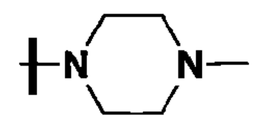
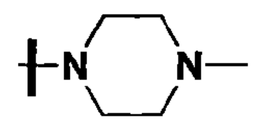
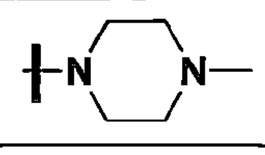
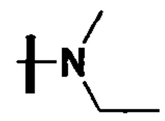
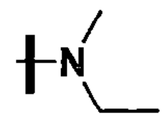
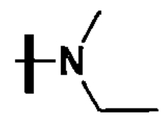
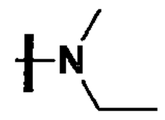
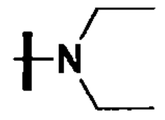
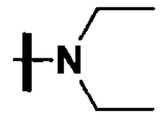
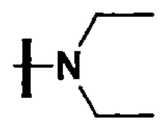
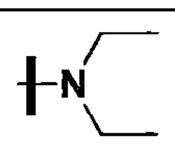
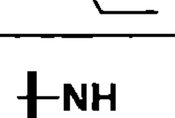
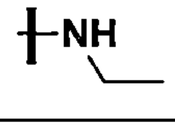
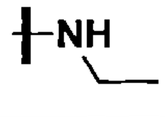
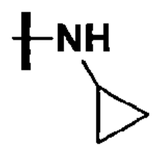
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

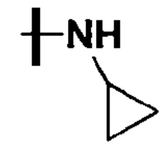
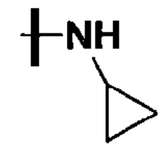
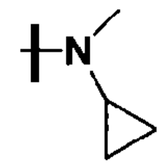
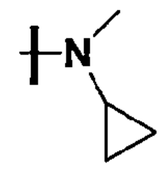
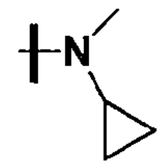
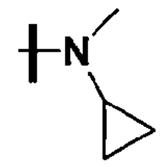
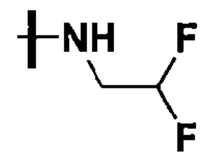
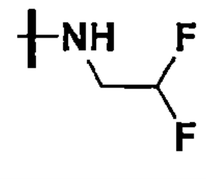
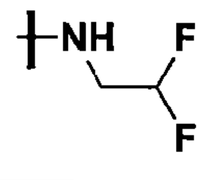
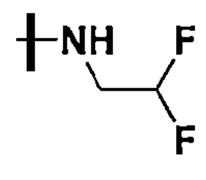
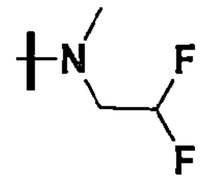
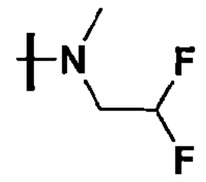
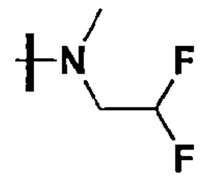
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

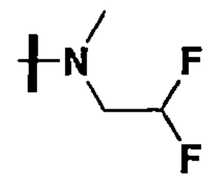
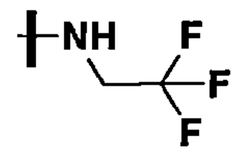
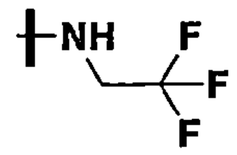
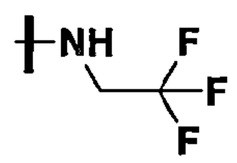
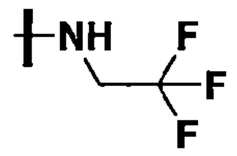
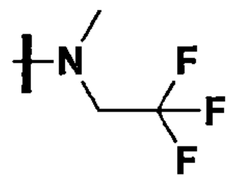
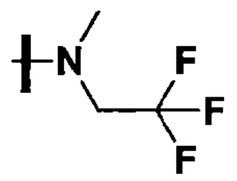
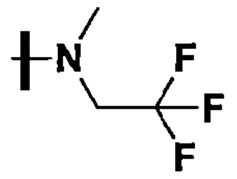
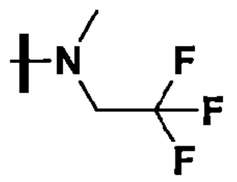
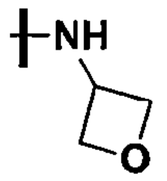
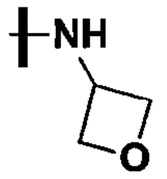
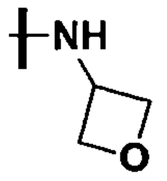
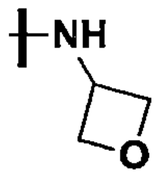
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

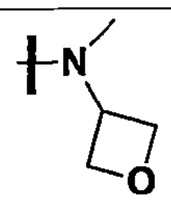
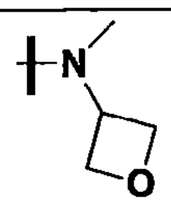
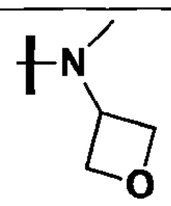
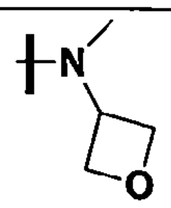
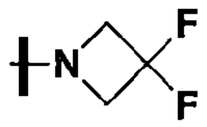
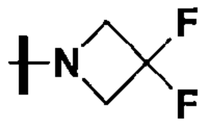
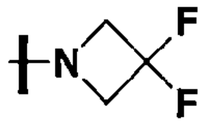
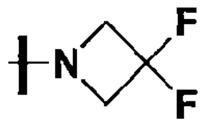
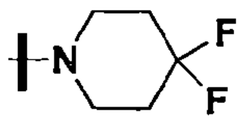
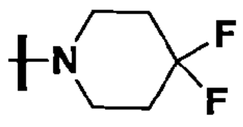
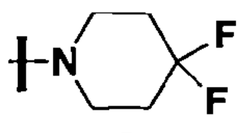
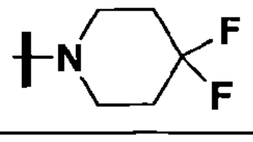
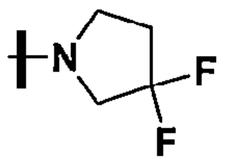
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

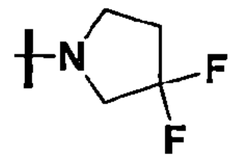
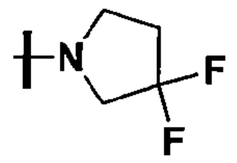
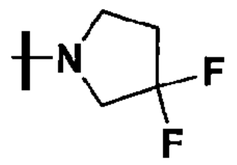
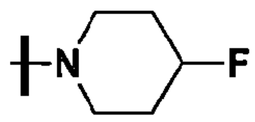
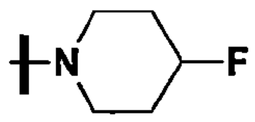
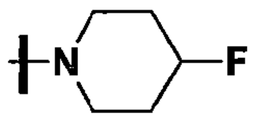
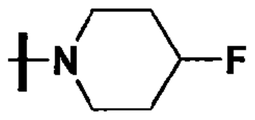
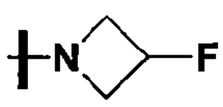
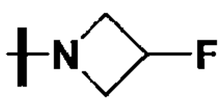
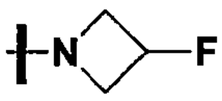
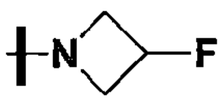
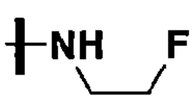
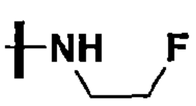
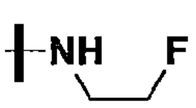
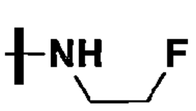
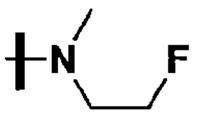
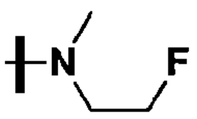
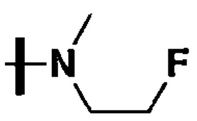
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

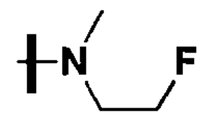
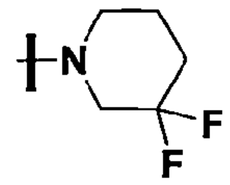
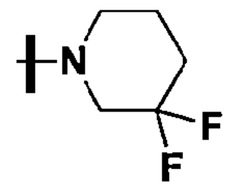
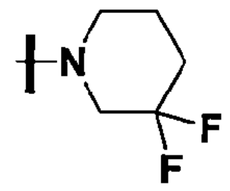
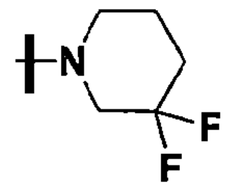
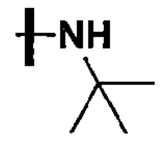
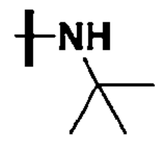
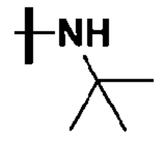
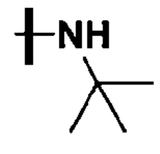
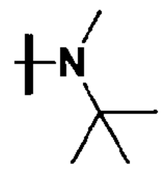
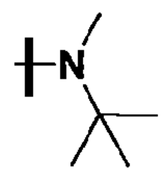
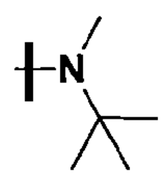
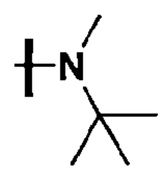
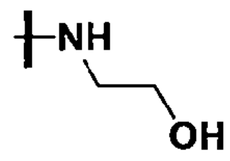
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

110年1月8日修正

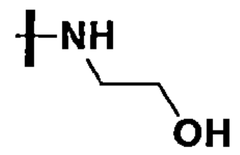
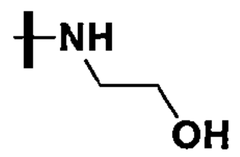
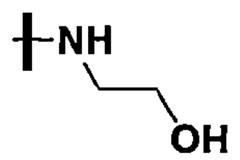
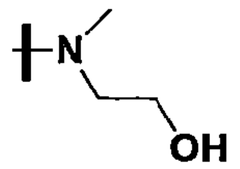
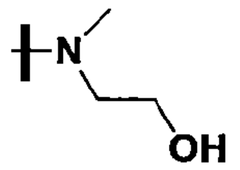
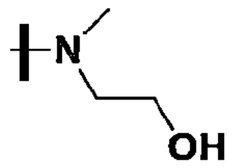
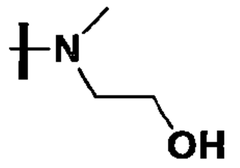
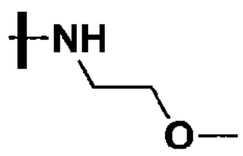
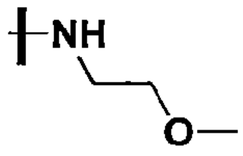
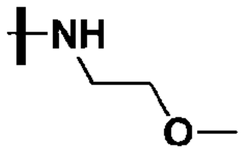
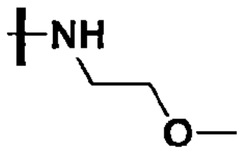
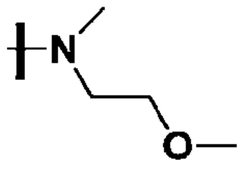
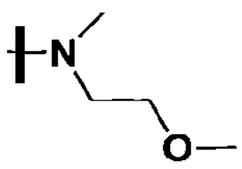
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

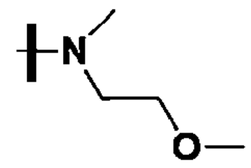
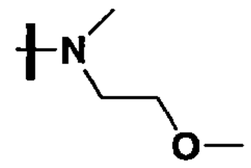
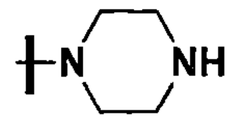
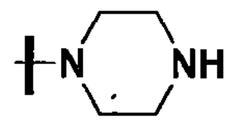
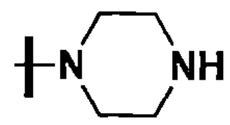
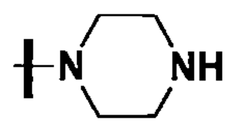
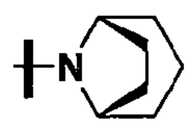
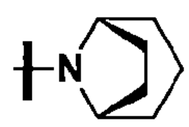
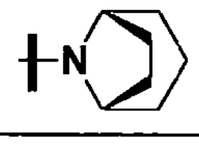
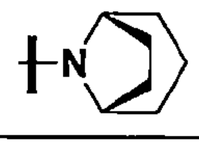
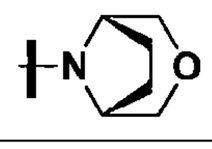
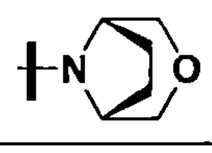
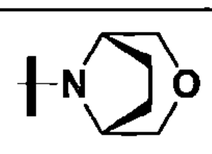
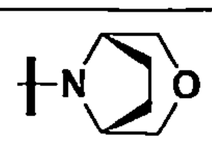
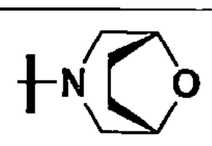
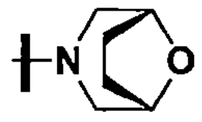
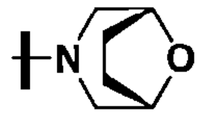
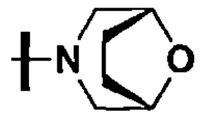
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

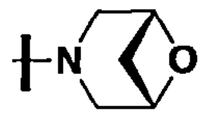
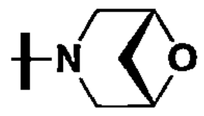
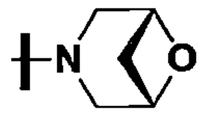
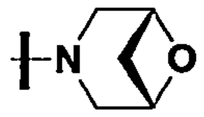
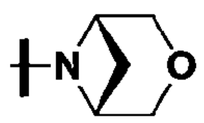
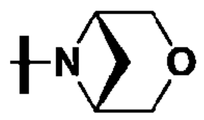
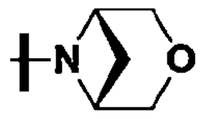
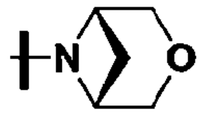
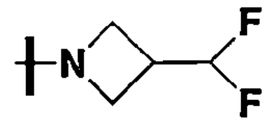
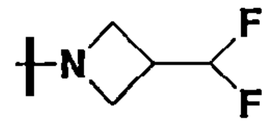
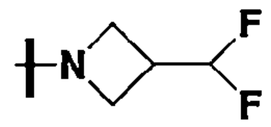
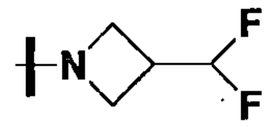
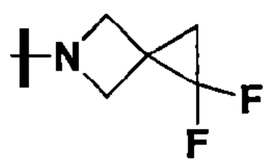
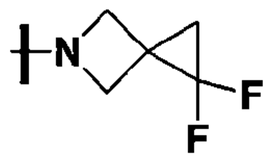
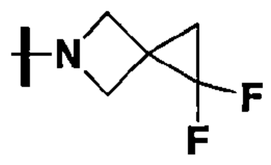
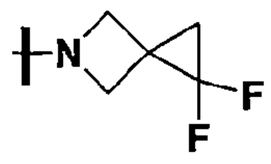
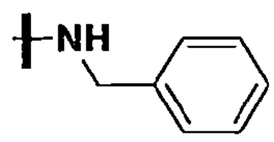
110年1月8日修正

OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

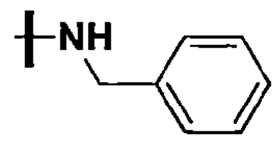
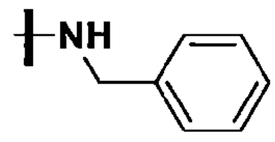
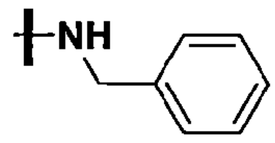
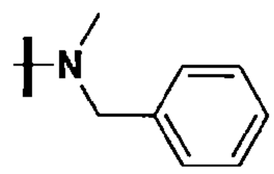
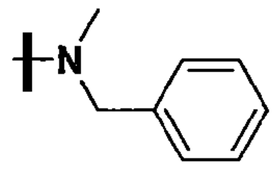
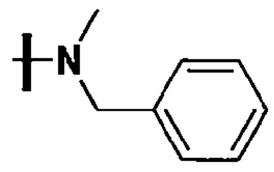
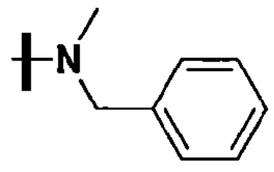
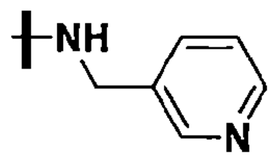
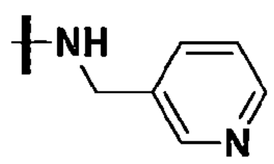
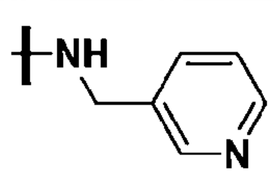
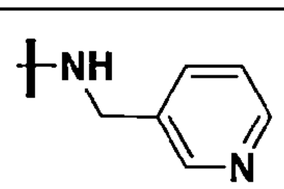
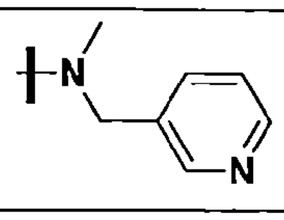
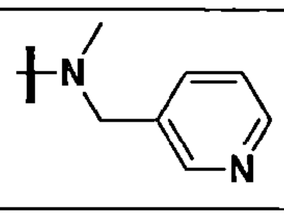
110年1月8日修正

OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

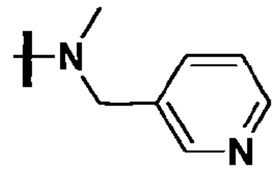
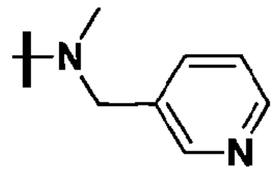
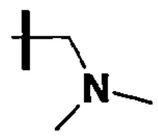
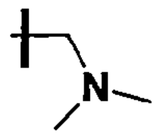
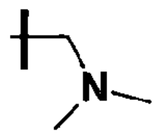
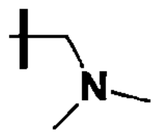
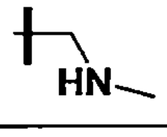
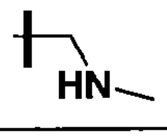
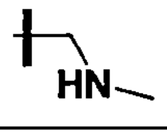
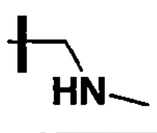
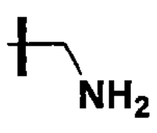
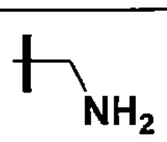
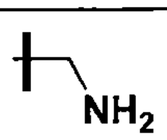
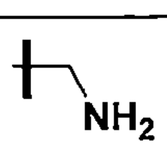
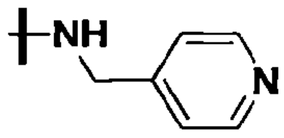
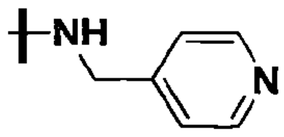
110年1月8日修正

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

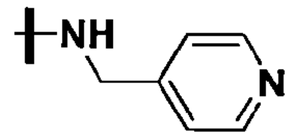
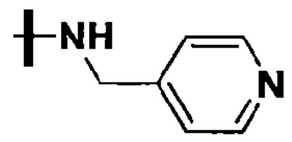
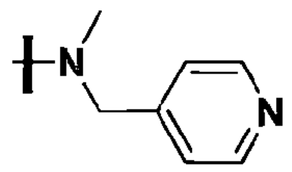
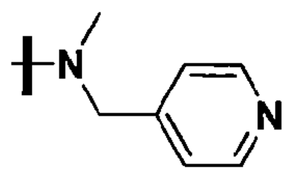
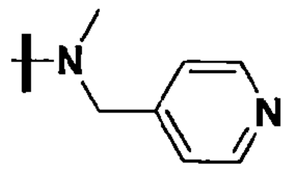
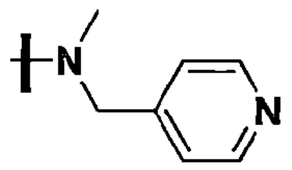
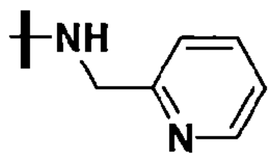
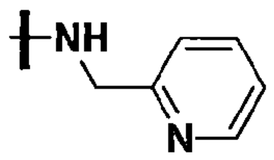
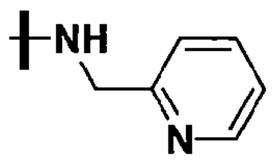
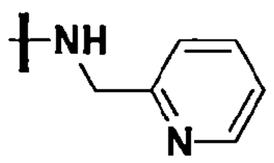
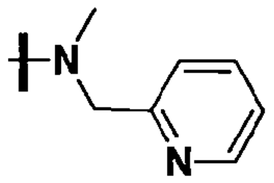
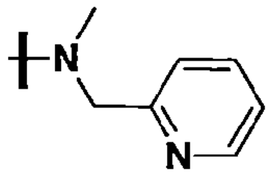
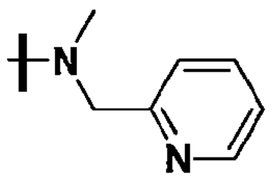
110年1月8日修正

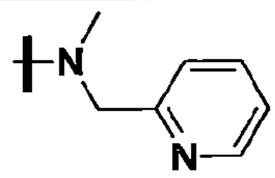
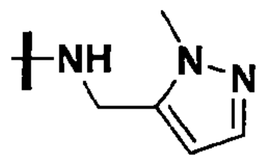
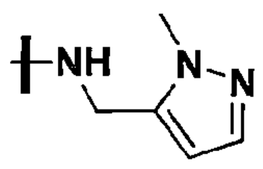
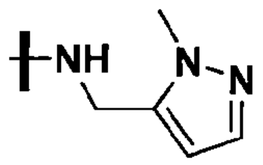
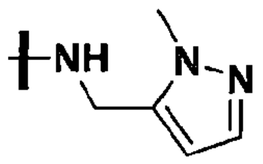
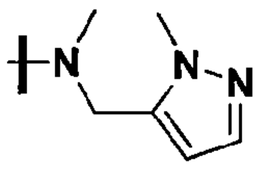
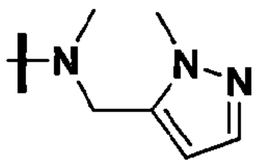
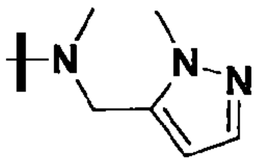
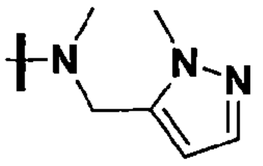
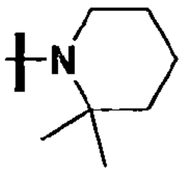
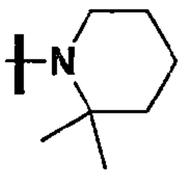
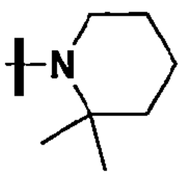
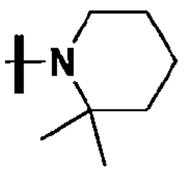
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

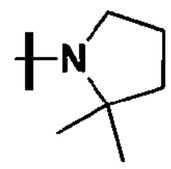
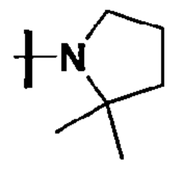
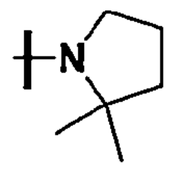
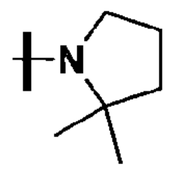
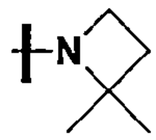
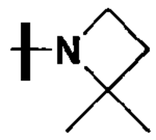
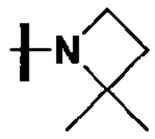
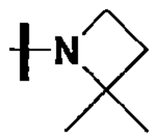
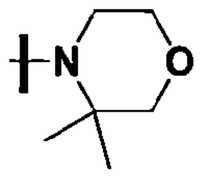
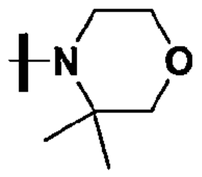
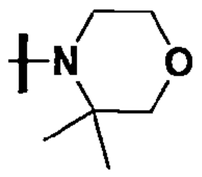
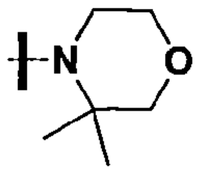
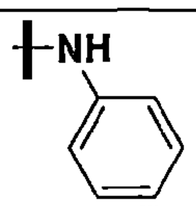
110年1月8日修正

OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

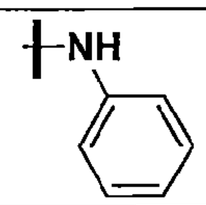
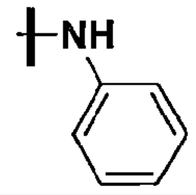
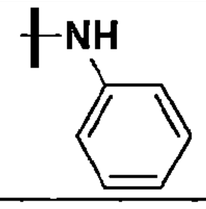
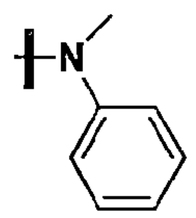
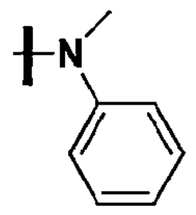
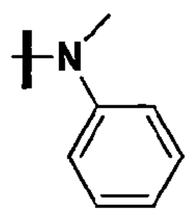
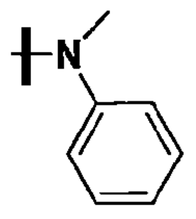
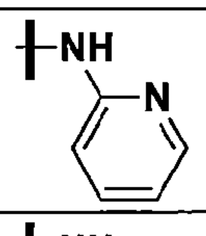
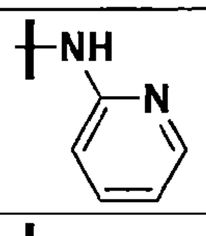
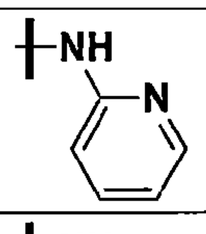
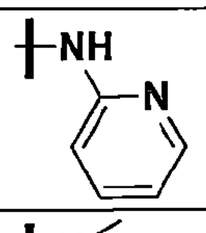
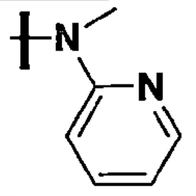
110年1月8日修正

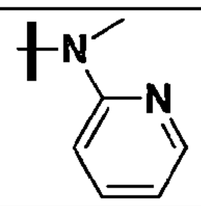
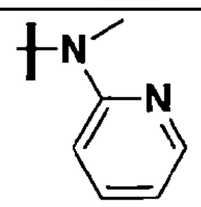
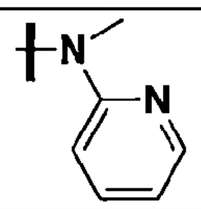
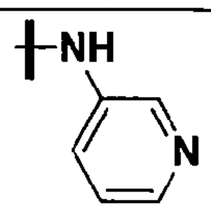
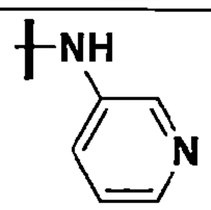
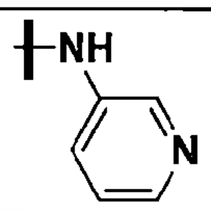
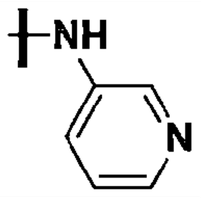
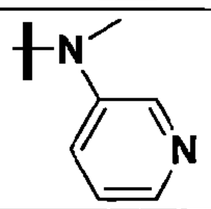
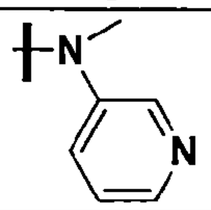
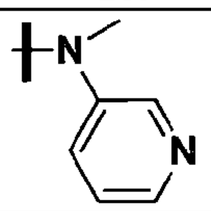
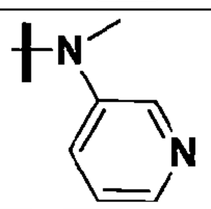
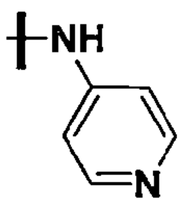
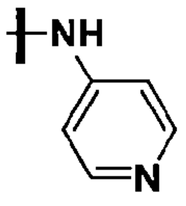
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

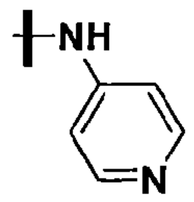
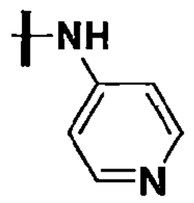
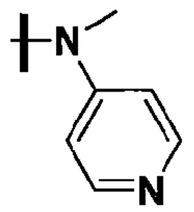
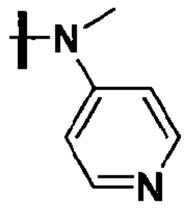
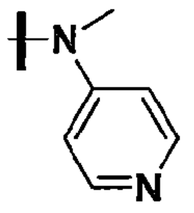
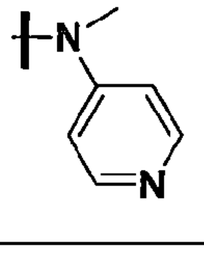
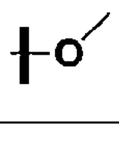
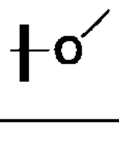
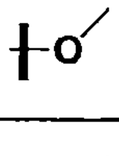
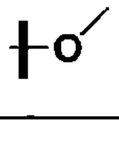
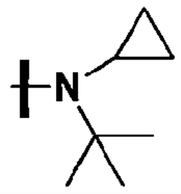
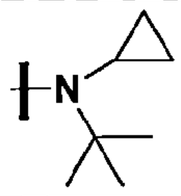
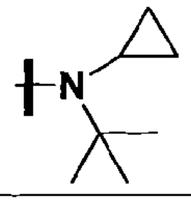
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

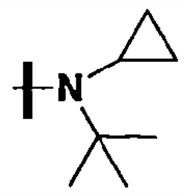
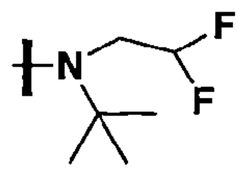
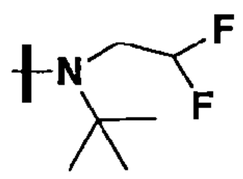
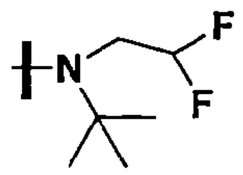
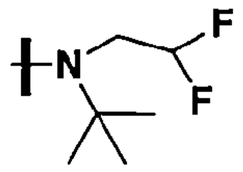
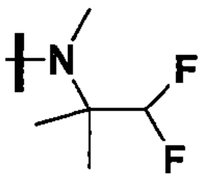
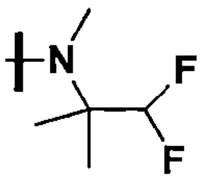
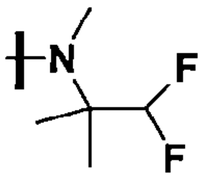
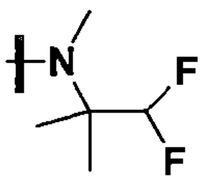
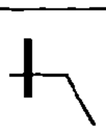
110年1月8日修正

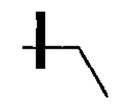
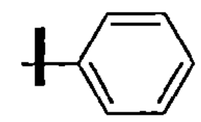
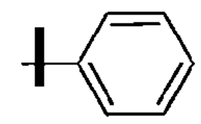
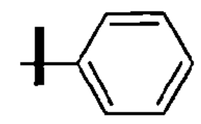
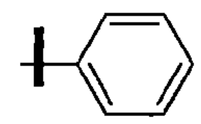
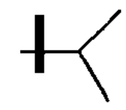
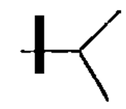
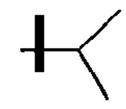
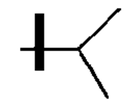
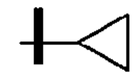
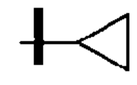
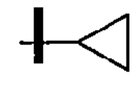
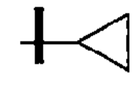
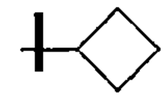
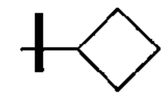
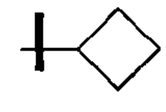
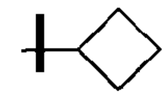
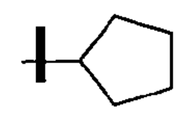
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

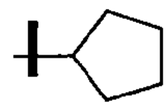
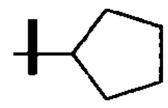
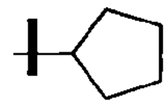
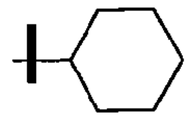
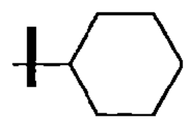
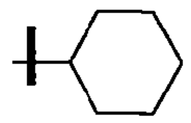
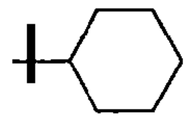
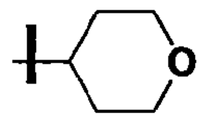
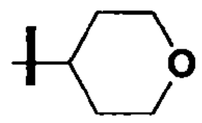
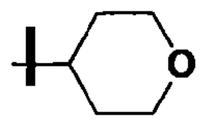
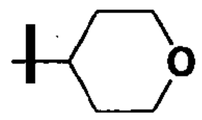
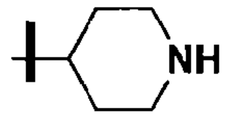
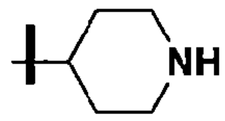
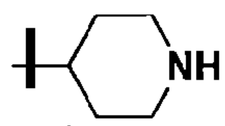
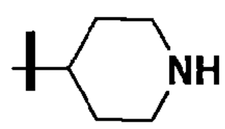
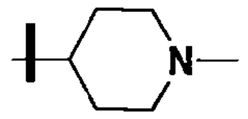
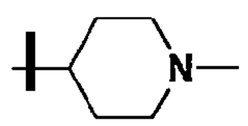
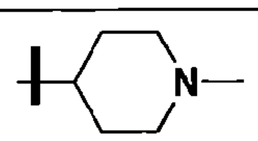
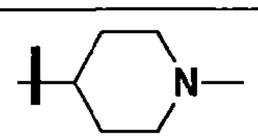
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

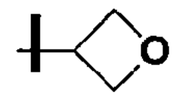
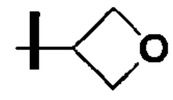
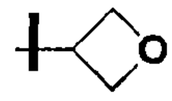
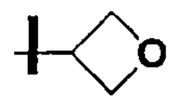
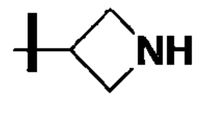
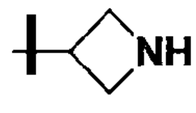
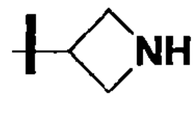
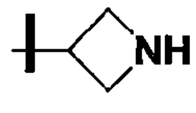
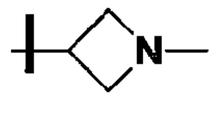
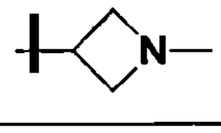
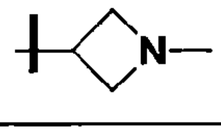
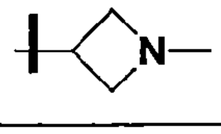
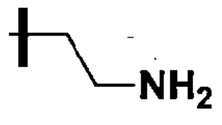
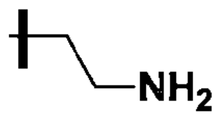
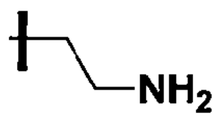
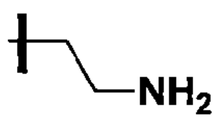
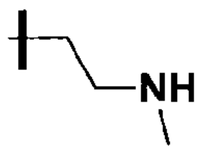
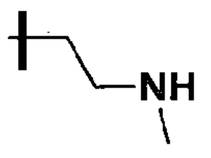
110年1月8日修正

OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

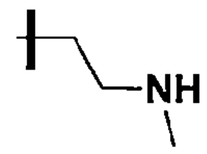
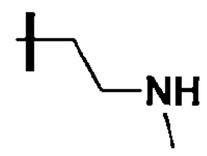
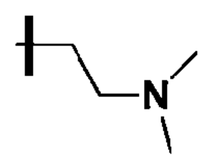
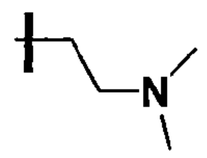
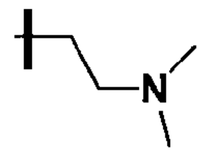
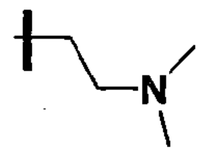
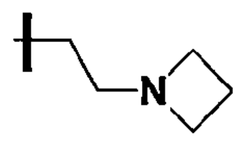
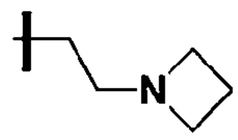
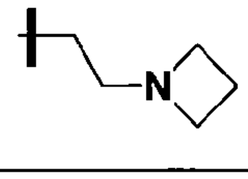
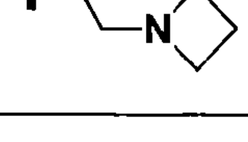
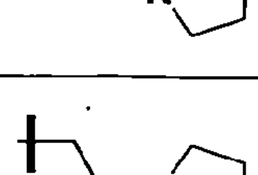
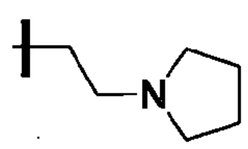
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

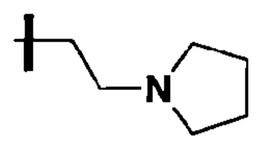
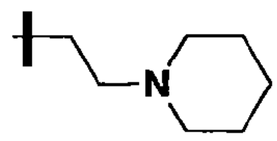
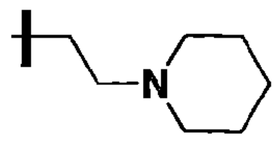
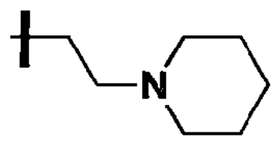
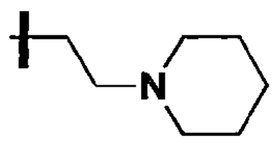
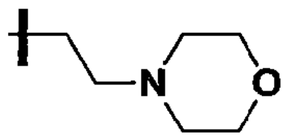
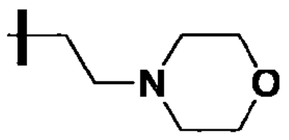
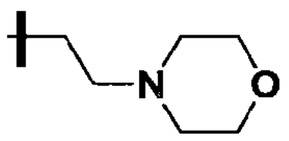
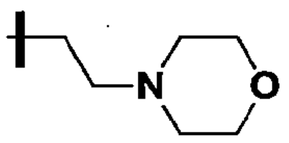
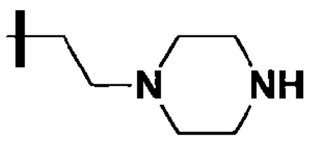
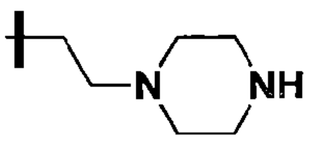
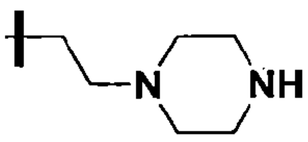
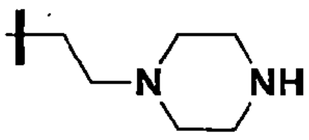
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

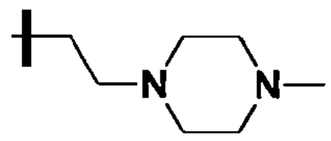
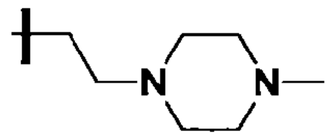
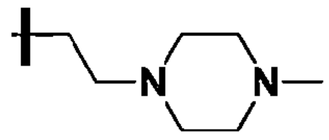
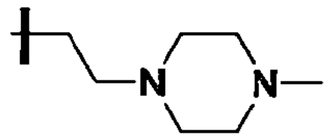
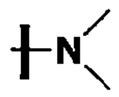
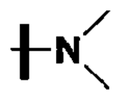
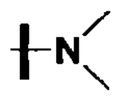
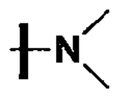
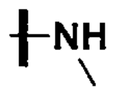
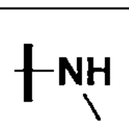
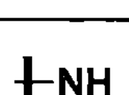
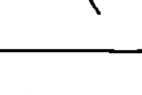
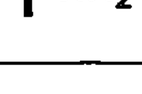
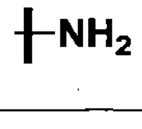
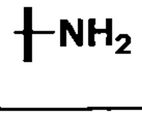
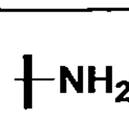
110年1月8日修正

OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

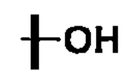
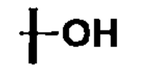
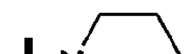
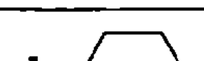
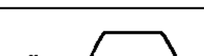
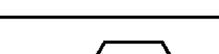
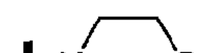
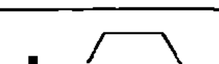
110年1月8日修正

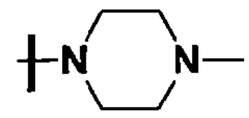
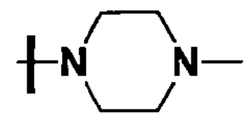
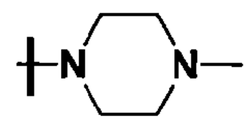
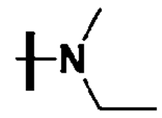
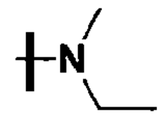
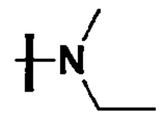
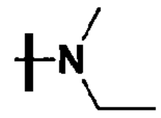
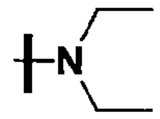
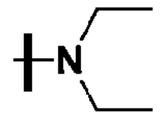
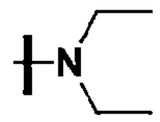
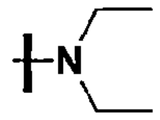
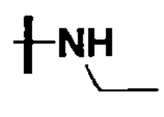
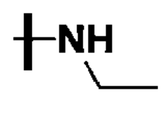
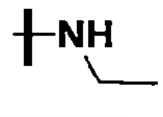
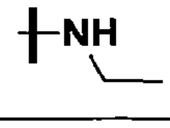
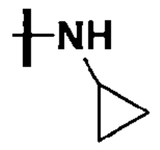
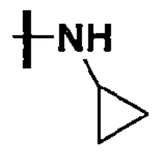
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

110年1月8日修正

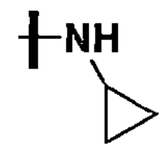
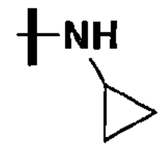
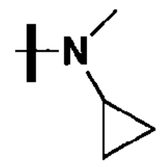
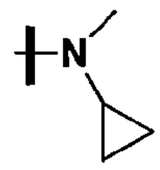
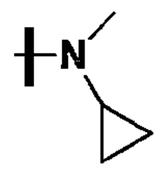
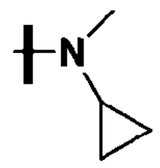
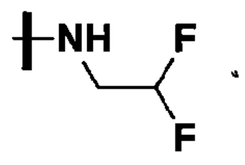
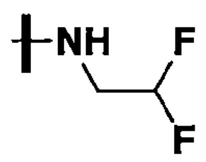
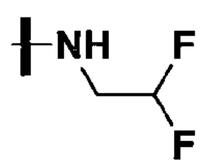
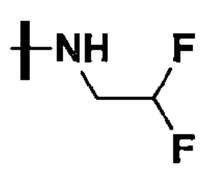
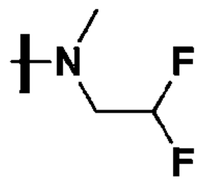
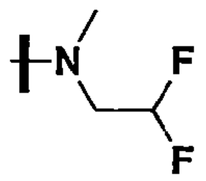
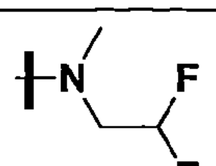
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

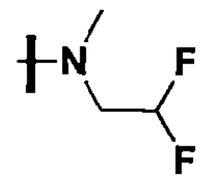
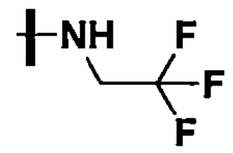
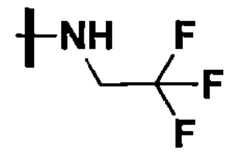
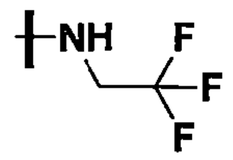
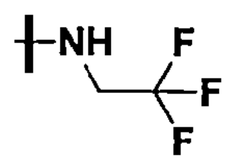
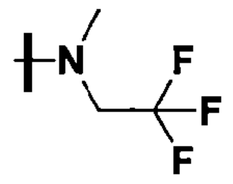
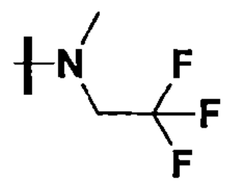
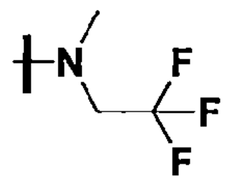
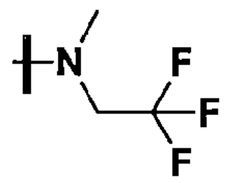
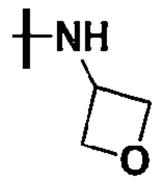
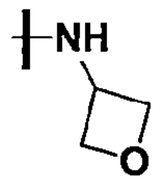
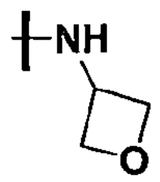
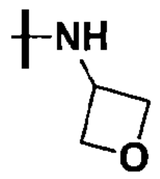
110年1月8日修正

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

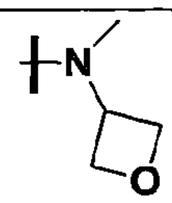
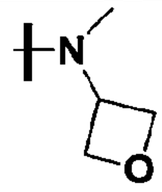
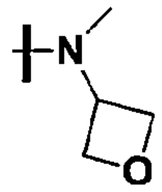
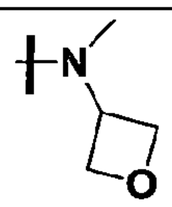
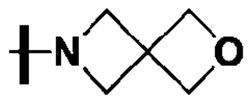
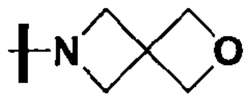
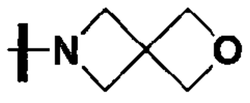
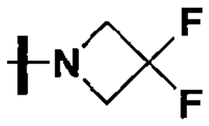
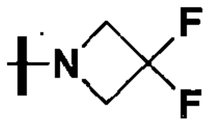
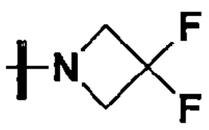
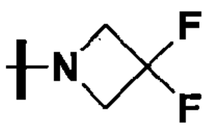
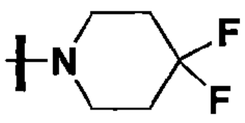
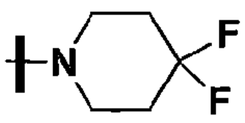
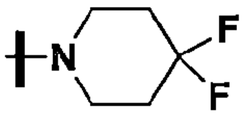
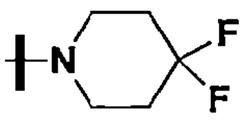
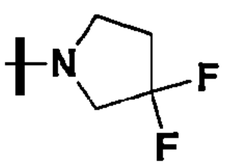
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

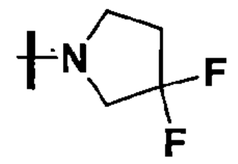
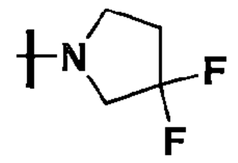
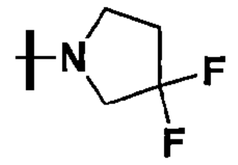
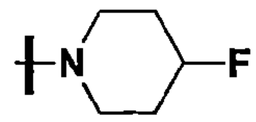
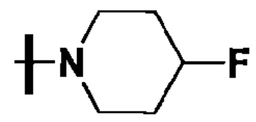
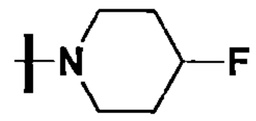
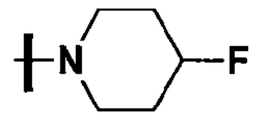
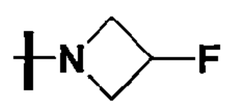
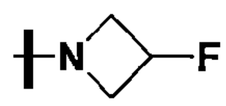
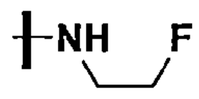
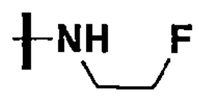
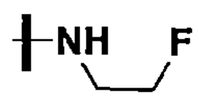
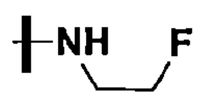
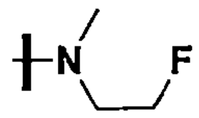
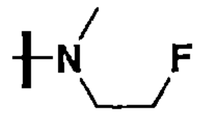
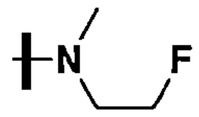
110年1月8日修正

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

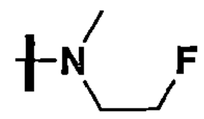
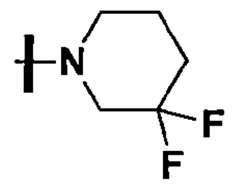
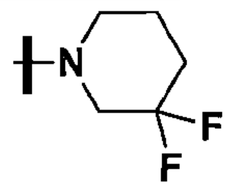
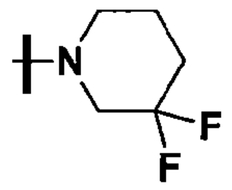
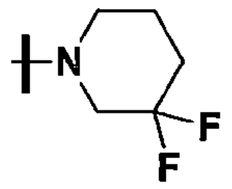
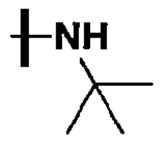
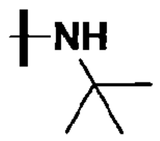
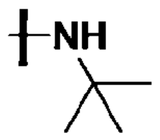
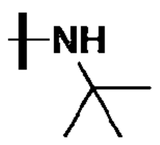
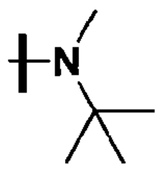
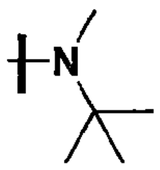
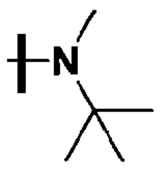
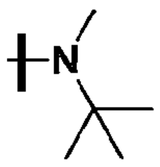
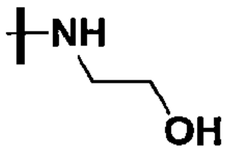
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

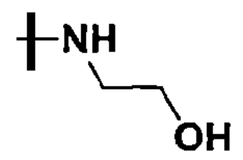
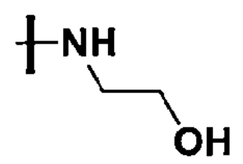
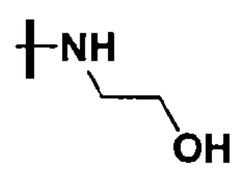
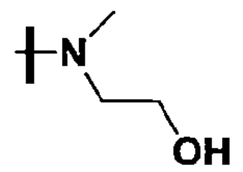
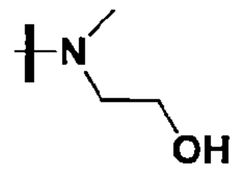
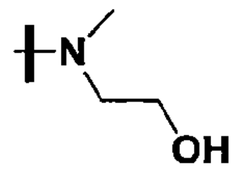
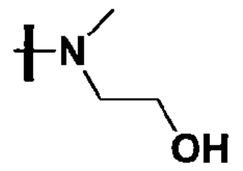
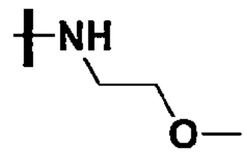
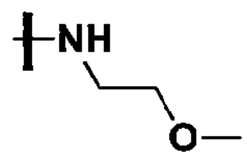
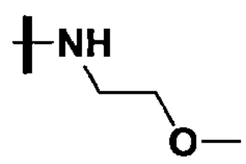
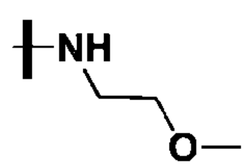
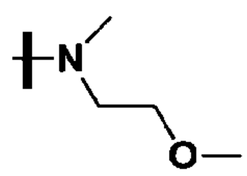
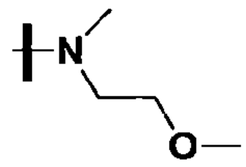
110年1月8日修正

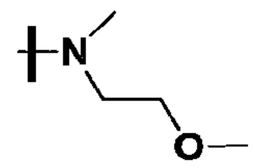
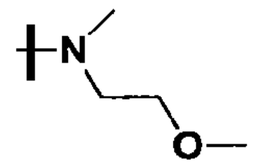
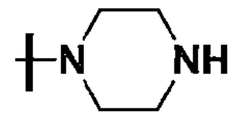
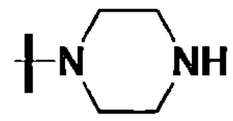
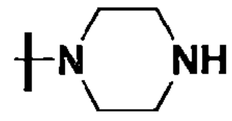
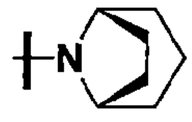
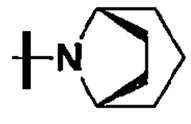
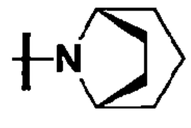
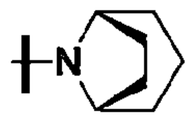
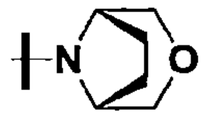
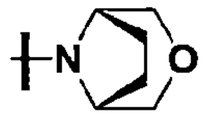
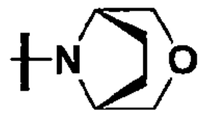
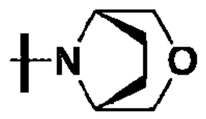
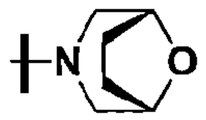
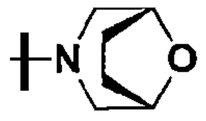
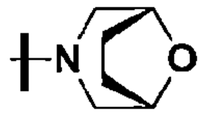
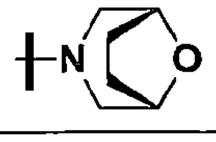
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

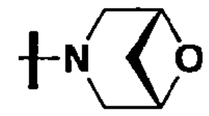
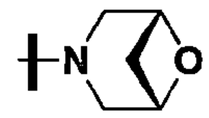
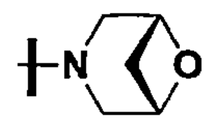
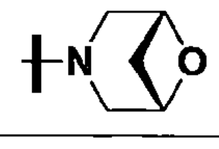
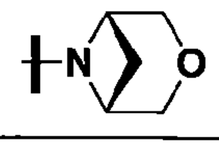
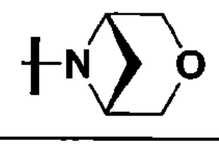
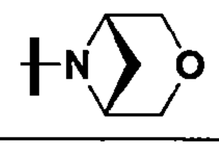
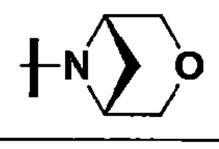
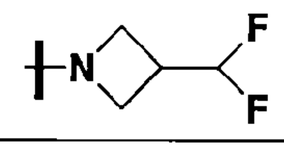
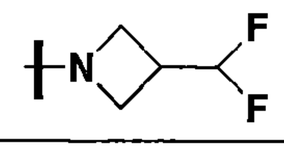
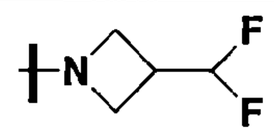
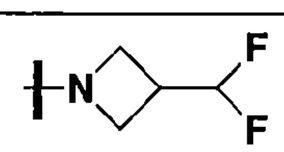
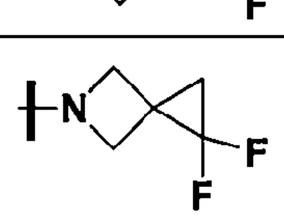
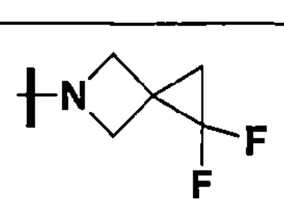
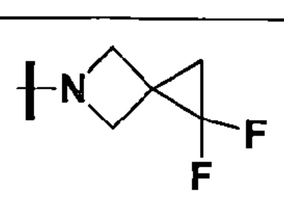
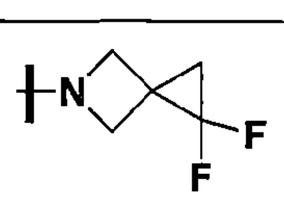
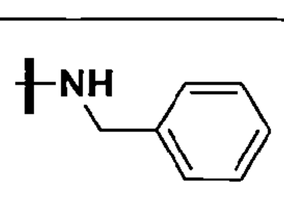
110年1月8日修正

H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

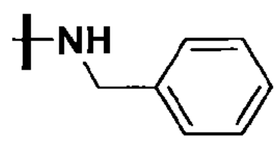
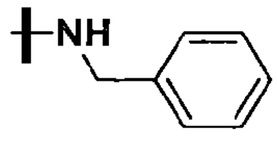
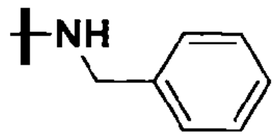
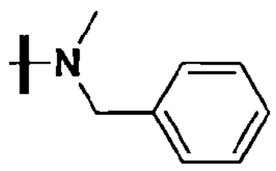
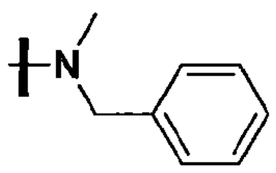
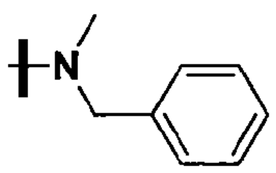
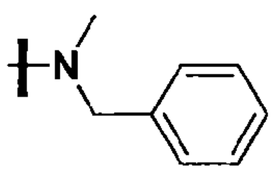
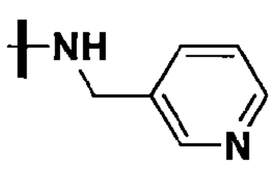
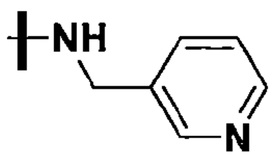
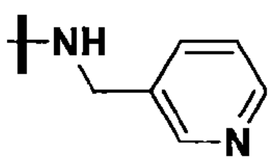
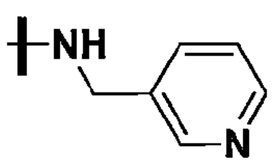
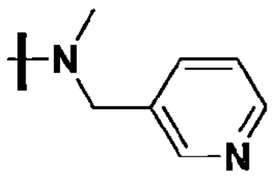
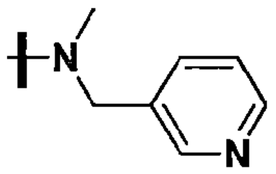
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

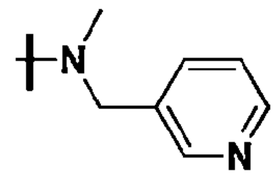
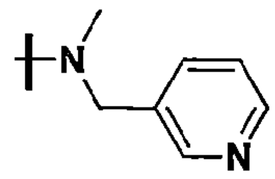
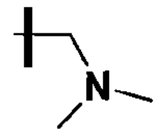
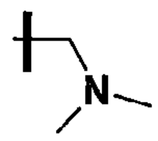
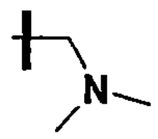
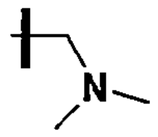
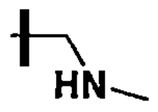
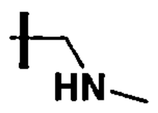
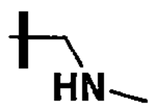
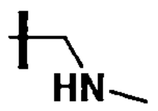
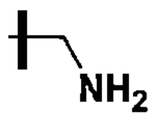
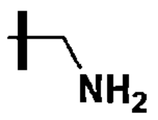
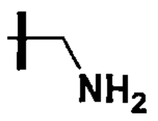
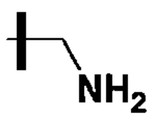
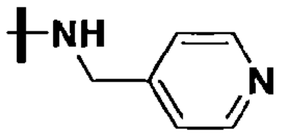
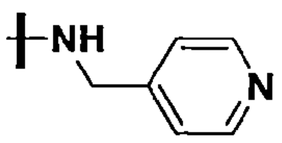
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

110年1月8日修正

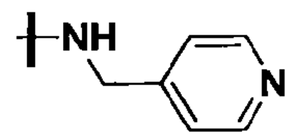
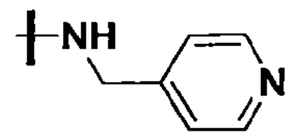
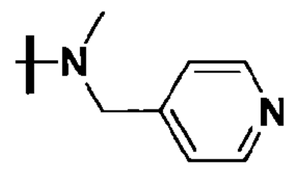
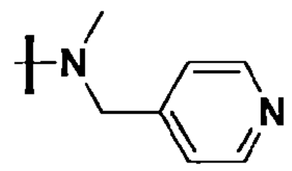
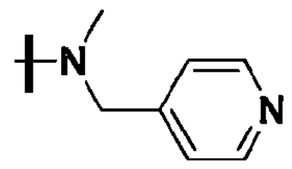
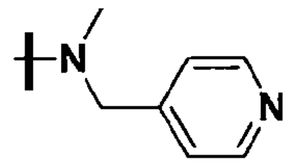
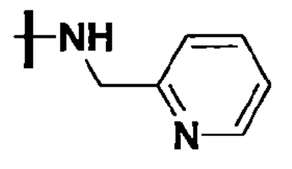
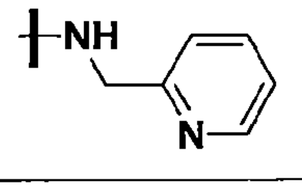
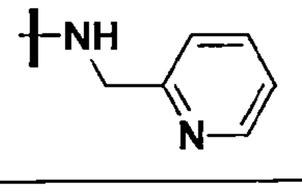
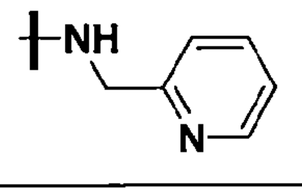
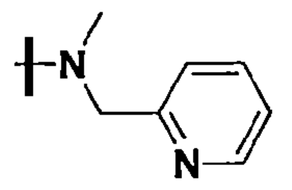
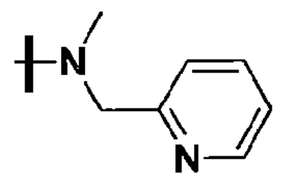
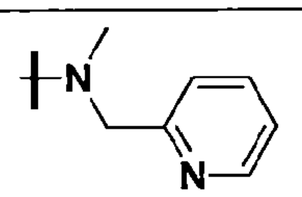
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

110年1月8日修正

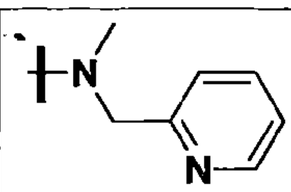
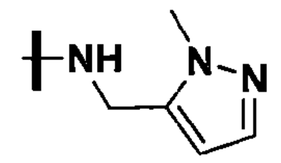
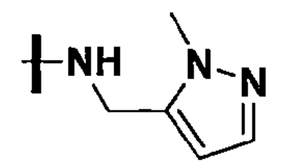
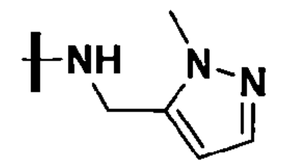
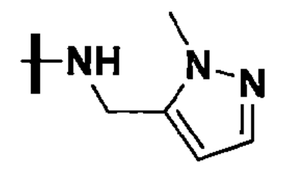
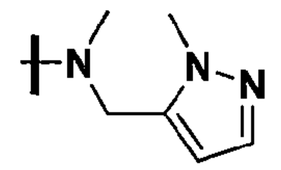
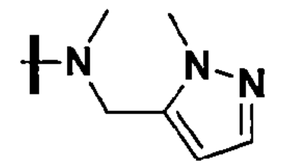
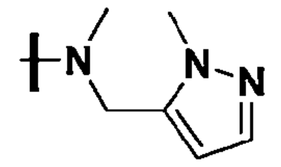
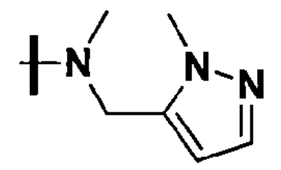
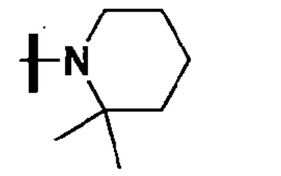
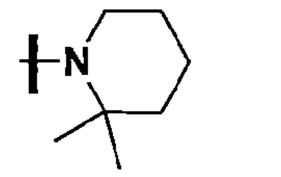
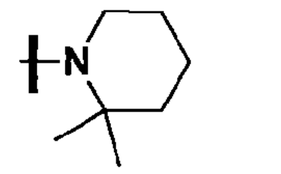
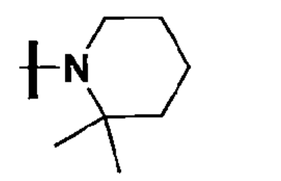
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

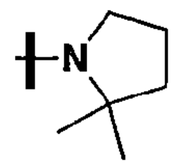
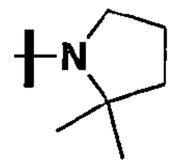
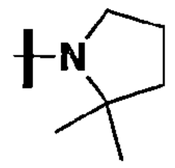
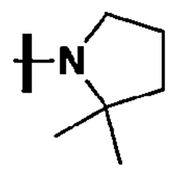
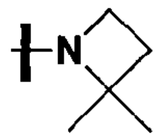
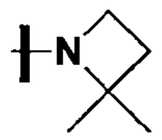
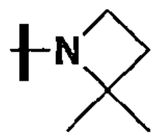
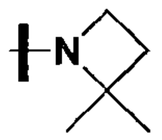
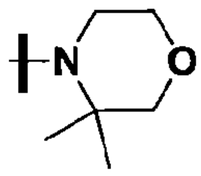
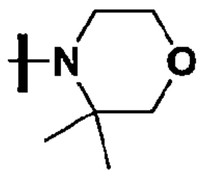
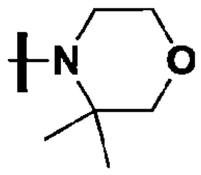
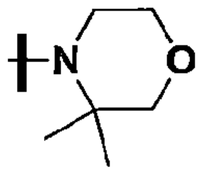
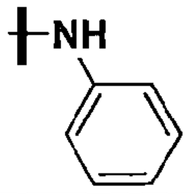
110年1月8日修正

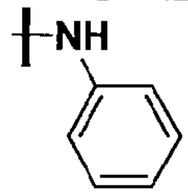
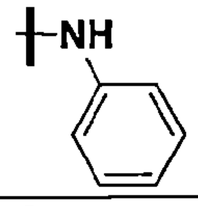
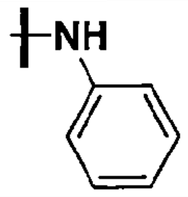
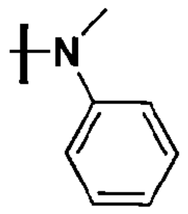
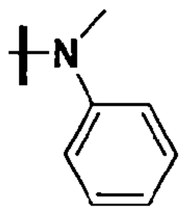
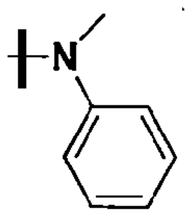
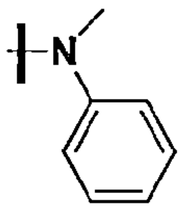
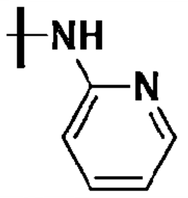
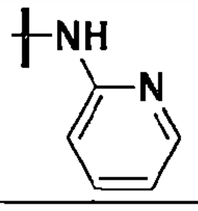
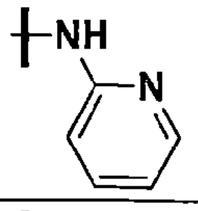
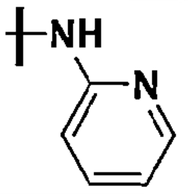
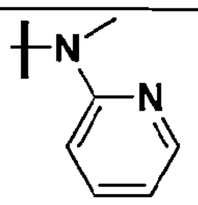
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

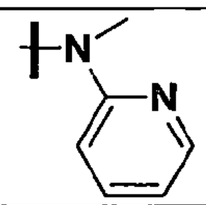
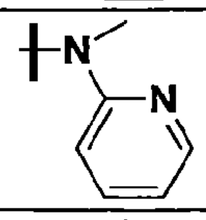
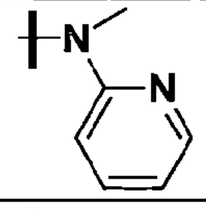
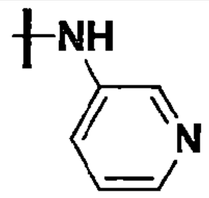
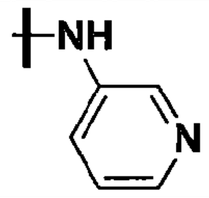
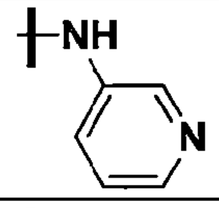
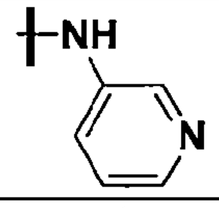
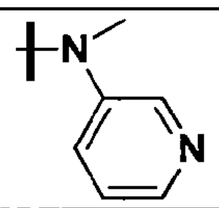
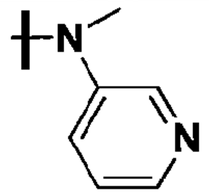
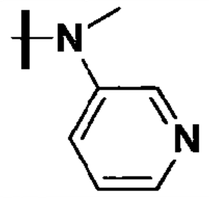
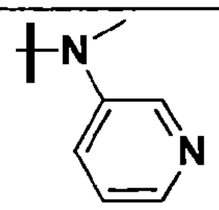
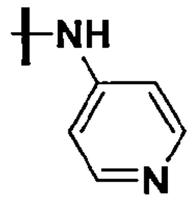
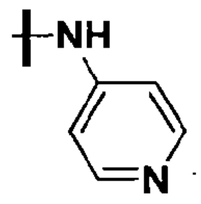
110年1月8日修正

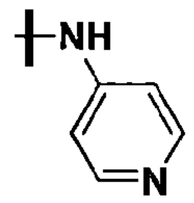
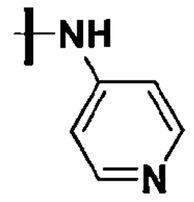
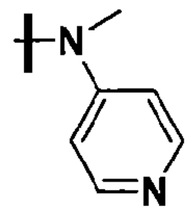
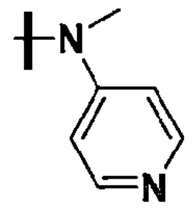
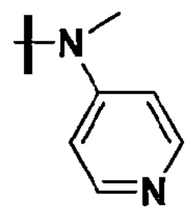
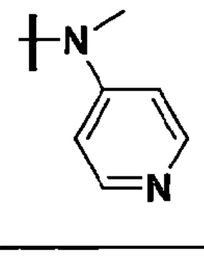
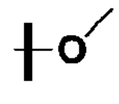
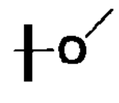
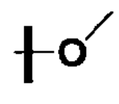
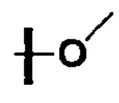
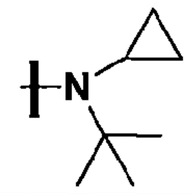
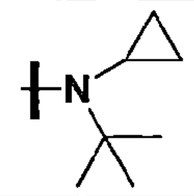
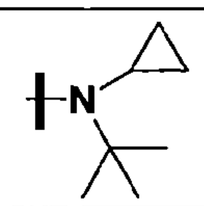
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

110年1月8日修正

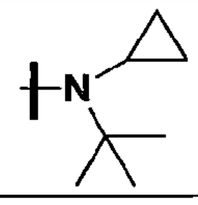
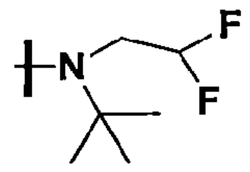
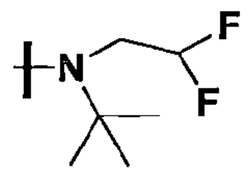
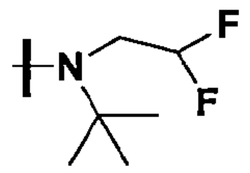
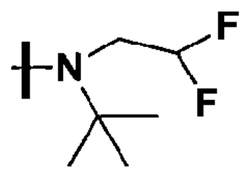
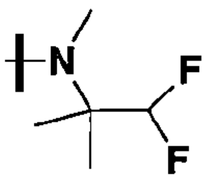
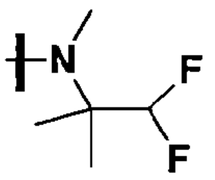
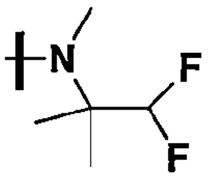
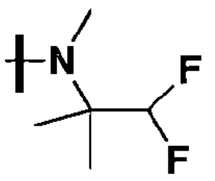
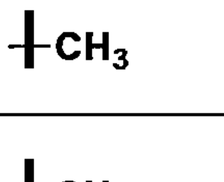
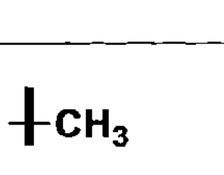
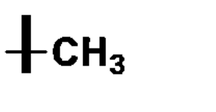
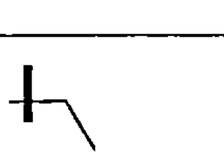
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

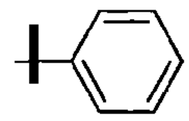
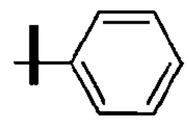
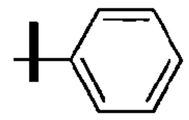
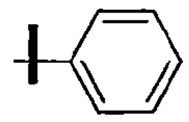
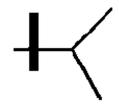
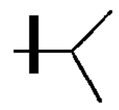
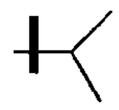
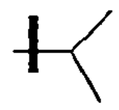
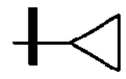
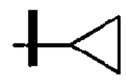
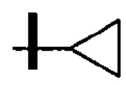
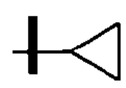
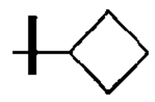
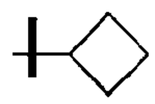
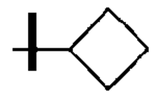
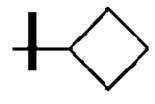
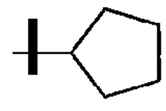
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

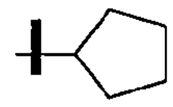
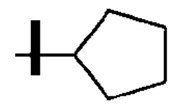
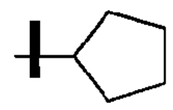
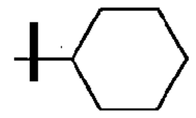
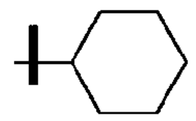
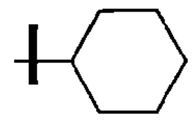
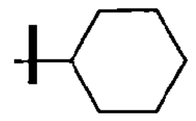
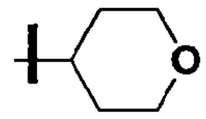
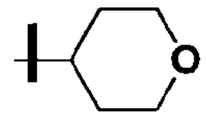
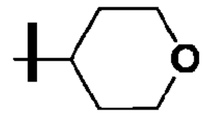
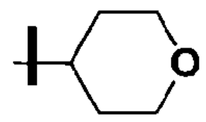
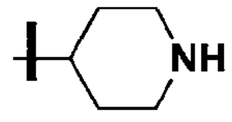
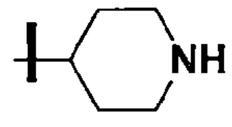
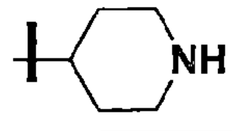
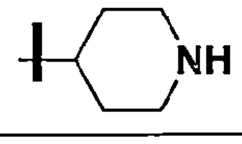
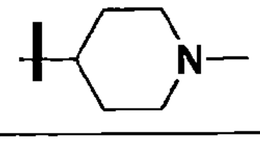
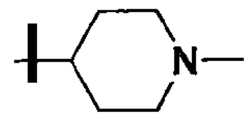
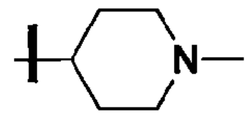
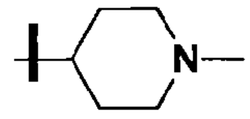
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

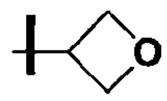
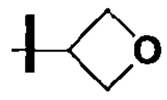
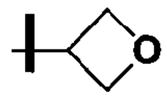
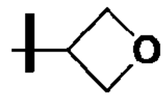
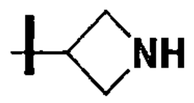
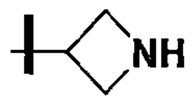
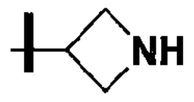
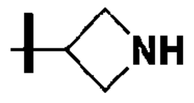
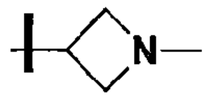
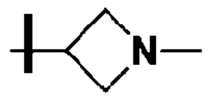
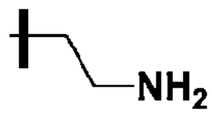
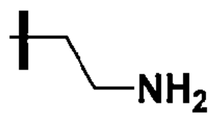
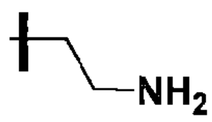
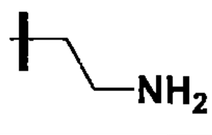
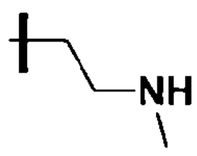
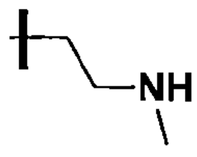
110年1月8日修正

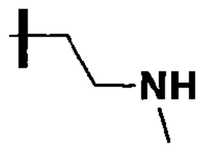
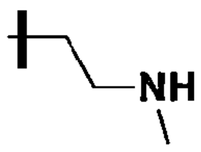
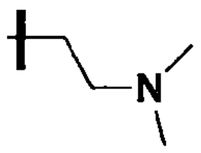
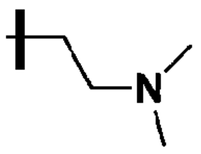
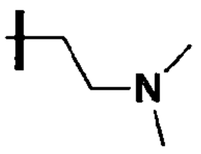
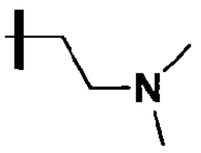
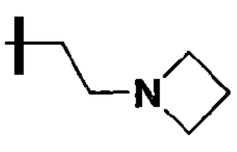
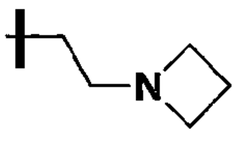
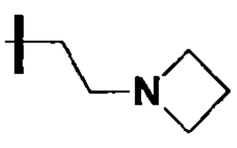
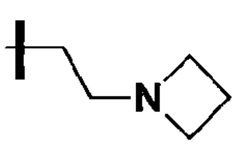
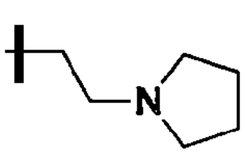
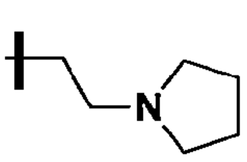
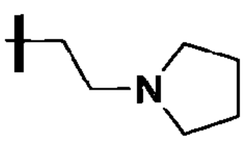
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

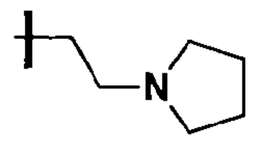
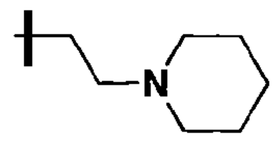
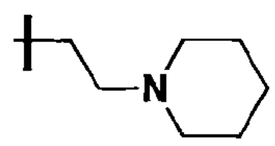
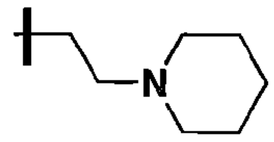
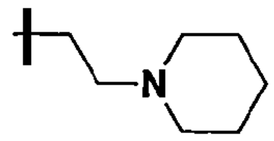
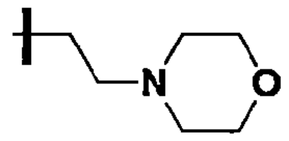
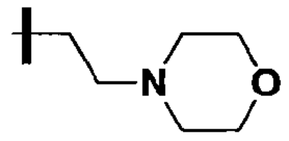
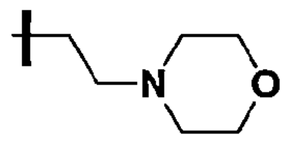
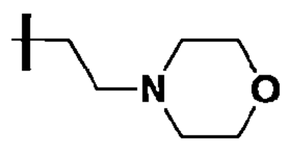
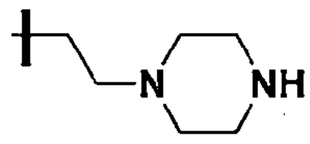
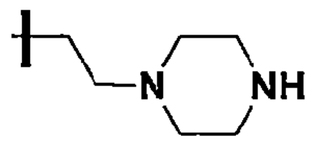
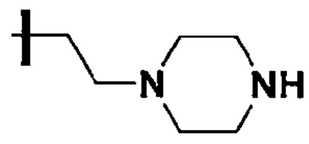
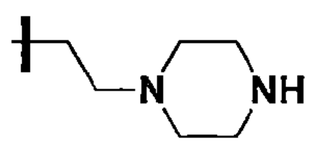
110年1月8日修正

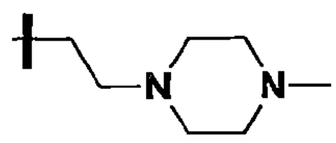
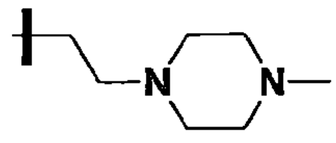
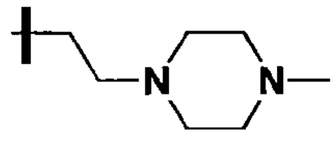
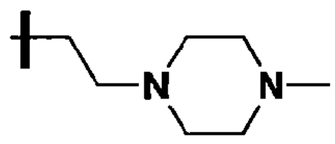
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

110年1月8日修正

H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

實例 297

細胞增生

【0973】 將人類腫瘤細胞株置於添加青黴素 G(penicillin G)(100 U/ml)、鏈黴素(streptomycin)(100 μg/ml)、10%FBS 之適當的培養基中，於濕化的 5%CO_2 氣壓下維持在 37°C 培養。將指數生長中的細胞以 2,500 個細胞/孔植入96孔盤中，之後以藥物處理。隔天，將以DMSO(媒劑對照組)或eIF4A抑制劑以適當的劑量於 37°C 處理細胞 72 小時。在化合物處理後，以 CellTiter-Glo 分析(Promega, Madison WI)根據製造商的方法評估細胞增生。以非線性迴歸(S 型劑量反應模型)使用 KaleidaGraph(Synergy Software, Reading PA)擬合劑量-依賴曲線並計算 IC_{50} 值。

【0974】 就這些 MDA-MB-231 人類乳癌細胞之分析結果係如下表 2 所示。就此，IC_{50} 值低於 100 nM 係標示為「+++」，從 100 nM 至 1000 nM 係標示為「++」，而大於 1000 nM 係標示為「+」(NA 係指「不提供」)。

表 2

MDA-MB-231 細胞增生分析(IC_{50})

化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}
1F	++	2F	++
3F	+++	4F	++

5F	++	6F	++
7F	++	8F	++
9F	+	10F	+
11F	++	12F	+
13F	+	14F	++
15F	+	16F	++
17F	++	18F	+++
19F	++	20F	+++
21F	+	22F	++
23F	+	24F	+
25F	+	26F	++
27F	++	28F	++
29F	+	30F	++
31F	+	32F	+
33Fa	++	33Fb	+
34F	+	35F	+
36F	+	37F	+
38F	+	39F	++
40Fa	NA	40Fb	++
40Fc	NA	41Fa	+
41Fb	++	41Fc	+
42F	++	43F	+
44F	+	45F	+
46F	+	47F	+
48F	+	49F	++
50F	++	51F	++
52F	++	53F	+++
54F	++	55F	++

56F	+	57F	+
58F	+	59F	+
60F	+	61F	+
62F	++	63F	+
64F	+++	65F	++
66F	+++	67F	++
68F	++	69F	++
70F	++	71F	+++
72F	++	73F	+++
74F	+++	75F	++
76F	+++	77F	+++
78F	++	79F	+
80F	+	81F	+++
82F	+	83F	+++
84F	+	85F	+
86F	+	87F	+++
88F	+++	89F	+++
90F	+++	91F	+
92F	+	93F	+
94F	+	95F	++
96F	+	97F	++
98F	++	99F	+
100F	+	101F	++
102F	++	103F	+++
104F	++	105F	+
106F	++	107F	++
108F	++	109F	++
110F	++	111F	+++

112F	++	113F	++
114F	+++	115F	++
116F	+++	117F	+
118F	++	119F	++
120F	+++	121F	++
122F	++	123F	++
124F	++	125F	+
126F	++	127F	++
128F	++	129F	+
130F	+	131F	+
132F	+	133F	+
134F	NA	135F	+++
136F	+++	137F	+++
138F	+++	139F	+++
140F	+++	141F	++
142F	+++	143F	+++
144F	+++	145F	+++
146F	+++	147F	+++
148F	+	149F	+
150F	+++	151F	+++
152F	+++	153F	++
154F	++	155F	++
156Fa	+++	156Fb	+++
156Fc	+++	157Fa	++
157Fb	++	157Fc	++
158Fa	+++	158Fb	+++
158Fc	+++	159Fa	+++
159Fb	+++	159Fc	+++

110年1月8日修正

160Fa	++	160Fb	+
161F	+	162F	++
163F	++	164F	++
165F	++	166F	++
167F	++	168F	+
169F	+	170F	+++
171F	++	172F	+++
173F	+++	174F	+++
175F	+++	176F	++
177F	++	178F	+++
179F	+++	180F	+++
181F	+++	182F	+++
183F	+++	184F	+++
185F	+++	186F	+++
187F	+++	188F	+++
189F	++	190F	++
191F	++	192F	+
193F	++	194F	+
195F	++	196F	+++
197F	++	198Fa	+++
198Fb	+++	199F	+++
200F	+++	201	+++
202F	+++	203F	+++
204F	+++	205F	+++
206F	+++	207Fa	++
207Fb	++	208Fa	++
208Fb	++	209F	+++
210F	+++	211Fa	+++

211Fb	+++	212F	+++
213F	+++	214F	++
215F	+++	216F	+++
217F	+++	218F	+++
219F	+++	220F	+++
221F	+++	222F	+++
223F	NA	224F	+++
225F	+++	226F	+++
227F	+	228F	+
229F	+++	230F	+++
231F	+++	232F	+++
233F	++	234F	+
235F	+++	236F	++
237F	+++	238F	++
239F	+++	240F	++
241F	+++	242F	++
243F	++	244F	+++
245F	++	246F	++
247F	+++	248F	+++
249F	+++	250F	+
251F	+++	252F	+++
253F	+++	254F	+++
255F	++	256F	+++
257F	+++	256F	+++
257F	+++	258F	+++
259F	++	260F	+++
261F	+++	262F	+++
263F	+++	264F	+++

265F	++	266F	+++
267F	++	268F	++
269F	+++	270F	++
271F	++	272F	+++
273F	+++	274F	++
275F	+++	276F	++
277F	+++	278F	++
279F	+++	280F	++
281F	++	282F	++
283F	++	284F	++
285F	++	286F	++
287F	+	288F	+++
289F	++	290F	++
291F	++	292F	+++
293F	+++	294F	+++
295F	+++		

【0975】 上述各種實施例可組合以提供進一步的實施例。所有的美國專利、美國專利申請公開案、美國申請案、外國專利、外國專利申請案和與本說明書相關及/或列於申請資料表中的非專利公開案係以全文引用的方式併入本文中。若需要，申請書的態樣可經修改以應用各種專利、申請案和公開案的觀念，提供更進一步的實施例。

【0976】 按照上述詳細說明，可對實施例作此等和其他變化。一般而言，在下列申請專利範圍中，所用的術語不應被理解為將申請專利範圍限製在說明書所揭示的實施例和申請專利範圍中，而應理解為包括等同此等申請專利範圍所賦予之完整範圍的所有可能實施例。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

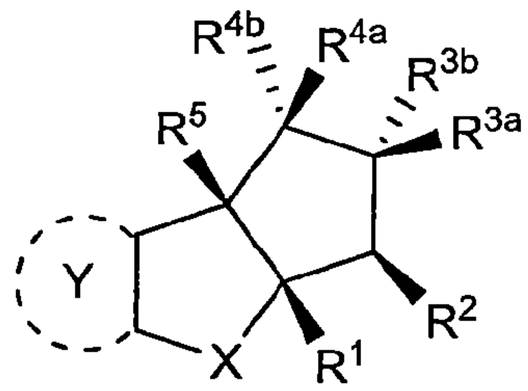
【序列表】(請換頁單獨記載)

無

專利申請案第 105138486 號
ROC Patent Appln. No. 105138486
修正部分無劃線之申請專利範圍中文本－附件(一)
Amended Claims in Chinese－Encl.(I)
(民國 110 年 2 月 26 日送呈)
(Submitted on February 26, 2021)

申請專利範圍

1. 一種根據式(I)之化合物：



I

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中：

X為O；

Y為5-員或6-員雜芳基；

R^1和R^2獨立地為(C_6-C_{18})芳基或5-至14-員雜芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}獨立地為H、鹵素、CN、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)鹵烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、OR^9、NHR^9、NR^9R^9、$[(C_1-C_8)$伸烷基$]OR^9$、$[(C_1-C_8)$伸烷基$]NHR^9$、$[(C_1-C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(O)R^8$、$C(O)NHR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)[(C_1-C_8)$伸烷基$]NHR^9$、$C(O)[(C_1-C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、CO_2R^9、$C(S)NHR^9$、$C(S)NR^9R^9$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、$NH(CO)R^8$、$NR^9(CO)R^8$、$NH(CO)NHR^9$、$NH(CO)NR^9R^9$、$NR^9(CO)NHR^9$、$NR^9(CO)NR^9R^9$、$P(O)(OH)(OR^9)$、$P(O)(OR^9)(OR^9)$、(C_6-C_{18})芳基、5-至14-員雜芳基、(C_3-C_{15})環烷基或3-至18-員雜環基；或

R^{3a}和R^{3b}，及R^{4a}和R^{4b}係獨立地組合形成側氧基或(C_2-C_8)烯基，或(C_3-C_{15})環烷基或3-至18-員雜環基環；或

R^{3a}和 R^{4a}，R^{3b}和 R^{4b}，或 R^{4a}和 R^5 與其相連的碳原子共同形成一(C_3-C_{15})環烷基或 3-至 18-員雜環基環；或

R^2和 R^{3a}係與其相連的碳原子共同形成一雙環系；

R^5為 H、鹵素、OH、CN、N_3、SR^9、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)鹵烷基、$O(C_1-C_8)$烷基、$O(C_1-C_8)$鹵烷基、(C_2-C_8)炔基、$NHC(O)(C_1-C_8)$烷基或 5-至 14-員雜芳基；

R^8為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)鹵烷基、$O(C_1-C_8)$烷基、$O(C_1-C_8)$鹵烷基、(C_3-C_{15})環烷基、$O((C_3-C_{15})$(環烷基))、3-至18-員雜環基、O(3-至18-員雜

環基)、(C_6-C_{18})芳基、O((C_6-C_{18})芳基)、5-至14-員雜芳基或O(5-至14-員雜芳基)；及

R^9為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)鹵烷基、(C_3-C_{15})環烷基、3-至18-員雜環基、[(C_1-C_8)伸烷基]3-至18-員雜環基、(C_6-C_{18})芳基、[(C_1-C_8)伸烷基](C_6-C_{18})芳基或5-至14-員雜芳基；或

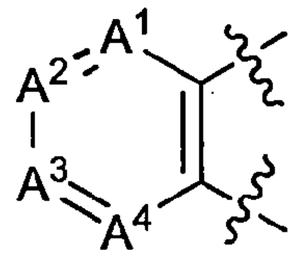
其中二個R^9係與其連接NR^9R^9、[(C_1-C_8)伸烷基]NR^9R^9、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)[(C_1$-C_8)伸烷基]NR^9R^9、$C(S)NR^9R^9$、$SO_2NR^9R^9$、$NH(CO)NR^9R^9$或$NR^9(CO)NR^9R^9$的氮原子共同，視需要形成一3-至18-員雜環基環；

其中任何烷基、烯基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基係視需要經1、2或3個選自下列之基團取代：OH、CN、SH、SO_2NH_2、SO_2(C_1-C_4)烷基、SO_2NH(C_1-C_4)烷基、鹵素、NH_2、NH(C_1-C_4)烷基、N[(C_1-C_4)烷基]$_2$、$C(O)NH_2$、COOH、COOMe、乙醯基、(C_1-C_8)烷基、O(C_1-C_8)烷基、O(C_1-C_8)鹵烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、鹵烷基、及硫烷基；

或其中任何的烷基、環烷基或雜環基係視需要經側氧基取代；

其中該雜環基與雜芳基各自獨立地包含一至六個選自由N、O與S所組成之群組的雜原子。

2. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中Y為式II之6-員雜芳基



II

其中

A^1為N；A^2為CR^{11}；A^3為CR^{12}；及A^4為CR^{13}；其中R^{11}、R^{12}和R^{13}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9；

A^2和A^4為N，A^1為CR^{10}及A^3為CR^{12}，其中R^{10}和R^{12}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9；

A^2為N，A^1為CR^{10}，A^3為CR^{12}及A^4為CR^{13}，其中R^{10}、R^{12}和R^{13}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9；

A^3為N，A^1為CR^{10}，A^2為CR^{11}及A^4為CR^{13}，其中R^{10}、R^{11}和R^{13}獨立地為

H、CN、鹵素或OR^9；或

A^4為N，A^1為CR^{10}，A^2為CR^{11}及A^3為CR^{12}，其中R^{10}、R^{11}和R^{12}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9。

3. 根據請求項2之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中A^2為N，A^1為CR^{10}，A^3為CR^{12}及A^4為CR^{13}，其中R^{10}、R^{12}和R^{13}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9；或

A^3為N，A^1為CR^{10}，A^2為CR^{11}及A^4為CR^{13}，其中R^{10}、R^{11}和R^{13}獨立地為H、CN、鹵素或OR^9。

4. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中R^1和R^2為$(C_6$-$C_{18})$芳基。

5. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}獨立地為H、鹵素、$(C_1$-$C_8)$烷基，$(C_1$-$C_8)$鹵烷基、OH、CN、$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]OR^9$、$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NHR^9$、$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$C(O)R^9$、CO_2R^9、$C(S)NH_2$、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、5-至14-員雜芳基或環烷基，其中R^9為$(C_1$-$C_8)$烷基或$(C_1$-$C_8)$鹵烷基，或其中二個R^9係與其連接$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$、$C(O)NR^9R^9$或$SO_2NR^9R^9$的氮原子共同，視需要形成一3-至18-員雜環基環。

6. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中 R^{3b} 為$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NHR^9$ 或$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$，其中 R^9 為$(C_1$-$C_8)$烷基或$(C_1$-$C_8)$鹵烷基，或其中二個 R^9 係與其連接$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$ 的氮原子共同，視需要形成一 3-至 18-員雜環基環。

7. 根據請求項 6 之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中 R^{3b} 為$[(C_1$-$C_8)$伸烷基$]NR^9R^9$ 而 R^9 為$(C_1$-$C_8)$烷基。

8. 根據請求項 1 之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中 R^{4b} 為 OH；或 R^5 為 OH。

9. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類，其中R^9為H或$(C_1$-$C_8)$烷基。

10. 一種化合物，其係選自

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基

-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 147F)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 198aF)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(吖咀(azetidine)-1-基甲基)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 212F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 145F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a-(4-(三氟甲基)苯基)-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 144F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 143F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-5a-(4-氯苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-1-甲氧基-6-苯基-5a,6,7,8-四氫-8a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-8,8a-二醇(化合物編號 142F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 196F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 139F)，

外消旋-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-氯-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5aH-環戊[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 207bF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲

基)-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 152F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 157bF)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 158bF)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1,3-二甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 231F)，

外消旋-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 159bF)，

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-氯-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-6,7,8,8a-四氫-5a*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-5a-基)苯甲腈(化合物編號 140F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(二氟甲基)苯基)-7-((二甲基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 146F)，

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-7-(嗎福啉基甲基)-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 151F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 197F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吖咀-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 207aF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲

基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 157cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 153F)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-7-((二乙基胺基)甲基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 159cF)，

外消旋-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-氰基苯基)-8,8a-二羥基-1-甲氧基-6-苯基-7-(吡咯啶-1-基甲基)-5a,7,8,8a-四氫-6*H*-環戊[4,5]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-3-甲腈(化合物編號 158cF)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-5-(嗎福啉基-甲基)-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 180F)，

外消旋-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((二甲基胺基)甲基)-4b-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 206F)，

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4b,5-二羥基-4-甲氧基-7-苯基-4b,5,6,7-四氫-7a*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7a-基)苯甲腈(化合物編號 66F)，

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-氯苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 272F)，

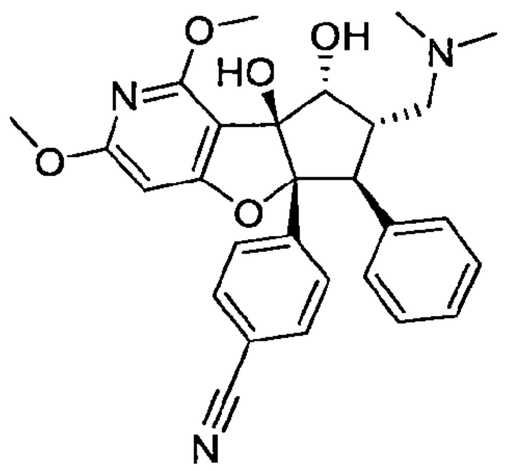
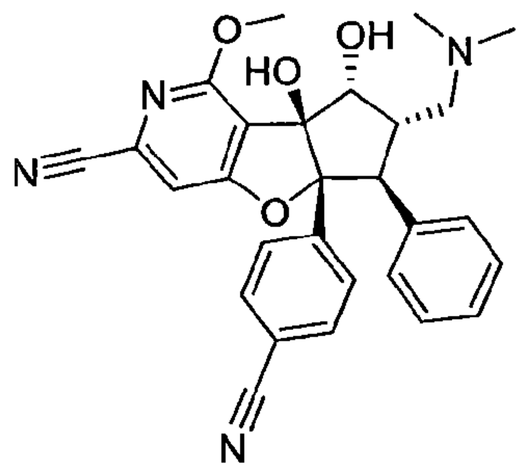
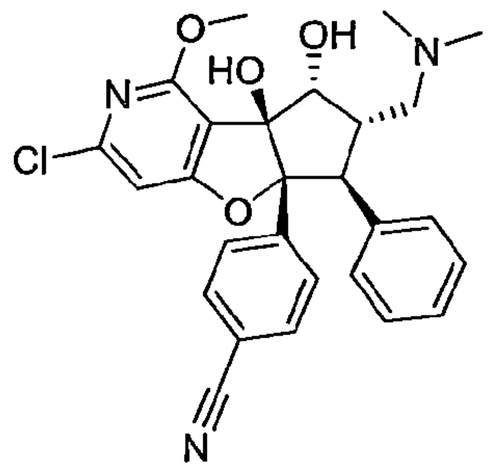
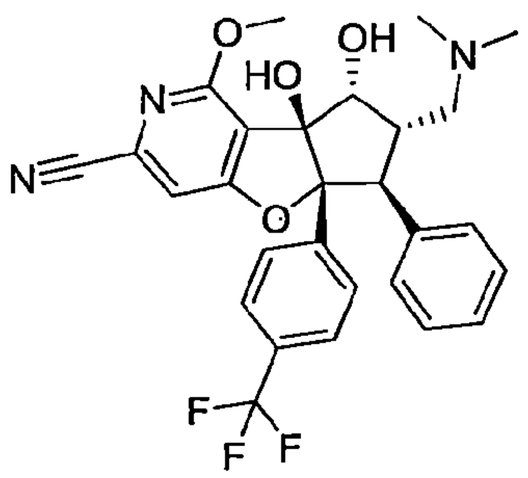
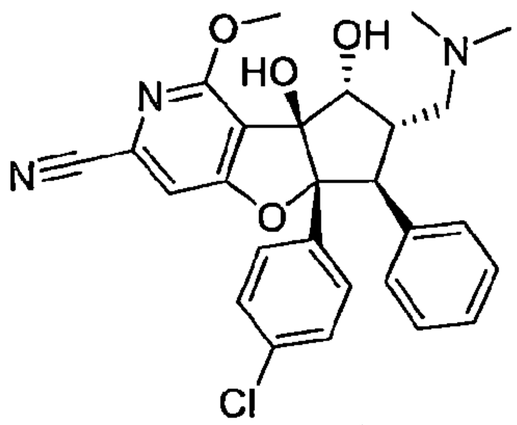
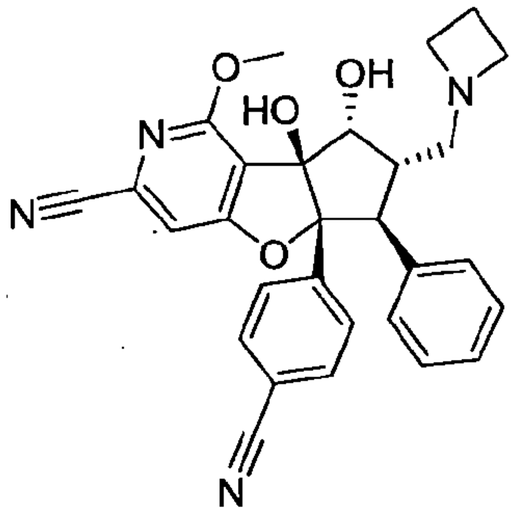
(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(二氟甲基)苯基)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 106F)，及

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((二甲基胺基)甲基)-4-甲氧基-7-苯基-7a-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,7a-四氫-4b*H*-環戊[4,5]呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4b,5-二醇(化合物編號 107F)；

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

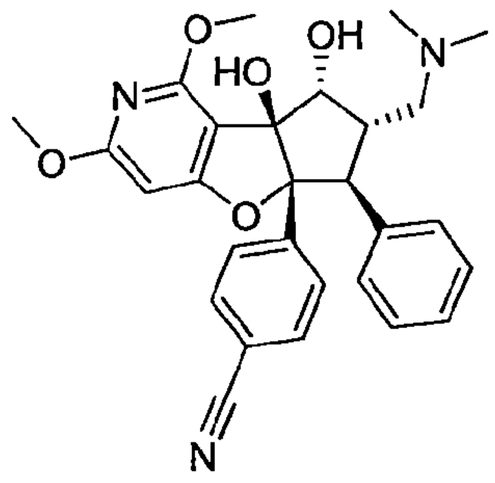
110年2月26日修正

11. 根據請求項10之化合物，其選自以下之群組：


、

、

、

、

及

；

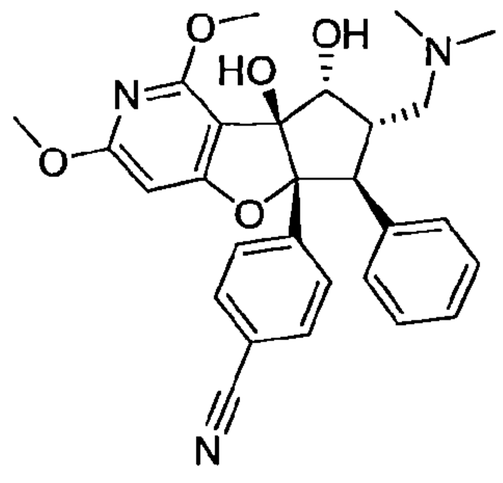
或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

12. 根據請求項11之化合物，其具有以下結構：


，

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

13. 一種醫藥組成物，係包括(i)一治療上有效量之具有以下結構之化合物：



，

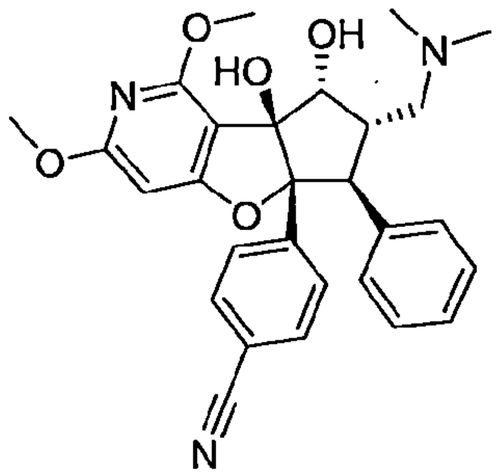
或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽；(ii)與醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合。

14. 一種醫藥組成物，係包括(i)一治療上有效量之至少一種根據請求項1之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽；(ii)與醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑組合。

15. 根據請求項1之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽，其係用於製造於有其需要之哺乳動物中治療eIF4A依賴症狀的藥物，其中該eIF4A依賴症狀為不受控制的細胞生長、增生及/或存活之疾病，或不當的細胞發炎反應之疾病。

16. 根據請求項14之醫藥組成物，其係用於製造於有其需要之哺乳動物中治療eIF4A依賴症狀的藥物，其中該eIF4A依賴症狀為不受控制的細胞生長、增生及/或存活之疾病，或不當的細胞發炎反應之疾病。

17. 根據請求項15之化合物、或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受鹽，其中該化合物為



。