201936572

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201936572 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：108108484 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl.： ***C07C255/54 (2006.01)*** ***C07C255/56 (2006.01)***
C07C317/22 (2006.01) ***C07C323/22 (2006.01)***
A61K31/10 (2006.01) ***A61P35/00 (2006.01)***
C07C311/29 (2006.01) *C07C313/06 (2006.01)*
C07D213/02 (2006.01) *C07D231/54 (2006.01)*
A61K31/085 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/416 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/09 美國 61/875,674
2014/04/11 美國 61/978,421

(71)申請人：美商佩樂敦治療公司 (美國) PELOTON THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：迪克森 戴瑞 大衛 DIXON, DARRYL DAVID (CA)；格利那 喬納斯 GRINA, JONAS (US)；喬西 約翰A JOSEY, JOHN A. (US)；利茲 詹姆士P RIZZI, JAMES P. (US)；史拉許特 史蒂芬T SCHLACHTER, STEPHEN T. (US)；瓦勒斯 艾利M WALLACE, ELI M. (US)；王斌 WANG, BIN (CN)；韋恩 保羅 WEHN, PAUL (US)；徐睿 XU, RUI (CN)；楊漢飚 YANG, HANBIAO (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：8 共 465 頁

(54)名稱

芳基醚及其用途

(57)摘要

本揭示係關於 HIF-2α 抑制劑以及製備及使用其治療癌症之方法。某些化合物在 HIF-2α 鄰近閃爍分析、螢光素酶分析及 VEGF ELISA 分析中強效，且在活體內在帶有 786-O 異種移植物之小鼠中導致腫瘤大小減小及腫瘤消退。

The present disclosure relates to HIF-2α inhibitors and methods of making and using them for treating cancer. Certain compounds were potent in HIF-2α scintillation proximity assay, luciferase assay, and VEGF ELISA assay, and led to tumor size reduction and regression in 786-O xenograft bearing mice in vivo.

指定代表圖：

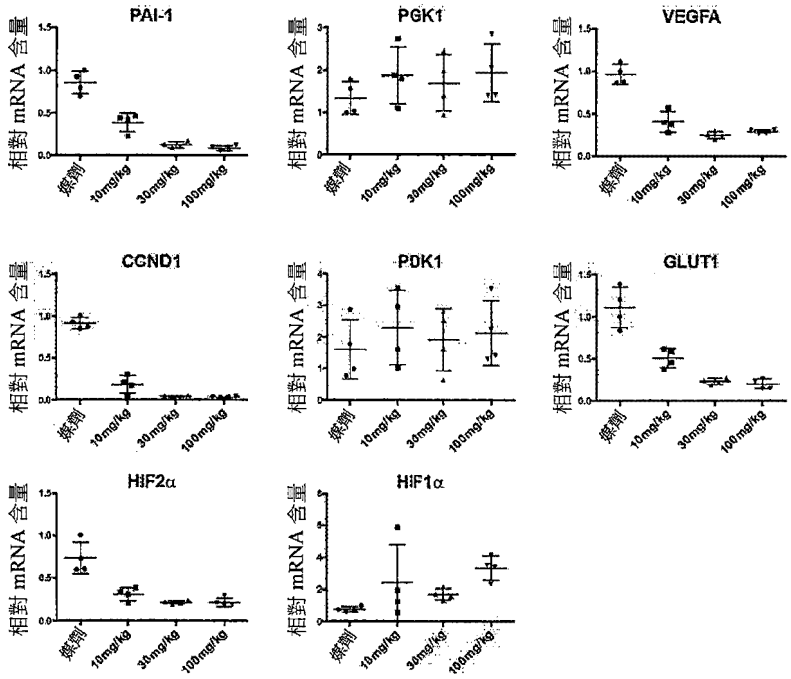
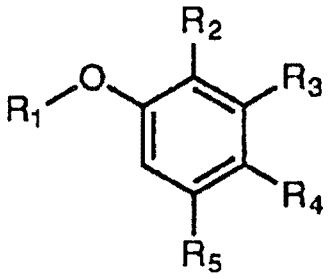

PAI-1
PGK1
VEGFA
CCND1
PDK1
GLUT1
HIF2α
HIF1α
相對 mRNA 含量
媒劑
10mg/kg
30mg/kg
100mg/kg

圖 1

特徵化學式：


R2
O
R1
R3
R4
R5

I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

芳基醚及其用途

ARYL ETHERS AND USES THEREOF

本發明係由來自德克薩斯州癌症預防研究所(Cancer Prevention Research Institute of Texas)之基金部分資助(基金號R1009)。

本申請案主張於2013年9月9日提出申請之美國臨時申請案第61/875,674號及於2014年4月11日提出申請之美國臨時申請案第61/978,421號的優先權益，每一申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

腫瘤內低氧係癌症進展之驅動力，且與較差患者預後及對化學療法及輻射治療之抗性密切相關。過去幾十年間，定位使細胞能夠適應慢性缺氧之分子機制之進展愈來愈關注鑑別可有效地阻斷腫瘤中之低氧反應途徑之藥物。低氧誘導因子(HIF-1α及HIF-2α)係在此途徑中起中心之轉錄因子，且因此代表治療干預之吸引性靶。HIF-α蛋白之半衰期受細胞內氧化狀態之嚴格調控。在常氧條件下，藉由氧敏感性HIF特異性脯胺醯羥化酶(PHD)羥基化HIF蛋白上之特定脯胺酸殘基。腫瘤阻抑劑希佩爾-林道(von Hippel-Lindau，VHL)蛋白結合至特定羥基化脯胺酸殘基，且募集靶向HIF-α蛋白之E3泛素化連接酶複合物以供蛋白酶體降解。由於PHD需要氧來發揮功能，故在低氧條件下，HIF-α蛋白累積並進入核以活化基因表現。無論氧含量如何，VHL基因之導致功能損失之遺傳突變會產生組成型活性HIF-α蛋白。活化後，該等轉錄因子刺激協同調控厭氧代謝、血管生成、細胞增殖、細

胞存活、細胞外基質重塑、pH恆定、胺基酸及核苷酸代謝以及基因組不穩定性之基因之表現。儘管參與低氧反應之許多基因產物已作為癌症之治療靶個別地進行了探究，但經由直接靶向HIF-α蛋白廣泛地抑制該途徑提供在多個方面攻擊腫瘤之激動人心的機會(*Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012*)。

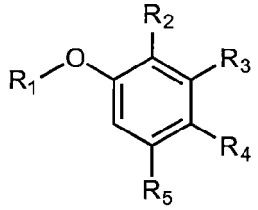
HIF-1α及HIF-2α二者皆與HIF-1β (或ARNT：芳基烴受體核轉位蛋白)形成二聚體複合物，且隨後結合至靶基因中之低氧反應元件(HRE)。由於HIF-1β之含量不受氧含量或VHL之影響，故複合物之轉錄活性在很大程度上係由HIF-α蛋白之可用度來驅動。儘管HIF-1α及HIF-2α共享重要的序列同源性，但其組織分佈、對低氧之敏感性、活化時機及靶基因特異性不同(*Hu等人，Mol. Cell Biol.* **23**: 9361-9374, *2003*及*Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012*)。HIF-1α mRNA普遍表現，而HIF-2α mRNA之表現主要發現於腎纖維母細胞、肝細胞及腸管腔上皮細胞中。與HIF-α蛋白在正常生理學下之嚴格調控一致，在正常組織中未檢測到兩者，但在巨噬細胞中檢測到HIF-2α(*Talks等人，Am. J. Pathol.* **157**: 411-421, *2000*)。然而，已在膀胱、乳房、結腸、肝、卵巢、胰臟、前列腺及腎之多種人類腫瘤以及腫瘤相關巨噬細胞中檢測到HIF-2α蛋白(*Talks等人，Am. J. Pathol.* **157**: 411-421, *2000*)。已報導HIF-1α給出對低氧之瞬時、急性轉錄反應，同時HIF-2α提供更長的轉錄活性。另外，在如在末端毛細管中遇到之彼等之中等低氧條件下，HIF-2α具有高於HIF-1α之轉錄活性(*Holmquist-Mengelbier等人，Cancer Cell* **10**: 413-423, *2006*)。一些低氧調控基因受控於HIF-1α及HIF-2α二者，而一些僅因應特定HIF-α蛋白。舉例而言，乳酸去氫酶A (LDHA)、磷酸甘油酯酶激酶(PGK)及丙酮酸去氫酶激酶1 (PDK1)獨特地受控於HIF-1α，而Oct-4及紅血球生成素(EPO)受控於HIF-2α。通常，HIF-α蛋白對基因轉錄之相對貢獻具有細胞類型

特異性及疾病特異性。更重要的是，HIF-α蛋白在腫瘤形成中可能起相反作用。舉例而言，致癌基因MYC係控制細胞週期G1/S過渡之轉錄因子。MYC在40%的人類癌症中過表現。已顯示HIF-2α活性增加MYC轉錄活性，而HIF-1α抑制MYC活性。因此，在MYC驅動之腫瘤中，HIF-2α抑制降低的增殖，而HIF-1α抑制增加的生長(*Gordan*等人，*Cancer Cell* **11**: 335-347, *2007*及*Koshiji*等人，*EMBO J.* **23**: 1949-1956, *2004*)。

因此，業內期望鑑別出調節HIF-2α之活性之有效小分子。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供式I化合物



I，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1係芳基或雜芳基；

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基、烷基或雜烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基、羧醛、羧酸、肟、酯、醯胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；且

R_5係氫、鹵基或烷基。

在另一態樣中，本發明提供包含本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。該化合物可以非晶型形式、結晶形

式或以鹽、溶劑合物或水合物存在。

在另一態樣中，本發明提供治療腎細胞癌之方法，其係藉由向需要該治療之個體投與治療有效量之本文所述化合物或其醫藥組合物來實施。在某些實施例中，個體為人類。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞中HIF-2α之活性之方法，其包含使該細胞與有效量之本文所述化合物接觸。

在另一態樣中，本發明提供套組，其包含包括本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物及使用該組合物治療患有癌症之個體之說明書。在一些實施例中，癌症係腎細胞癌。

【圖式簡單說明】

圖1顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖1**顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低腫瘤中HIF-2α及HIF-2α調控基因(PAI-1、CCND1、VEGFA及GLUT1)之mRNA含量。**化合物15**對HIF-1α或非HIF-2α調控基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量不具顯著效應。

圖2顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg之**化合物163**下的三次治療。**圖2**顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療會降低腫瘤中HIF-2α及HIF-2α調控基因(PAI-1及CCND1)之mRNA含量。**化合物163**對HIF-1α及非HIF-2α調控基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量不具顯著效應。

圖3顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖3**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低小鼠腎中HIF-2α調控之EPO基因表現，但對HIF-1α調控之

PGK1基因表現不具顯著效應。

圖4顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖4**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低腫瘤中HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白之含量。

圖5顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**治療三次之前(稱為「治療前」)及之後(稱為「治療後12 h」)的人類VEGF含量。**圖5**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低人類VEGFA之血漿含量。

圖6顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg之**化合物163**下的三次治療。**圖6**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療會降低人類VEGFA之血漿含量。

圖7顯示帶有786-O異種移植物之小鼠分別在0 mg/kg (稱為「媒劑」)、3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15** BID及40 mg/kg之舒癌特(sutent) QD下持續20天之治療。**圖7**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療作為單一藥劑會引起腫瘤大小減小及腫瘤消退。

圖8顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg BID之**化合物163** BID下持續28天的**化合物163**治療。**圖8**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療作為單一藥劑會引起腫瘤大小減小及腫瘤消退。

【實施方式】

出於解釋本發明之目的，應用以下定義。

術語「HIF-2α」係指含有以下若干保守結構化結構域之單體蛋

白：鹼性螺旋-環-螺旋(bHLH)及兩個Per-ARNT-Sim (PAS)結構域(稱為PAS-A及PAS-B)以及C末端調控區域。「HIF-2α」在科學文獻中亦替代性地稱為若干其他名稱，包括內皮PAS結構域蛋白1 (EPAS1)、HIF2A、PASD2、HIF-2-α、HIF2-A、HLF、低氧誘導因子2-A、HIF-1α樣因子及MOP2。作為轉錄因子之bHLH/PAS家族之成員，「HIF-2α」藉由非共價相互作用結合至ARNT (亦稱為HIF-1β)蛋白形成活性異源二聚體轉錄因子複合物。

術語「個體」包括(但不限於)任何年齡段之人類(例如小兒個體(例如，嬰兒、兒童或青少年)或成年個體(例如，青年、中年或老年)))及/或其他靈長類動物(例如，食蟹猴或恒河猴)；哺乳動物，包括商業相關之哺乳動物，例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥，包括商業相關之鳥，例如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。

術語「鄰近閃爍分析」(SPA)係指其中當使經放射性標記之配體緊密鄰近放射敏感性磁珠時發光之均質分析。該分析通常含有含標籤(例如，His標籤、麩胱甘肽*S*-轉移酶標籤)之靶蛋白。蛋白質上之標籤用於結合靶蛋白與閃爍磁珠。結合至蛋白質之經放射性標記之配體(例如，經氚標記)緊密鄰近磁珠，且當放射性標記(例如，氚)衰減時，高能量粒子撞擊磁珠，從而產生藉由檢測器(例如光倍增器管或CCD相機)檢測到之發光。當將結合至蛋白質之未經標記配體或化合物用於分析中時，其置換經放射性標記之配體，從而使信號損失。關於闡述該分析之一般參考文獻，參見*Park*等人，*Analytical Biochemistry* **269**: 94-104, *1999*。

如本文所使用之HIF-2α活性在業內具有其普通含義。例如，HIF-2α活性包括由HIF-2α介導之基因轉錄之活化。

如本文所使用之術語「抑制HIF-2α活性」係指減緩、減輕、改變以及完全消除及/或防止HIF-2α活性。

如本文所使用，術語「治療(treatment、treating)」、「緩解」及「改善」在本文中可互換使用。該等術語係指用於獲得有益或期望結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)之方式。治療益處意指消滅或改善所治療之潛在病症。而且，可藉由以下方式來達成治療益處：消滅或改善一或多種與潛在病症相關之生理學症狀，以使得在患者中觀察到改良，但該患者仍可患有該潛在病症。對於預防益處，可向具有罹患具體疾病之風險的患者或向報告疾病之一或多種生理學症狀之患者投與醫藥組合物，即使可能無法診斷此疾病。

術語「烷基」係指包含碳及氫原子、不含不飽和且具有1至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_1-C_{10}烷基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「1至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至10個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括10個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，其係C_1-C_4烷基。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及諸如此類。烷基藉由單鍵連接至分子之其他部分。除非說明書中另有明確說明，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷

基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「芳香族」或「芳基」係指具有至少一個為碳環之具有共軛pi電子系統之環的含有6至10個環原子之芳香族基團(即，C_6-C_{10}芳香族或C_6-C_{10}芳基) (例如，苯基、茚基及萘基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「6至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「6至10個環原子」意指芳基可由6個環原子、7個環原子等、最多且包括10個環原子組成。該術語包括單環或稠合環多環(即，共享毗鄰環原子對之環)基團。除非說明書中另有明確說明，否則芳基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)或$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「雜芳基」或另一選擇「雜芳香族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子且可為單環、二環、三環或四環系統之5至18員芳香族基團(即，C_5-C_{18}雜芳基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「5至18」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「5至18個環原子」意指雜芳基可由5個環原子、6個環原子等、最多且包括18個環原子組成。含N「雜芳族」或「雜芳基」部分係指其中環之至少一個骨架原子為氮原子之芳香族基團。多環雜芳基可為稠合或非稠合的。雜芳基中之雜原子(例如氮或硫)視情況經氧化。一或多個氮原子

(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基經由環之任一原子連接至分子之其他部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呼基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二氧呼基、苯并[*b*][1,4]噁呻基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋呫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、咔唑基、咔啉基、環戊[*d*]嘧啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6-二氫苯并[*h*]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[*h*]咔啉基、6,7-二氫-5*H*-苯并[6,7]環庚[1,2-*c*]嗒呻、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]嗒呻、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲呻基、異噁唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮雜環庚三烯、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[*h*]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、吩呻基、吩噻呻基、吩喔呻基、酞呻基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基、吡呻基、嘧啶基、嗒呻、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5*H*-環庚[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-*c*]嗒呻、噻唑基、噻二唑基、硫吡喃基、三唑基、四唑基、三呻基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基及苯硫基(即噻吩

基)。除非說明書中另有明確說明，否則雜芳基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。單環雜芳基之實例包括(但不限於)咪唑基、吡啶基、吡咯基、吡咔基、嘧啶基、噻唑基、呋喃基及噻吩基。

術語「醯基」係指$-(C=O)R$基團，其中R係如本文所闡述之烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或雜環烷基。R基團經由碳-碳單鍵連接至羰基。在一些實施例中，其係C_1-C_{10}醯基，此係指醯基之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基部分之鏈或環原子加醯基之羰基碳(即環或鏈原子加羰基)之總數。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環原子或雜鏈原子亦計入鏈或環原子之總數。除非說明書中另有明確說明，否則醯基之R視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-

$S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）或$-P(=O)(OR^a)_2$，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「鹵基」或另一選擇「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵基或其組合取代之烷基結構。術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵基或其組合取代之烷氧基結構。術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別係指其中鹵基為氟之鹵烷基及鹵烷氧基。氟烷基之實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CF_3$及$-CF_2CF_3$。

術語「氰基」係指-CN基團。

術語「烷氧基」係指-O-烷基，其中烷基係如本文所闡述且含有1至10個碳(即，C_1-C_{10}烷氧基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「1至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至10個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括10個碳原子組成。在一些實施例中，其係C_1-C_4烷氧基。除非說明書中另有明確說明，否則烷氧基部分可經一或多個闡述為烷基之適宜取代基之取代基取代。

術語「sp^3混成碳」係指鍵結至四個其他原子之碳原子。sp^3混成係源自碳之第二能階中s軌道及所有三個p軌道之組合。其產生四個等效軌道且彼等四個軌道之幾何排列為四面體。

術語「磺醯基」係指$-S(=O)_2$-R基團，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)。除非說明書中另有明確說明，否則R基團可經一或多個闡述為烷基、芳基或雜芳基之適宜取代基之取代基取代。

術語「磺醯亞胺基」係指$-S(=O)(=NR^a)$ $-R^b$基團，其中R^a係選自由以下組成之群：氫、烷基、環烷基、芳基、氰基、胺甲醯基、醯

基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)，且R^b係獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)。除非說明書中另有明確說明，否則R^a及R^b基團可經一或多個闡述為烷基、芳基或雜芳基之適宜取代基之取代基取代。

術語「磺醯胺」係指$-S(=O)_2-N(R^a)_2$基團，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。

術語「環烷基」係指含有碳及氫、且可為飽和或部分不飽和之單環或多環非芳香族基團。環烷基包括具有3至10個環原子之基團(即C_3-C_{10}環烷基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「3至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「3至10個碳原子」意指環烷基可由3個碳環原子、4個碳環原子、5個碳環原子等、最多且包括10個碳環原子組成。在一些實施例中，其係C_3-C_5環烷基。環烷基之說明性實例包括(但不限於)以下部分：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則環烷基視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「雜環基」或「雜環烷基」係指包含2至12個環碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之環雜原子之穩定且非完全芳香族3至18員環(即，C_3-C_{18}雜環烷基)基團。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「3至18」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「3至18個環原子」意指雜環烷基可由3個環原子、4個環原子等、最多且包括18個環原子組成。在一些實施例中，其係C_5-C_{10}雜環烷基。在一些實施例中，其係C_4-C_{10}雜環烷基。在一些實施例中，其係C_3-C_{10}雜環烷基。除非說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統。雜環烷基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)可視情況經四級銨化。雜環烷基可部分地或完全飽和。雜環烷基可經由環之任一原子連接至分子之其他部分。該等雜環烷基之實例包括(但不限於) 6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基六氫吡𠯿基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡𠯿基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、硫嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非說明書中另有明確說明，否則雜環烷基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或

2)、-OPO_3WY (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或-OPO_3Z (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語雜「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」包括分別具有一或多個選自除碳以外之原子(例如氧、氮、硫、矽、磷或其組合)之骨架鏈原子的視情況經取代之烷基、烯基及炔基。可給出提及鏈總長度之數值範圍。例如，C_3-C_4雜烷基具有3-4個原子之鏈長。舉例而言，-$CH_2OCH_2CH_3$基團稱為「C_4雜烷基」，其包括原子鏈長描述中之雜原子。與分子其他部分之連接係經由雜烷基鏈中之碳來達成。雜烷基可係經取代烷基。相同定義適用於雜烯基或雜炔基。除非說明書中另有說明，否則雜烷基可經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(=O)$-R^a、-$OC(=O)OR^a$、-$OC(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$C(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)S(=O)_tR_a$ (其中t為1或2)、-$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-$S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-OPO_3WY (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或-OPO_3Z (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「胺基」或「胺」係指-NH_2基團。

術語「醯氧基」係指R(C=O)O-基團，其中R係如本文所闡述之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基。在一些實施例中，其係C_2-C_4醯氧基，其中C_2-C_4係指總數，即醯氧基之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基部分之1-3個鏈或環原子加醯基之

羰基碳，即環或鏈原子加羰基。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環原子或雜鏈原子亦計入鏈或環原子之總數。除非說明書中另有明確說明，否則醯氧基之R視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「烯基」係指包含碳及氫原子、含有至少一個雙鍵且具有2至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_2-C_{10}烯基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「2至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「2至10個碳原子」意指烯基可含有2個碳原子、3個碳原子等，最多且包括10個碳原子。在某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子(即，C_2-C_8烯基)。在其他實施例中，烯基包含2至5個碳原子(即，C_2-C_5烯基)。烯基藉由單鍵連接至分子之其他部分，例如，乙烯基(ethenyl) (即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、-

$C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-OPO_3WY$（其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀）或$-OPO_3Z$（其中Z為鈣、鎂或鐵），其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「炔基」係指包含碳及氫原子、含有至少一個三鍵且具有2至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_2-C_{10}炔基)。在一些實施例中，炔基可含有一或多個雙鍵。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「2至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「2至10個碳原子」意指炔基可含有2個碳原子、3個碳原子等，最多且包括10個碳原子。在某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子(即，C_2-C_8炔基)。在其他實施例中，炔基具有2至5個碳原子(即，C_2-C_5炔基)。炔基藉由單鍵連接至分子之其他部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-OPO_3WY$（其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀）或$-OPO_3Z$（其中Z為鈣、鎂或鐵），其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜

芳基。

術語「烷基胺基」係指具有式-N(R^a)$_2$之化學部分，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a不為氫。兩個R^a可視情況形成3-8員環。

術語「醯胺」或「醯胺基」係指具有式-C(=O)N(R^a)$_2$或-NR^aC(=O)R^a之化學部分，其中每一R^a係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基。兩個R^a與其所連接之原子一起視情況形成5-10員環。在一些實施例中，其係C_1-C_4醯胺基或醯胺基團，該基團之碳總數中包括醯胺羰基。除非說明書中另有明確說明，否則醯胺基視情況獨立地經一或多個如本文針對烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基闡述之取代基取代。胺基酸或肽分子可連接至具有胺或羧酸部分之化合物，由此形成前藥。製備該等醯胺之程序及特定基團為彼等熟習此項技術者已知且可容易地參見參考文獻來源，例如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1999**。

「羧醛」係指-(C=O)H基團。

「羧酸」係指-(C=O)OH基團。

「酯」係指式-C(=O)OR之化學基團，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜烷基(經由環碳鍵結)。本文所闡述化合物上之羥基或羧酸部分可經酯化。製備該等酯之程序及特定基團為彼等熟習此項技術者已知且可容易地參見參考文獻來源，例如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1999**。除非說明書中另有明確說明，否則酯基團視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

「亞胺基」係指=N-R^a基團，其中R^a係氫、烷基、雜烷基、環烷基、氰基、芳基、雜環烷基或雜芳基。

「異氰酸基」係指-NCO基團。

「異硫氰酸基」係指-NCS基團。

「巰基」係指(烷基)S-或(H)S-基團。

「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分通常視為包埋於分子中或附加至分子上之化學實體。

「羥基」係指-OH基團。

「氧雜」係指-O-基團。

「側氧基」係指=O基團。

「硝基」係指$-NO_2$基團。

「肟」係指-C(=N-OH)-R基團，其中R係氫或烷基。

「亞磺醯基」係指-S(=O)-R，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環基(經由環碳鍵結)。在一些實施例中，R係氟烷基。

「亞碸基」係指$-S(=O)_2OH$基團。

「磺酸酯」係指$-S(=O)_2-OR$基團，其中R係選自由以下組成之

群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜烷基(經由環碳鍵結)。R基團視情況經一或多個分別針對烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基闡述之取代基取代。

「硫氰酸基」係指-CNS基團。

「硫基」係指=S基團。

「經取代」意指所提及基團可經一或多個個別地且獨立地選自以下之其他基團取代：醯基、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、烷氧基、巰基、烷基硫基、芳基硫基、氰基、鹵基、羰基、酯、硫基羰基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、硝基、全鹵烷基、全氟烷基、磷酸酯、矽基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺、磺醯亞胺基、烷基胺基及胺基及其經保護衍生物。取代基本身可經取代，例如環烷基取代基可在一或多個環碳處經鹵化物取代及諸如此類。可形成上述取代基之保護性衍生物之保護基團為彼等熟習此項技術者已知且可參見本文所引用之參考文獻，例如Greene及Wuts。

術語「可選」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。舉例而言，「視情況經.....取代之烷基」涵蓋「烷基」及經如本文所定義之基團取代之「烷基」二者。彼等熟習此項技術者應理解，對於含有一或多個取代基之任一基團，該等基團並不意欲引入熟習此項技術者視為不可接受之任何取代或取代模式。

本文所闡述之方法及調配物包括使用具有本文所述式之結構之化合物之N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥上可接受之鹽以及具有相同類型活性之該等化合物的活性代謝物。另外，本文所述化合物可以非溶合形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)的溶合形式存在。本文所呈現化合物之溶合形式亦視為本文所揭示之化合物。

本文所述化合物可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使一或多個原子富集具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子質量或質量數的具體同位素。本發明意欲包括本文所述化合物之所有適宜的同位素變化形式。舉例而言，氫具有三種天然同位素，表示為^{1}H (氕)、^{2}H (氘)及^{3}H (氚)。氕係自然界中最豐富之同位素。富集氘可提供某些治療優點，例如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供可用於研究活體內藥物消除及代謝途徑之化合物。同位素富集化合物可藉由彼等熟習此項技術者所熟知之習用技術或藉由與闡述於本文方案及實例中之彼等類似製程使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。參見於**2001**年3月14日公開之Pleiss及Voger, *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*，第7卷，Wiley, ISBN-10: 0471495018。

除非另外規定，否則在可能時，本文所述之化學實體可以熟習此項技術者可藉由常規實驗製備之程度包括(但不限於)其光學異構體(例如鏡像異構體及非鏡像異構體)、其鏡像異構體之混合物(包括外消旋物)、其非鏡像異構體之混合物及其他混合物。在彼等情況下，單一鏡像異構體或非鏡像異構體(即光學活性形式)可藉由不對稱合成或藉由解析外消旋物或非鏡像異構體之混合物來獲得。外消旋物或非鏡像異構體之混合物之解析(若需要)可藉由例如習用方法來完成，例如在解析劑存在下結晶或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)管柱層析。另外，具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以*Z*或*E*形式(或順式或反式形式)存在。另外，一些化學實體可以多種互變異構形式存在。除非另外規定，否則本文所述之化學實體亦意欲包括所有的*Z*、*E*及互變異構形式。

術語「醫藥上可接受」意指化學實體(例如化合物、載劑、添加劑或鹽)為投與個體所接受。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之鹼或酸製備的鹽。源自無機鹼之鹽可選自例如鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。另外，例如，源自無機鹼之醫藥上可接受之鹽可選自銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。源自醫藥上可接受之有機鹼之鹽可選自例如以下各項之鹽：一級、二級及三級胺；經取代胺，包括天然經取代胺、環狀胺；及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基伸乙基-二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、伸乙基二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基六氫吡啶、葡萄糖胺、葡糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡咔、六氫吡啶、多胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺及胺丁三醇。

當本文所揭示之化學實體呈鹼性時，鹽可使用至少一種選自無機及有機酸之醫藥上可接受之酸來製備。該酸可選自例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、撲酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、三氟乙酸及對甲苯磺酸。在一些實施例中，該酸可選自例如檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸及酒石酸。

如本文所使用之術語「醫藥上可接受之載劑」意指稀釋劑、賦形劑、囊封材料或調配輔助物，其可具有非毒性及惰性，其可對個體、較佳哺乳動物、更佳人類不具不期望效應，或其可適於將活性劑遞送至靶位點而不影響藥劑之活性。

如本文所使用之術語「鏡像異構體過量」係混合物中一種鏡像異構體與另一種鏡像異構體相比之過量%，且可使用以下方程式來計

算：鏡像異構體過量 = ((R-S) / (R+S)) × 100 =%(R*) -%(S*)，其中R及S係混合物中每一鏡像異構體之莫耳數，且R*及S*係混合物中鏡像異構體之各別莫耳分數。舉例而言，對於含有87% R鏡像異構體及13% S鏡像異構體之混合物，鏡像異構體過量為74%。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述化合物或醫藥組合物之足以實現預期應用(包括(但不限於)疾病治療)之量，如下文所說明。治療有效量可端視預期應用(活體外或活體內)或所治療之個體及疾病病況(例如，個體之體重及年齡、疾病病況之嚴重程度、投與方式及諸如此類)而變化，其可容易地由熟習此項技術者來確定。特定劑量將端視例如所選具體化合物、所遵循之投用方案、其是否與其他藥劑組合投與、投與時機、其所投與之組織及攜載其之物理遞送系統而變化。

術語「約」係指所述數值或值之±10%。

下列縮寫及術語在本文通篇中具有所指示含義：

DAST = 二乙基胺基三氟化硫

DCM = 二氯甲烷

MTBE = 甲基第三丁基醚

HATU = O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽

NBS = *N*-溴琥珀醯亞胺

NMP = *N*-甲基-2-吡咯啶酮

e.e.或ee = 鏡像異構體過量

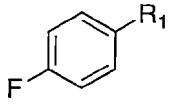
PPTS = 對甲苯磺酸吡啶鎓鹽

DMAP = 4-二甲基胺基吡啶

DMF = *N*,*N*-二甲基甲醯胺

化合物

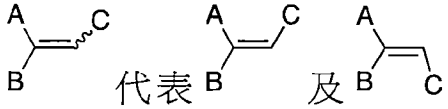
當在鍵上繪製「 」時，其表示出現鍵斷開或連接之處。舉例而言，在下文所顯示之化學結構中，



。

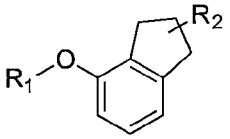
R_1基團經由單鍵連接至氟苯基環之對位。當R_1係苯基時，其亦可繪製為「 」。

波浪線「 」意指未定義立體化學之鍵。舉例而言，



代表 及 之混合物。

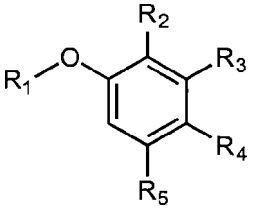
當鍵繪製在環上時，其意指非特定環原子或位置處之取代。例如，在下文所顯示之結構中，



。

R_2可連接至5員環中之任一-CH_2-。

在一態樣中，本發明提供具有式I結構之化合物



I，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1係芳基或雜芳基；

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

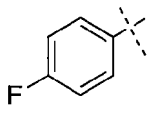
R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基、羧醛、羧酸、肟、酯、醯胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；且

R_5係氫、鹵基或烷基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

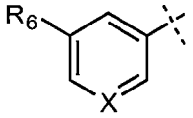
在一些實施例中，R_1係



，

其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_1係



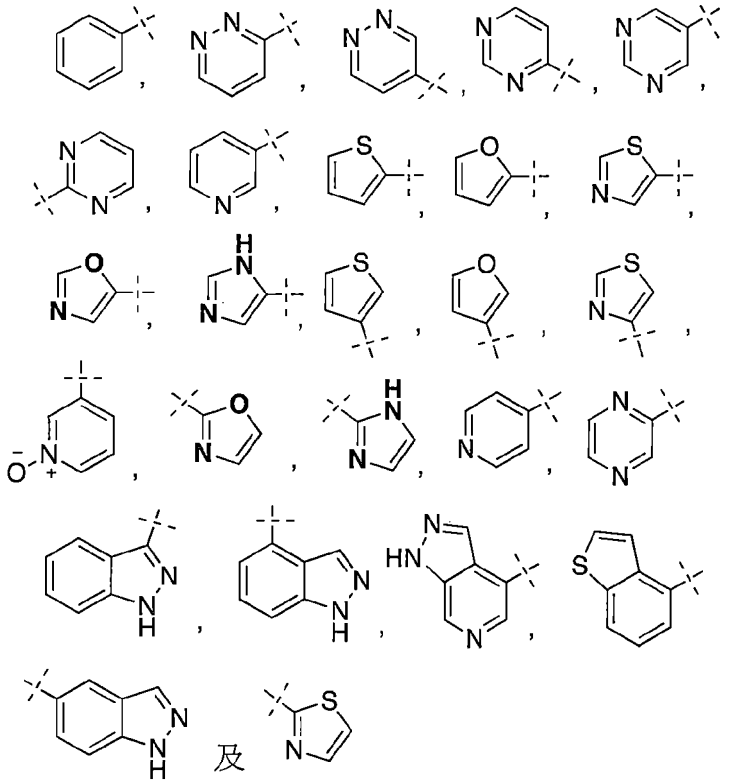
，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。在另一實施例中，R_6係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_1係吡啶基N-氧化物。在另一實施例中，吡啶基N-氧化物經一或多個選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群之取代基取代。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。在另一實施例中，二環雜芳基經一或多個選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群之取代基取代。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



及

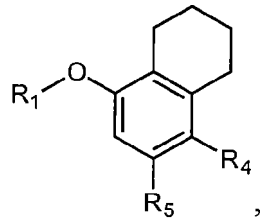
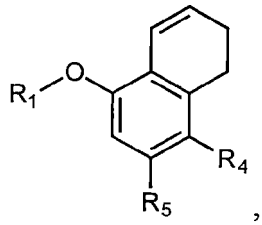
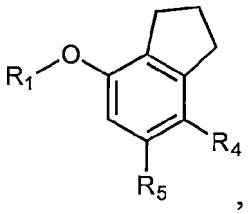
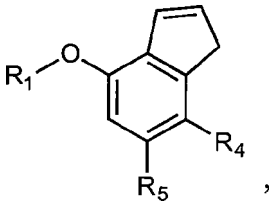
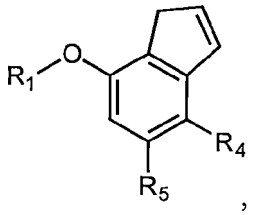
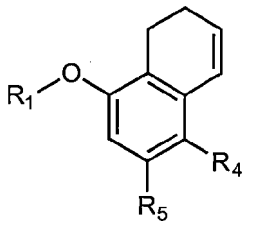
，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係-CH_2F、-CHF_2或-CF_3。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。在另一實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係-$(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。在另一實施例中，n係1。

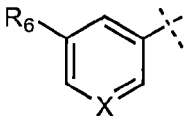
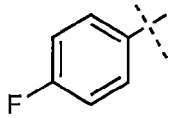
在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各

項：


，

，

，

，

，及

，

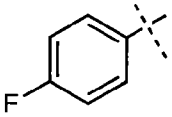
其中藉由鏈接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係-$S(=O)_2R_a$或-$S(=O)(=NR_b)R_c$，其中R_a係氟烷基，R_b係氫、氰基或烷基，且R_c係烷基。在另一實施例中，R_1係選自由以下組成之群：


及

，

其中：

X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基；且


可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，烷基係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，烷氧基係C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷

基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_2及R_3中之每一者獨立地係烷基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_3係$-CH_2OH$。在另一實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基，且R_5係氫。在另

一實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。

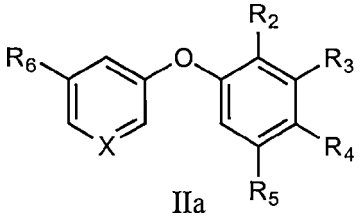
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_2係硝基、鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。在另一實施例中，$R_5$係氫。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_2係硝基、鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；且R_5係氫。

在一些實施例中，R_1係苯基、單環雜芳基或二環雜芳基；R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；且R_3係$-CH_2OH$。

在一些實施例中，R_2及R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在另一實施例中，R_1係二環雜芳基。

在另一態樣中，本發明提供具有式IIa結構之化合物



IIa ，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、肟、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；

X係N或CR_7；

R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基；且

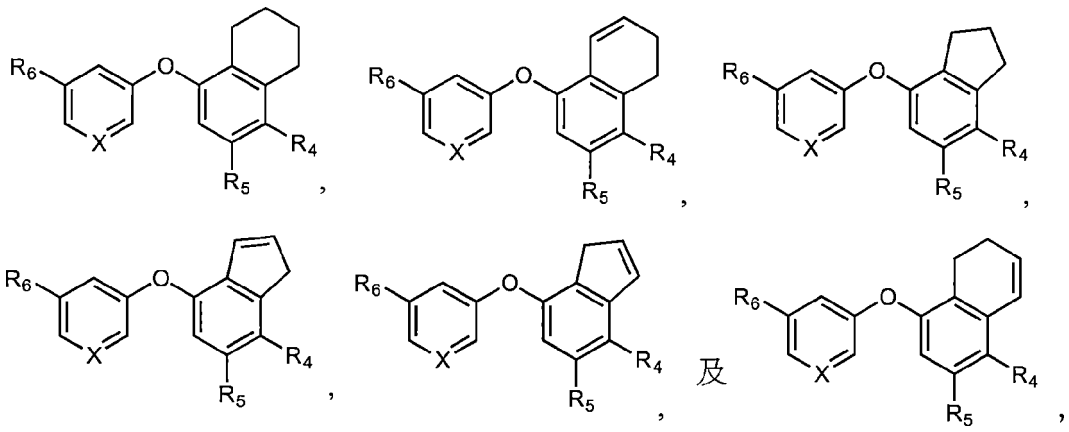
R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係$-CH_2F$、$-CHF_2$或$-CF_3$。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。

在一些實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係$-(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各項：



其中藉由鍵接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係-$S(=O)_2R_a$或-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係氟烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2$-$N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、-$S(=O)(=NH)CHF_2$、-$S(=O)(=NH)CF_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及-$S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_6係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_7係氫、氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

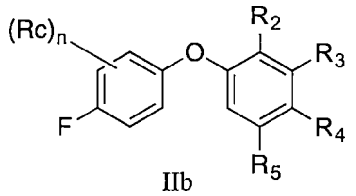
在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_3係-CH_2OH，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_5係氫。

在一些實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係-CH_2OH；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；X係N或CR_7；R_7係鹵基、氰基或C_1-C_4烷基；且R_6係鹵基、氰基或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、

-S(=O)(=NH)CHF_2 、 -S(=O)(=NH)CF_3 、 -S(=O)(=N-CN)CH_3 、 -S(=O)(=N-CN)CH_2F、-S(=O)(=N-CN)CHF_2及-S(=O)(=N-CN)CF_3。

在另一態樣中，本發明提供具有式IIb結構之化合物



IIb

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、肟、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；

n係、1、2、3或4；且

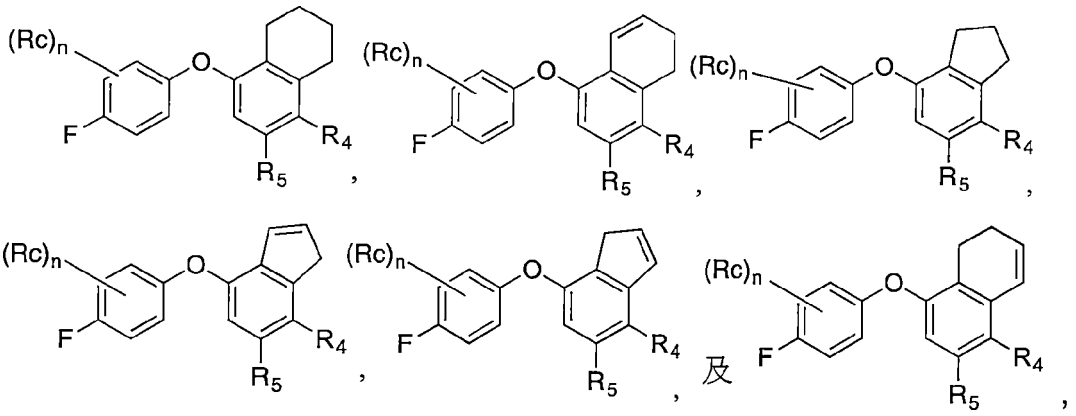
Rc係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係-CH_2F、-CHF_2或-CF_3。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。在另一實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係-$(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3

碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各項：



其中藉由鍵接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係$-S(=O)_2R_a$或$-S(=O)(=NR_b)R_d$，其中R_a係氟烷基，R_b係氫、氰基或烷基，且R_d係烷基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-$

$CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基；且至少一個R_a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_3係$-CH_2OH$，且R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_5係氫。

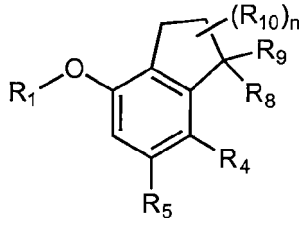
在一些實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係$-CH_2OH$；R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；且R_c係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-

CN、-CF_3、-S(=O)CH_3、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$,-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-S(=O)(=NH)CH_3、-S(=O)(=NH)CH_2F、-S(=O)(=NH)CHF_2、-S(=O)(=NH)CF_3、-S(=O)(=N-CN)CH_3、-S(=O)(=N-CN)CH_2F、-S(=O)(=N-CN)CHF_2及-S(=O)(=N-CN)CF_3。在另一實施例中，R_5係氫。

在一些實施例中，Rc係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供具有式III結構之化合物



III，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

n係1、2、3或4；

R_1係芳基或雜芳基；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

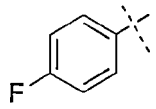
R_5係氫、鹵基或烷基；

R_8係氫、羥基、烷氧基、烷基胺基或胺基；

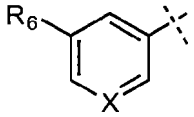
R_9係氫、烷基、烯基或炔基，或R_8及R_9組合形成側氧基或肟；且

每一R_{10}係獨立地選自由氫、氟、氯、羥基、烷基及雜烷基組成之群，限制條件係當R_{10}係羥基時，n係1或2；或兩個R_{10}與其所連接之碳原子形成3至8員環烷基或雜環烷基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係


，

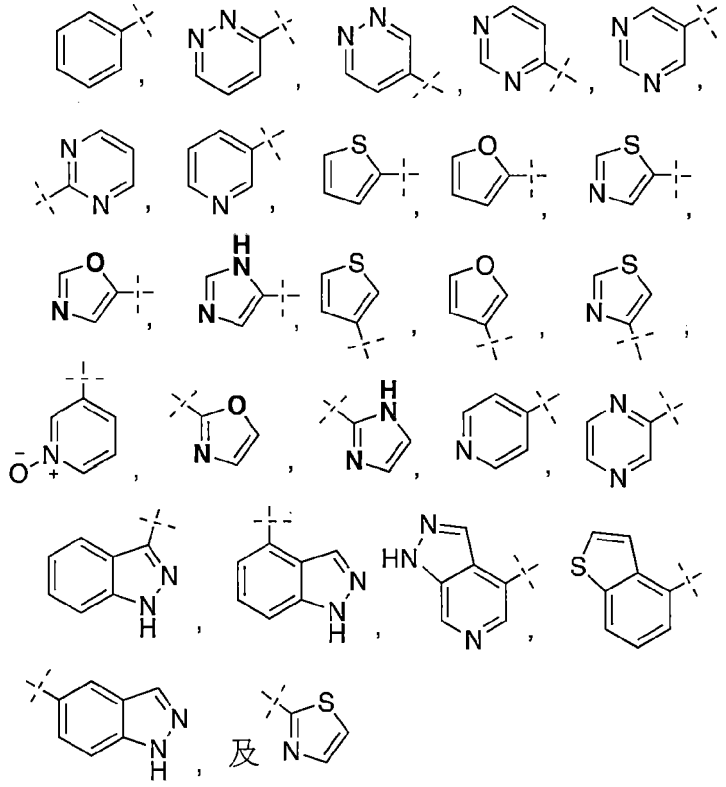
其中芳基環視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：


，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯

基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係單環芳基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺

基。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，R_8係羥基或胺基，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，R_8係羥基或胺基，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。

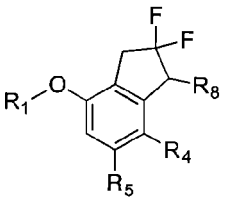
在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_9係氫。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

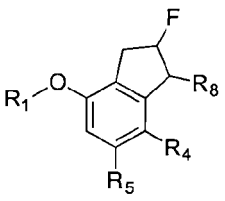
在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；R_{10}係氟；n係1、2或3；且R_5係氫。在另一實施例中，R_9係氫。

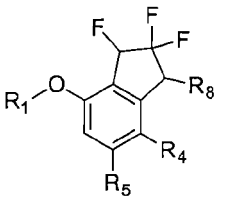
在一些實施例中，R_8係羥基或胺基且R_9係氫。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

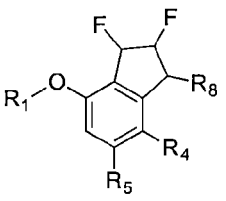
在一些實施例中，R_8係羥基或胺基，R_9係氫，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在另一態樣中，本發明提供具有式IVa、IVb、IVc或IVd結構之化合物：


IVa


IVb


IVc


IVd ，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

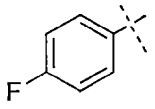
R_1係芳基或雜芳基；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

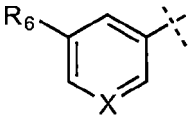
R_5係氫、鹵基或烷基；且

R_8係氫、羥基、烷氧基、烷基胺基或胺基。

在一些實施例中，R_1係單環芳基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係


，

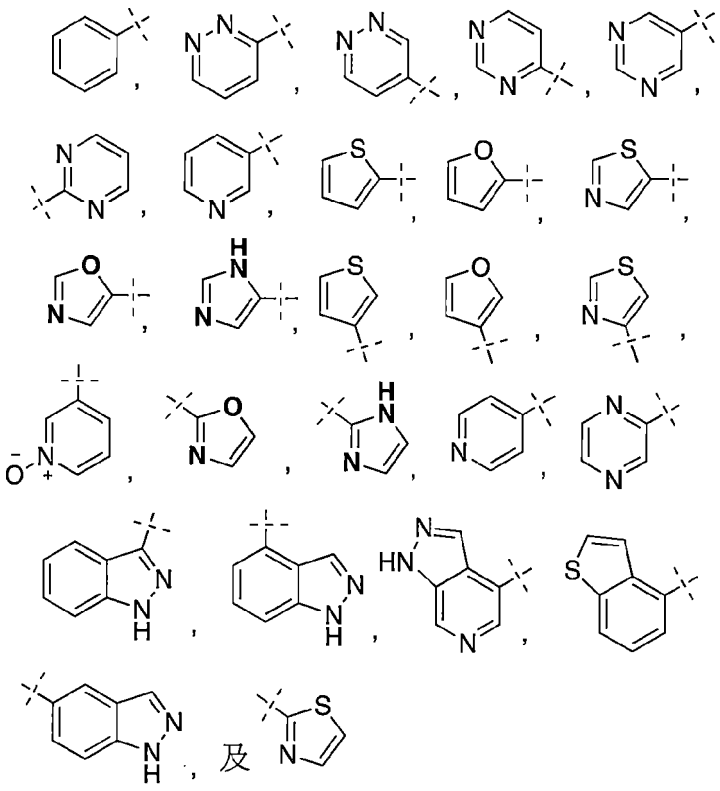
其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係具有至少一個N原子之二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。氟烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。氟烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-

CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2$-$N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、-$S(=O)(=NH)CHF_2$、-$S(=O)(=NH)CF_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及-$S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基。在一些其他實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、-$S(=O)(=NH)CHF_2$、-$S(=O)(=NH)CF_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及-$S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-

$S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

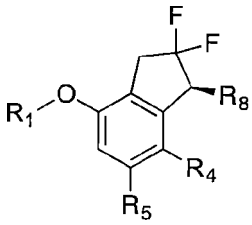
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

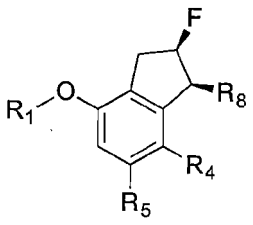
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

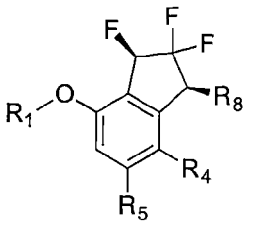
在另一態樣中，本發明提供具有式Va、Vb、Vc或Vd結構之化合物：



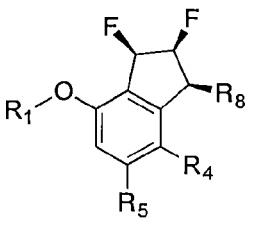
Va，



Vb，



Vc，



Vd，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

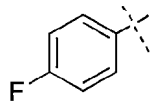
R_1係芳基或雜芳基；

R_4係鹵基、氰基、烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；且

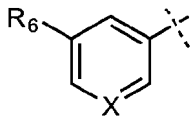
R_8係羥基或胺基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係



，

其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基或烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係

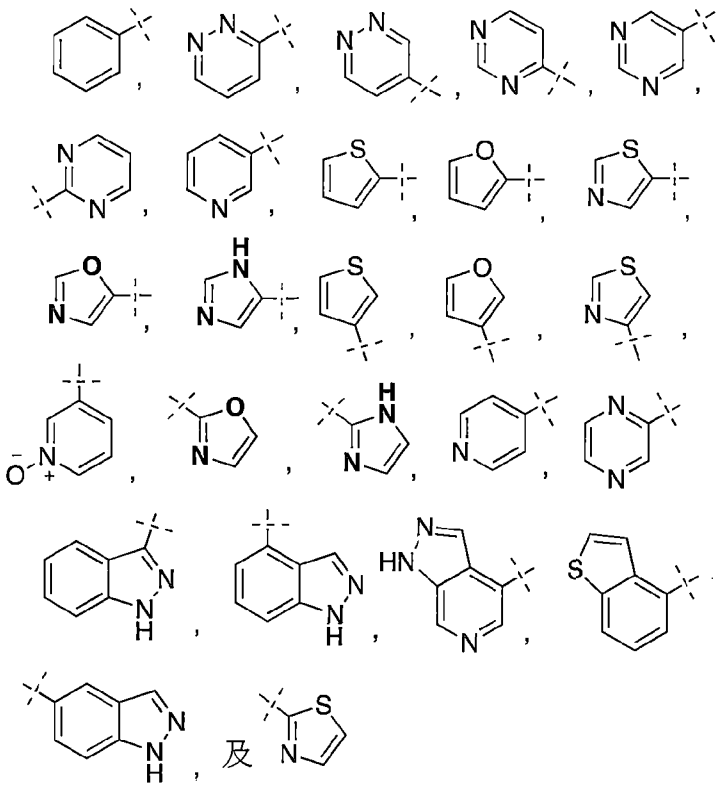


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-

$CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R_a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基。在一些其他實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、-

$S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$ 、 $-S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=NH)CHF_2$ 、 $-S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

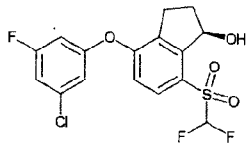
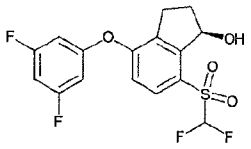
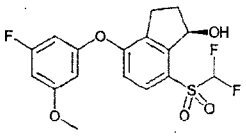
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

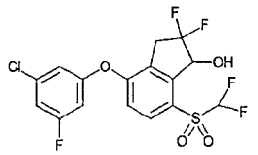
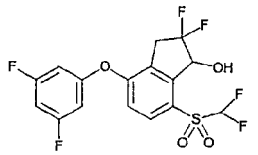
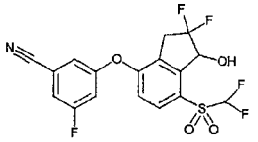
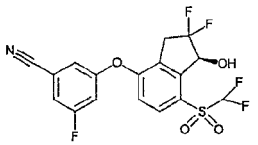
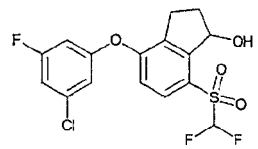
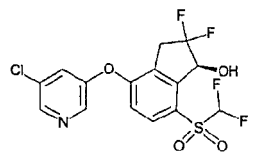
在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

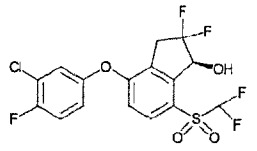
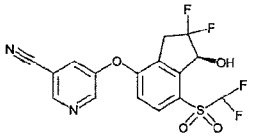
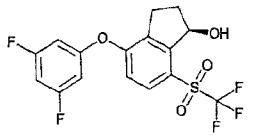
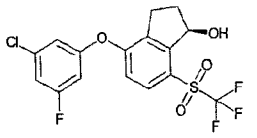
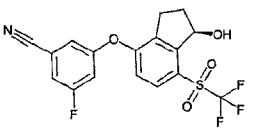
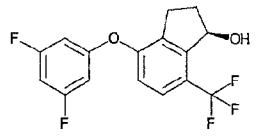
在一些實施例中，式Va-Vd中任一者之化合物具有至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少

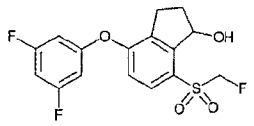
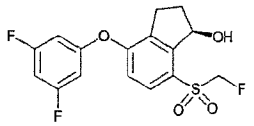
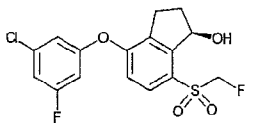
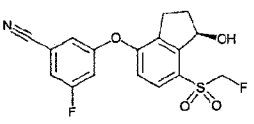
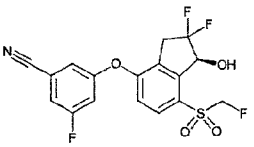
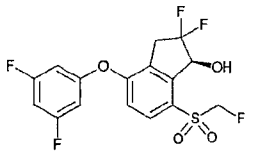
約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或甚至更高之鏡像異構體過量。在一些實施例中，式Va-Vd中任一者之化合物具有約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99%之鏡像異構體過量。

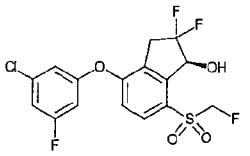
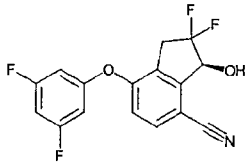
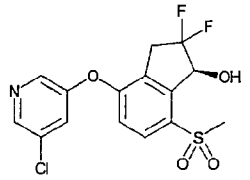
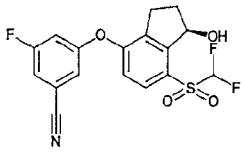
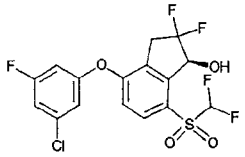
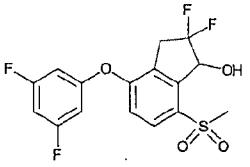
在另一態樣中，本發明提供選自由以下化合物組成之群之化合物或醫藥上可接受之鹽：

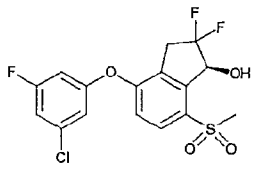
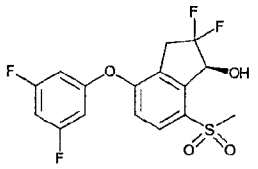
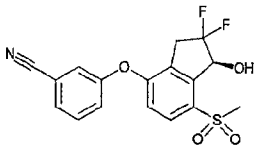
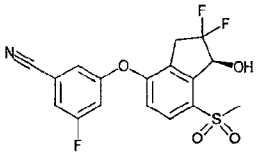
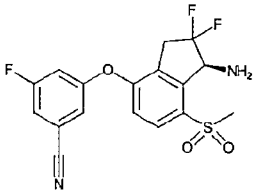
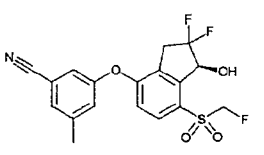
實例編號	結構
1	
2	
6	

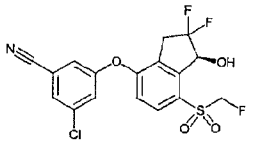
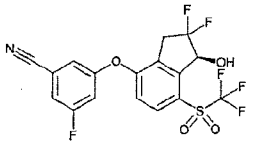
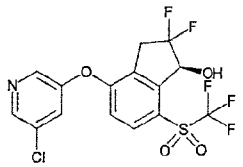
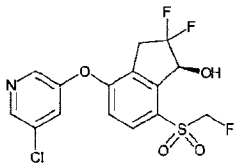
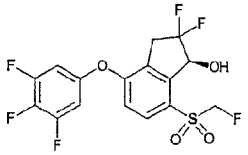
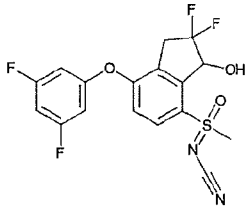
8	
9	
11	
15	
17	
25	

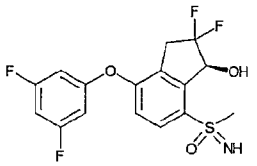
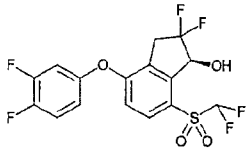
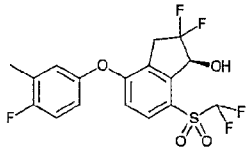
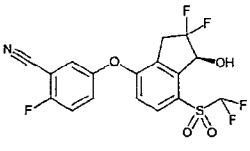
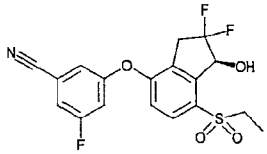
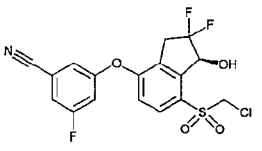
26	
27	
55	
56	
57	
58	

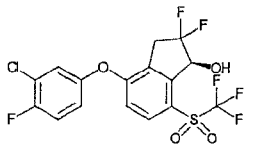
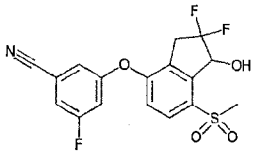
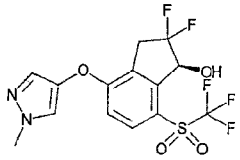
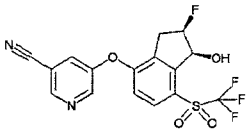
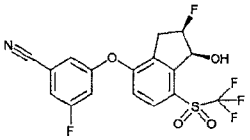
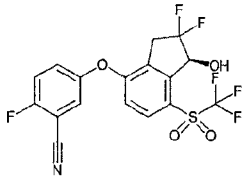
59	
60	
61	
62	
63	
64	

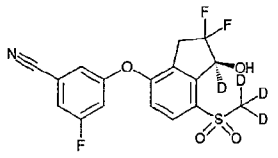
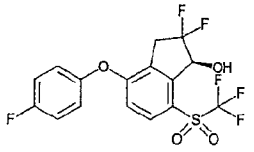
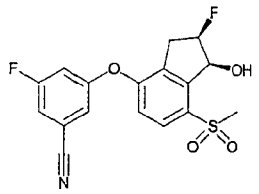
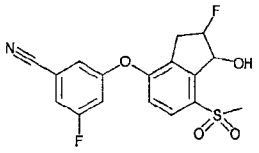
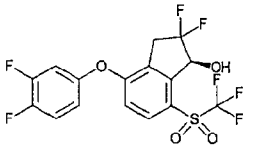
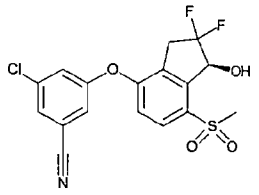
65	
67	
115	
155	
158	
159	

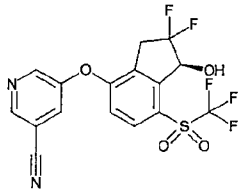
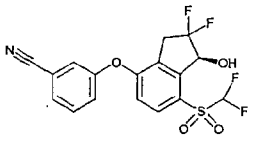
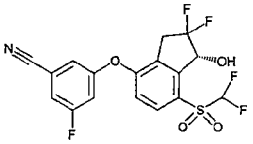
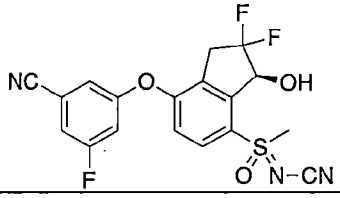
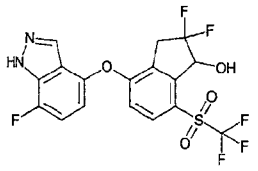
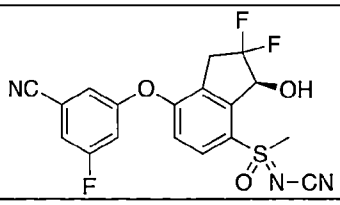
160	
161	
162	
163	
165	
166	

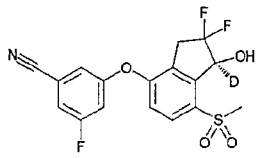
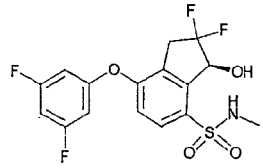
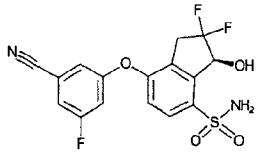
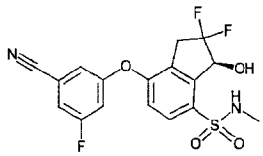
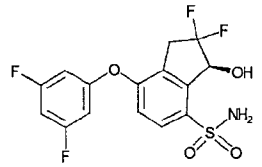
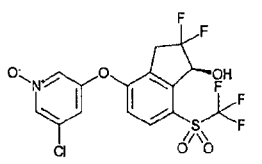
167	
185	
186	
187	
188	
191	

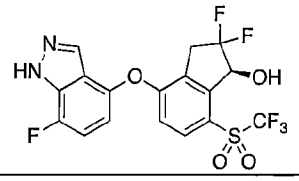
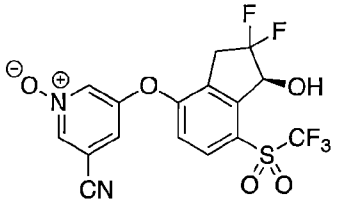
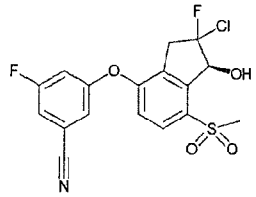
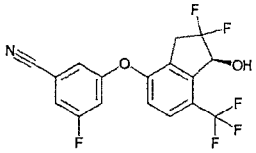
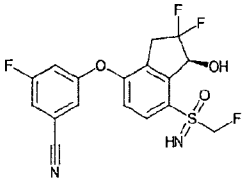
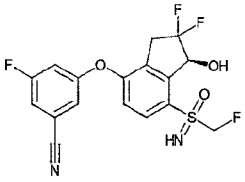
192	
196	
198	
200	
206	
215	

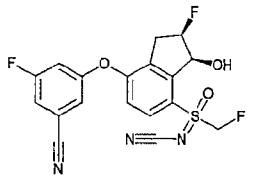
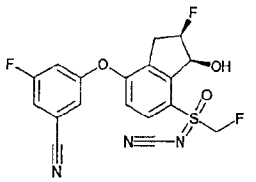
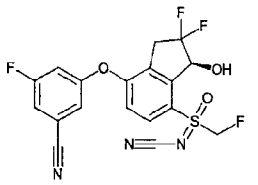
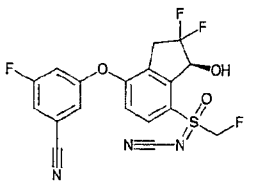
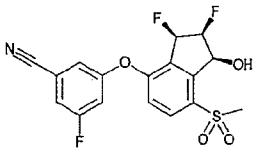
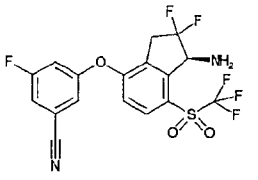
221	
223	
224	
225	
227	
228	

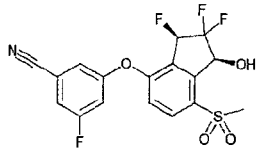
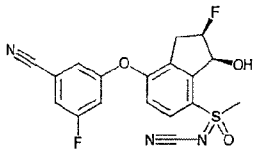
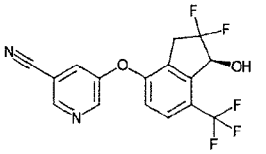
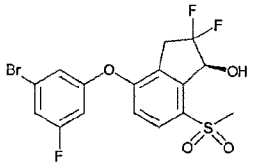
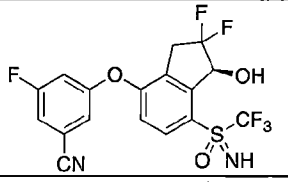
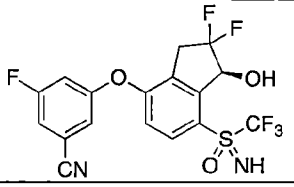
229	
230	
231	
232	
233	
234	

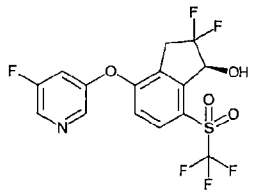
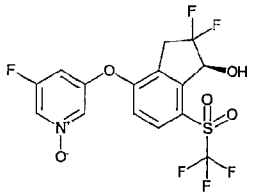
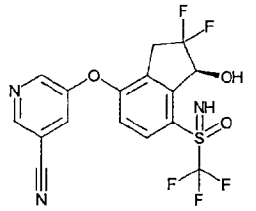
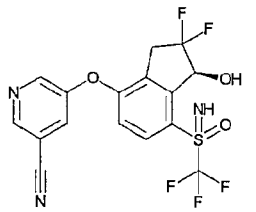
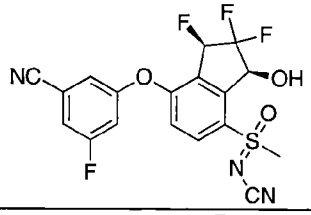
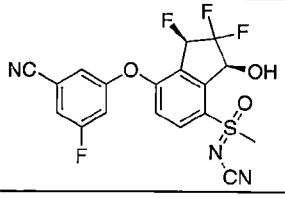
235	
236	
237	
240	
241	
245	

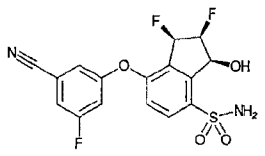
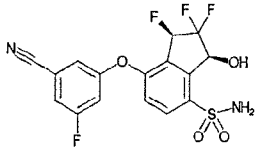
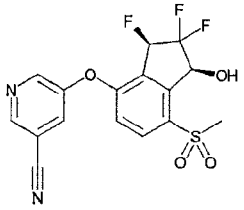
247	
251	
252	
254	
256	
260	

266	
267	
270	
273	
274	
275	

276	
277	
285	
286	
289	
290	

292	
302	
303	
304	
305	
306	

309	
310	
314	
315	
316	
317	

336	
338	
342	

應用方法

本文所述之化學實體可用於治療或製備用來治療HIF-2α介導之疾病(包括(但不限於)癌症)之藥劑。HIF-2α在腫瘤形成及腫瘤進展中之作用已在許多人類癌症中有所涉及。HIF-2α活性與疾病之間之一最大關聯係在腎細胞癌(RCC)中，包括透明細胞腎細胞癌(ccRCC) (*綜述於Shen及Kaelin, Seminars in Cancer Biology* **23**: 18-25, *2013*中)。80%以上的ccRCC經由缺失、突變或翻譯後修飾具有缺陷性VHL。無論氧含量如何，ccRCC中之缺陷性VHL產生組成型活性HIF-α蛋白。異種移植物小鼠模型中使用功能獲得性及功能損失性方式之一系列研究已明確展示HIF-2α係VHL之關鍵致癌基因受質(*Kondo等人，Cancer Cell* **1**: 237-246, *2002*；*Kondo等人，PLoS Biology* **1**: 439-444, *2002*；*Maranchi等人，Cancer Cell* **1**: 247-255, *2002*；*Zimmer等人，Mol. Cancer Res* **2**: 89-95, *2004*)。在該等研究中，HIF-2α在VHL基因剔除

腫瘤中之生物敲低以與重新引入VHL類似之方式抑制腫瘤形成。且HIF-2α之過表現克服了VHL之腫瘤阻抑作用。另外，HIF-2α中使HIF-2α為PHD介導之降解難治性之單核苷酸多態性與腎癌增加的風險相關聯。另外，形態正常之腎管狀細胞之免疫組織化學分析顯示HIF活化，由此支持在該疾病中之早期、主要病理學作用(*Mandriota等人，Cancer Cell* **1**: 459-468, *2002*；*Raval等人，Mol. Cell. Biol.* **25**: 5675-5686, *2005*)。除其在腫瘤初發中之作用外，VHL-HIF-2α軸已參與ccRCC腫瘤轉移(*Vanharanta等人，Nature Medicine* **19**: 50-59, *2013*)。對HIF-1α之遺傳研究產生HIF-1α在腎癌中起腫瘤阻抑劑作用之假說。HIF-1α駐留在ccRCC中之頻繁缺失染色體上，且HIF-1α之缺失會增加小鼠中之腫瘤生長(*綜述於Shen及Kaelin, Seminars in Cancer Biology* **23**: 18-25, *2013中*)。總而言之，該等數據極大地支持用於治療ccRCC之HIF-2α靶向劑之潛在治療效用。

VHL疾病係不僅使患者易患腎癌(約70%終生風險)、且亦易患血管母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤及胰臟神經內分泌腫瘤之常染色體顯性症候群。VHL疾病產生具有組成型活性HIF-α蛋白之腫瘤，且該等腫瘤中之大部分依賴HIF-2α活性(*Maher等人，Eur. J. Hum.Genet.* **19**: 617-623, *2011*)。HIF-2α經由VHL疾病及活化突變二者與視網膜癌、腎上腺癌及胰臟癌相關聯。最近，已在紅血球增多症及具有紅血球過多症之副神經節瘤中鑑別出功能獲得性HIF-2α突變(*Zhuang等人，NEJM* **367**: 922-930, *2012*；*Percy等人，NEJM* **358**: 162-168, *2008*；*及Percy等人，Am. J. Hematol.* **87**: 439-442, *2012*)。應注意，已顯示，多種已知HIF-2α靶基因產物(例如，VEGF、PDGF及細胞週期蛋白D1)在源自腎、肝、結腸、肺及腦之癌症中起關鍵作用。事實上，靶向一種關鍵HIF-2α調控基因產物VEGF之療法已經批準用於治療該等癌症。

由於較差血管生成，快速生長腫瘤之腫瘤內環境通常為低氧，

此係活化支持腫瘤細胞存活及增殖之HIF-α之條件。研究已展示在多種癌症中HIF-2α過表現與較差預後之間之關聯，該等癌症包括星細胞瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、神經胚細胞瘤、卵巢癌及前列腺癌，由此對HIF-2α作為該等疾病之治療靶提供支持(*綜述於Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012中*)。而且，已在許多癌症中發現VHL表現之表觀遺傳失活，且因此發現HIF-α蛋白之組成型活化，該等癌症包括RCC、多發性骨髓瘤、視網膜母細胞瘤、NSCLC、胰臟內分泌腫瘤、鱗狀細胞癌、急性骨髓樣白血病、骨髓發育不良症候群及食道鱗狀細胞癌(*綜述於Nguyen等人，Arch. Pharm. Res* **36**: 252-263, *2013中*)。

特定而言，已展示HIF-2α經由控制參與增殖、離子利用及發炎之基因在APC突變體結腸直腸癌中起重要作用(*Xue等人，Cancer Res* **72**: 2285-2293, *2012*；*以及Xue及Shah, Carcinogenesis* **32**: 163-169, *2013*)。在肝細胞癌(HCC)中，HIF-2α在臨床前模型中之敲低降低VEGF及細胞週期蛋白D1基因在活體外及活體內二者中之表現，從而抑制細胞增殖及腫瘤生長(*He等人，Cancer Sci.* **103**: 528-534, *2012*)。另外，50%的NSCLC患者具有HIF-2α蛋白之過表現，此與VEGF表現及最重要的較差總體存活率密切相關。HIF-1α亦在許多肺癌患者中過表現。然而，與HIF-2α不同，HIF-1α表現不與降低的總體存活率相關(*Giatromanolaki等人，Br. J. Cancer* **85**: 881-890, *2001*)。當與僅具有突變體KRAS表現之小鼠相比時，在經不可降解HIF-2α及突變體KRAS腫瘤二者改造之小鼠中，觀察到增加的腫瘤負荷及降低的存活率(*Kim等人，J. Clin. Invest.* **119**: 2160-2170, *2009*)。此研究展示HIF-2α有助於肺癌中之腫瘤生長及進展且表明與NSCLC中之臨床預後的關係。另外，在小鼠模型中，HIF-2α活性與慢性阻塞性肺病(COPD)

及肺癌之進展相關(*Karoor*等人，*Cancer Prev. Res.* **5**: 1061-1071, *2012*)。然而，KRAS突變體小鼠模型中HIF-2α之遺傳缺失經由減少Scgb3a1腫瘤阻抑基因來增加腫瘤生長(*Mazumdar*等人，*PNAS* **107**: 14182-14187, *2010*)。總之，該等研究暗示肺癌進展中之HIF-2α，但表明維持基本HIF-2α含量可能有益。亦已展示HIF-2α活性在中樞神經系統癌症中至關重要(*Holmquist-Mengelbier*等人，*Cancer Cell* **10**: 413-423, *2006*及*Li*等人，*Cancer Cell* **15**: 501-513, *2009*)。在神經胚細胞瘤之臨床前動物模型中，HIF-2α敲低會減緩腫瘤生長。另外，高HIF-2α蛋白含量與晚期疾病、較差預後及高VEGF含量相關聯。類似地，膠質瘤中之較差存活與HIF-2α表現相關聯。而且，抑制膠質瘤幹細胞中之HIF-2α會減少細胞增殖以及活體外存活率及活體內腫瘤初發。令人感興趣的是，儘管HIF-1α在神經祖細胞及腦瘤幹細胞二者中表現，但HIF-2α僅在後者中表現。另外，膠質瘤存活率與HIF-2α含量而非HIF-1α含量相關聯。

使約50%的癌症患者接受單獨輻射治療或與其他療法之組合。腫瘤低氧早已與對輻射療法之抗性相關。因此，抑制HIF-2α可改良癌症/腫瘤細胞之輻射反應。Bhatt及同事顯示，在腎細胞癌細胞系中降低HIF-2α含量會增加對電離輻射之敏感性(Bhatt等人，*BJU Int.* **102**: 358-363, *2008*)。另外，Bertout及同事展示，抑制HIF-2α經由增加p53依賴性凋亡來增強輻射之有效性(Bertout等人，*PNAS* **106**: 14391-14396, *2009*)。

多個小組已報導嘗試發現HIF-α活性之抑制劑。該等努力包括不可逆抑制劑、小分子、環肽及天然產物(*Cardoso*等人，*Protein Sci.* **21**: 1885-1896, *2012*；*Miranda*等人，*2013*；*Mooring*等人，*J. Am. Chem. Soc.* **135**: 10418-10425, *2011*；*Tan*等人，*Cancer Res.* **65**: 605-612, *2005*以及*WO2013011033*及*WO2013057101*)。亦已闡述阻斷HIF-α

蛋白活性之一些間接、非特異性方式(*Zimmer*等人，*Mole Cell* **32**: 838-848, *2008*及*Carew*等人，*PLoS ONE* **7**: e31120, *2012*)。該等方式之所報導分子機制包括降低HIF-1α mRNA含量，減少HIF-1α蛋白合成，增加HIF-1α降解，減少HIF亞單位異源二聚化，減少HIF與DNA之結合，及降低HIF轉錄活性。舉例而言，抗細菌劑吖啶黃素經報導直接結合至HIF-1α及HIF-2α之PAS-B結構域且阻斷其與HIF-1β之相互作用，由此阻斷HIF依賴性基因轉錄並損害腫瘤生長及血管生成(*Lee*等人，PNAS **106**: 17910-17915, *2009*)。另外，已報導多種分子會阻斷HIF-1α蛋白合成，該等分子包括雷帕黴素(rapamycin)、特癌適(temsirolimus)、依韋莫司(everolimus)、強心苷、微管靶向劑(泰索帝(taxotere))及拓撲異構酶抑制劑(托泊替康(topotecan))。引起HIF-1α降解之藥物包括HSP90抑制劑(例如17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素)及抗氧化劑(例如抗壞血酸鹽)。蒽環(例如多柔比星(doxorubicin)及道諾黴素(daunorubicin))結合至DNA並阻斷HIF-1α及HIF-2α在所培養細胞中之結合，且亦阻斷血管生成性生長因子之HIF-1α依賴性表現，從而損害腫瘤生長(*Semenza, Trends Pharmacol. Sci.* **33**: 207-214, *2012*)。然而，嘗試鑑別出直接干擾HIF-2α功能之選擇性分子尚未取得成功，此經當前缺乏靶向此轉錄因子之臨床(或臨床前)程式所證實。

來自德克薩斯州大學西南醫學中心(University of Texas Southwestern Medical Center)之Kevin Gardner及Richard Bruick教授之最新工作已揭露HIF-2α之選擇結構域中為HIF-2α轉錄活性所必需之獨特的配體結合囊袋。對單獨及呈複合物形式二者之經分離HIF-2α PAS結構域中之一者收集之高解析度結構數據揭露對於此大小之蛋白質顯著不同之大內部水合腔(280 A^3) (*Scheuermann*等人，*PNAS* **106**: 450-455, *2009*及*Key*等人，*J. Am. Chem. Soc.*, **131**: 17647-17654, *2009*)。另

外，已鑑別出小分子HIF-2α PAS B結構域黏合劑(*Rogers*等人，*J. Med. Chem.* **56**: 1739-1747, *2013*)。該等配體之結合會抑制細胞中之HIF-2α轉錄活性(*Scheuermann*等人，*Nat Chem Biol.* **9**: 271-276, *2013*)。

在一態樣中，本文所闡述之化合物或其醫藥組合物可用作HIF-2α之抑制劑。因此，在不希望受限於任何具體理論的情況下，本文所闡述之化合物或其醫藥組合物尤其可用於治療或減輕疾病、病況或病症之嚴重程度，其中該疾病、病況或病症中涉及HIF-2α之活化及/或一或多個與HIF-2α之活化或過度活化相關之下游過程的活化。因此，本發明提供用於治療或減輕其中疾病狀態中涉及HIF-2α之活化或過度活化之疾病、病況或病症的嚴重程度之方法。

在另一態樣中，本發明提供使用本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽治療個體之腎細胞癌之方法。RCC係源自近側迂曲小管之腎癌之一種最常見形式。RCC亦稱為腎上腺瘤。初始治療通常係根治性或部分腎切除術且仍係治癒性治療之唯一依靠。當腫瘤限於腎實質時，5年存活率為60%-70%，但此在轉移已擴散時極大地降低。RCC通常對輻射療法及化學療法有抗性，但一些情形因應免疫療法。靶向癌症療法(例如舒尼替尼(sunitinib)、特癌適、貝伐珠單抗(bevacizumab)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、干擾素-α及索拉菲尼(sorafenib))已改良RCC之前景(無進展存活)，但其尚未展示經改良之存活率。RCC之亞型包括(但不限於)透明細胞腎細胞癌、乳頭狀腎細胞癌及嫌色性腎細胞癌。

醫藥組合物及劑型

可將化合物或其醫藥上可接受之鹽在投與個體之前調配成醫藥組合物。醫藥組合物可包含其他添加劑，例如醫藥上可接受之賦形劑、載劑及媒劑。醫藥上可接受之適宜賦形劑、載劑及媒劑包括(但

不限於)處理劑及藥物遞送改質劑，例如乙二醇、磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、單糖、二糖、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖、羥基丙基-β-環糊精、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟、離子交換樹脂及諸如此類以及其任兩者或更多者之組合。

包含化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可以腸內、經口、非經腸、舌下、經直腸或局部方式以含有醫藥上可接受之賦形劑、載劑或媒劑之單位劑量投與。通常，單位劑量係足以使化合物或其醫藥上可接受之鹽達成期望治療效應之劑量。適宜投與模式包括經口、皮下、動脈內、肌內、腹膜內、鼻內、眼內、硬膜下、陰道、胃腸及諸如此類。化合物或其鹽亦可以前藥形式來投與，其中前藥在所治療個體之身體中經歷轉變以形成治療活性成份。

包含本文所述之化合物或醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可呈適用於預期投與目的之任何形式，包括例如固體或液體劑型。液體劑型可包括溶液、懸浮液、軟凝膠、糖漿、酏劑或乳液。液體載劑通常用於製備溶液、懸浮液及乳液中。預期用於實踐本發明之液體載劑包括(例如)水、鹽水、乙二醇、丙二醇、醫藥上可接受之有機溶劑、醫藥上可接受之油或脂肪及諸如此類以及其兩者或更多者之混合物。液體載劑可含有其他醫藥上可接受之適宜添加劑，例如增溶劑、乳化劑、營養素、緩衝劑、防腐劑、懸浮劑、增稠劑、黏度調節劑、穩定劑及諸如此類。適宜有機溶劑包括(例如)一元醇(例如乙醇)及多元醇(例如甘油)。適宜油包括(例如)大豆油、椰子油、橄欖油、紅花油、棉籽油、向日葵油及諸如此類。對於非經腸投與，載劑亦可為油性酯，例如豆蔻酸異丙酯及諸如此類。本發明組合物亦可呈奈米粒子、微粒子、微膠囊、脂質體囊封及諸如此類以及其任兩者或更多者之組合形式。用於經口投與之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及

顆粒。在該等固體劑型中，可混合活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)。該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如潤滑劑，例如硬脂酸鎂。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該等劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外經製備具有腸溶包衣。

在固體劑型之情形下，本文所述化合物之可使用日劑量之實例係介於以下劑量範圍內之有效量：約0.001 mg至約2 mg/公斤體重、約0.001 mg至約5 mg/公斤體重、約0.001 mg至約10 mg/公斤體重、約0.001mg至約20 mg/公斤體重、約0.001mg至約50 mg/公斤體重、約0.001mg至約100 mg/公斤體重、約0.001mg至約200 mg/公斤體重或約0.001 mg至約300 mg/公斤體重。當經口或藉由吸入投與時，日劑量之實例係介於以下劑量範圍內之有效量：約0.1 mg至約10 mg、或約0.1 mg至約20 mg、或約0.1 mg至約30 mg、或約0.1 mg至約40 mg、或約0.1 mg至約50 mg、或約0.1 mg至約60mg、或約0.1 mg至約70 mg、或約0.1 mg至約80 mg、或約0.1 mg至約90 mg、或約0.1 mg至約100 mg、或約0.1 mg至約200 mg、或約0.1 mg至約300 mg、或約0.1 mg至約400 mg、或約0.1 mg至約500 mg、或約0.1 mg至約600 mg、或約0.1 mg至約700 mg、或約0.1 mg至約800 mg、或約0.1 mg至約900 mg、或約0.1 mg至約1 g、或約20 mg至300 mg、或約20 mg至500 mg、或約20 mg至700 mg、或約20 mg至1000 mg、或約50 mg至1500 mg、或約50 mg至2000 mg。較佳固定日劑量包括約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約12 mg、約15 mg、約18mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000mg、約1200 mg、約1500 mg或約2000 mg，獨立於體重。然而，應理解小兒患者可能需要

較小劑量，且端視患者之疾病及病況之嚴重程度，劑量可有所變化。化合物較佳係以每日一次來投與，但可以每日兩次、三次或四次或每隔一天或每週一次或兩次來投與。

當調配成液體時，本文所述化合物之濃度可為約0.01 mg/ml至約0.1 mg/ml或約0.1 mg/ml至約1 mg/ml，但亦可為約1 mg/ml至約10 mg/ml或約10 mg/ml至約100 mg/ml。液體調配物可為溶液或懸浮液。當調配成固體(例如錠劑或吸入粉末)時，濃度(表示為化合物之重量除以總重量)通常為約0.01%至約0.1%、約0.1%至約1%、約1%至約10%、約10%至約20%、約20%至約40%、約40%至約60%、約60%至約80%或約80%至約100%。

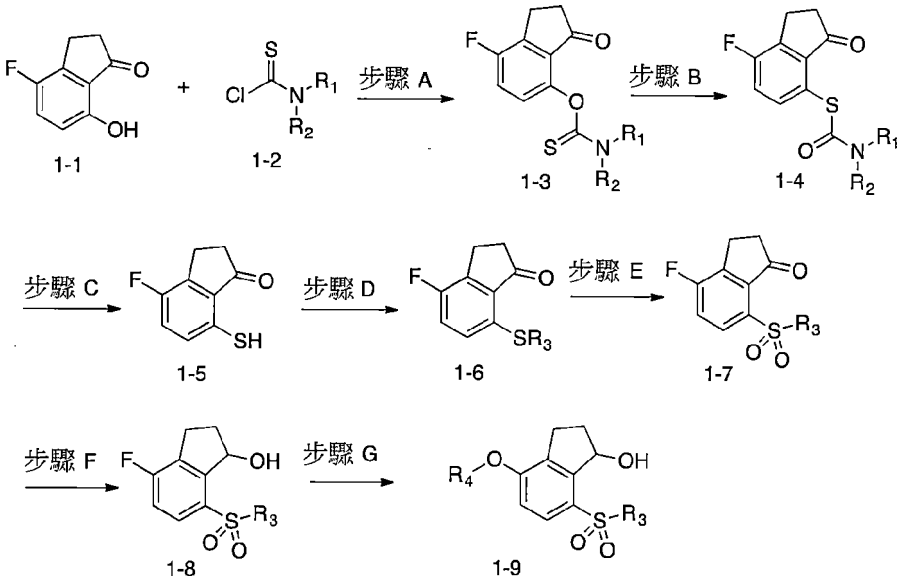
本發明化合物亦可以脂質體形式來投與。如業內已知，脂質體通常係源自磷脂或其他脂質物質。脂質體可藉由分散於水性介質中之單層或多層水合液晶來形成。可使用任何能夠形成脂質體之生理上可接受且可代謝之無毒脂質。除本發明化合物外，呈脂質體形式之本發明組合物可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及諸如此類。較佳脂質係呈天然及合成形式二者之磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。形成脂質體之方法為業內已知。例如，參見Prescott編輯，「Methods in Cell Biology」，第XIV卷，ISBN: 978-0-12-564114-2, Academic Press, New York, N.W.，第33頁(1976)以及Medina、Zhu及Kairemo,「Targeted liposomal drug delivery in cancer」, *Current Pharm. Des.* **10**: *2981-2989*, 2004。關於藥物調配及投與之其他資訊參見「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」 Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, ISBN-10: 0781746736，第21版(2005)。

製備方法

本文所揭示之化合物可藉由下文所闡述之途徑來製備。本文所

使用之材料在市面上有售或係藉由業內通常已知之合成方法來製備。該等方案並不受限於出於說明性目的採用之所列示化合物或任何具體取代基。儘管方案1-12中闡述並繪示了多個步驟，但該等步驟在一些情形下可以與所顯示順序不同之順序來實施。可對該等合成反應方案作出多種修改且熟習此項技術者參照含於本申請案中之揭示內容後可想到該等修改。每一方案中之編號或R基團無需對應於申請專利範圍或其他方案或表中者。

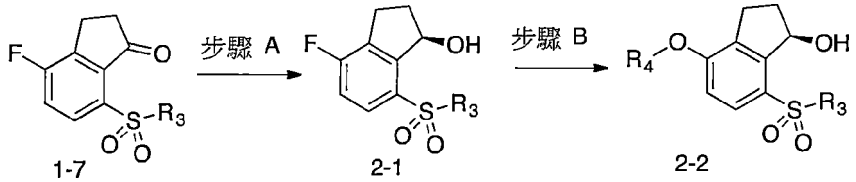
方案1



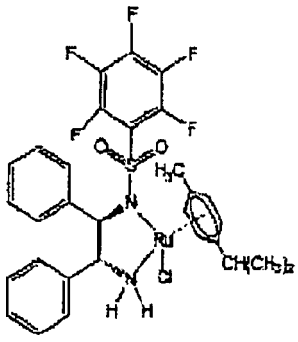
在一些實施例中，根據方案1中所概述之步驟來製備式1-9化合物。合成起始於酚1-1。1-1與氯化物1-2 (其中R_1及R_2獨立地係烷基)之反應提供中間體1-3。該反應可在適宜有機溶劑中在鹼存在下實施。適用於該反應之鹼包括(但不限於)有機鹼，例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷；及無機鹼，例如氫氧化鈉、碳酸銫、碳酸氫銫、碳酸鈉及碳酸鉀。然後使化合物1-3經受重排反應，以獲得化合物1-4。可能需要升高溫度來進行重排。溫度可介於100℃至300℃範圍內。在一些實施例中，溫度介於180℃至240℃範圍內。化合物1-4之水解提供苯硫酚1-5，將苯硫酚1-5烷基化以提供化合

物1-6。可引入眾多個烷基。在一些實施例中，R_3係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_3係C_1-C_4氟烷基。可藉由業內已知之眾多種方法來完成化合物1-6之氧化，該等方法包括(但不限於)在$NaIO_4$存在下$RuCl_3$催化之氧化、使用間氯過苯甲酸(mCPBA)氧化及使用Oxone®氧化。然後還原1-7中之酮以獲得醇1-8，然後使醇1-8經歷與適宜受質R_4OH (其中R_4係芳基或雜芳基)之親核芳香族取代(SNAr)反應，以獲得式1-9化合物。用於實施SNAr反應之溫度可端視R_4OH及/或化合物1-8二者之反應性而定。該反應可在介於室溫至200℃範圍內之溫度下實施。在一些實施例中，溫度範圍係室溫至60℃。在一些其他實施例中，溫度範圍係60℃至100℃。在一些其他實施例中，溫度範圍係100℃至200℃。

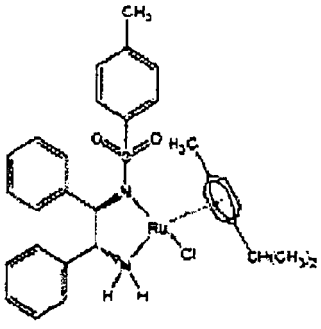
方案2



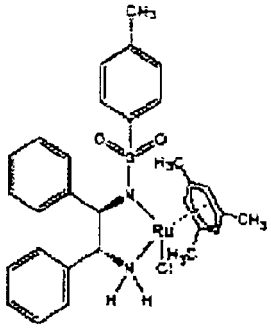
在一些其他實施例中，以不對稱方式製備式1-9化合物，以獲得式2-2化合物(方案2)。舉例而言，可以化學或酶促方式完成酮1-7之直接不對稱還原(步驟A)。關於酮之酶促還原之最新綜述參見Moore等人，*Acc. Chem. Res.* 40: 1412-1419, *2007*。酮之化學不對稱還原之實例包括(但不限於)科裡-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata，CBS)還原、不對稱氫化及不對稱轉移氫化。在一些實施例中，不對稱轉移氫化係由釕來催化。關於釕催化轉移氫化之方法及觸媒之實例參見美國專利6,184,381及6,887,820。用於不對稱轉移氫化之實例性觸媒包括(但不限於)以下各項(顯示為*R,R構形*)：



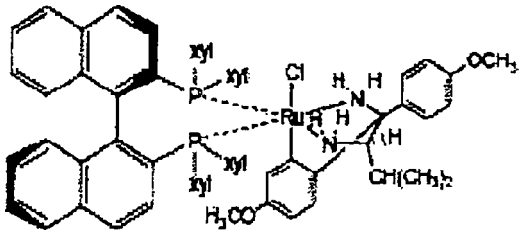
RuCl(FsDPEN)(對異丙基甲苯)



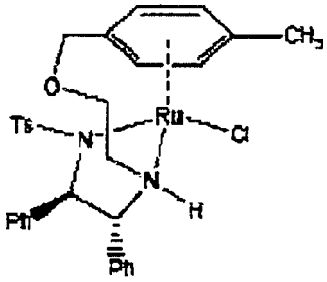
RuCl(TsDPEN)(對異丙基甲苯)



RuCl(TsDPEN)(三甲苯)



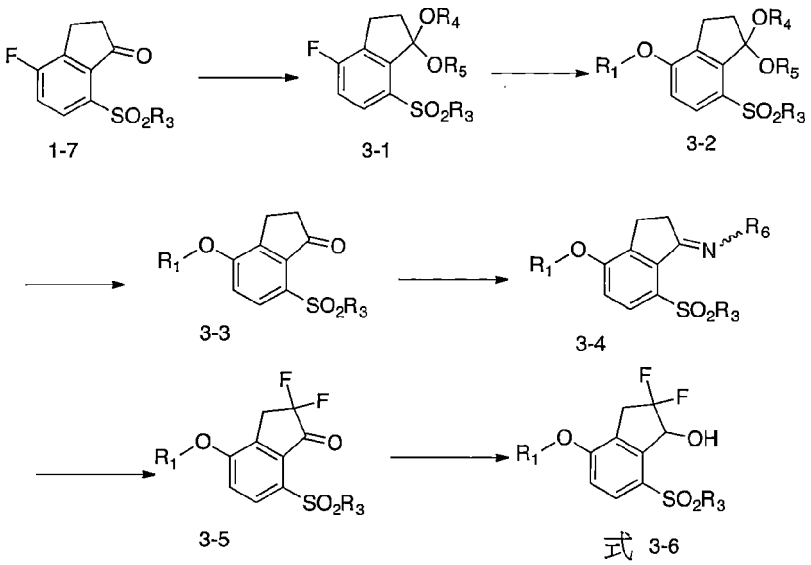
RUCY™



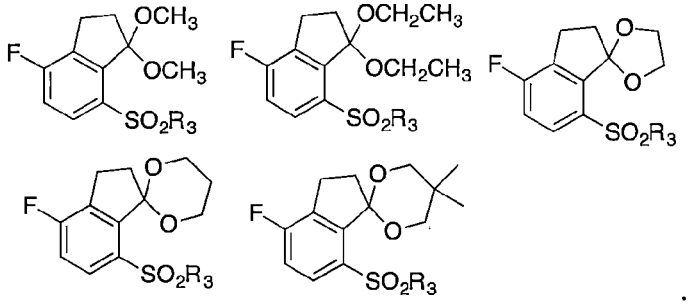
Ts-DENEB

不對稱轉移氫化可在室溫或室溫以下實施。在一些實施例中，不對稱轉移氫化係在約4℃下實施。醇產物可具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或甚至更高之鏡像異構體過量。熟習此項技術者充分理解，改變觸媒構形將產生具有相對構形之產物。可偶合對掌性醇2-1與適宜受質(例如酚)，以獲得鏡像異構體過量無顯著損失之式2-2化合物。2-2之偶合步驟中之鏡像異構體過量(ee)損失可小於約1%、小於約2%、小於約3%、小於約4%、小於約5%、小於約6%或小於約8%。

方案3

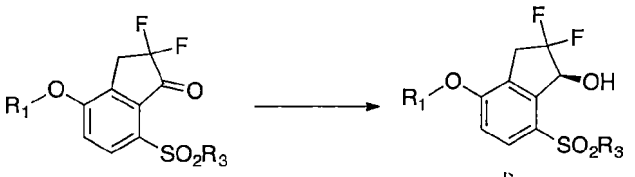


在一些實施例中，根據方案3製備式3-6化合物。將1-7中之酮保護為縮酮以獲得化合物3-1，其中R_4及R_5中之每一者獨立地係烷基。另外，可視情況連接R_4與R_5以形成環狀縮酮。縮酮3-1之實例性結構包括(但不限於)以下各項：



可使縮酮3-1及適宜受質R_1OH (其中R_1係芳基或雜芳基)經歷親核芳香族取代反應(SNAr)，以獲得二芳基醚3-2。與方案1之步驟G中所闡述之SNAr反應類似，反應溫度可端視縮酮3-1及/或R_1OH之反應性而定。對3-2中之縮酮實施去保護後，縮合所得酮3-3與胺以形成亞胺3-4，其中R_6係烷基。3-4中之亞胺官能基可以E、Z異構體之混合物形式存在。可使用氟化試劑(例如1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽))來完成3-4之氟化，以在酸水解後獲得二氟酮3-5。最後，使用氫化物供體還原3-5中之酮，獲得式3-6化合物。

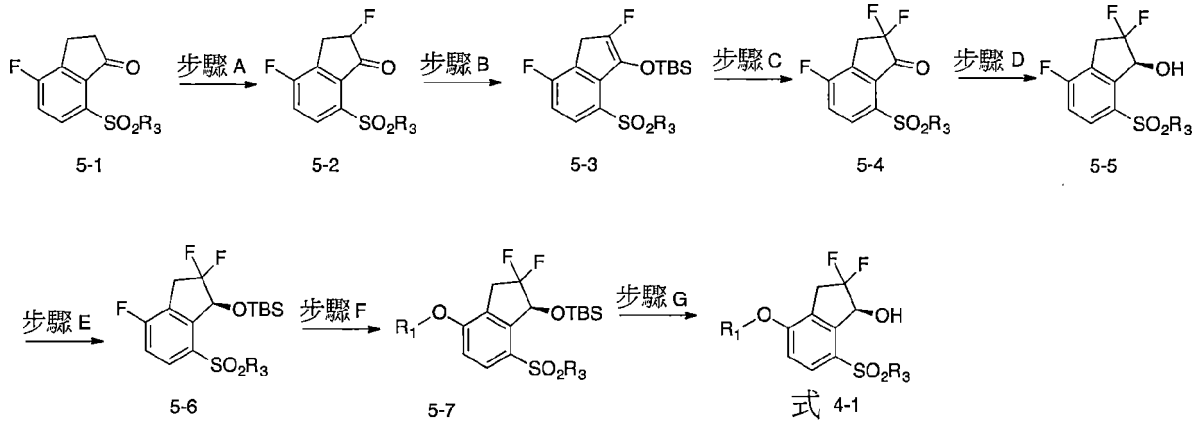
方案4



3-5　　式 4-1

類似地，可以不對稱方式藉由如方案2中所概述之不對稱還原來製備式4-1化合物。在一些實施例中，不對稱還原獲得鏡像異構體過量為至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或甚至更高之式4-1化合物。式2-2及4-1之化合物之鏡像異構體過量可藉由對掌性HPLC或莫雪酯分析(Mosher ester analysis)來確定。關於使用莫雪酯之ee測定參見*Hoye*等人，*Natural Protocol*, **2**: 2451, *2007*。

方案5

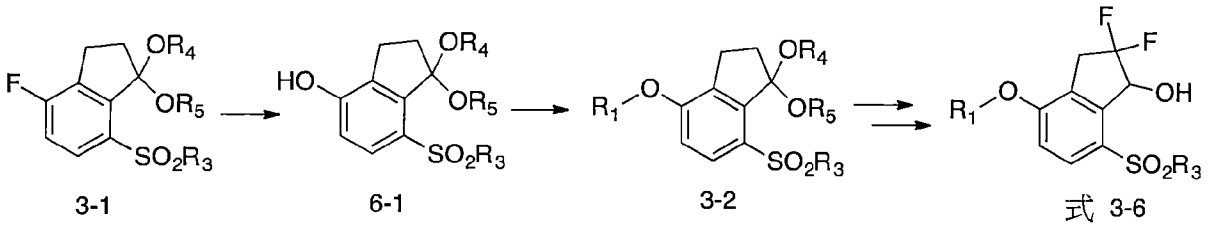


5-1　5-2　5-3　5-4　5-5

5-6　5-7　式 4-1

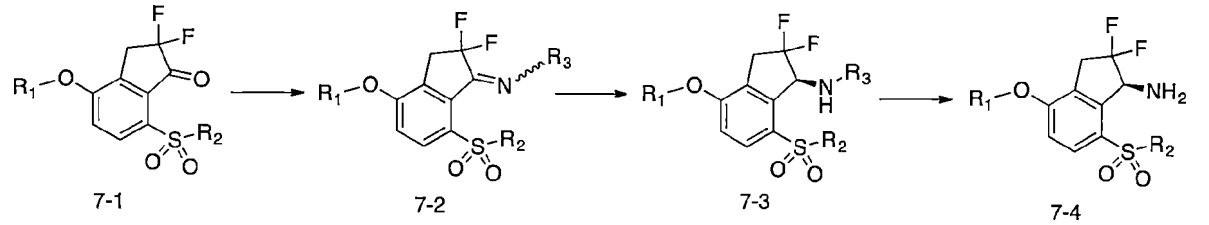
另一選擇為，根據方案5製備式4-1化合物。將5-1中之酮氟化以獲得單氟酮5-2，然後將單氟酮5-2轉化成矽烯醇醚(例如，TBS烯醇醚5-3)。亦可使用其他矽基保護基團，例如三異丙基矽基或二苯基-第三丁基矽基。進一步氟化所得烯醇醚以獲得二氟酮5-4，使二氟酮5-4經歷不對稱還原(例如如本文所述之不對稱轉移氫化)，以獲得對掌性醇5-5。對羥基部分實施保護，然後進行SNAr反應且然後去保護，提供式4-1化合物。

方案6

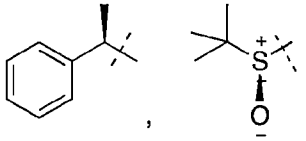


另一選擇為，根據方案6製備式3-6化合物。使用氫氧化物來源處理芳基氟3-1以獲得酚6-1。適宜氫氧化物來源包括(但不限於)氫氧化鈉及氫氧化鉀。適用於該反應之溶劑包括(但不限於) DMSO、DMA、DMF或EtOH。可使酚6-1與芳基或雜芳基鹵化物經由SNAr反應來反應，以獲得二芳基醚3-2，可如方案3中所闡述將二芳基醚3-2轉化成式3-6化合物。

方案7



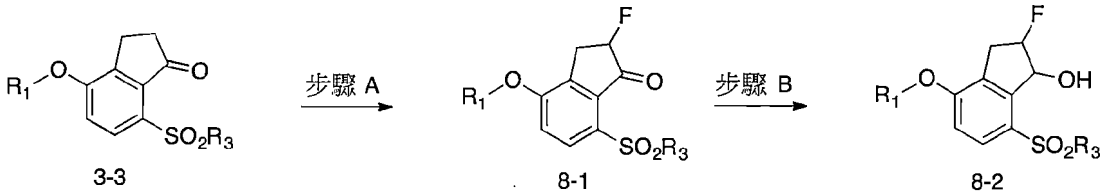
可根據方案7製備式7-3及7-4之化合物。舉例而言，縮合NH_2R_3與二氟酮7-1 (其中R_1係芳基或雜芳基且R_2係芳基、雜芳基、烷基、雜烷基、雜環或環烷基)，獲得中間體7-2。在一些實施例中，R_3係對掌性輔助物。實例性對掌性輔助物包括(但不限於)以下各項：



，及其鏡像異構體。中間體7-2之氫化物還原產生7-3。在此階段，可在適宜條件下(例如氫化或酸處理)裂解對掌性輔助物，以獲得對掌性二級胺7-4。在一些其他實施例中，當式7-3化合物(其中R_3不為氫)合意時，對中間體7-2施加不對稱氫化或不對稱轉移氫化，以獲得式7-3化合物。關於不對稱氫化及不對稱轉移氫化之綜述參見Iwao Ojima編輯*Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH公

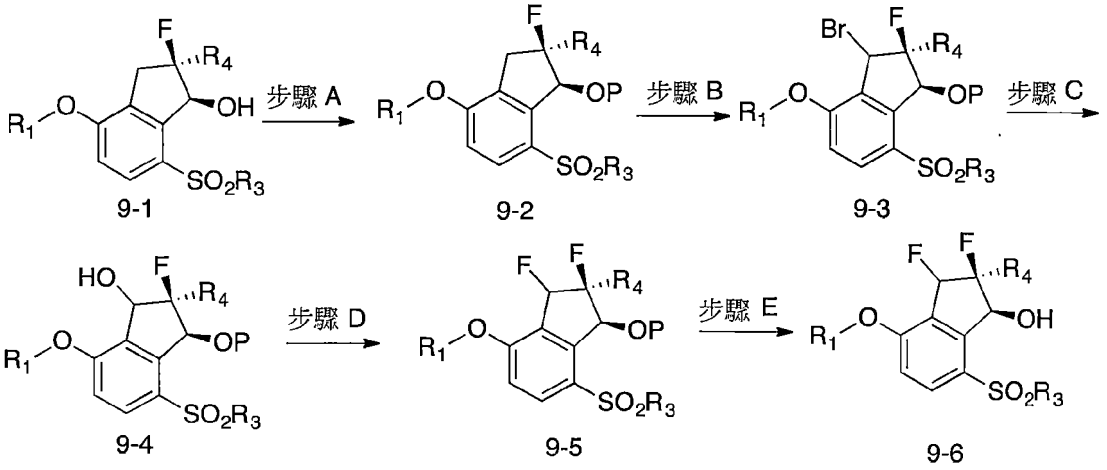
司，2000, ISBN 0-471-29805-0。

方案8



在一些實施例中，根據方案8製備式8-2化合物。舉例而言，將式3-3酮單氟化以獲得式8-1單氟酮。單氟化可在鹼存在或不存在下使用眾多種氟化試劑(例如，N-氟-o-苯二亞磺醯胺、乙醯次螢石、Accufluor®、Selectluor®、Selectfluor® II或N-氟苯亞磺醯胺)來達成。還原式8-1化合物以獲得式8-2化合物。在一些情形下，還原具有高度非鏡像選擇性，以獲得具有大於80%、大於82%、大於84%、大於86%、大於88%、大於90%、大於92%、大於94%、大於96%或甚至大於96%非鏡像選擇性之式8-2化合物。在一些情形下，還原具有高度鏡像選擇性，以獲得具有大於80%、大於82%、大於84%、大於86%、大於88%、大於90%、大於92%、大於94%、大於96%或甚至大於96%鏡像選擇性之式8-2化合物。達成高鏡像選擇性之還原條件包括(但不限於)如本文所闡述之不對稱轉移氫化及酶促還原。

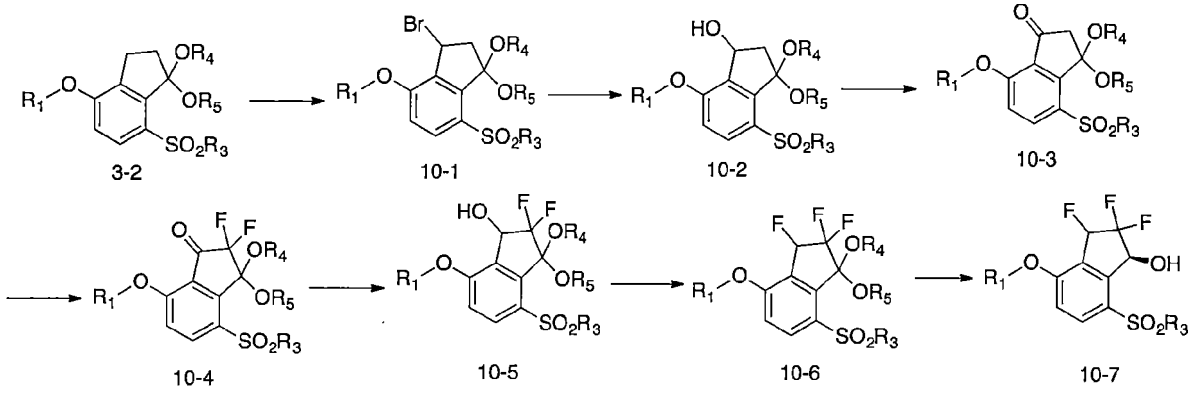
方案9



在一些實施例中，根據方案9製備式9-6化合物，其中R_4係氫、烷

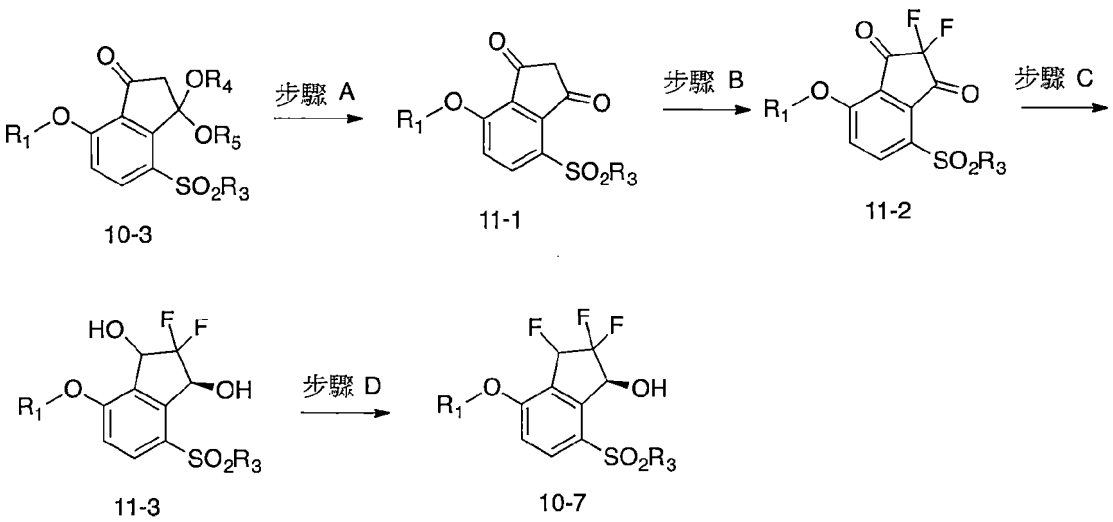
基或氟。可使用例如醯基或甲氧基甲基醚(MOM)來保護式9-1化合物中之羥基，以獲得式9-2化合物。步驟B中之苄基溴化可在自由基起始劑(例如，2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (AIBN)或過氧苯甲醯)存在下使用溴化物來源(例如N-溴琥珀醯亞胺)來實施。式9-3化合物中之溴化物可在溶劑(包含水)中在銀鹽(例如Ag_2CO_3或$AgClO_4$或$AgBF_4$)存在下經羥基替代。最後，氟化式9-4中之羥基，然後實施去保護，以獲得式9-6化合物。在一些情形下，可使用直接苄基氧化將式9-2化合物轉化成式9-4化合物，由此繞過中間溴化步驟。

方案10



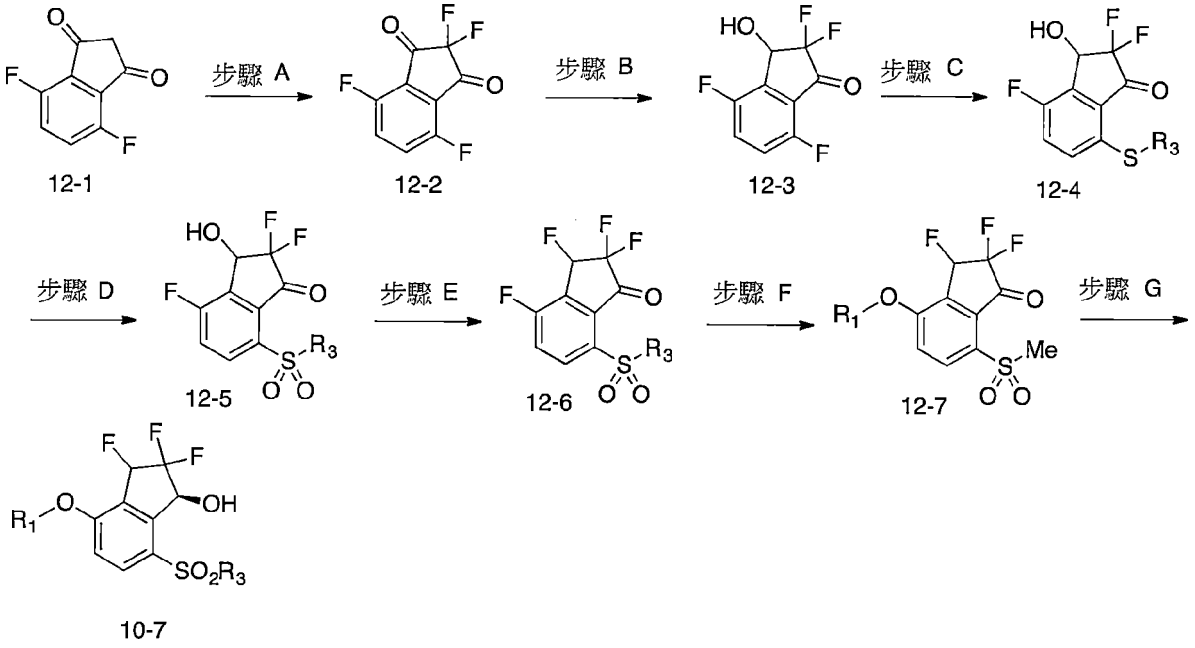
在一些實施例中，根據方案10製備式10-7化合物。舉例而言，可藉由遵循與方案9中所概述類似之序列自式3-2化合物製備式10-3化合物。其他官能基操縱產生式10-7化合物。

方案11



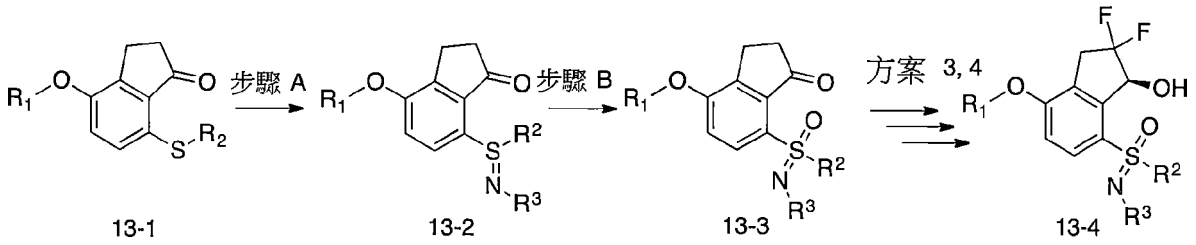
另一選擇為，對式10-3化合物實施去保護，以獲得二酮11-1，氟化二酮11-1以獲得二氟二酮11-2。不對稱還原11-2以提供二醇11-2。在一些實施例中，選擇性氟化一個羥基，以獲得式10-7化合物。

方案12



另一選擇為，根據方案12製備式10-7化合物。舉例而言，還原二氟酮12-2以獲得羥基酮12-3。還原可在使用如本文所闡述之Ru催化之轉移氫化條件下具有鏡像選擇性。可使用烷基硫醇選擇性置換一個芳基氟，以獲得式12-4化合物。氧化、氟化、然後親核芳香族取代以獲得式10-7化合物。

方案13



在一些實施例中，根據方案13製備式13-4化合物。在適宜溶劑(例如乙腈)中使用H_2N-R_3及氧化劑(例如二乙醯氧基碘苯或二新戊醯基氧基碘苯)處理芳基硫化物13-1，以獲得芳基亞磺醯亞胺13-2。在一

些實施例中，對於具有氟烷基R_2取代基之式13-1化合物，存在乙酸銠(II)或$Rh_2(esp)_2$觸媒以及氧化鎂係有幫助的。可在適宜溶劑(例如水、乙腈及四氯化碳之混合物)中使用催化氯化釕(III)及過碘酸鈉完成芳基亞磺醯亞胺13-2至經取代磺醯亞胺13-3之氧化。然後以與方案3及4中所闡述類似之方式操縱經取代磺醯亞胺13-3，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之式13-4磺醯亞胺。非鏡像異構體可藉由管柱層析來分離。

實驗

以下實例意欲僅具有實例性且不應視為以任何方式進行限制。已努力確保所使用數值(例如量、溫度等)之精確性，但應慮及一些實驗誤差及偏差。

在Agilent Technologies 400/54磁鐵系統(在399.85 MHz或376.24 MHz下操作)上實施中間體及所例示化合物之^1H及^{19}F NMR分析。Vnmrj VERSION 3.2軟體脈衝序列係選自預設實驗設定。使用TMS作為內標準品設定參考頻率。典型氘化溶劑如所指示用於個別實例中。

在耦合至Agilent Technologies 6150 Quadrapole LC/MS檢測器之Agilent Technologies 1200系列HPLC系統上實施中間體及所例示化合物之LCMS分析。藉由220 nm及254 nm下之UV吸光度來檢測分析物。藉由呈陰性及陽性模式二者之質譜(110 - 800 amu掃描範圍，API-ES電離)檢測分析物離子。在Phenomenex® Kinetex 2.6 μm C18 100Å, 30 × 3.00 mm管柱上運行長HPLC方法。管柱溫度設定為40℃。在220 nm及254 nm下檢測UV吸收。樣品製備為於約1:1 (v/v)乙腈:水混合物中之溶液。流速為約0.80 mL/分鐘。溶析溶劑為各自含有0.1%甲酸之乙腈及水。在典型運行中，經12分鐘實施起始於5%乙腈及95%水且結束於95%乙腈及5%水之非線性梯度。在每一運行結束時，用95%乙腈及5%水將管柱洗滌2分鐘。

藉由莫雪酯分析或對掌性HPLC確定鏡像異構體過量。在Agilent Technologies 1200系列HPLC系統上實施對掌性HPLC分析。藉由220 nm及254 nm下之UV吸光度來檢測分析物。下文提供分析方法之詳細描述：

管柱：Lux® 5u Cellulose-4 5.0 μm 1000 Å, 150 × 4.60 mm

流速：1.5 mL/min

流動相A：0.1%甲酸於水中

流動相B：0.1%甲酸於乙腈中

強洗針：90%乙腈、10%水

弱洗針：10%水、90%乙腈

注射體積：2 μL

管柱溫度：40℃

自動取樣器溫度：室溫

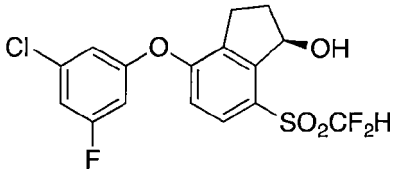
運行時間：5.0 min

梯度：60%流動相A及40%流動相B

使用運行Biotage Isolera One 2.0.6軟體(Biotage LLC, Charlotte, NC)之Biotage Isolera One自動化系統實施常規層析純化。流速為針對所用具體管柱指定之預設值。使用水及乙腈之溶析梯度在不同大小之KP-C18-HS急驟 + 管柱(Biotage LLC)上實施反相層析。典型負載以重量計介於1:50與1:1000粗樣品:RP SiO_2之間。使用多種溶劑(例如己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、丙酮、氯仿、MTBE等)之溶析梯度實施正相層析。管柱係含有不同大小之KP-SIL或SNAP Ultra (25 μm球形粒子)之SNAP柱(Biotage LLC)。典型負載以重量計介於1:10至1:150粗樣品:SiO_2之間。

化合物名稱係使用ChemBioDraw ultra 13.0.0.3015或OpenEye Scientific軟體之mol2nam應用來產生。

實例1



(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物1)

步驟A：***O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**之製備：在環境溫度下，將4-氟-7-羥基-二氫茚-1-酮(17.0 g, 102 mmol)、DMF (340 mL)、*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲醯氯(37.9 g, 307 mmol)及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(34.4 g, 307 mmol)之混合物攪拌2小時。將反應物傾倒至冷水中並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。使所得固體自1:1己烷:EtOAc (240 mL)重結晶，以獲得白色固體狀*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(12.0 g)。將母液濃縮且藉由矽膠上之急驟層析(0-1% EtOAc於二氯甲烷中)純化以獲得固體，將該固體與4:1己烷:EtOAc一起研磨，以獲得額外*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(6.9 g，合併產量為18.9 g, 73%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。

步驟B：***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**之製備：在220℃下在氮下，將*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(18.9 g, 74.6 mmol)及二苯基醚(200 mL)之混合物加熱30分鐘。冷卻後，用己烷稀釋反應混合物。使混合物通過短矽膠墊，用己烷溶析以移除二苯基醚。用EtOAc進一步溶析，提供粗產物，藉由矽膠上之急驟層析(15%-40% EtOAc/己烷)純化該粗產物，以提供固體狀***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**(18.0 g, 95%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在氮下，將***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**(25.0 g, 98.7 mmol)、95%乙醇(490 mL)及3N NaOH (173 mL, 691 mmol)之攪拌混合物回流加熱30分鐘。冷卻後，使用冰浴將反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加3N HCl以將pH調節至4-5。在減壓下蒸發大部分乙醇。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌且乾燥，以獲得4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(17.0 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮**之製備：向4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(來自步驟C之粗製物，17.0 g, 93.3 mmol)於乙腈(490 mL)中之攪拌溶液添加KOH (104.7 g, 1866 mmol)於水(490 mL)中之溶液。用氮吹掃反應混合物且然後冷卻至-78℃。一次性添加二乙基膦酸溴二氟甲基酯(33.2 mL, 187 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度並劇烈攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由通過短矽膠墊純化殘餘物，用己烷中之10% EtOAc溶析，以獲得7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(18.3 g, 84%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 233 (M+H)。

步驟E：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將過碘酸鈉(41.9 g, 196 mmol)一次性添加至於乙腈(392 mL) / 四氯化碳(392 mL) /水(392 mL)中之7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(18.2 g, 78.4 mmol)及氯化釕(III)(0.41 g, 2.0 mmol)中在環境溫度下將反應混合物攪拌5小時。經由矽藻土過濾移除固體且用CH_2Cl_2沖洗。分離有機層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。使粗產物通過短矽膠墊，用30% EtOAc/己烷溶析，以獲得白色固體狀7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫

茚-1-酮(18.8 g, 91%)。LCMS ESI (+) m/z 265 (M+H)。

步驟F：**(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇**之製備：向梨形燒瓶中裝填7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(992 mg, 3.75 mmol)、甲酸(0.178 mL, 4.69 mmol)、三乙胺(0.576 mL, 4.13 mmol)及二氯甲烷(25 mL)。用氮回填反應混合物。一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (48 mg, 0.08 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。在減壓下濃縮反應物。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得固體狀(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(990 mg, 99%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)；ESI (-) m/z 311 (M-H+46)。

步驟G：**(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物1)**之製備：在環境溫度下，用$NaHCO_3$ (37 mg, 0.45 mmol)處理3-氯-5-氟-酚(24 mg, 0.17 mmol)及(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(40 mg, 0.15 mmol)於NMP (1 mL)中之溶液。在90℃下在氮下將反應混合物攪拌4小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，10%-60% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得化合物**1** (25 mg, 42%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.66-5.65 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H)。

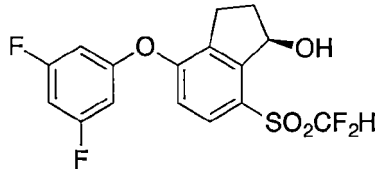
4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮之替代性合成：

步驟A：向三氟甲烷磺酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(237.0

mg, 0.79 mmol)及Xantphos (50.6 mg, 0.09 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液充氮3 min。然後在連續氮流下，相繼用S-硫代乙酸鉀(136.1 mg, 1.19 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (36.4 mg, 0.04 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至100℃並保持4小時。過濾反應混合物以移除不溶物，使用CH_2Cl_2作為沖洗液。濃縮濾液且藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷純化，以獲得S-硫代乙酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(99 mg, 0.44 mmol, 46%產率)。LCMS ESI (+) m/z 225 (M+H)。

步驟B：向含有溶於4.4 mL脫氣THF (充氮5 min)中之S-硫代乙酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(99.0 mg, 0.4400 mmol)之圓底燒瓶添加氫氧化銨(620 μL, 4.45 mmol)。在氮氣氛下將所得反應混合物攪拌40分鐘。TLC指示起始材料耗盡且LCMS鑑別出期望產物。濃縮反應混合物以移除過量THF，且然後傾倒至1 mL 1 M NaOH及15 mL水中，並用2 × 20 mL CH_2Cl_2沖洗。用10 mL 1 M HCl酸化剩餘水相且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾，並蒸發至乾燥。產物未經純化即使用，以獲得4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(44 mg, 0.24 mmol, 55%產率)。

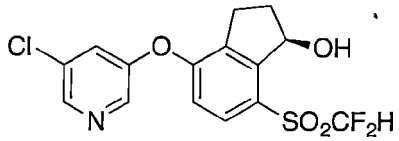
實例2



(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物2)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3,5-二氟-酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 377 (M+H)；ESI (-) m/z 421 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 5.66-

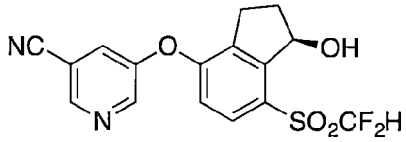
5.65 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H)。

實例3



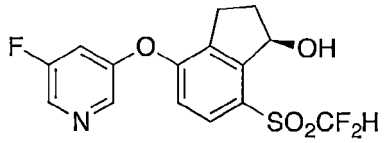
(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物3)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-氯吡啶-3-醇替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 376, 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H)。

實例4



(*R*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物4)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-羥基菸腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H)。

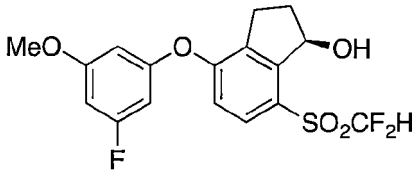
實例5



(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氫-1*H*-

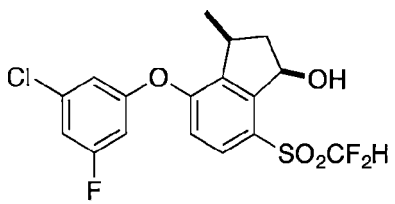
茚-1-醇(化合物5)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-氟吡啶-3-醇替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (t, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H)。

實例6

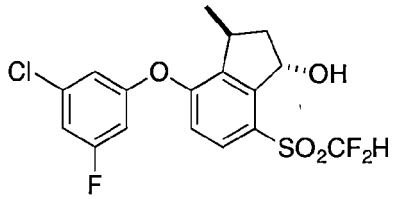


(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物6)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-氟-5-甲氧基酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 433 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 6.39 (t, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H)。

實例7



化合物 7a



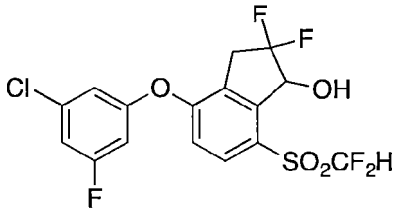
化合物 7b

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：在室溫下，向7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-3-甲基-二氫茚-1-酮(55 mg, 0.2 mmol，以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用4-氟-7-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮替代4-氟-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮來製備)於甲醇(5 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(15 mg,

0.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物直至藉由TLC分析顯示起始材料消失。用鹽水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥合併之萃取物，過濾並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟B：在90℃下在N_2下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-3-甲基-二氫茚-1-醇(55 mg, 0.2 mmol，來自步驟A之粗製物)、3-氯-5-氟-酚(57 mg, 0.39 mmol)及碳酸氫銫(76 mg, 0.39 mmol)於1-甲基-2-吡啶酮(2 mL)中之混合物加熱1小時。LCMS指示反應混合物中存在產物及起始材料二者。重新密封燒瓶且在100℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用鹽水稀釋且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(10%)、然後藉由反相管柱層析使用水/乙腈(10%至90%)純化，獲得外消旋化合物**7a** (2.4 mg，來自步驟A之3%)及外消旋化合物**7b** (0.7 mg，來自步驟A之1%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。**7a**之表徵：LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.34 (t, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.66-2.59 (m, 1), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。**7b**之表徵：LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.36 (d, 3H)。

實例8



步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧**

戊環] (化合物8)之製備：使用Dean-Stark捕集器回流7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(114 mg, 0.43 mmol)、乙二醇(4 mL, 0.43 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(4 mg, 0.02 mmol)及甲苯(20 mL)之混合物，同時共沸移除H_2O。藉由LCMS監測反應且添加兩次乙二醇(每次4 mL)。回流約6小時後，LCMS指示約50%轉化。將混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，且用EtOAc萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-50% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得起始材料與產物之不完全分離。將含有起始材料及產物之部分合併且用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 309 (M+H)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備. 其係以與實例7之步驟B類似之方式、使用7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]替代7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) m/z 435/437 (M+H)。

步驟C：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，向4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (5 mg, 0.012 mmol)於丙酮(1 mL)中之溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(PPTS, 3個小晶體)及水(0.2 mL)。在85℃下在密封管中將反應物加熱1小時。LCMS指示產物:起始材料呈約1:1混合物之清潔反應。再添加丙酮(3 mL)中之4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (45 mg)，然後添加PPTS (20 mg, 0.08 mmol)及水(0.3 mL)。在90℃下將反應混合物加熱4小時，濃縮，且藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-90% CH_3CN/水)純化，以獲得4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(42 mg, 0.11 mmol, 94%產率)。LCMS ESI

(+) m/z 391/393 (M+H)。

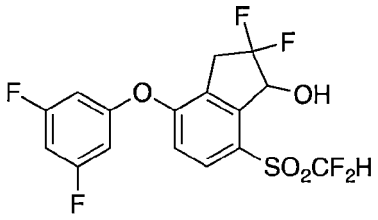
步驟D：**(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：在氮下在密封管中在80℃下，將4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(42 mg, 0.11 mmol)、4 Å分子篩(300 mg, 0.11 mmol)、三氟乙酸(5滴)及丁-1-胺(840 mg, 11.5 mmol)於苯(1.2 mL)中之混合物加熱2小時。藉由^{1}HNMR分析顯示反應不完全。將反應混合物轉移至圓底燒瓶。再添加苯(20 mL)及丁烷-1-胺(0.5 mL)。使用Dean-Stark捕集器回流反應混合物，同時共沸移除水。1小時後，再添加苯(10 mL)及丁烷-1-胺(0.5 mL)。將該程序再重複一次。再回流2小時後，將反應混合物濃縮且然後溶解於第三丁基乙基醚中。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，且然後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗亞胺(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟E：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮**之製備：在85℃下在N_2下，將(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-亞胺(48 mg, 0.11 mmol，來自步驟D之粗製物)、硫酸鈉(200 mg, 0.11 mmol)及Selectfluor® (95 mg, 0.27 mmol)於無水乙腈(10 mL)中之混合物加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加HCl (37%, 1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌15分鐘，並濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 444/446 ($M+NH_4$)。

步驟F：4-**(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物8)**之製備：向4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(來自步驟E之粗製物)於甲醇(4 mL)中之溶液

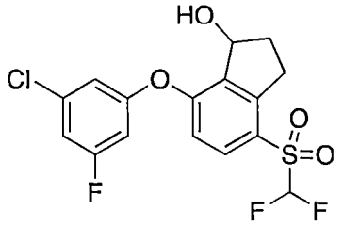
添加硼氫化鈉(100 mg, 2.64 mmol)。在室溫下將反應物攪拌20分鐘。將反應混合物傾倒至鹽水中，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(15%)將殘餘物純化兩次，以獲得**化合物8** (14 mg，來自步驟E之30%)。LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 1H)。

實例9



7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物9)：其係以與用於實例8中之化合物**8**之程序類似的方式製備。LCMS ESI (+) m/z 413 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.30 (d, 1H)。

實例10



7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物10)

步驟A：**4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮**之製備：在100℃下，將4-溴-7-氟-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.22 mmol)、3-氯-5-氟-酚(48 mg, 0.33 mmol)及碳酸氫銫(50.8 mg, 0.26 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1.5 mL)中之混合物加熱2小時。LCMS指示約40%轉化。在110℃下將

反應混合物再加熱2小時且藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-80% CH_3CN/水)直接純化，以獲得4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮(27 mg, 0.08 mmol, 35%產率)。LCMS ESI (+) m/z 355, 357, 359 (M+H)。

步驟B：**S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯**之製備：在微波中在150℃下在N_2下，將4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮(22 mg, 0.06 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (2.8 mg)、xantphos (3.58 mg, 0.01 mmol)及S-硫代乙酸鉀(17.7 mg, 0.15 mmol)之混合物加熱30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟層析使用EtOAc/己烷(0%至30%)純化，以獲得S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯(8.3 mg, 0.02 mmol, 38%產率)。LCMS ESI (+) m/z 351, 353 (M+H)。

步驟C：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下在氮下，向S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯(8.3 mg, 0.02 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液添加氫氧化銨(0.2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1.5小時，且然後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用1 N HCl洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 307, 309 (M-H)。

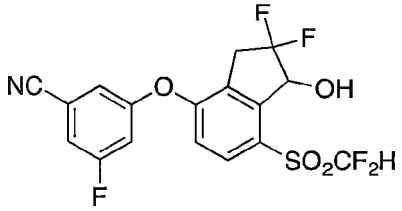
步驟D：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮**之製備：在-5℃下，向KOH (13.27 mg, 0.24 mmol)及7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-硫基-二氫茚-1-酮(7.3 mg, 0.02 mmol)於水(0.4 mL)及乙腈(1.5 mL)之混合物中之混合物添加二乙基膦酸溴二氟甲基酯(0.01 mL, 0.07 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時，用鹽水稀釋，且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至40%)純化殘餘物，以獲得7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-

(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol, 41%產率)。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)。

步驟E：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，將7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol)、三氯化釕(0.1 mg)及過碘酸鈉(6.3 mg, 0.03 mmol)於乙腈(1 mL)、四氯化碳(1 mL)及水(2 mL)之混合物中之混合物攪拌3小時。用鹽水稀釋反應混合物，用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至60%)純化殘餘物，以獲得7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol，定量)。LCMS ESI (+) m/z 391, 393 (M+H)。

步驟F：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物10)**之製備：在室溫下，向7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(4 mg, 0.01 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(10 mg, 0.26 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘且藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(35%)直接純化，以獲得**化合物10** (2.8 mg, 0.007 mmol, 70%產率)。LCMS ESI (+) m/z 375, 377 (M-OH)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.18 (t, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.21-2.13(m, 1H)。

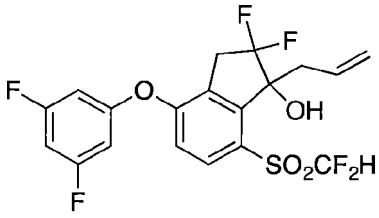
實例11



3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-

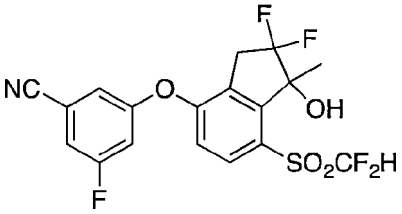
苯甲腈(化合物11)：其係以與用於**化合物8**之程序類似之方式製備。LCMS ESI (+) m/z 437 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H)。

實例12



1-烯丙基-7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物12)：在室溫下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(以與實例8中之程序類似之方式製備，24 mg, 0.06 mmol)、3-碘丙-1-烯(0.05 mL, 0.58 mmol)及鋅(67 mg, 0.58 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌過夜。用1:1水/鹽水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(30%)純化殘餘物，以獲得**化合物12** (9.7 mg, 0.02 mmol, 37%產率)。LCMS ESI (-) m/z 451 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.82-6.55 (m, 4H), 5.76-5.64 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H)。

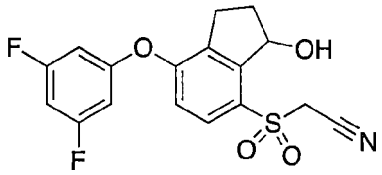
實例13



3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-1-甲基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物13)：在室溫下，向3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(4.8 mg, 0.01 mmol)於四

氫呋喃(4 mL)中之溶液添加二甲基鋅(0.01 mL, 0.01 mmol)。將反應物加熱至80℃並保持1小時。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(30%)直接純化反應混合物，以獲得**化合物13** (2.1 mg, 0.005 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) m/z 451 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 3H)。

實例14

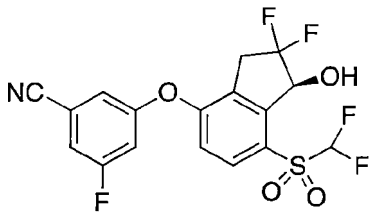


2-[7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙腈(化合物14)

步驟A：**2-(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)硫基乙腈**之製備：在60℃下，將4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(根據實例1之步驟C自1 g ***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**製備)、碳酸鈉(1g, 9.43 mmol)及溴乙腈(719.7 mg, 6 mmol)之混合物加熱過夜。在減壓下濃縮反應混合物。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至30%)純化殘餘物，以獲得980 mg棕色固體狀2-(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)硫基乙腈(定量產率)。

步驟B-F：2-[7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙腈(**化合物14**)係以與實例1中之程序類似的方式製備。LCMS ESI (-) m/z 364 (M-H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.9 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73-6.67 (m 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H)。

實例15



3-[(1*S*)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物15)

步驟A：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在N_2下在110℃ (微波)下，將3-氟-5-羥基-苯甲腈(1.33 g, 9.7 mmol)、7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (1.0 g, 3.24 mmol)及碳酸氫銫(1.26 g, 6.5 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1.8 mL)中之混合物加熱1小時5分鐘。將該反應重複十次。合併反應混合物，用EtOAc稀釋，且用1 N NaOH洗滌一次。用EtOAc萃取合併之水層。合併EtOAc萃取物且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至約100 mL，以獲得懸浮液。過濾懸浮液，以獲得灰白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(6.25 g)。用EtOAc稀釋濾液，用鹽水(3×)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠上之急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至40%)純化殘餘物，以獲得額外白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(3.3 g, 69%合併產率)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在82℃下，將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(10.9 g, 25.6 mmol)及PPTS (667 mg, 2.66 mmol)於丙酮(100 mL)/水(15 mL)中之混合物加熱5小時，且然後在75℃下過夜。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經

$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。然後過濾所殘餘物並用水洗滌。在真空下在50℃下短暫乾燥所獲得固體且然後與EtOAc/己烷一起研磨，以獲得3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(8 g)。藉由矽膠上母液之急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至80%)提供額外3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.3 g，經合併為9.3 g，定量產率)。LCMS ESI (+) m/z 382 (M+H)。

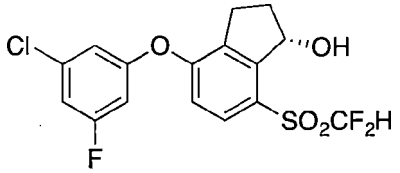
步驟C：**(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：使用Dean-Stark捕集器將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.42g, 3.72 mmol)、丁基胺(6.0 mL)及5滴三氟乙酸(約0.1 mL)於苯(40 mL)中之混合物回流過夜，同時移除水。在減壓下濃縮反應混合物，用甲基第三丁基醚稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在82℃下在N_2下，將(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.29 g, 3 mmol，來自步驟C之粗製物)、Selectfluor®(2.62 g, 7.4 mmol)及硫酸鈉(4 g, 28.2 mmol)之混合物加熱4小時。冷卻後至室溫後，添加濃HCl (37%, 3 mL)。在室溫下將混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。用甲基第三丁基醚稀釋殘餘物，用半飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌且然後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並與EtOAc/己烷一起研磨，以獲得灰白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.5 g)。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(5%至40%)純化母液，以獲得額外3-((7-((二氟

甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.13 g, 51%合併產率)。LCMS ESI (+) m/z 418 (M+H)及435 ($M+NH_4$)。

步驟E：**(*S*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物15)**之製備：在氮下，藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.6 mg)於二氯甲烷(0.2 mL)中之冰冷溶液添加至3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(28 mg, 0.07 mmol)、三乙胺(18.7 μL, 0.13 mmol)及甲酸(7.6 μL, 0.2 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之冰冷溶液中，且然後置於4℃冰箱中過夜。在製備型TLC上使用EtOAc/己烷(40%)直接純化反應混合物，以獲得**化合物15** (23.4 mg, 0.06 mmol, 83%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定大於95%。LCMS ESI (+) m/z 420 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.33-6.98 (m, 4H), 6.44 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H)。

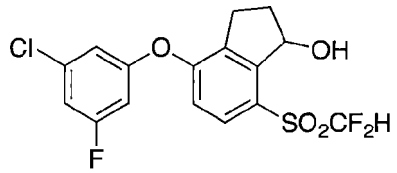
實例16



(*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物16)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用RuCl(對異丙基甲苯)[(*S,S*)-Ts-DPEN]替代RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN]來製備。*e.e.*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為96%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437/439 (M-H+46)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.30-2.23

(m, 1H)。

實例17

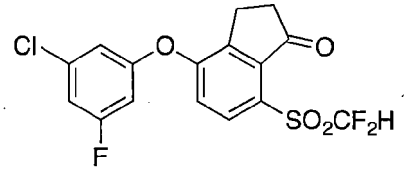


4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物17)

步驟A：**7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇**之製備：向7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(110 mg, 0.42 mmol)於甲醇(4 mL)之攪拌溶液添加硼氫化鈉(24 mg, 0.62 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。逐滴添加飽和NH_4Cl水溶液。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並在真空中濃縮，以獲得7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(100 mg, 90%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)；ESI (-) m/z 311 (M-H+46)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物17)**之製備：其係以與**實例1**步驟G中所闡述類似之方式、使用7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇替代(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46)。

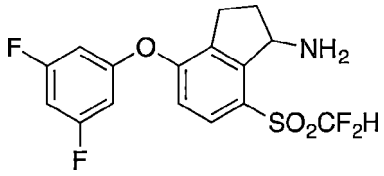
實例18



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物18)：向4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物17) (23 mg, 0.06 mmol)於二氯甲烷(1 mL)之攪拌溶液添加戴斯

-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (37 mg, 0.09 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得白色固體狀**化合物18** (20 mg, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 391, 393 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H)。

實例19



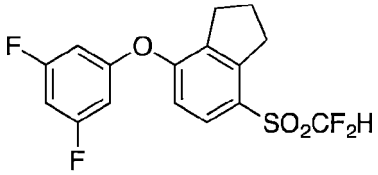
7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物19)

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係如**實例18**中所闡述、使用(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**化合物2**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 375 (M+H)。

步驟B：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物19)**之製備：在環境溫度下，將7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(25 mg, 0.07 mmol)及NH_4OAc (51 mg, 0.67 mmol)於*i*-PrOH (0.77 mL)中之混合物攪拌1小時。添加$NaBH_3CN$ (17 mg, 0.27 mmol)。將混合物回流加熱1小時。冷卻後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。用二氯甲烷萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-12%

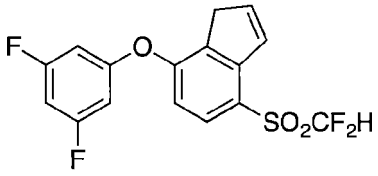
MeOH於二氯甲烷中)純化殘餘物，以獲得**化合物19**，藉由用二噁烷中之4N HCl處理將該化合物轉化成HCl鹽(4 mg, 16%產率)。LCMS ESI (+) m/z 376 (M+H)。游離鹼之^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.96-4.94 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 3H)。

實例20



4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚(化合物20)：向((1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)二氫茚-1-醇(**化合物2**) (25 mg, 0.07 mmol)、三乙基矽烷(0.13 mL, 0.80 mmol)及EtOH (0.7 mL)之混合物添加$Pd(OH)_2/C$ (20%負載於碳上，5 mg)。將反應混合物回流加熱過夜。冷卻後，經由矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，30%-95% CH_3CN/水)純化殘餘物，以提供白色固體狀**化合物20** (10 mg, 42%)。LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.18 (t, 1H), 3.37 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H)。

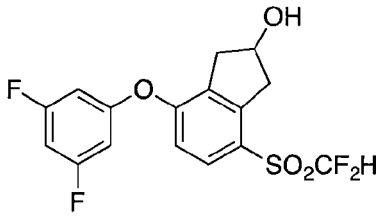
實例21



4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-1*H*-茚(化合物21)：在100℃下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)二氫茚-1-醇(60 mg, 0.16 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(9.1 mg, 0.05 mmol)及甲苯(1.6

mL)之混合物加熱5小時。冷卻後，濃縮反應混合物。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-60% CH_3CN/水)純化殘餘物，以提供固體狀**化合物21** (50 mg, 88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 359 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.71-6.60 (m, 3H), 6.22 (t, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H)。

實例22



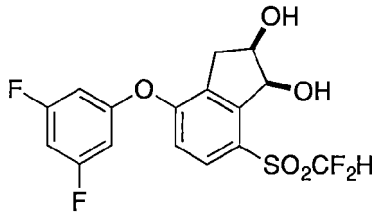
4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-2-醇(化合物22)

步驟A：**2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯**之製備：向4-(二氟甲基磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-1*H*-茚(**化合物21**) (30 mg, 0.08 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之攪拌溶液添加3-氯過苯甲酸(38 mg, 0.17 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌40小時。然後用二氯甲烷稀釋反應混合物，用20%碳酸鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(15% EtOAc於己烷中)純化粗產物，以提供2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯(24 mg, 77%)。LCMS ESI (-) m/z 357 (M-H-16)。

步驟B：**4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-2-醇(化合物22)**之製備：向2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯(24 mg, 0.06 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.6 mL)中之攪拌溶液添加二碘鋅(31 mg, 0.1 mmol)及氰基硼氫化鈉(8.1 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物加熱至回流並保持16小時。

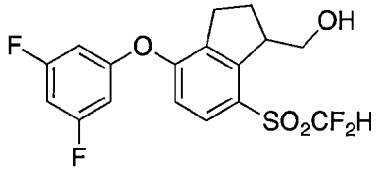
冷卻後，藉由添加1N HCl驟冷反應物。用二氯甲烷萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得化合物**22** (7 mg, 29%)。LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 6.19 (t, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.21-2.99 (m, 2H)。

實例23



順式-(±)7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1,2-二醇(化合物23)：藉由使用己烷中之50% EtOAc進一步溶析矽膠管柱將兩種二醇分離為來自**實例22**步驟B之兩種非鏡像異構體之混合物。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-50% CH_3CN/水)進一步純化混合物，以獲得固體狀化合物**23** (4 mg, 16%)。LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H)。

實例24



(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(化合物24)

步驟A：**7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛**之製

備：在0℃下在氮下，將雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1.0 M溶液於THF中，0.32 mL, 0.32 mmol)逐滴添加至(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(103 mg, 0.30 mmol)於無水THF (1 mL)中之攪拌懸浮液中。在0℃下將混合物攪拌1小時。逐滴添加7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.22 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。在0℃下將混合物攪拌1小時且在環境溫度下過夜。添加水且將混合物在EtOAc與鹽水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將粗製物溶解於四氫呋喃(2 mL)中。添加濃HCl (0.11 mL)。在環境溫度下將反應混合物攪拌4小時，且然後用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛(24 mg, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 245 (M-H)。

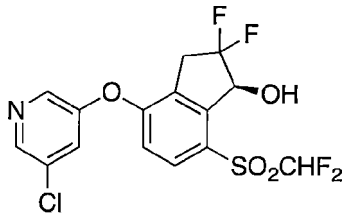
步驟B：**(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇**之製備：向7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛(24 mg, 0.10 mmol)於MeOH (1 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(5.5 mg, 0.15 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。逐滴添加水以驟冷反應物。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(17 mg, 70%產率)。LCMS ESI (-) m/z 247 (M-H)。

步驟C：**(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇**之製備：向(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(17 mg, 0.07 mmol)於二氯甲烷(0.7 mL)之攪拌溶液添加3-氯過苯甲酸(35 mg, 0.21 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。物藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液驟冷反應物，且然後用EtOAc萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由

矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(14 mg, 73%)。LCMS ESI (+) m/z 281 (M+H)。

步驟D：**(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(化合物24)**之製備：其係以與**實例1**步驟G中所闡述類似之方式、使用(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇替代(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) 391 m/z (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.62-6.36 (m, 2H), 6.23 (t, 1H), 3.94-3.71 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H)。

實例25



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物25)

步驟A：**3-氯-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶**之製備：合併7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (3.0 g, 9.7 mmol)與5-氯吡啶-3-醇(1.89 g, 14.6 mmol)及碳酸氫鈉(2.45 g, 29.2 mmol)，然後將固體懸浮於N-甲基吡咯啶酮(28.5 mL)中。將混合物加熱至90℃並保持14小時，然後在環境溫度下攪拌34小時。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物，且分離各層。用乙酸乙酯洗滌水溶液，且用水、飽和NaCl將合併之有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成奶油色固體(4.36 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 418, 420。

步驟B：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-**

1*H*-茚-1-酮之製備：將3-氯-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶(5.07 g, 12.1 mmol)溶解於6:1丙酮/水(100 mL)中，且用對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(304 mg, 1.21 mmol)處理。將混合物加熱至82℃並保持22小時，然後在環境溫度下攪拌38小時。用額外對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(304 mg, 1.21 mmol)處理反應混合物且再加熱至90℃並保持24小時。冷卻反應物並在真空中濃縮。用飽和$NaHCO_3$及乙酸乙酯處理剩餘水溶液，然後分離。用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃褐色固體(4.25 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 374, 376。

步驟C：**正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4.25 g, 11.4 mmol)懸浮於苯(250 mL)中，且用丁基胺(45 mL, 454 mmol)及三氟乙酸(0.44 mL, 5.7 mmol)處理。經由Dean-Stark捕集器加熱反應燒瓶，同時藉由^{1}H NMR監測反應。3.5小時後，冷卻反應混合物並在真空中濃縮，然後將殘餘物再溶解於MTBE及水中。分離後，用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃褐色固體(4.8 g)。

步驟D：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(4.8 g, 11.2 mmol)溶解於無水乙腈(110 mL)中，且用Selectfluor® (9.9 g, 28 mmol)及硫酸鈉(16 g, 112 mmol)處理。將混合物加熱至100℃並保持8小時，然後在環境溫度下攪拌3小時。用濃HCl水溶液(14 mL, 169 mmol)處理混合物且攪拌10分鐘。在真空中濃縮混合物，然後用水(250 mL)及乙酸乙酯稀釋所得懸浮液。分離後，用乙酸乙酯將水溶液洗滌兩次且用飽和

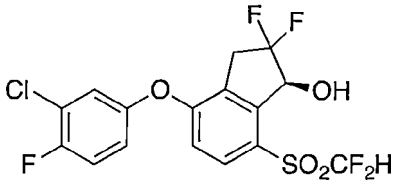
$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色半固體。將粗產物再溶解於二氯甲烷中且在SiO_2上層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。收集期望材料，並在真空中濃縮成奶油色固體(1.76 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 409.9 / 411.9。

步驟E：**(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物25)**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(1.76 g, 4.3 mmol)溶解於二氯甲烷(46 mL)中，用三乙胺(1.2 mL, 8.6 mmol)及甲酸(0.49 mL, 12.9 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用固體RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (27 mg, 0.04 mmol)處理溶液。將均質反應混合物轉移至冰箱且在4℃下靜置14小時。在真空中濃縮混合物並在SiO_2上層析，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析。層析後，在真空中濃縮期望產物。將剩餘油狀物溶解於Et_2O中，在真空中濃縮，且在高真空下乾燥，以獲得白色泡沫狀**化合物25** (1.64 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 410, 412。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.35 (d, 1H)。

4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮之替代性合成：

4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮之製備：其係以與**實例18**中所闡述類似之方式、使用(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**化合物3**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 374, 376 (M+H)。

實例26



(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物26)

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.38 mmol)、甲醇(4 mL)及Accufluor® (50%於氧化鋁上，158 mg, 0.490 mmol)之混合物回流加熱5小時。冷卻後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-25% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(55 mg, 51%)。LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H)。

步驟B：**第三丁基((4-((二氟甲基)磺醯基)-2,7-二氟-1*H*-茚-3-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在0℃下在氮下，向7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(352 mg, 1.25 mmol)及三乙胺(1.04 mL, 7.48 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.43 mL, 1.87 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 397 (M+H)。

步驟C：**7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：向第三丁基((4-((二氟甲基)磺醯基)-2,7-二氟-1*H*-茚-3-基)氧基)二甲基矽烷(粗製物，494 mg, 1.25 mmol)於乙腈(12 mL)中之攪拌溶液添加Selectfluor® (574 mg, 1.62 mmol)。在環境溫度下將所得混合物攪拌3小時。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用

EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(8%-28% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(315 mg, 84%)。LCMS ESI (+) m/z 301 (M+H)。

步驟D：**(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：其係以與實例1步驟F中之程序類似之方式製備。LCMS ESI (-) m/z 347 (M-H+46)。

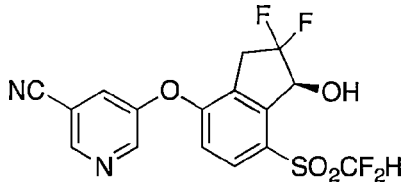
步驟E：**(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在氮下，向(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(140 mg, 0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二甲基吡啶(0.21 mL, 1.9 mmol)。將反應物冷卻至-78℃。逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.27 mL, 1.2 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟管柱層析(2%-10% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(155 mg, 80%)。LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H)。

步驟F：**(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在70℃下在氮下，將(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(100 mg, 0.24 mmol)、3-氯-4-氟-酚(70 mg, 0.48 mmol)及碳酸氫鈉(61 mg, 0.72 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.8 mL)中之混合物加熱3小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(3%-15% EtOAc/己烷)

純化殘餘物，提供(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(41 mg, 31%)。LCMS ESI (-) m/z 541, 543 (M-H)。

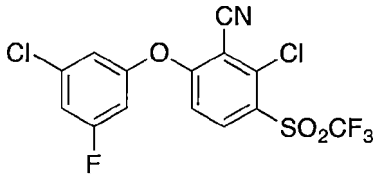
步驟G：**(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物26)**之製備：向(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(41 mg, 0.08 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL)中之攪拌溶液添加四丁基氟化銨(1.0 M溶液於THF中，0.08 mL, 0.08 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。隨後將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-95% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得白色固體狀**化合物26** (17 mg, 53%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>95%。LCMS ESI (-) m/z 473, 475 (M-H+46)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.26 (brd s, 1H)。

實例27



(*S*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物27)：其係以與**實例26**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用5-羥基菸腈替代3-氯-4-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 403 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.29 (d, 1H)。

實例28



2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物28)

步驟A：**2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺**之製備：在0℃下在氮下，向3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(3.0 g, 13.2 mmol)於DMF (60 mL)中之攪拌溶液逐滴添加NBS (2.7 g, 15.2 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(1%-5% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(1.10 g, 27%)。LCMS ESI (-) m/z 304, 306, 308 (M-H)。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：向2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(0.80 g, 2.61 mmol)於乙酸(8 mL)之攪拌溶液逐滴添加濃HCl (4 mL)。將反應混合物攪拌10分鐘。逐滴添加$NaNO_2$ (0.216 g, 3.13 mmol)於水(2 mL)中之溶液。在單獨燒瓶中，製備CuCl (388 mg, 3.92 mmol)於濃HCl (4 mL)中之溶液。然後將事先製備之重氮鹽之反應混合物快速逐滴添加至銅鹽之溶液中。在環境溫度下將所得反應混合物攪拌2小時。然後將反應混合物傾倒至冰冷水中，且用EtOAc將水相萃取兩次。乾燥合併之有機層，過濾且然後蒸發。藉由矽膠上之管柱層析(1%-3% EtOAc於己烷中)純化所得粗產物，以產生(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷(0.38 g, 47%)。LCMS ESI (-) m/z 319, 321, 323 (M-H)。

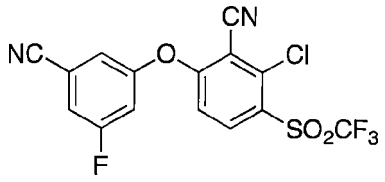
步驟C：**2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：在微波反應容器中，向(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷(68 mg, 0.21 mmol)於

NMP (1 mL)中之溶液添加CuCN (22 mg, 0.25 mmol)。在190℃下在微波反應器中將反應混合物加熱30分鐘。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-5% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(25 mg, 44%)。

步驟D：**2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：向2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(35 mg, 0.13 mmol)、乙腈(3 mL)、CCl_4 (3 mL)及水(6 mL)之攪拌混合物添加$NaIO_4$ (69 mg, 0.32 mmol)及$RuCl_3$ (1 mg, 0.003 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(25 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.75 (d, 1H)。

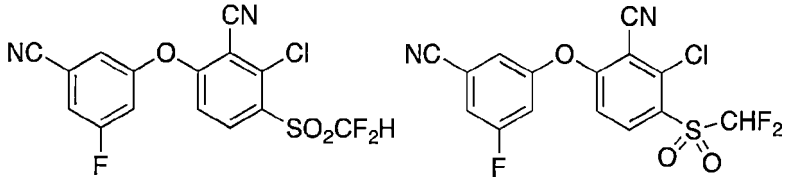
步驟E：**2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物28)**之製備：向梨形燒瓶添加2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(25 mg, 0.082 mmol)、3-氯-5-氟酚(12 mg, 0.08 mmol)及NMP (1 mL)。添加Cs_2CO_3 (16 mg, 0.05 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時，且然後在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-100% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得白色固體狀化合物**28** (18 mg, 53%)。LCMS ESI (-) m/z 412, 414 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H)。

實例29



2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物29)：其係以與**實例28**中所闡述類似之方式、在步驟E中使用3-氟-5-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 403/405 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.97 (d, 1H)。

實例30



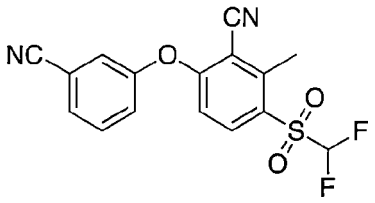
2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物30)

步驟A：**3-溴-2,4-二氯苯硫醇**之製備：在0℃下，向三苯基膦(2.43 g, 9.25 mmol)於二氯甲烷(8 mL)及DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加3-溴-2,4-二氯苯-1-磺醯氯(1.00 g, 3.08 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。經2小時將反應混合物逐步升溫至環境溫度。濃縮反應混合物。向殘餘物添加1 N NaOH溶液且用醚萃取。用3 N HCl酸化水層且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，提供白色固體狀3-溴-2,4-二氯苯硫醇(0.207 g, 26%)。LCMS ESI (-) m/z 255, 257, 259 (M-H)。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：其係以與**實例1**步驟D中所闡述類似之方式、使用3-溴-2,4-二氯苯硫醇替代4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.90 (t, 1H)。

步驟C：**(2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物30)**之製備：以與用於實例28步驟C至步驟E中之化合物**28**之程序類似的方式製備。LCMS ESI (-) m/z 385, 387 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.45 (t, 1H)。

實例31



6-(3-氰基苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物31)

步驟A：**3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈**：將2-氟-6-甲基-苯甲腈(1000 mg, 7.4 mmol)添加至於冰中冷卻之三氟甲烷磺酸(4.98 mL, 56.2 mmol)中。用N-溴琥珀醯亞胺(1380 mg, 7.8 mmol)處理所得冷溶液。在環境溫度下攪拌混合物。30 min後，將反應混合物傾倒至冰水中，且用2份二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之二氯甲烷層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生經固化之淺棕色油狀3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈(1560 mg, 7.3 mmol, 98%產率)。

步驟**B**：**S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)酯**：向3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈(1500 mg, 7.0 mmol)於1,4-二噁烷(35 mL)中之溶液添加乙醯基硫基鉀(840 mg, 7.4 mmol)。向混合物充氮，且然後添加(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-呫噸-4-基)-二苯基-磷烷(487 mg, 0.8 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (3523 mg, 0.4 mmol)。停止充氮，且在氮下回流加熱燒瓶。4.5小時後，用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物，過濾，且分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。

在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。合併含有產物之部分以提供S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-

2-甲基-苯基)酯(441 mg, 2.1 mmol, 30%產率)。

步驟C：**6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈**：將氫氧化鋰單水合物(265 mg, 6.3 mmol)添加至S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)酯(441 mg, 2.1 mmol)於甲醇(12 mL)及水(3 mL)中之脫氣(N_2)溶液中。在環境溫度下在氮下攪拌混合物。45分鐘後，蒸發反應混合物，用10% HCl中和水性殘餘物，且用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(370 mg, 2.2 mmol, 100%產率)。

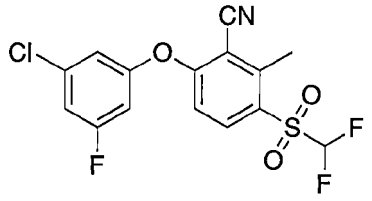
步驟D：**3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈**：在氮下，將氫氧化鉀(1862 mg, 33 mmol)添加至6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(370 mg, 2.2 mmol)及二乙基膦酸溴二氟甲基酯(886 mg, 3.3 mmol)於乙腈(6 mL)及水(6 mL)中之於乾冰/丙酮中冷卻之脫氣冷凍漿液中。將混合物升溫至環境溫度。20分鐘後，將反應混合物在MTBE與鹽水之間分配。用鹽水洗滌MTBE，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生黃色油狀物。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用0%至40% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲得淡黃色油狀3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol, 50%產率)。

步驟E：**3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈**：將3-氯過苯甲酸(740 mg, 3.3 mmol)添加至3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加3-氯過苯甲酸(246 mg, 1.1 mmol)，且將混合物回流加熱24小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及硫代硫酸鈉水溶液(1 M)之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用20%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲得白色固體狀3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(138 mg, 0.6

mmol, 50%產率)。

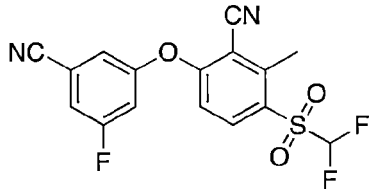
步驟F：**6-(3-氰基苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物31)**：將3-羥基苯甲腈(7.17 mg, 0.06 mmol)添加至3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(15 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫鈉(10 mg, 0.12 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。50分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀**化合物31** (18.4 mg, 0.05 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.48-7.47 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 2.98 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 374。

實例32



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物32)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 374

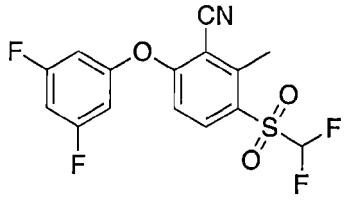
實例33



6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物33)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈

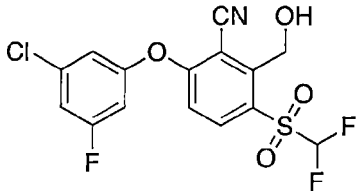
取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.26 (t, 1H), 2.90 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 365。

實例34



3-((二氟甲基)磺醯基)-6-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯甲腈(化合物34)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 6.24 (t, 1H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 358。

實例35



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(羥基甲基)苯甲腈(化合物35)

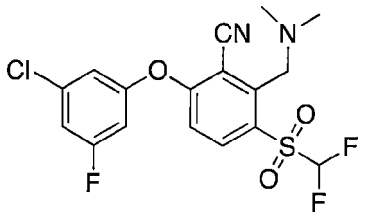
步驟A：**2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈**：將N-溴琥珀醯亞胺(24 mg, 0.14 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基苯甲腈(**化合物32**) (50.8 mg, 0.14 mmol)於四氯化碳(3 mL)中之溶液中。用AIBN (1.1 mg, 0.01 mmol)處理懸浮液且回流加熱9天，同時視需要添加額外N-溴琥珀醯亞胺及AIBN以驅動反應完成。最後，用二氯甲烷稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲

得白色固體狀2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(26.4 mg, 0.06 mmol, 43%產率)。

步驟B：**乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯**：用乙酸鉀(13.2 mg, 0.13 mmol)處理於DMF (0.50 mL)中之2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(12 mg, 0.03 mmol)。在環境溫度下攪拌溶液。30分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供殘餘物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(4.4 mg, 0.01 mmol, 38%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 451。

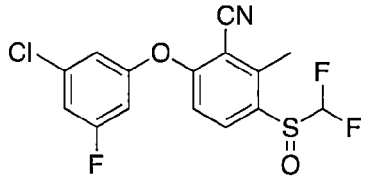
步驟C：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(羥基甲基)苯甲腈(化合物35)**：將氫氧化鋰水合物(0.85 mg, 0.02 mmol)添加至乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(4.4 mg, 0.01 mmol)於甲醇(0.80 mL)及水(0.40 mL)中之溶液中。15分鐘後，用幾滴1M HCl處理反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色膜。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。使用2 mm製備型TLC板完成進一步純化且用4:1二氯甲烷:己烷顯影4次，以獲得白色固體狀**化合物35** (1.0 mg, 0.003 mmol, 25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.26 (t, 1H), 5.60 (s, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 391。

實例36



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-((二甲基胺基)甲基)苯甲腈(化合物36)：將THF中之*N,N*-二甲胺(1.0 M, 0.02 mL, 0.02 mmol)添加至2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(10 mg, 0.02 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.07 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之冰冷溶液中。將混合物升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供殘餘物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀**化合物36** (4.1 mg, 0.01 mmol, 45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 419。

實例37



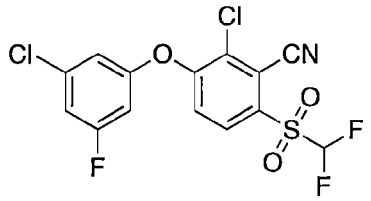
6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)亞磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物37)

步驟A：**(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃**：將3-氯過苯甲酸(740 mg, 3.3 mmol)添加至3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加3-氯過苯甲酸(246 mg, 1.1 mmol)，且將混合物回流加熱24小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀

釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及硫代硫酸鈉水溶液(1 M)之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用20%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(138 mg, 0.55 mmol, 50%產率)及無色玻璃狀(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃(28.7 mg, 0.12 mmol, 11%產率)。

步驟B：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)亞磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物37)**：將3-氯-5-氟-酚(0.0022 mL, 0.0200 mmol)添加至(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃(5.0 mg, 0.02 mmol)及碳酸鉀(4.4 mg, 0.03 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。75 min後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀化合物**37** (6.8 mg, 0.02 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.15 (t, 1H), 2.68 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 358。

實例38



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物38)

步驟A：**2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈**：向含有2-氯-3,6-二氟-苯甲腈(2.0 g, 11.5 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液之燒瓶充氮，於冰中冷卻，且用二水硫化鈉(944 mg, 12.1 mmol)處理。攪拌黃色懸浮液且緩慢升溫至環境溫度。45 min後，用1M NaOH稀釋反應混合物，用2份

二氯甲烷洗滌，用濃HCl酸化至pH 2，且用2份二氯甲烷萃取。用兩份鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生淡黃色蠟質固體狀2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈(1.44 g, 7.7 mmol, 67%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 186。

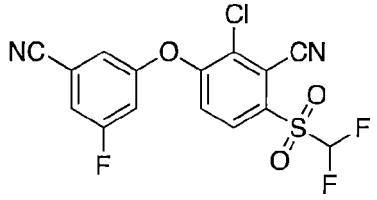
步驟B：**2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈**：在氮下，將二乙基膦酸溴二氟甲基酯(384 mg, 1.44 mmol)添加至2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈(180 mg, 0.96 mmol)及氫氧化鉀(807 mg, 14.4 mmol)於乙腈(4 mL)及水(4 mL)中之於乾冰/丙酮中冷卻之脫氣冷凍漿液中。將混合物升溫至環境溫度。20 min後，將反應混合物在MTBE與鹽水之間分配。用鹽水洗滌MTBE，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生黃色油狀物。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色油狀2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(77 mg, 0.33 mmol, 34%產率)。

步驟C：**2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈**：將2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(77 mg, 0.33 mmol)及3-氯過苯甲酸(197 mg, 1.14 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液回流加熱過夜。再添加100 mg 3-氯過苯甲酸且繼續回流過夜。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色蠟質固體狀2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈(68 mg, 0.25 mmol, 76%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 266。

步驟D：**(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物38)**：用碳酸氫鈉(6 mg, 0.07 mmol)處理2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈(10 mg, 0.04 mmol)及3-氯-5-氟-酚(0.004 mL, 0.04 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。在50℃下加熱混合物。3小時後，將

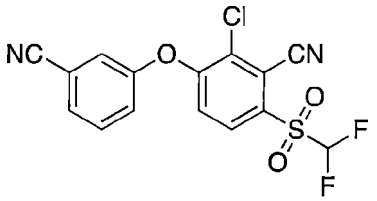
反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀化合物**38** (6.8 mg, 0.02 mmol, 46%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.41 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 413。

實例39



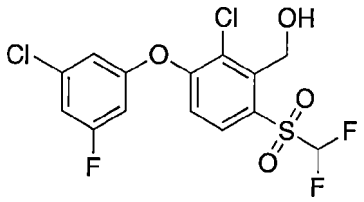
2-氯-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物39)：其係以與**實例38**、步驟D類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.43 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 404。

實例40



2-氯-3-(3-氰基苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物40)：其係以與**實例38**、步驟D類似之方式、使用3-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.41 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 386。

實例41



(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物41)

步驟A：**2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛**：將二異丁基氫化鋁溶液(1.18 mL, 1.18 mmol, 1M於庚烷中)添加至2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(200 mg, 0.84 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。1小時後，用約2 mL甲醇處理反應混合物，然後用2 mL 10% HCl處理。將此混合物攪拌1 h。濃縮混合物，且將水性殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供淡黃色油狀物。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛(124 mg, 0.5 mmol, 61%產率)。

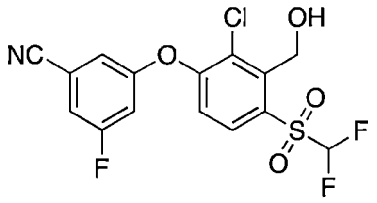
步驟B：**[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇**：將硼氫化鈉(29 mg, 0.77 mmol)添加至2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛(124 mg, 0.52 mmol)於甲醇(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物緩慢升溫至環境溫度。1.5小時後，用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應物並濃縮。將水性漿液在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生無色油狀[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(110 mg, 0.45 mmol, 88%產率)。

步驟D：**[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇**：將3-氯過苯甲酸(235 mg, 1.36 mmol)添加至[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(110 mg, 0.45 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將瓶密封且在45℃下加熱。4.5小時後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、然後用水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供經固化之無色油狀物。在

Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色蠟質固體狀[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇(94 mg, 0.34 mmol, 76%產率)。

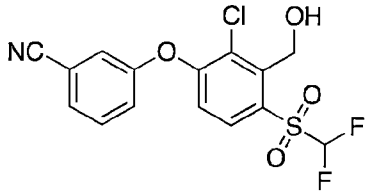
步驟E：**(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物41)**：將3-氯-5-氟-酚(0.004 mL, 0.04 mmol)添加至[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇(10 mg, 0.04 mmol)及碳酸氫鈉(6.12 mg, 0.07 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在80℃下加熱。3小時後，將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀**化合物41** (8.8 mg, 0.02 mmol, 60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 445。

實例42



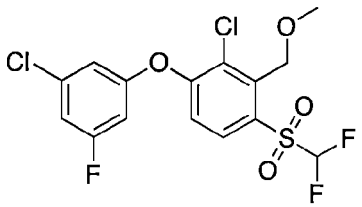
3-(2-氯-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物42)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 436。

實例43



3-(2-氯-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)苯甲腈(化合物43)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.22 (d, 2H), 2.71 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 418。

實例44



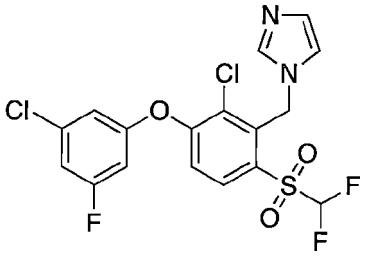
2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(甲氧基甲基)苯(化合物44)

步驟A：**甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯**：將甲烷磺醯氯(0.0039 mL, 0.05 mmol)添加至[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲醇(**化合物41**, 16.9 mg, 0.04 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.11 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之冰冷溶液。將混合物緩慢升溫至環境溫度。2小時後，用二氯甲烷稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯。

步驟B：**2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(甲氧基甲基)苯(化合物44)**：將25%甲醇鈉於甲醇中之溶液(0.01 mL, 0.04 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基

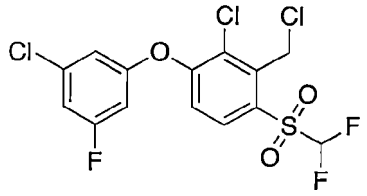
磺醯基)苯基]甲基酯(20 mg, 0.04 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。在50℃下加熱混合物。再添加甲醇中之一當量25%甲醇鈉。2小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀鹽水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色膜狀**化合物44** (0.9 mg, 0.002 mmol, 5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 445。

實例45



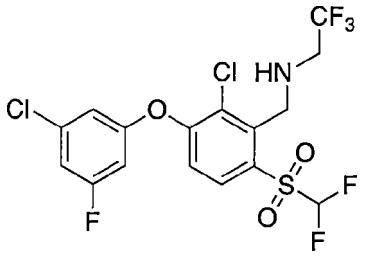
1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-1*H*-咪唑(化合物45)：將咪唑(15.8 mg, 0.23 mmol)添加至粗甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(37 mg, 0.08 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。在80℃下將混合物加熱1小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。濃縮含有1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-1*H*-咪唑之期望部分，以獲得無色玻璃狀**化合物45** (18.8 mg, 0.04 mmol, 54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (br d, 1H), 5.92 (t, 1H), 5.76 (d, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 451。

實例46



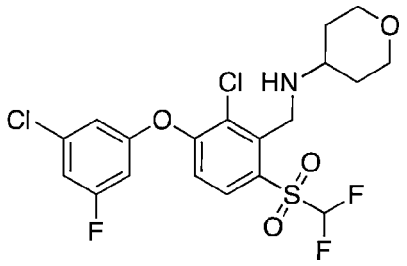
2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(氯甲基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物46)：其分離為**實例45**之副產物。獲得無色玻璃狀化**合物46** (1.7 mg, 0.004 mmol, 5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.26 (d, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 463。

實例47



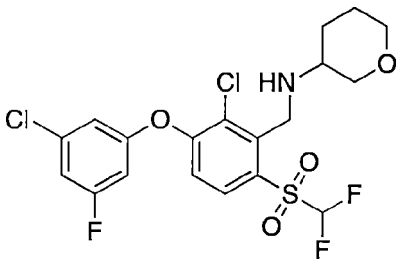
***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(化合物47)**：將2,2,2-三氟乙胺(8.68 mg, 0.09 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(28 mg, 0.06 mmol)及三乙胺(0.02 mL, 0.12 mmol)於瓶中之四氫呋喃(1 mL)中之溶液中。在80℃下將混合物加熱過夜。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀化**合物47** (28 mg, 0.06 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.50 (br s, 2H) 3.40-3.30 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 482。

實例48



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)四氫-2*H*-吡喃-4-胺(化合物48)**：將4-胺基四氫吡喃(0.02 mL, 0.2 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(23.8 mg, 0.05 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中。在60℃下加熱混合物。1.5小時後，將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物48** (15 mg, 0.03 mmol, 62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H) 3.48-3.40 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 484。

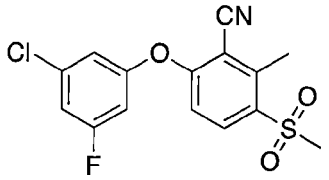
實例49



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)四氫-2*H*-吡喃-3-胺(化合物49)**：將甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(20 mg, 0.04 mmol)添加至粗四氫吡喃-3-基胺(17 mg, 0.17 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。在50℃下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水

洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物49** (14 mg, 0.03 mmol, 69%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H) 3.78-3.71 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 484。

實例50



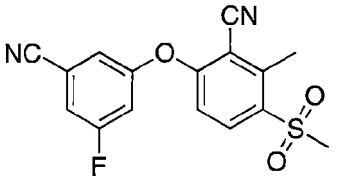
6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物50)

步驟A：**6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈**：將硫酸二甲酯(0.13 mL, 1.38 mmol)添加至碳酸鉀(273 mg, 1.97 mmol)及6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(220 mg, 1.32 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中。在環境溫度下將此混合物攪拌10分鐘。將混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃褐色固體狀6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈(220 mg, 1.2 mmol, 92%產率)。

步驟B：**6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈**：將3-氯過苯甲酸(628 mg, 3.64 mmol)添加至6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈(220 mg, 1.2 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在環境溫度下將溶液攪拌過夜。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、然後用水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(250 mg, 1.17 mmol, 97%產率)。

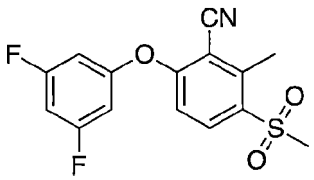
步驟C：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物50)**：將3-氯-5-氟酚(0.01 mL, 0.05 mmol)添加至碳酸氫鈉(7.9 mg, 0.09 mmol)及6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(10 mg, 0.05 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。3小時後，將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得化合物**50** (7.7 mg, 0.02 mmol, 48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 338。

實例51



6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物51)：其係以與**實例50**、步驟C類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 329。

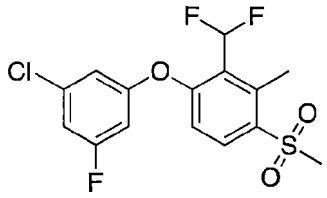
實例52



6-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物52)：其係以與**實例50**、步驟C類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟

酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 322。

實例53



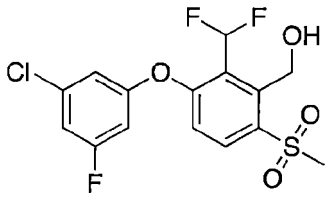
1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯(化合物53)

步驟A：**6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛**：將庚烷中之1M DIBAL (0.45 mL, 0.45 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(**化合物50**) (109 mg, 0.32 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。30 min後，用1.5 mL甲醇處理反應混合物，然後用1.5 mL 10% HCl處理。攪拌1 h後，濃縮混合物，且將水性殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛(99.1 mg, 0.3 mmol, 90%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 444。

步驟B：**1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯(化合物53)**：將二乙基胺基三氟化硫(0.084 mL, 0.64 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛(99.1 mg, 0.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。添加後，添加乙醇(0.001 mL, 0.01 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。經2天再添加二乙基胺基三氟化硫直至起始醛耗盡，如藉由LC/MS所測定。用二氯甲烷稀釋反應混合物，且用飽和$NaHCO_3$水溶液處理。用水、鹽水洗滌二氯甲烷層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管

柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得化合物**53** (65 mg, 0.18 mmol, 62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (t, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 363。

實例54



(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯基)甲醇(化合物54)

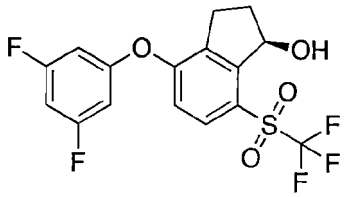
步驟A：**3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基苯**：將過氧化苯甲醯(1.84 mg, 0.01 mmol)添加至1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-甲基磺醯基-苯(**化合物53**) (55.5 mg, 0.15 mmol)及N-溴琥珀醯亞胺(27 mg, 0.15 mmol)於四氯化碳(4 mL)中之溶液中。將混合物回流加熱過夜，同時再添加過氧化苯甲醯及N-溴琥珀醯亞胺直至起始材料耗盡。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色油狀物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基苯(40.2 mg, 0.09 mmol, 60%產率)。

步驟B：**乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯**：用乙酸鉀(44 mg, 0.45 mmol)處理DMF (1.5 mL)中之3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基-苯(40.2 mg, 0.09 mmol)。在環境溫度下將溶液攪拌20分鐘。 將反應混合物在

EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯(38 mg, 0.09 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 421。

步驟C：**(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯基)甲醇(化合物54)**：將氫氧化鋰水合物(11.3 mg, 0.27 mmol)添加至乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯(38 mg, 0.09 mmol)於甲醇(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌10分鐘。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，獲得無色玻璃狀**化合物54** (25.2 mg, 0.07 mmol, 74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 5.27 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 425。

實例55



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物55)

步驟A：**4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮**：將甲基紫精水合物(22.6 mg, 0.09 mmol)及4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(320 mg, 1.76 mmol)溶解於瓶中之DMF (3 mL)中。將溶液於乾冰/丙酮中冷卻，且將三氟碘甲烷氣體(688 mg, 3.5 mmol)冷凝成冷卻溶液。添加三乙胺(0.34 mL, 2.46 mmol)且將瓶密封。在環境溫度下將此混合物攪拌過夜。將

反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:已烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(130 mg, 0.52 mmol, 30%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 281。

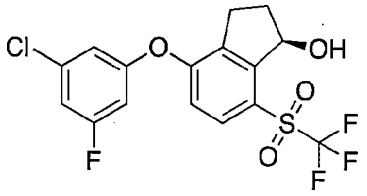
步驟B：**4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**：將過碘酸鈉(457.8 mg, 2.14 mmol)添加至4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(130 mg, 0.71 mmol)及氯化釕(III)(4.44 mg, 0.02 mmol)於四氯化碳(2 mL)、乙腈(2 mL)及水(4 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:已烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(127 mg, 0.45 mmol, 63%產率)。

步驟C：**(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇**：向4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(127 mg, 0.45 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加甲酸(0.02 mL, 0.56 mmol)及三乙胺(0.07 mL, 0.5 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (5.7 mg, 0.01 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:已烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色油狀(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(115 mg, 0.4 mmol, 90%產率)。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯CF_3共振e.e. >93%。

步驟D：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物55)**：將3,5-二氟酚(8.66 mg, 0.07 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(17.2 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫鈉(10.17 mg, 0.12 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。在80℃下加

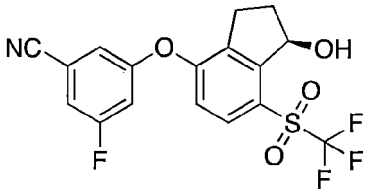
熱此溶液。2小時後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100%二氯甲烷:己烷梯度對此實施再層析，以獲得含有少量雜質之產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至35% EtOAc:己烷梯度對此實施再層析，以獲得無色油狀**化合物55** (6.5 mg, 0.02 mmol, 27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H) 2.47-2.28 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 393。

實例56



(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物56)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3,5-二氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H) 2.47-2.28 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 455。

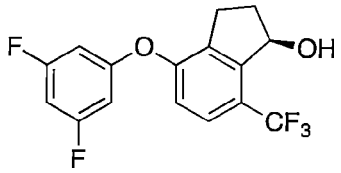
實例57



(*R*)-3-氟-5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物57)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用

3-氟-5-羥基苯甲腈取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H) 2.47-2.29 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 446。

實例58



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物58)

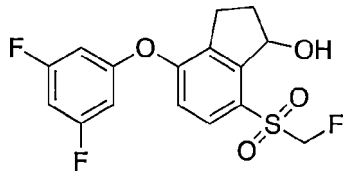
步驟A：**4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮**：用碘化銅(I) (1.66 g, 8.73 mmol)及2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯(2.78 mL, 21.8 mmol)處理7-溴-4-氟-二氫茚-1-酮(1.00 g, 4.37 mmol)於微波瓶中之DMF (15 mL)中之溶液。將瓶密封且在加熱浴中在100℃下加熱過夜。警告：壓力可能因釋放CO_2而升高。再添加1等份2,2-二氟-2-磺醯基乙酸甲酯及CuI，將瓶再密封，且再持續加熱24小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，且分離各層。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60%二氯甲烷:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得黃褐色固體狀4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮(209 mg, 0.96 mmol, 22%產率)。

步驟B：**(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇**：向4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮(209 mg, 0.96 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液添加甲酸(0.05 mL, 1.2 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.05 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (12.2 mg, 0.02 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發溶劑，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用5%至30% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得黃褐色固體狀(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇

(169 mg, 0.77 mmol, 80%產率)。甲氧基信號整合之莫雪酯分析(^{1}H NMR ($CDCl_3$))指示90%鏡像異構體過量。

步驟C：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物58)**：將3,5-二氟酚(13 mg, 0.10 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇(21 mg, 0.10 mmol)及碳酸銫(46.6 mg, 0.14 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之混合物中。將瓶密封且在135℃下加熱24小時。將反應混合物在EtOAc與0.3 M NaOH水溶液之間分配。用稀NaOH水溶液、水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至30% EtOAc:己烷梯度對此實施再層析、然後在Biotage 12M RP管柱上使用20%至90%乙腈:水梯度再層析，以獲得無色油狀化合物**58** (2.4 mg, 0.007 mmol, 8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 2H), 5.53 (br s, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H) 2.25-2.18 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 329。

實例59



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物59)

步驟A：**4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮**：將3-氯過苯甲酸(37 mg, 0.15 mmol)添加至4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(30 mg, 0.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。5分鐘後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合

物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮(26 mg, 0.12 mmol, 80%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 213。

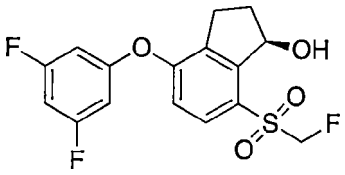
步驟B：**4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮**：將二乙基胺基三氟化硫(5.5 mL, 41.9 mmol)逐滴添加至4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮(1480 mg, 7 mmol)及三氯化銻(795 mg, 3.5 mmol)於二氯甲烷(140 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。3小時後，藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應混合物。用二氯甲烷稀釋混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產生4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(1550 mg, 7.24 mmol, 100%產率)。

步驟C：**4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**：將3-氯過苯甲酸(5.35 g, 21.7 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(1550 mg, 7.24 mmol)於二氯甲烷(145 mL)中之溶液中。4.5小時後，再添加3-氯過苯甲酸(5.35 g, 21.7 mmol)。6.5小時後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用2份1M $Na_2S_2O_3$及飽和$NaHCO_3$水溶液之混合物、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供黃褐色固體。在Biotage 100 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(700 mg, 2.84 mmol, 39%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 247。

步驟D：**4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇**：將4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(17.9 mg, 0.07 mmol)添加至硼氫化鈉(4.13 mg, 0.11 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應混合物。1.25小時後，用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應物並濃縮。將水性漿液在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(15.3 mg, 0.06 mmol, 85%產率)。

步驟E：**4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物59)**：將3,5-二氟酚(12.0 mg, 0.09 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(15.3 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫銫(23.9 mg, 0.12 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中。在80℃下將混合物攪拌總共6小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 12M RP管柱上使用20%至90% ACN:水梯度對此實施再層析，以獲得無色玻璃狀**化合物59** (1.7 mg, 0.005 mmol, 8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.41-5.14 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H) 2.27-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 403。

實例60



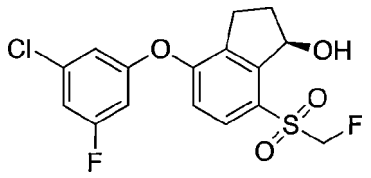
(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物60)

步驟A：**(1*R*)-4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇**：向4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(227 mg, 0.92 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加甲酸(0.04 mL, 1.15 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 1 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (11.7 mg, 0.02 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得在靜置時固化之無色油狀(1*R*)-4-氟

-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(230 mg, 0.93 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 293.0。^{19}FNMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯三氟甲基共振之鏡像異構體過量> 90%。

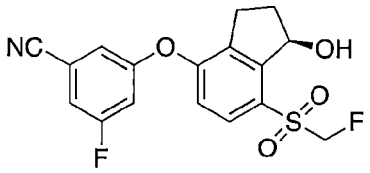
步驟B：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物60)**：將3,5-二氟酚(15.7 mg, 0.12 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(20 mg, 0.08 mmol)及碳酸氫鈉(20.3 mg, 0.24 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中。攪拌混合物且在80℃下加熱過夜，然後在100℃下加熱24小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至50% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得化合物**60** (10.5 mg, 0.03 mmol, 36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.42-5.13 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H) 2.27-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 403。

實例61



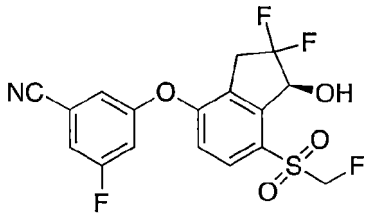
(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物61)：其係以與**實例60**、步驟B類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.42-5.13 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H) 2.28-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 419。

實例62



(*R*)-3-氟-5-((7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物62)：其係以與**實例60**、步驟B類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.44-5.12 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 410。

實例63



(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物63)

步驟A：**4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]**：將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(0.1 mL, 0.570 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(700 mg, 2.8 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(1.4 mL, 5.7 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之冷卻至-78℃之溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。5.5小時後，用三乙胺(1.58 mL, 11.4 mmol)驟冷反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與稀NaCl之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (630 mg, 2.2 mmol, 76%產率)。

步驟B：**3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈**：在110℃下，將碳酸氫鈉(108.5 mg, 1.29 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(85.0 mg, 0.62 mmol)及4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (150 mg, 0.52 mmol)於瓶中之DMF (3 mL)中之溶液加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(101 mg, 0.25 mmol, 48%產率)。

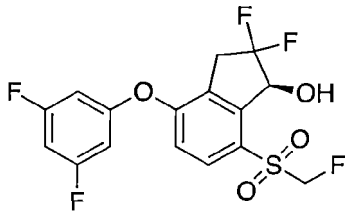
步驟C：**3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：將3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(101 mg, 0.25 mmol)添加至4-甲苯磺酸吡啶-1-鎓(62.3 mg, 0.25 mmol)於瓶中之丙酮(6 mL)及水(0.75 mL)中之溶液中。將瓶密封且在85℃下加熱混合物。2.5小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(84.5 mg, 0.23 mmol, 94%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 364。

步驟D：**3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：將三氟乙酸(0.0036 mL, 0.05 mmol)添加至3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(84.5 mg, 0.23 mmol)及丁-1-胺(2.3 mL, 23.3 mmol)於苯(10 mL)中之溶液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器將混合物回流加熱5小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(99 mg, 0.24 mmol, 100%產率)。

步驟E：**3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(209 mg, 0.59 mmol)添加至3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(99 mg, 0.240 mmol)及硫酸鈉(33.6 mg, 0.24 mmol)於瓶中之乙腈(6 mL)中之溶液中。將瓶密封且在100℃下加熱6小時。用約1 mL 6 M HCl處理反應混合物並攪拌5分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(37.2 mg, 0.09 mmol, 39%產率)。

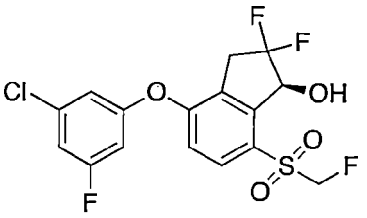
步驟F：**(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物63)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.19 mg, 0.002 mmol)添加至3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(37.2 mg, 0.09 mmol)、甲酸(0.0044 mL, 0.12 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.10 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之充氮溶液。在環境溫度下將此混合物攪拌3.5小時。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得化合物**63** (30.8 mg, 0.08 mmol, 82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.59-5.13 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 446。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於三氟甲基共振之莫雪酯分析89%之e.e.。

實例64



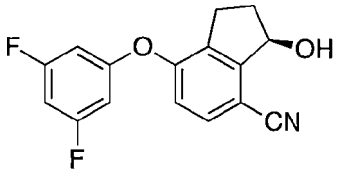
(*S*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物64)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 439。鏡像異構體過量 > 93%。

實例65



(*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物65)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.59-3.39 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 455。藉由莫雪酯分析測定之鏡像異構體過量：86%。

實例66



(*R*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物66)

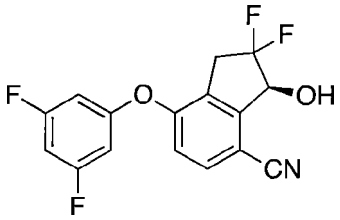
步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈**：在190℃下在微波中，將7-

溴-4-氟-二氫茚-1-酮(500 mg, 2.2 mmol)及氰化銅(254 mg, 2.8 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(11 mL)中之混合物加熱45分鐘。將反應混合物在水與EtOAc之間分配，經由矽藻土過濾，且用2份水、鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產生7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(300 mg, 1.7 mmol, 79%產率)。

步驟B：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈**：將3,5-二氟酚(48.0 mg, 0.370 mmol)添加至碳酸氫鈉(51.6 mg, 0.61 mmol)及7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(53.8 mg, 0.310 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中。在100℃下將混合物攪拌過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用稀NaOH水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(32.2 mg, 0.11 mmol, 37%產率)。

步驟C：**(*R*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物66)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (13.4 mg, 0.020 mmol)添加至7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(30 mg, 0.11 mmol)、三乙胺(0.02 mL, 0.12 mmol)及甲酸(0.005 mL, 0.13 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮溶液中。在環境溫度下在氮下將混合物攪拌4小時且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物66** (27.2 mg, 0.09 mmol, 90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.52 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.56-5.51 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H) 2.60-2.50 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 286。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯三氟甲基共振之分析95%之e.e.。

實例67



(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物67)

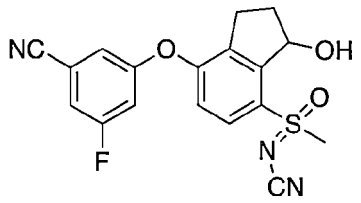
步驟A：**(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈**：連接Dean-Stark捕集器將7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(82.7 mg, 0.29 mmol)、丁-1-胺(2.87 mL, 29 mmol)及三氟乙酸(0.0044 mL, 0.058 mmol)於苯(20 mL)中之溶液回流加熱9小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物分配於EtOAc與稀$NaHCO_3$之間。EtOAc用鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，提供(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈(92 mg, 0.27 mmol, 93%產率)。

步驟B：**7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子(diazonia)二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(239 mg, 0.68 mmol)添加至小瓶中之(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈(92 mg, 0.27 mmol)及硫酸鈉(38.4 mg, 0.270 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中。將小瓶密封且在100℃加熱6小時。冷卻後，用約1 mL 6 M HCl處理反應混合物且攪拌15分鐘。將反應混合物分配於EtOAc與水之間。EtOAc用鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。殘餘物在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度層析，獲得白色固體7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(29.8 mg, 0.09 mmol, 34%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 339。

步驟C：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物67)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.2 mg,

0.002 mmol)添加至7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(29.8 mg, 0.09 mmol)、甲酸(0.004 mL, 0.12 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.100 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之充氮溶液中。混合物在環境溫度攪拌3.5小時。蒸發反應混合物，且殘餘物在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度層析，獲得蠟狀白色結晶固體**化合物67**(24.5 mg, 0.08 mmol, 82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.61-6.54 (m, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.54-3.30 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 368。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於三氟甲基共振之莫雪酯分析50%之e.e.。

實例68



(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物68)

步驟A：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺**：將(二乙醯氧基碘)苯(902 mg, 2.8 mmol)添加至4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(500 mg, 2.55 mmol)及氰胺(128 mg, 3.1 mmol)於乙腈(25 mL)中之冰冷溶液中。在冰浴溫度下將反應混合物攪拌40分鐘，且升溫至環境溫度。6小時後，蒸發反應混合物。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供期望產物(600 mg, 2.5 mmol, 100%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 237。

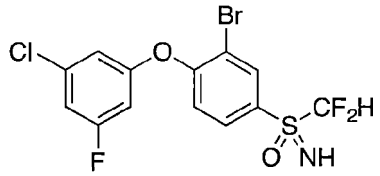
步驟B：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將過碘酸鈉(271 mg, 1.27 mmol)添加至(*E,Z*)-*N*-((7-

氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺(100 mg, 0.42 mmol)及氯化釕(III)(2.63 mg, 0.013 mmol)於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌過夜。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供期望產物(100 mg; 0.4 mmol; 94%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 253。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將碳酸氫鈉(60 mg, 0.71 mmol)添加至含有3-氟-5-羥基-苯甲腈(65 mg, 0.48 mmol)及*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(60 mg, 0.48 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液之瓶中。在70℃下將密封瓶加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用30%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得期望產物(3.0 mg; 0.008 mmol; 3%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 370。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物68)**：將硼氫化鈉(0.4 mg, 0.007 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(2.6 mg, 0.007 mmol)於甲醇(1 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌過夜。用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物68** (1.2 mg, 0.003 mmol, 46%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 372；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.86-5.80 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H)。

實例69



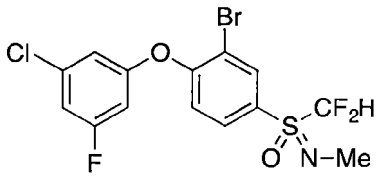
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物69)

步驟A：**2-溴-4-((二氟甲基)亞磺醯基)-1-氟苯**：向(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(530 mg, 2.06 mmol)於MeOH (10 mL)中之冷卻至0℃之溶液添加OXONE®(633.7 mg, 1.03 mmol)於8 mL水中之溶液。OXONE®溶液係以2份各自間隔15分鐘來添加。經2小時將所得懸浮液升溫至室溫。添加1毫升1 M硫代硫酸鈉溶液以驟冷任何剩餘氧化劑，然後藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。用90 mL水溶解剩餘殘餘物並用3 × 40 mL EtOAc萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之層析使用0-30% EtOAC/己烷作為溶析劑來達成純化，以獲得期望產物(100 mg, 18%產率)。

步驟B：**2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯**：用二乙醯氧基碘苯(236 mg, 0.73 mmol)處理2-溴-4-((二氟甲基)亞磺醯基)-1-氟苯(100 mg, 0.37 mmol)、2,2,2-三氟乙醯胺(83 mg, 0.73 mmol)、雙(銠(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)) (11 mg, 4 mol%)及氧化鎂(74 mg, 1.83 mmol)於1.7 mL二氯甲烷中之懸浮液，且攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮至乾燥，且然後再溶解於4 mL MeOH中。用K_2CO_3(5 mg)處理所得反應混合物並在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由二氧化矽上之層析使用50%-100% CH_2Cl_2/己烷作為溶析劑純化殘餘物，以獲得2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯(73 mg, 0.25 mmol, 69%產率)。LCMS ESI (+) m/z 288, 290 (M+H)。

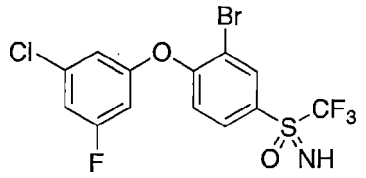
步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物69)**：將2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯(35 mg, 0.12 mmol)及3-氯-5-氟酚(23 mg, 0.16 mmol)溶解於0.5 mL DMF中，且用碳酸銫(48 mg, 0.146 mmol)處理。將反應物加熱至90℃並保持1.5小時。將反應混合物傾倒至60 mL水中且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在二氧化矽上使用0-30% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物，以獲得澄清油狀**化合物69** (29 mg, 0.70 mmol, 58%產率)。LCMS ESI (+) m/z 414, 416, 418 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (m, 1 H), 6.16 (t, 1H), 3.35 (br s, 1H)。

實例70



***N*-甲基-2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物70)**：相繼用碳酸鉀(8.0 mg, 0.24 mmol)及碘甲烷(4 μL, 0.236 mmol)處理含有溶於DMF (0.5 mL)中之2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(20 mg, 0.20 mmol)之燒瓶。在室溫下將所得懸浮液攪拌過夜。將粗殘餘物直接施加至使用10%-100% CH_3CN/水之純化用反相管柱，以獲得澄清油狀**化合物70** (1.0 mg, 5%產率)。LCMS ESI (+) m/z 428, 430, 432 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 2.98 (s, 3H)。

實例71



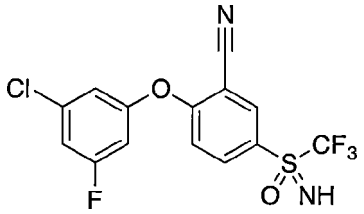
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物71)

步驟A：**1-氟-2-溴-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯**：在25℃下，向(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(530 mg, 1.93 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加OXONE®(592 mg, 0.96 mmol)於8 mL水中之溶液。OXONE®溶液係以2份各自間隔15分鐘來添加。將反應混合物加熱至50℃且攪拌過夜。添加1毫升1 M硫代硫酸鈉溶液以驟冷任何剩餘氧化劑。藉由在減壓下濃縮來移除揮發性溶劑。用60 mL水溶解殘餘物且用3 × 30 mL EtOAc萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在矽膠上使用0-20% EtOAC/己烷作為溶析劑(90 mg, 16%)純化粗殘餘物。

步驟B：**(3-溴-4-氟苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**：將1-氟-2-溴-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯之樣品(88 mg, 0.30 mmol)溶解於0.6 mL冷卻至0℃之發煙硫酸(20% SO_3)中，且用疊氮化鈉(21 mg, 0.32 mmol)處理。將樣品加熱至70℃並保持1.5小時(**警告**：可能爆炸，使用適當警告及保護性裝置)。由於如藉由LCMS判斷不完全轉化，故將反應混合物冷卻至0℃，且用另外一份疊氮化鈉(21 mg, 0.32 mmol)處理並再加熱。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至冰上，且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗合併之有機物，用20 mL鹽水沖洗，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在二氧化矽上使用0-40% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物。將(3-溴-4-氟苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮分離為米色油狀物(54.6 mg, 0.18 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (-) m/z 304, 306 (M-H)。

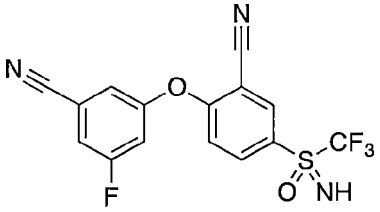
步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯**：其係以與製備**化合物69**之步驟C中所闡述類似之方式來製備。藉由二氧化矽上之層析使用0-15% EtOAc/己烷作為溶析劑純化，以獲得澄清油狀**化合物71** (45 mg, 0.10 mmol, 58%產率)。LCMS ESI (-) m/z 430, 432, 434 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.73 (m, 1 H), 3.65 (br s, 1H)。

實例72



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物72)：將2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯(23 mg, 0.05 mmol)、氯化鈀(II) (dppf)二氯甲烷加成物(16 mg, 0.02 mmol)及二氰基鋅(5 mg, 0.05 mmol)溶解於0.4 mL DMF中。藉由微波輻照將所得混合物加熱至170℃並保持30分鐘。藉由以於DMF中之溶液注射至反相管柱上使用30%-90% ACN/水作為溶析劑直接純化所得懸浮液，以獲得米色油狀**化合物72** (6.1 mg, 31%)。LCMS ESI (-) m/z 377, 379 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 1 H), 3.74 (br s, 1H)。

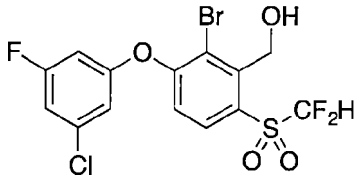
實例73



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物73)：將2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯

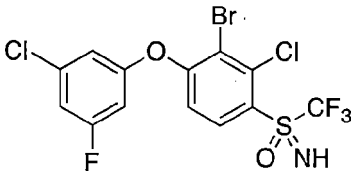
(22.7 mg, 0.05 mmol)、氯化鈀(II) (dppf)二氯甲烷加成物(16.3 mg, 0.020 mmol)及二氰基鋅(5 mg, 0.05 mmol)溶解於0.4 mL DMF中。藉由微波輻照將所得混合物加熱至170℃並保持30分鐘。藉由以於DMF中之溶液注射至反相管柱上使用30%-90% ACN/水作為溶析劑直接純化所得懸浮液，以獲得米色油狀**化合物73** (5.2 mg, 27%)。LCMS ESI (-) m/z 368 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, 1 H), 3.78 (br s, 1H)。

實例74



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物74)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。在反相上藉由注射DMF反應溶液直接純化反應混合物。使用40%-80% CH_3CN/水作為溶析劑，以獲得白色固體狀**化合物74** (22.3 mg, 0.05 mmol, 49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 462, 464, 466 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.25 (d, 2 H), 2.69 (t, 1H)。

實例75



(3-溴-2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮(化合物75)

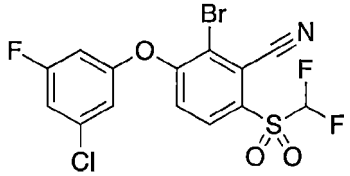
步驟A：**2-溴-1,3-二氯-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯**：在25℃下，用3-氯過苯甲酸(92.8 mg, 0.41 mmol)處理2-溴-1,3-二氯-4-(三氟甲基

硫基)苯(135 mg, 0.41 mmol)於二氯甲烷(4.1 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌過夜。攪拌過夜後，再添加3-氯過苯甲酸(30.9 mg, 0.33當量)，且將反應物再攪拌2天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 N NaOH中，且用3 × 10 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**：參見製備**化合物71**之步驟B。在二氧化矽上使用0 -> 25% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物，以獲得期望產物(24.8 mg, 0.07 mmol, 17%產率)。LCMS ESI (+) m/z: 356, 358, 360。

步驟C：**(3-溴-2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**：在室溫下，用碳酸鉀(325 mesh, 9.6 mg, 0.07 mmol)處理3-氯-5-氟-酚(10.2 mg, 0.070 mmol)及(3-溴-2,4-二氯苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮(24.8 mg, 0.07 mmol)於DMF (0.7 mL)中之溶液，且在85℃下攪拌直至藉由LCMS顯示反應完成(約1小時)。在反相上藉由注射DMF反應溶液直接純化反應混合物。使用30%-100% CH_3CN/水作為溶析劑。藉由二氧化矽上之層析使用40%-100% CH_2Cl_2/己烷達成再純化，以獲得玻璃固體狀**化合物75** (1.6 mg, 5%產率)。LCMS ESI (-) m/z 464, 466, 468 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H)。

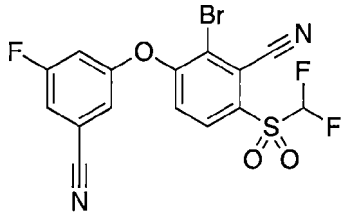
實例76



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物76)：其係藉由**化合物98**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS

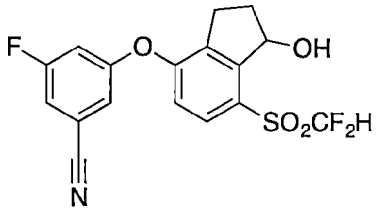
ESI (+) m/z 441, 443, 445 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.33 (t, 1H)。

實例77



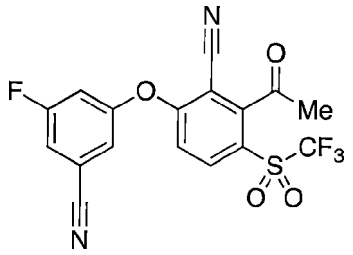
2-溴-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物77)：其係藉由化合物**98**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 432, 434 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.36 (t, 1H)。

實例78



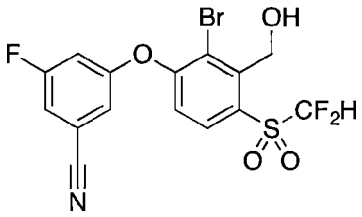
3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物78)：其係以與合成化合物**1**中之步驟G類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 401 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.37 (t, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H)。

實例79



2-乙醯基-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物79)：用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(16.7 μL, 0.05 mmol)處理2-氯-6-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(10 mg, 0.025 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (1.8 mg, 0.003 mmol)於DMF (0.25 mL)中之溶液，且藉由微波輻照加熱至160 ℃並保持15分鐘。將反應混合物傾倒至10 mL水中並用3 × 15 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將粗殘餘物溶解於2 mL二噁烷中，且用10% HCl (1 mL)處理。添加濃HCl (1.5 mL)以驅動反應完成。藉由小心地添加飽和$NaHCO_3$來驟冷反應混合物。將反應混合物傾倒至20 mL鹽水中並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得米黃色油狀**化合物79** (1.1 mg, 11%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.79 (s, 3H)。

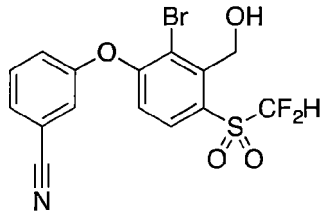
實例80



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物80)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。使用3-氟-5-羥基-苯甲腈作為酚組份來替代3-氯-5-氟-酚。LCMS

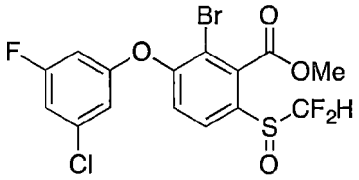
ESI (+) m/z 453, 455 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.25 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。

實例81



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)苯甲腈(化合物81)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。使用3-羥基-苯甲腈作為酚組份來替代3-氯-5-氟-酚。LCMS ESI (+) m/z 435, 437 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。

實例82



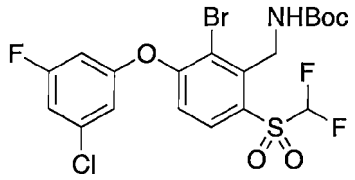
2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)亞磺醯基)苯甲酸甲酯(化合物82)

步驟A：**2-溴-6-((二氟甲基)亞磺醯基)-3-氟苯甲酸甲酯**. 其係藉由**化合物96**之製備中所描繪之類似程序組來製備。在二氧化矽上使用5%-25% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化(88 mg, 53%產率)。

步驟B：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)亞磺醯基)苯甲酸甲酯**. 參見**化合物69**之製備之步驟C。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷作為溶析劑純化，以獲得無色油狀**化合物82** (13.2 mg, 11%產率)。LCMS ESI (+) m/z 457, 459, 461 ($M+H$)；^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.04 (t, 3H)。

實例83



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物83)

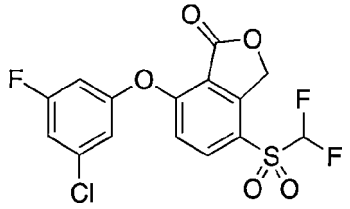
步驟A：**(2-溴-6-((二氟甲基)硫基)-3-氟苄基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備. 藉由**化合物98**之製備中所描繪之類似程序組製備2-溴-6-((二氟甲基)硫基)-3-氟苯甲腈。用二甲基硼氘化銨(46.6 μL, 0.48 mmol)處理2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(45 mg, 0.16 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，且在60℃下攪拌4小時。藉由添加1 mL MeOH及二噁烷中之0.8 mL 4 M HCl驟冷反應混合物。在室溫下將所得混合物攪拌15分鐘且在50℃下攪拌30分鐘。藉由添加2 mL飽和$NaHCO_3$驟冷反應混合物且然後在減壓下濃縮。使用10 mL 1:1 CH_2Cl_2/水溶解殘餘物。用碳酸第三丁氧基羰基酯第三丁基酯(34.8 mg, 0.16 mmol)處理兩相混合物且攪拌1小時。用$CHCl_3$中之3 × 15 mL 30%異丙基醇萃取反應混合物。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得期望產物(56 mg, 91%產率)。LCMS ESI (+) m/z 286, 288 [MH^+-CO_2-C_4H_8]。

步驟B：(2-溴-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-氟苄基)胺基甲酸第三丁基酯之製備。遵循與實例1中之步驟E類似之程序。LCMS ESI (+) m/z 362, 364 [MH^+-C_4H_8]。

步驟C：**(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺**

基甲酸第三丁基酯之製備：遵循與實例1中之步驟F類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以獲得透明膜狀化合物**83** (51 mg, 51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 488, 490, 492 [MH^+-C_4H_8]；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.62 (br t, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.95 (d, 2H), 1.45 (s, 9H)。

實例84



7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(化合物84)

步驟A：[2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇之製備. 遵循與實例1中之步驟D類似之程序。LCMS ESI (+) m/z 269, 271 (M+H-16)。

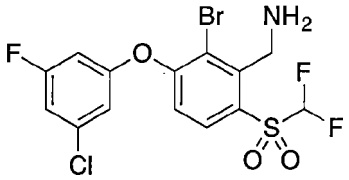
步驟B：4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮之製備. 用氰化銅(I) (19.1 mg, 0.21 mmol)處理[2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(51 mg, 0.18 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.8 mL)中之溶液，且藉由微波輻照在160℃下攪拌35分鐘。在反相上藉由注射反應溶液直接純化反應混合物。使用10%-70% CH_3CN/水作為溶析劑，以獲得4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(18 mg, 0.08 mmol, 43%產率)。LCMS ESI (+) m/z 235 (M+H)。

步驟C：4-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟異苯并呋喃-1(3*H*)-酮之製備. 在0℃下，用4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(18 mg, 0.08 mmol)處理3-氯過苯甲酸(60.3 mg, 0.27 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌2天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 M NaOH中

且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，提供4-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(19 mg, 0.07 mmol, 92%產率)。LCMS ESI (-) m/z 265 (M-H)。

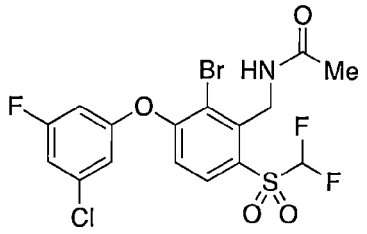
步驟D：**7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮**之製備：遵循與實例1之步驟F類似之程序。使用碳酸氫鈉替代碳酸鉀。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以獲得白色固體狀**化合物84** (21.7 mg, 78%產率)。LCMS ESI (+) m/z 393, 395 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.26 (t, 1H), 5.61 (d, 2H)。

實例85



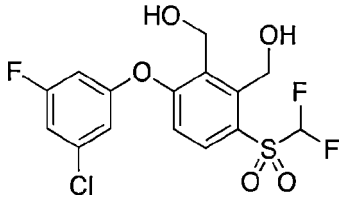
(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(化合物85)：在25℃下，用0.5 mL TFA處理(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯(49 mg, 0.09 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。使用15 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$溶解殘餘物，且傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$中。分離有機相，且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$進一步萃取水溶液。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得透明膜狀**化合物85** (35 mg, 87%產率)。LCMS ESI (+) m/z 444, 446, 448 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 4.45 (br s, 2H)。

實例86



***N*-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)乙醯胺(化合物86)**：在25℃下，用乙酸酐(4.0 μL, 0.04 mmol)處理(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(15.4 mg, 0.03 mmol)及三乙胺(9.6 μL, 0.07 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌直至藉由LCMS顯示反應完成(約1小時)。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$中且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得白色固體狀**化合物86** (16.7 mg, 99%產率)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488, 490 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.05 (d, 2H), 2.00 (s, 3H)。

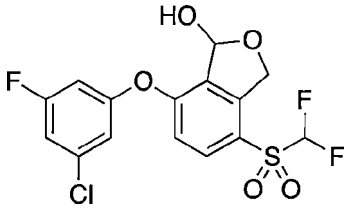
實例87



(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)-1,2-伸苯基)二甲醇(化合物87)：在0℃下，用氫化鋰鋁(1.0 M於THF中，0.1 mL, 0.10 mmol)處理7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(20 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由添加20%酒石酸鉀鈉溶液(1 mL)達成處理，攪拌20 min，且然後濃縮反應混合物以移除THF。將剩餘反應混合物傾倒至

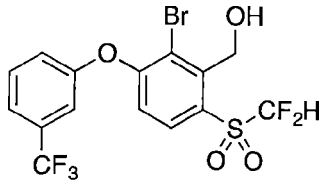
20 mL水中，並用3×10 mL異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得白色固體狀**化合物87** (10 mg, 49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 379, 381 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.46 (t, 1H), 5.18 (d, 2H), 5.01 (d, 2H), 3.01 (t, 1H), 2.76 (t, 1H)。

實例88



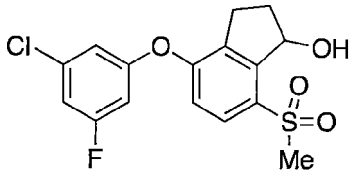
7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-1,3-二氫異苯并呋喃-1-醇(化合物88)：在0℃下，用氫化鋰鋁(1.0 M於THF中，0.1 mL, 0.10 mmol)處理7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(20 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由添加20%酒石酸鉀鈉溶液(1 mL)達成處理，攪拌20分鐘，且然後濃縮反應混合物以移除THF。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL水中，並用3×10 mL異丙醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得透明固體狀**化合物88** (0.8 mg, 4%產率)。LCMS ESI (+) m/z 377, 379 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.33 (d, 1H)。

實例89



(2-溴-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)甲醇(化合物89)：其係藉由化合物**102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 478, 480 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 2.73 (t, 1H)。

實例90



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物90)

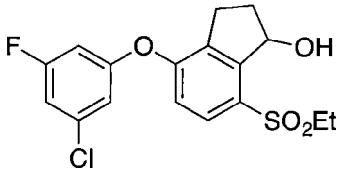
步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇**：在25℃下，用硼氫化鈉(25 mg, 0.67 mmol)處理4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(88 mg, 0.45 mmol)於甲醇(2.2 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌30分鐘。藉由添加1 mL水驟冷反應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。所得產物未經進一步純化即立即使用。LCMS ESI (+) m/z 181 (M+H-16)。

步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**：將4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(0.45 mmol)溶解於二氯甲烷(2.2 mL)中，且用3-氯過苯甲酸(301.5 mg, 1.35 mmol)處理。在25℃下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物傾倒至10 mL 1 N NaOH中且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥(35 mg, 34%產率)。所得產物未經進一步純化即

立即使用。LCMS ESI (+) m/z 213 (M+H-16)。

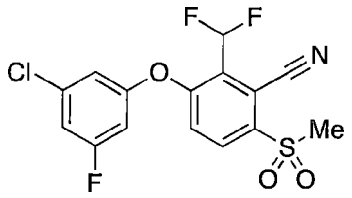
步驟C：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**：將4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(12 mg, 0.05 mmol)、3-氯-5-氟-酚(7.6 mg, 0.05 mmol)及碳酸氫銫(11.1 mg, 0.06 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之懸浮液加熱至145℃並保持4小時。將反應混合物傾倒至20 mL水中且用3×10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以獲得薄膜狀**化合物90** (4.9 mg, 26%產率)。LCMS ESI (+) m/z 339, 341 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例91



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(乙基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物91)：遵循**化合物90**之製備之類似程序組。在步驟A中，用碘乙烷替代碘甲烷。在步驟F中，在反相上藉由注射反應溶液直接純化反應混合物。使用20%-80% CH_3CN/水作為溶析劑。LCMS ESI (+) m/z 353, 355 (M-OH)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.34 (t, 3H)。

實例92



3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物92)

步驟A：**2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯**：在0℃下，用二乙基胺基三氟化硫(7.17 mL, 54.3 mmol)處理2-溴-3,6-二氟-苯甲醛(5 g, 22.6 mmol)於二氯甲烷(113 mL)中之溶液。自所得反應混合物移除冰浴且在室溫下將其攪拌2小時。將反應混合物冷卻至0℃，且藉由小心地添加60 mL飽和$NaHCO_3$水溶液來驟冷(發生CO_2逸出)。將反應混合物劇烈攪拌30分鐘。再添加一份30 mL飽和$NaHCO_3$水溶液且將反應物再攪拌30分鐘。用3 × 40 mL CH_2Cl_2萃取反應混合物。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**2-(二氟甲基)-3,6-二氟苯甲腈**：用氰化銅(I) (2.45 g, 27.4 mmol)處理2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯(5.12 g, 21.1 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(42 mL)中之溶液，且在180℃下攪拌1小時45分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用200 mL醚稀釋。經由矽藻土過濾所得懸浮液。將濾液傾倒至500 mL水中，分離，並用3 × 70 mL Et_2O進一步萃取。用50 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% CH_2Cl_2/己烷達成純化。產物為在高真空之延長暴露下可昇華之白色固體(3.0 g, 15.9 mmol, 76%產率)。

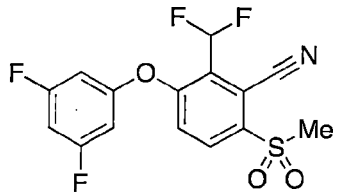
步驟C：**2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈**：在0℃下，向2-(二氟甲基)-3,6-二氟-苯甲腈(5.27 g, 27.9 mmol)於四氫呋喃(120 mL)中之溶液添加甲基硫基鈉(2.05 g, 29.3 mmol)。添加後，在0℃下將反應混合物攪拌8小時，且然後升溫至環境溫度過夜。添加水(50 mL)及

MTBE (100 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得黃色固體狀2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈(6 g, 27.6 mmol, 99%產率)，其未經純化即直接用於下一步驟中。另一選擇為，藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化。LCMS ESI (+) m/z 218 (M+H)。

步驟D：**2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈**：在56℃下，將2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈(6.3 g, 29 mmol)、Oxone®(53.56 g, 87.01 mmol)於乙腈(70 mL)及水(35 mL)中之懸浮液攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，藉由過濾移除固體且用MTBE (200 mL)洗滌。在減壓下自濾液移除揮發性溶劑。用MTBE (400 mL)萃取所得溶液，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將所得固體懸浮於2:1己烷/MTBE (150 mL)中且攪拌10分鐘。藉由過濾收集所得白色固體且乾燥，以獲得2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈(4.46 g,17.9 mmol, 62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 250 (M+H)。

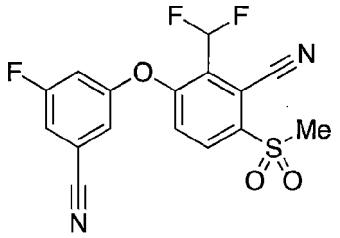
步驟E：**3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈**：在50℃下，將2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈(150 mg, 0.6 mmol)、3-氯-5-氟-酚(88.2 mg, 0.6 mmol)及碳酸氫銫(116.7 mg, 0.6 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液攪拌6小時。將反應混合物傾倒至含有1 mL 1 M NaOH之50 mL水中且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得白色固體狀**化合物92** (121 mg, 53%產率)。LCMS ESI (+) m/z 393, 395 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.76 (m , 1H), 3.35 (s, 3H)。

實例93



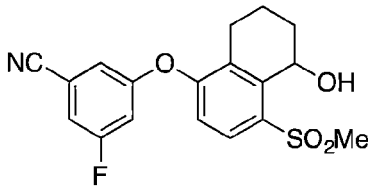
2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯氧基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物93)：該產物係以與合成**化合物92**中之步驟E類似之方式、使用3,5-二氟酚作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 377 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.80 (tt, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

實例94



3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物94)：該產物係以與合成**化合物92**中之步驟E類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 3.36 (s, 3H)。

實例95



3-氟-5-((5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈(化合物95)

步驟A：**8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮**：在反應之前發煙乾燥玻璃器具。用三氯化鋁(1173.4 mg, 8.8 mmol)處理8-溴-5-甲氧基-四氫萘-1-酮

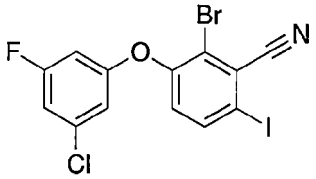
(510.2 mg, 2 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液，且在85℃下將所得懸浮液攪拌3.5小時。將反應混合物小心地傾倒至34 mL 10% HCl中且攪拌2小時。用22 mL CH_2Cl_2稀釋反應混合物且劇烈攪拌。經由矽藻土過濾混合物以移除黑色不溶性材料，以獲得8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮(198 mg粗產物)，其未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 241, 243 (M+H)。

步驟B：**3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：在150℃下，藉由微波輻照將3,5-二氟苯甲腈(211.2 mg, 1.52 mmol)、8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮(183 mg, 0.76 mmol)及碳酸氫銫(161.9 mg, 0.83 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(3.0 mL)中之懸浮液攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至40 mL水中並用3 × 20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈(71.5 mg粗產物)。將產物分離為溴及脫溴衍生物之混合物且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 360, 362 (M+H)。

步驟C：**3-氟-5-((4-(甲基磺醯基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈**：將3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈(51.5 mg, 0.14 mmol)、甲烷亞磺酸鈉鹽(16.1 mg, 0.16 mmol)及碘化銅(I) (136.2 mg, 0.7 mmol)於二甲基亞碸(1 mL)中之溶液加熱至100℃並保持30分鐘。在劇烈攪拌的同時用4 mL Et_2O稀釋反應混合物，且然後用2 mL水稀釋。經由矽藻土過濾所得懸浮液，且用Et_2O充分沖洗濾餅。將濾液傾倒至20 mL水中並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得3-氟-5-((4-(甲基磺醯基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈(31.8 mg, 0.15 mmol, 62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-((5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈**：遵循與實例90之步驟C類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化以獲得薄膜狀化合物**95** (10 mg, 84%產率)。LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 2H)。

實例96



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-碘苯甲腈(化合物96)

步驟A：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲酸**之製備：合併2-溴-3-氟-苯甲酸(7.5 g, 34.3 mmol)與乙酸鈀(II) (384 mg, 1.7 mmol)、碘(8.7 g, 34.3 mmol)、二乙醯氧基碘苯(11.0 g, 34.3 mmol)及DMF (165 mL)。將所得懸浮液加熱至120℃並保持28小時，然後在環境溫度下攪拌40小時。濃縮反應物以移除大部分DMF，然後將殘餘物傾倒至0.1 M HCl (所得pH <3)中，且用Et_2O萃取。添加固體$Na_2S_2O_3$以消散一些碘色。分離後，用Et_2O (各自100 mL)將水溶液洗滌三次，然後用1M $Na_2S_2O_3$洗滌合併之有機層以移除剩餘紫色。用飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在真空下靜置後固化粗產物(8 g, 67%)。

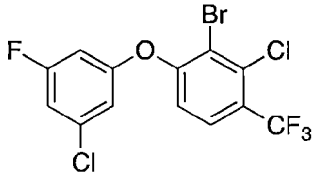
步驟B：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲醯胺**之製備：將2-溴-3-氟-6-碘苯甲酸(2.33 g, 6.76 mmol)溶解於THF (20 mL)中且冷卻至0℃。用DMF (10滴)、然後藉由逐滴添加亞硫醯氯(1.0 mL, 10.1 mmol)處理溶液，然後攪拌10分鐘。將反應物升溫至環境溫度並攪拌2小時。將混合物再冷

卻至0℃，且用濃氫氧化銨(5 mL)處理，並用浴將混合物升溫至環境溫度且攪拌過夜。在真空中濃縮混合物，然後再溶解於飽和$NaHCO_3$及乙酸乙酯中。分離各層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得白色固體(2.20 g, 94%)。

步驟C：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈**之製備：2-溴-3-氟-6-碘苯甲醯胺(10 g, 29 mmol)懸浮於磷醯氯(41 mL)，用三乙胺(12.2 mL, 87.2 mmol)處理，然後將混合物加熱至75℃並保持3小時。用浴將反應物冷卻至環境溫度且攪拌過夜。在真空中濃縮混合物以移除過量$POCl_3$，然後用冰及一些水處理半乾燥殘餘物。攪拌混合物直至冰融化且藉由過濾收集米黃色固體，用水洗滌並空氣乾燥(8.04 g，定量)。

步驟D：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-碘苯甲腈(化合物96)**之製備：合併2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈(25.2 mg, 0.08 mmol)與乙腈(0.25 mL)中之3-氯-5-氟酚(11 mg, 0.08 mmol)及325目碳酸鉀(13 mg, 0.09 mmol)。在Initiator®微波反應器中將混合物加熱至210℃並保持30分鐘。冷卻後，用Et_2O及水稀釋反應物，然後分離。用Et_2O洗滌水相且用10% Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在反相SiO_2上對粗產物實施層析，用MeCN/水之梯度溶析。在真空中濃縮自管柱溶析之第一材料，然後將殘餘物在水與乙酸乙酯之間分配。用飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得**化合物96** (10 mg, 27%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H)。

實例97



2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯(化合物97)

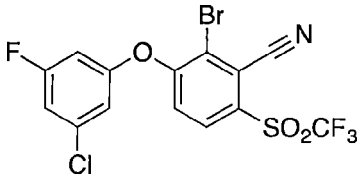
步驟A：**2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯**之製備：用碳酸銫(1.25 g, 3.9 mmol)處理1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(0.50 g, 1.9 mmol)，且於NMP (4 mL)中製成漿液。將懸浮液冷卻至0℃，且用溶於NMP (2 mL)中之3-氟-5-氯酚(282 mg, 1.9 mmol)處理。攪拌混合物，同時將冰浴升溫至環境溫度並保持14小時。用水及Et_2O稀釋反應混合物，然後分離。用Et_2O洗滌水溶液，且用10% Na_2CO_3、飽和NaCl將合併之有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，且在真空中將含有期望材料之部分濃縮成白色固體(125 mg, 17%)。

步驟B：**2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺**之製備：將2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯(110 mg, 0.30 mmol)溶解於95%乙醇(2 mL)中，且用氯化錫(II)五水合物(335 mg, 1.2 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持5小時，然後在環境溫度下攪拌55小時。在真空中濃縮混合物，然後再溶解於乙酸乙酯中中。用10% NaOH、水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成輕油(105 mg，定量)。

步驟C：**2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯(化合物97)**之製備：將2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺(102 mg, 0.30 mmol))溶解於二噁烷(0.7 mL)中，用濃HCl (0.7 mL)稀釋，然後冷卻至0℃。逐滴添加硝酸鈉(21 mg, 0.30 mmol)於水(50 μL)中之溶液，然後在添加後攪拌15分鐘。用溴化銅(I) (52 mg, 0.36 mmol)溶於6N HCl (0.34 mL)中之冷卻(0℃)溶液處理重氮中間體。將混合物攪拌15分鐘，然後升溫至60℃並保持16小時。用水及乙酸乙酯驟冷反應物，且自深色有機層分離水層。用飽和NH_4Cl、飽和NaCl將有機層洗

滌若干次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物97** (55 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H)。

實例98



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物98)

步驟A：**S-硫代乙酸(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)酯**之製備：將2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈[**化合物96**，步驟C] (6.5 g, 19.9 mmol)及Xantphos (1.38 g, 2.39 mmol)懸浮於2:1甲苯/丙酮(80 mL)中。對混合物充氬，然後用叁(二亞苄基丙酮)二鈀(1.0 g, 1.1 mmol)及硫代乙酸鉀(2.84 g, 24.9 mmol)處理。在氬下密封混合物且加熱至70℃並保持3小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應物，用二氯甲烷洗滌剩餘固體，且在真空中濃縮濾液。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析。收集含有期望材料之所有部分(包括較高及較低R_f材料)，並濃縮成粗深棕色固體(4.0 g, 73%)。此材料未經進一步純化即使用。

步驟B：**2-溴-3-氟-6-巰基苯甲腈**之製備：將*S*-硫代乙酸(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)酯(4.0 g, 14.6 mmol)溶解於THF (130 mL)中，且向溶液充氬氣10分鐘。添加濃氫氧化銨(15M, 18 mL)，且向所得溶液再充5分鐘，然後攪拌40分鐘。在真空中濃縮反應混合物，然後再溶解於Et_2O及加10% NH_4OH之一些水中，以調節至pH 10。分離水層並用Et_2O洗滌兩次。用1M $KHSO_4$將水層調節至pH 2，然後用Et_2O萃取三次。用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，並在真空

中濃縮成黃褐色固體(1.92 g, 56%)。

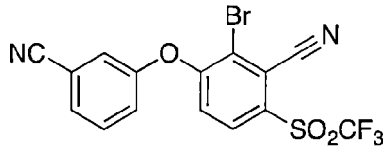
步驟C：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：將2-溴-3-氟-6-巯基苯甲腈(1.92 g, 8.3 mmol)溶解於DMF (11 mL)中，且用甲基紫精(213 mg, 0.83 mmol)及三乙胺(2.9 mL, 20.7 mmol)處理。將此溶液冷卻至-78℃，且將過量三氟碘甲烷氣體(18.5 g)冷凝成溶液。將反應容器密封，直接升溫至環境溫度且攪拌18小時。將反應物冷卻至-78℃，小心地打開，且藉由使氮劇烈流經溶液來移除揮發性試劑。將混合物傾倒至飽和NaCl中，用Et_2O稀釋並分離。用Et_2O將水相洗滌三次且用飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上純化粗產物，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析，以獲得2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(2.46 g，定量)。

步驟D：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：將2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(145 mg, 0.48 mmol)溶解於MeCN、CCl_4及水之混合物(1:1:2, 4.8 mL)中，然後添加氯化釕(III) (3 mg, 0.01 mmol)及過碘酸鈉(310 mg, 1.45 mmol)。在環境溫度下將懸浮液攪拌4小時。用二氯甲烷稀釋混合物且經由矽藻土墊過濾。分離濾液且用新鮮二氯甲烷洗滌水層。使合併之有機萃取物通過小Florisil®墊(用二氯甲烷預潤濕)。用二氯甲烷洗滌過濾介質，然後在真空中將合併之濾液濃縮成白色固體(145 mg，定量)。

步驟E：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物98)**之製備：合併2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(26 mg, 0.08 mmol)與乙腈(0.25 mL)中之碳酸氫鈉(13 mg, 0.16 mmol)，且將懸浮液冷卻至0℃。將3-氯-5-氟酚(11 mg, 0.08 mmol)於乙腈(0.25 mL)中之溶液逐滴添加至冷懸浮液中。在0℃下將混合物攪拌30分鐘，然後升溫至環境溫度並保持6小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合物，然後分離。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌兩次，經

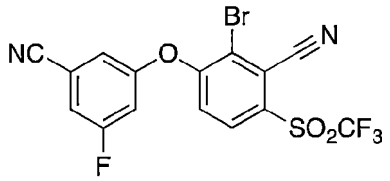
Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得自由流動之白色固體狀**化合物98** (22.7 mg, 62%)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 456, 458；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H)。

實例99



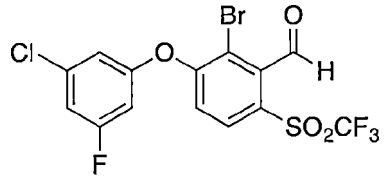
2-溴-3-(3-氰基苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物99)：其係以與**化合物98**、步驟E中所闡述類似之方式、利用3-羥基苯甲腈(52%)來製備。LCMS ESI (+) m/z (M+NH_4) 448, 450；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.11 (d, 1H)。

實例100



2-溴-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物100)：其係以與實例98、步驟E中所闡述類似之方式、利用3-氟-5-羥基苯甲腈(>90%)來製備。LCMS ESI (+) m/z (M+NH_4) 466, 468；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (d, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H)。

實例101

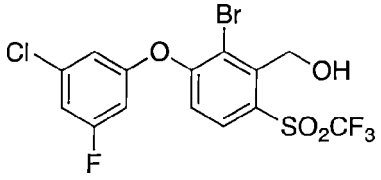


2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物101)

步驟A：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛**之製備：將2-溴-3-氟-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(500 mg, 1.5 mmol) [**化合物98**、步驟D]溶解於二氯甲烷(8 mL)中且冷卻至0℃。用二異丁基氫化鋁之溶液(1M於庚烷中，1.81 mL, 1.81 mmol)緩慢處理溶液，並在0℃下將混合物攪拌5小時。再逐滴添加二異丁基氫化鋁(1M於庚烷中，0.3 mL, 0.3 mmol)，且在0℃下將反應混合物再攪拌2小時。在0℃下藉由添加冷1N HCl (8 mL)驟冷反應物。將懸浮液升溫至環境溫度並攪拌1小時。藉由添加固體$NaHCO_3$來中和混合物，且過濾所得沈澱並用乙酸乙酯洗滌。分離濾液，用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得期望產物(458 mg, 90%)。

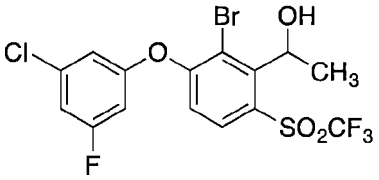
步驟B：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛**之製備：用碳酸氫鈉(230 mg, 2.73 mmol)及3-氯-5-氟-酚(210 mg, 1.44 mmol)處理2-溴-3-氟-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(458 mg, 1.37 mmol)，且將固體於乙腈(4 mL)中製成漿液，然後在50℃下將混合物攪拌20小時。在氮氣流中濃縮反應物，然後用水及乙酸乙酯稀釋。分離各層並用乙酸乙酯將水層洗滌三次。用10% K_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成淺黃色油狀物。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物101** (525 mg, 83%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H)。

實例102



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物102)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[化合物**101**] (16.5 mg, 0.04 mmol)溶解於95% EtOH (0.5 mL)中，且用硼氫化鈉(2.7 mg, 0.07 mmol)一次性處理。在環境溫度下將混合物攪拌3小時，用1N HCl (0.5 mL)驟冷，且在環境溫度下攪拌30分鐘。用Et_2O稀釋混合物且分離。用Et_2O洗滌水溶液，且用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機物洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。於己烷/二氯甲烷中研磨粗固體且過濾所得固體，用己烷洗滌且空氣乾燥，以獲得**化合物102** (8 mg, 43%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.43 (s, 2H)。

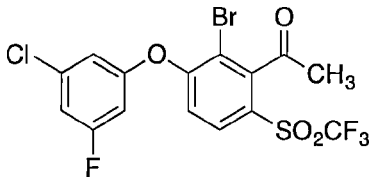
實例103



1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-醇(化合物103)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[化合物**101**] (23 mg, 0.05 mmol)溶解於THF (0.2 mL)中，冷卻至0℃且用二甲基鋅之溶液(1M於庚烷中，0.22 mL, 0.22 mmol)逐滴處理。將混合物加熱至80℃並保持25小時。冷卻至環境溫度後，將混合物添加至冷1N HCl (1 mL)中。攪拌若干分鐘後，用飽和$NaHCO_3$將水層調節至pH 8-9。用Et_2O將水性懸浮液萃取三次。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，鏡Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對

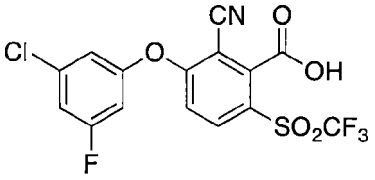
粗材料實施層析，用20:1已烷/乙酸乙酯溶析，以獲得白色固體狀化合物**103** (8.7 mg, 36%)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 475, 477；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 1.81 (d, 3H)。

實例104



1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-酮(化合物104)：將1-[2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙-1-醇(10 mg, 0.02 mmol) [化合物**103**]溶解於二氯甲烷(0.2 mL)，且用戴斯-馬丁過碘烷(11.5 mg, 0.03 mmol)處理，且在環境溫度下將溶液攪拌45分鐘。用飽和$NaHCO_3$及10%硫代硫酸鈉水溶液稀釋反應物，然後攪拌10分鐘。用Et_2O將水溶液洗滌三次且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得半固體狀化合物**104** (11 mg，定量)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 473, 475；LCMS ESI (+) m/z (M+H) 474.8 / 476.7；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.94 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

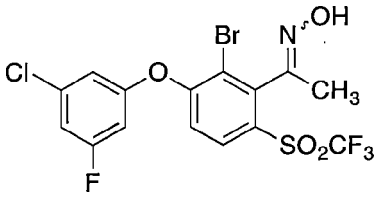
實例105



3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氰基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(化合物105)：合併2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(44

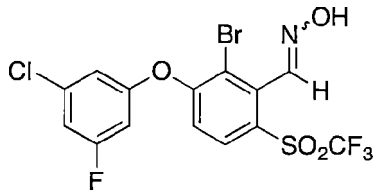
mg, 0.10 mmol) [化合物**101**]與NMP (0.5 mL)中之氰化銅(I) (8.6 mg, 0.1 mmol)，藉由氬氣鼓泡來吹掃，然後在Initiator®微波反應器中將混合物加熱至190℃並保持60分鐘。冷卻後，在氮氣流中移除大部分NMP。將殘餘物溶解於乙酸乙酯及水中。分離各層，且用水、飽和NaCl將有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得黃褐色固體狀化合物**105** (45%產率)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 424, 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, 1H), 7.84 (brd s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H)。

實例106



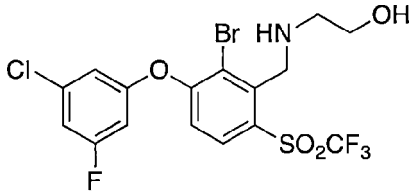
1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-酮肟(化合物106)：合併羥基胺鹽酸鹽(16 mg, 0.23 mmol)與乙酸鈉(18.6 mg, 0.23 mmol)，且添加1-[2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙酮[化合物**104**] (45 mg, 0.09 mmol)溶於95% EtOH (0.9 mL)中之溶液，然後在環境溫度下將所得混合物攪拌16小時。使用氮氣流移除溶劑，且用1M Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋殘餘物。分離各相且用乙酸乙酯洗滌水溶液。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成無色膜，以獲得淺黃色油狀化合物**106** (44 mg，定量)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 492, 494；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95-7.94 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 2.70 (s, 3H)。

實例107



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛肟(化合物107)：將羥基胺鹽酸鹽(5.8 mg, 0.08 mmol)添加至乙酸鈉(6.8 mg, 0.08 mmol)及2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[**化合物101**] (16 mg, 0.03 mmol)於95% EtOH (0.5 mL)中之懸浮液中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，然後用1M Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋。分離各層後，用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得無色膜狀**化合物107** (23 mg，定量)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H)。

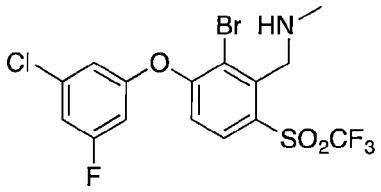
實例108



2-((2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苄基)胺基)乙-1-醇(化合物108)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[**化合物101**] (10 mg, 0.02 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.1 mL)中，且用乙醇胺(1.4 μL, 0.02 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(14 mg, 0.06 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。藉由逐滴添加10% HCl驟冷混合物直至混合物保持酸性(pH<2)。將此混合物攪拌1小時，然後用飽和$NaHCO_3$再調節至pH 8-9且用Et_2O及水稀釋。分離後，用Et_2O將水溶液洗滌兩次。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌

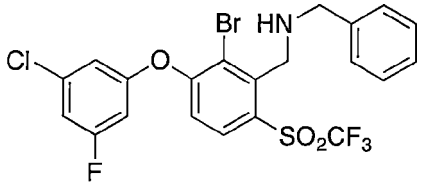
合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物108** (3 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 506, 508；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.97 (t, 2H)。

實例109



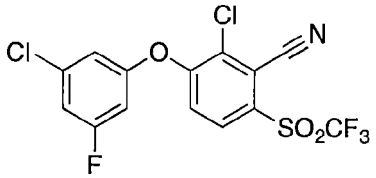
1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-*N*-甲基甲胺(化合物109)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(30 mg, 0.06 mmol) [**化合物101**]溶解於原甲酸三甲酯(0.3 mL)中，且用甲胺鹽酸鹽(4.4 mg, 0.07 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(17 μL, 0.06 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用MeOH (0.25 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(41 mg, 0.19 mmol)處理混合物且攪拌3天。用硼氫化鈉(10 mg)處理反應物，且在環境溫度下攪拌過夜。將混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加10% HCl驟冷直至混合物保持酸性(pH<2)。將此混合物攪拌1小時，用飽和$NaHCO_3$再調節至pH 8-9，然後用Et_2O及水稀釋。分離後，用Et_2O將水溶液洗滌兩次。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物109** (2 mg, 7%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

實例110



***N*-苄基-1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(化合物110)**：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(44 mg, 0.10 mmol) [**化合物101**]溶解於1,2-二氯乙烷(0.4 mL)中，且用苄基胺(11 μL, 0.10 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(61 mg, 0.29 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時，且使用氮氣流移除溶劑。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀**化合物110** (14.8 mg, 27%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 552, 554；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.96 (s, 2H)。

實例111



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物111)

步驟A：**2-氯-3-氟-6-巯基苯甲腈**之製備：向DMF (38 mL)中之2-氯-3,6-二氟-苯甲腈(7.35 g, 42.4 mmol)充氮氣5分鐘，冷卻至0℃，且用硫化鈉(3.47 g, 44.5 mmol)處理。在0℃下將黃色懸浮液攪拌45分鐘。用二氯甲烷及1M NH_4OH稀釋反應物。分離後，用二氯甲烷洗滌水溶液。用10% $KHSO_4$將水溶液調節至pH 2，然後用二氯甲烷萃取兩次。用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮至淺黃色油狀物(6.1 g, 75%)。

步驟B：**2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：將2-氯-3-

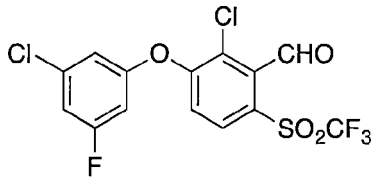
氟-6-巯基苯甲腈(6.1 g, 32 mmol)溶解於DMF (42 mL)中，且用甲基紫精(0.42 g, 1.6 mmol)處理。將此懸浮液冷卻至-78℃，用三乙胺(11.3 mL, 81 mmol)處理，然後將三氟碘甲烷氣體(5.2 g)冷凝成溶液。將反應容器密封，且將混合物直接升溫至環境溫度並攪拌14小時。小心地打開反應容器，然後藉由使氮劇烈流入溶液中來移除揮發性試劑。將混合物傾倒至飽和NaCl中，用Et_2O稀釋並分離。用Et_2O將水相洗滌三次且用飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色油狀物(4.9 g)。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。獲得淺黃色油狀期望產物(3.0 g, 37%)。

步驟C：**2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：將2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(0.38 g, 1.5 mmol)溶解於MeCN、CCl_4及水之混合物(體積比1:1:2, 15 mL)中，且添加氯化釕(III) (9.1 mg, 0.04 mmol)。一次性添加過碘酸鈉(0.94 g, 4.4 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌4小時。用二氯甲烷稀釋混合物且經由矽藻土墊過濾。分離濾液且用新鮮二氯甲烷洗滌水溶液。使合併之萃取物通過Florisil®墊(用二氯甲烷預潤濕)。用二氯甲烷洗滌墊，然後在真空中將合併之無色濾液溫和地濃縮成深色油狀物。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。獲得在靜置時形成白色固體之輕油狀產物(145 mg, 33%)。

步驟D：**2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：合併2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(1.08 g, 3.75 mmol)與乙腈(10 mL)中之碳酸氫鈉(573 mg, 6.82 mmol)，且將懸浮液冷卻至0℃。將3-氯-5-氟-酚(0.5 g, 3.4 mmol)添加至懸浮液中，並將混合物升溫至環境溫度且攪拌60小時。用10% Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋反應物，然後分離。用10% Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用

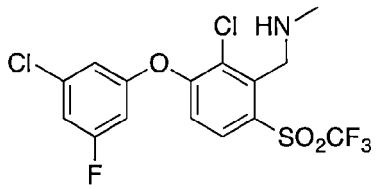
乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀化合物**111** (339 mg, 21%)。LCMS ESI (+) m/z ($M+NH_4$) 431, 433；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H)。

實例112



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物112)：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈[化合物**111**] (339 mg, 0.82 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且冷卻至-20℃。用庚烷中之1M二異丁基氫化鋁(0.9 mL, 0.9 mmol)逐滴處理溶液並在-20℃下攪拌90分鐘，然後升溫至0℃且攪拌90分鐘。在0℃下藉由逐步添加10% HCl (約3 mL)驟冷反應物，然後在0℃下將混合物攪拌30分鐘。用二氯甲烷及水稀釋混合物，然後分離。用二氯甲烷洗滌水溶液，且用水、半飽和$NaHCO_3$洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析。收集早期溶析之產物並濃縮，以獲得無色油狀化合物**112** (67 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.43 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H)。

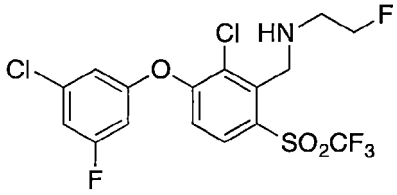
實例113



1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-*N*-甲基

甲胺(化合物113)：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛[**化合物112**] (20 mg, 0.05 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.15 mL)中，且用甲胺鹽酸鹽(3.6 mg, 0.05 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(9.2 μL, 0.05 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg, 0.14 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用10% HCl驟冷混合物且攪拌20分鐘。用飽和$NaHCO_3$中和酸，然後用二氯甲烷及水稀釋懸浮液。分離後，用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且用半飽和$NaHCO_3$、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對殘餘物實施層析，用己烷/乙酸乙酯之步進梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物113** (9 mg, 41%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 432, 434；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

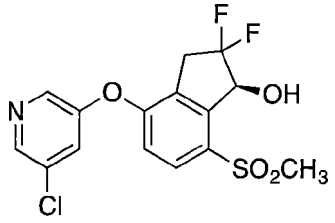
實例114



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-2-氟乙-1-胺(化合物114)**：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛[**化合物112**] (20 mg, 0.05 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.15 mL)中，且用2-氟乙胺鹽酸鹽(5.2 μL, 0.05 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg, 0.14 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用10% HCl驟冷混合物且攪拌20分鐘。用飽和$NaHCO_3$中和酸，然後用二氯甲烷及水稀釋。分離後，用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且用半飽和$NaHCO_3$、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對殘餘物實施層析，用己烷/乙酸乙酯之步進梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物114** (5.9 mg, 25%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 464,

466；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H)。

實例115



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物115)

步驟A：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將3-氯-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶[以與實例8、步驟B中所闡述類似之方式、利用3-氯-5-羥基吡啶製備] (340 mg, 0.89 mmol)溶解於6:1丙酮/水(4.4 mL)中，且用對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(22.4 mg, 0.090 mmol)處理。在密封瓶中將混合物加熱至82℃並保持18小時。冷卻反應物並在氮氣流中濃縮。將所得固體再溶解於乙酸乙酯中，且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機相洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成白色固體(300 mg，定量)。

步驟B：**(*E,Z*)-正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(300 mg, 0.89 mmol)溶解於苯(10 mL)中，且用丁基胺(1.67 mL, 16.9 mmol)及三氟乙酸(0.03 mL, 0.44 mmol)處理，然後經由Dean-Stark捕集器將混合物回流2.5小時。藉由^{1}H NMR跟蹤反應之進展。冷卻反應混合物並在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯及飽和$NaHCO_3$中，然後分離。用飽和$NaHCO_3$、飽和

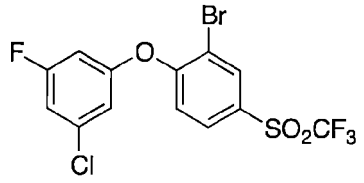
NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黏性殘餘物(355 mg)。此材料之^{1}H NMR顯示存在兩種亞胺異構體。

步驟C：**4-((5-氯吡啶(定量)-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用硫酸鈉(542 mg, 3.8 mmol)處理(*E,Z*)-正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(150 mg, 0.38 mmol)，然後溶解於無水MeCN (4.8 mL)中。用Selectfluor® (338 mg, 0.95 mmol)處理懸浮液。用氬沖洗燒瓶及冷凝器且在氬下加熱至82℃並保持5.5小時，然後在環境溫度下攪拌9小時。用濃鹽酸(0.95 mL, 11.4 mmol)處理混合物，且在環境溫度下攪拌20分鐘。在真空中濃縮全部混合物以移除揮發性溶劑。用乙酸乙酯及水稀釋所得懸浮液，然後分離。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成固體。在SiO_2上純化粗材料，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。收集期望材料並濃縮成白色固體(91 mg, 63%)。

步驟D：**(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(89 mg, 0.24 mmol)溶解於二氯甲烷(1.1 mL)中，用三乙胺(0.07 mL, 0.48 mmol)及甲酸(0.03 mL, 0.7 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.5 mg)溶於二氯甲烷(1.1 mL)中之冷溶液處理溶液。將反應混合物轉移至冰箱，且在4℃下靜置60小時。在真空中濃縮混合物且在SiO_2上層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。在真空中將產物濃縮成無色油狀物。將油狀物溶解於二氯甲烷及己烷中且再濃縮，以獲得白色固體狀**化合物115** (64 mg, 70%)。立體純度為>95% ee，如藉由莫雪酯分析所測定。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 376, 378；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50-8.49 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.43 (t,

1H), 6.93 (d, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.22 (s, 3H)。

實例116



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物116)

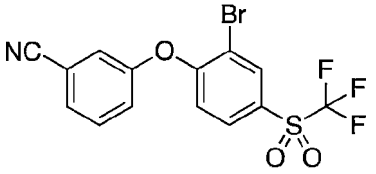
步驟A：**(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下，將三氟碘甲烷(2.84 g, 14.5 mmol)冷凝成含有3-溴-4-氟苯硫醇(1.00 g, 4.8 mmol)、甲基紫精(118 mg, 0.48 mmol)及Et_3N (1.68 mL, 12.1 mmol)於DMF (6.4 mL)中之溶液。用帶螺紋之鐵氟龍(Teflon)蓋快速蓋住密封管口且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫且攪拌39小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開，傾倒至鹽水(20 mL)中，用Et_2O (5 × 40 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。在矽膠(50 g SNAP, 16 CV, 1%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(1.2 g, 90%產率)。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(2.80 g, 13.1 mmol)一次性添加至MeCN (10 mL)/CCl_4 (10 mL)/H_2O (20 mL)中之(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(1.20 g, 4.4 mmol)及$RuCl_3$ (22.6 mg, 0.11 mmol)中，且攪拌2小時。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 2%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置時變成白色固體之無色澄清油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(1.14 g, 85%)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物116)**之製備：將碳酸銫(358 mg, 1.1 mmol)一次性添加至NMP (3.0 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(307 mg, 1.0 mmol)及3-氯-

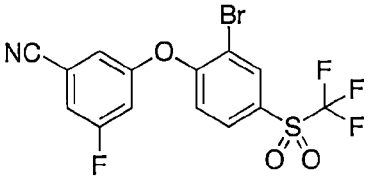
5-氟酚(161 mg, 1.1 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物116** (389 mg, 90%產率)。LCMS ESI (-) m/z 431 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.93-6.91 (m, 1 H), 6.78-6.74 (m, 1 H)。

實例117



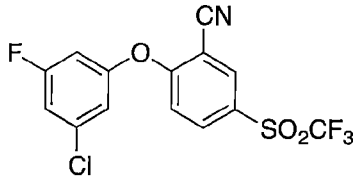
3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)苯甲腈(化合物117)：將碳酸銫(38.0 mg, 0.12 mmol)添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(30.0 mg, 0.10 mmol)及3-羥基苯甲腈(14.0 mg, 0.12 mmol)中，且然後升溫至50℃並保持5小時。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV)上純化，用20%-100% MeCN/水溶析，提供白色油狀**化合物117** (35.6 mg, 0.09 mmol, 90%產率)。LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H)。

實例118



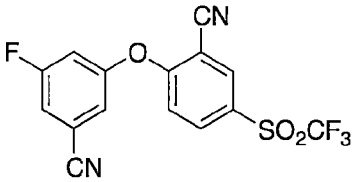
3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物118)：將碳酸銫(46.0 mg, 0.14 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(40.0 mg, 0.13 mmol)及3-氟-5-羥基苯甲腈(20.0 mg, 0.14 mmol)中，且然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物118** (50 mg, 0.12 mmol, 91%產率)。LCMS ESI (-) m/z 422 (M-H)。

實例119



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物119)：在氮下，將$Pd(PPh_3)_4$ (14.4 mg, 0.013 mmol)一次性添加至NMP (1.0 mL)中之$Zn(CN)_2$ (8.8 mg, 0.08 mmol)及2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(54.0 mg, 0.13 mmol)中，然後抽真空且用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃並保持4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用1%-24% EtOAc/己烷溶析，提供澄清油狀化合物**119** (28.4 mg, 0.08 mmol, 60%)。LCMS ESI (-) m/z 379 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.16-7.13 (m, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.03-7.01 (m, 1 H), 6.88-6.85 (m, 1 H)。

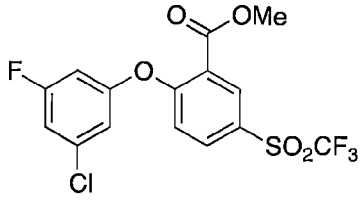
實例120



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物120)：在氮下，將四(三苯基膦)鈀(0) (12.8 mg, 0.01 mmol)一次性添加至NMP (1.0 mL)中之$Zn(CN)_2$ (7.8 mg, 0.07 mmol)及3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(47 mg, 0.11 mmol)中，然後抽真空且用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃並保持6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在反相矽膠

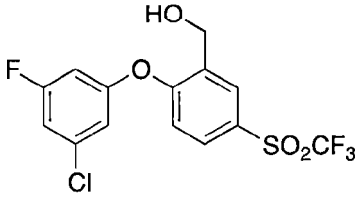
(12+M, 20%-100% MeCN/水，14 CV)上純化粗產物，然後在矽膠(10 g SNAP, 5%-40% EtOAc/己烷，14 CV)上純化，提供在靜置時形成白色固體之澄清油狀**化合物120** (10 mg, 0.03 mmol, 24%產率)。LCMS ESI (-) m/z 369 (M-H)。

實例121



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸甲酯(化合物121)：將三乙胺(106 μL, 0.76 mmol)逐滴添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(110 mg, 0.25 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.7 mg, 0.025 mmol)及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(10.5 mg, 0.025 mmol)於DMF (1.5 mL)及MeOH (1.0 mL)中之已經一氧化碳飽和之混合物中。然後在一氧化碳氣球下將反應混合物升溫至80℃並保持3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(25+M, 20%-100% MeCN/水，16 CV)上純化，提供無色澄清油狀**化合物121** (47 mg, 45%產率)。LCMS ESI (-) m/z 411 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (d, 1 H), 8.10-8.07 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.91-6.90 (m, 1 H), 6.77-6.73 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

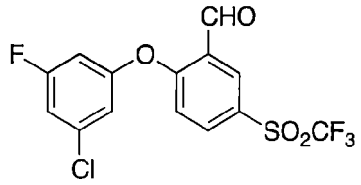
實例122



(2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物122)：在0℃下，將DIBAL (1 M於庚烷中，174 μL, 0.17 mmol)逐滴添加至CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯

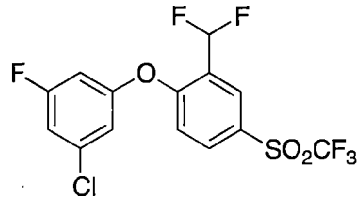
甲酸甲酯(24 mg, 0.06 mmol)中，且攪拌1小時。藉由小心地添加丙酮(0.5 mL)來驟冷過量DIBAL。用水(2 mL)稀釋混合物，用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-55% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀化合物**122** (16 mg, 0.04 mmol, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)。

實例123



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物123)：將戴斯-馬丁過碘烷(20 mg, 0.05 mmol, 1.5當量)一次性添加至溶於冰冷CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之(2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(12 mg, 0.03 mmol, 1.0當量)中，且攪拌40分鐘。用1:1飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (2 mL)驟冷反應物，用CH_2Cl_2 (2 × 5 mL)萃取，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 7%-60% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供澄清油狀化合物**123** (11 mg, 92%產率)。

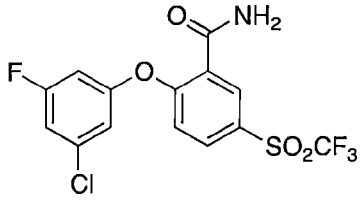
實例124



1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物124)：在室溫下，將(二乙基胺基)三氟化硫(10 mg, 0.08 mmol)添加至二氯甲烷(0.2 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(5.0 mg, 0.01 mmol)中，且在密封燒瓶中攪拌4.5天。用飽和$NaHCO_3$ (1 mL)驟冷反應物，用MTBE (3 × 3 mL)萃取，用鹽水(3 mL)

洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀**化合物124** (4.0 mg, 0.01 mmol, 75%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35-8.34 (m, 1 H), 8.09-8.05 (m, 1 H), 7.17-6.90 (m, 4 H), 6.82-6.78 (m, 1 H)。

實例125



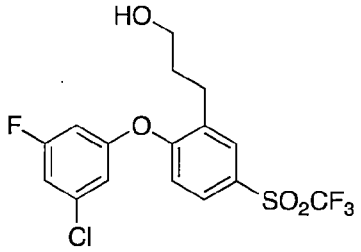
2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醯胺(化合物125)

步驟A：**2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸**之製備：將氫氧化鋰單水合物(46 mg, 1.1 mmol, 10當量)一次性添加至4:1 THF/水(1.25 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸甲酯(45 mg, 0.11 mmol, 1.0當量)中，且在室溫下攪拌6小時。用4 N HCl (4 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化殘餘物，以提供白色黏性泡沫狀2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(27.8 mg, 64%產率)。

步驟B：**2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醯胺(化合物125)**之製備：在室溫下，將*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物、(HATU) (42.0 mg, 0.11 mmol)一次性添加至2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(22.0 mg, 0.055 mmol)、NH_4Cl (6.0 mg, 0.11 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(29 μL, 0.165 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中，然後在密封反應瓶中攪拌16小時。直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物125** (15.4 mg, 70%產率)。LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, 1

H), 8.07-8.04 (m, 1 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.15-7.12 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.02-7.01 (m, 1 H), 6.86-6.83 (m, 1 H), 6.01 (br s, 1 H)。

實例126



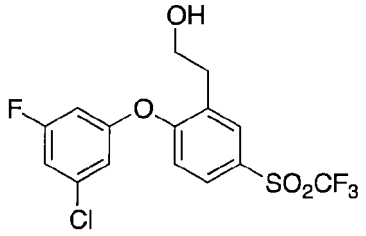
3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-1-醇(化合物126)

步驟A：**2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下在配備有隔片之微波瓶中在氮下，藉由注射器將烯丙基(三丁基)錫烷(0.13 mL, 0.43 mmol)添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(116 mg, 0.27 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (30.9 mg, 0.03 mmol)於DMF (2 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為微波蓋且在氮氣層下密封。然後在微波反應器中將反應混合物升溫至160℃並保持30分鐘。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物，用MTBE (10 mL)洗滌，然後與飽和KF (10 mL)一起攪拌30分鐘。分離各相，用MTBE (3 × 10 mL)萃取水溶液，然後用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 0-25% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(95 mg, 0.24 mmol, 90%產率)。

步驟B：**3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-1-醇(化合物126)**之製備：在室溫下，將9-硼雜二環[3.3.1]壬烷(0.4 M於THF中，0.25 mL, 0.10 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.50 mL)中之2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(26.0 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌18小時。將反應混合物冷卻至-10℃，然後添加1 N

NaOH (1 mL)及30% H_2O_2 (100 μL)且攪拌1小時。用EtOAc (3 × 5 mL)萃取反應物，用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 12%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色油狀**化合物126** (6.0 mg, 0.015 mmol, 22%產率)。LCMS ESI (-) m/z 457 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1 H), 3.74-3.60 (m, 2 H), 2.91-2.87 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H), 1.40-1.37 (m, 1 H)。

實例127



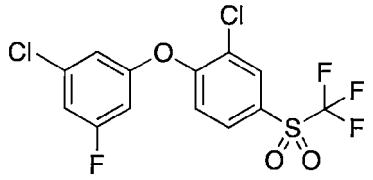
2-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙醇(化合物127)

步驟A：**1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯**之製備：在室溫下在氮下，將三丁基(乙烯基)錫烷(0.05 mL, 0.17 mmol)添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(64 mg, 0.15 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (17 mg, 0.01 mmol)於微波瓶中之DMF (1 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封反應瓶。然後在微波反應器中將反應混合物升溫至160℃並保持45分鐘。直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗混合物，提供黃色油狀1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯(40 mg, 0.1 mmol, 67%產率)。

步驟B：**2-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙醇(化合物127)**之製備：在室溫下，將9-硼雜二環[3.3.1]壬烷(0.4 M於THF中，0.8 mL, 0.32 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.20 mL)中之1-(3-

氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯(38.0 mg, 0.10 mmol)中。將反應混合物攪拌20小時。然後將反應混合物小心地添加至冰水(10 mL)、MTBE (10 mL)、3 N NaOH (0.5 mL)及30% H_2O_2 (100 μL)中，且攪拌30分鐘。用MTBE (3 × 10 mL)萃取混合物，用鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-40% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀化合物**127** (9.0 mg, 0.02 mmol, 22%產率)。LCMS ESI (-) m/z 397 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 6.74-6.70 (m, 1 H), 3.98-3.93 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 1.50-1.47 (m, 1 H)。

實例128



2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物128)

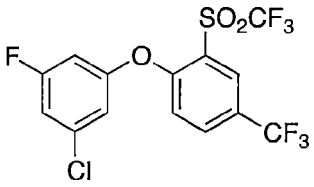
步驟A：**(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下，將三氟碘甲烷(2.17 g, 11.1 mmol)冷凝成3-氯-4-氟苯硫醇(0.6 g, 3.7 mmol, 1.0當量)、甲基紫精(95 mg, 0.37 mmol, 0.1當量)及Et_3N (1.3 mL, 9.2 mmol, 2.5當量)於DMF (5.0 mL)中之溶液。將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫並攪拌60小時。將反應混合物冷卻至-78℃且小心地打開，傾倒至鹽水(20 mL)中，用Et_2O (5 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中使用低溫水浴濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 1%-10% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(600 mg)，其立即用於下一反應中。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，

將過碘酸鈉(1.80 g, 8.4 mmol, 3.23當量)一次性添加至MeCN (6 mL)/CCl_4 (6 mL)/H_2O (12 mL)中之(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(600 mg, 2.6 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (13.5 mg, 0.065 mmol, 0.025當量)中，且攪拌2小時。過濾反應混合物，用CH_2Cl_2 (30 mL)沖洗濾餅，然後用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用1%-20% EtOAc/己烷溶析，提供在冷卻至-78℃後變成白色固體之無色澄清油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(530 mg, 55%產率，經過2個步驟)。

步驟C：**2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物128)**之製備：將碳酸銫(41.0 mg, 0.126 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-氯-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(30.0 mg, 0.11 mmol)及3-氟-5-氯酚(18.0 mg, 0.13 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化混合物，提供澄清油狀**化合物128** (41.6 mg, 0.13 mmol, 94%產率)。LCMS ESI (-) m/z 387 (M-H)。

實例129



1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物129)

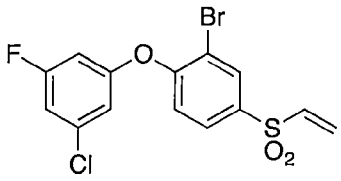
步驟A：**(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在室溫下在Ar下，向配備有隔片、攪拌棒及甲基紫精(60 mg, 0.24 mmol, 0.1當量)之壓力容器添加DMF (3.0 mL)、2-氯-5-(三氟甲基)苯硫醇(500 mg, 2.4 mmol, 1.0當量)及Et_3N (819 μL, 5.9 mmol, 2.5當量)。然後將反

應混合物冷卻至-78℃，其中沿容器之冷卻壁(通氣至起泡器)經由配備有針之tygon管添加CF_3I (1.38 g, 7.1 mmol)。然後將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封反應容器並升溫至室溫，在此溫度下將其攪拌18小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開。然後將容器之內容物傾倒至水(10 mL)中，用Et_2O (5 × 10 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用5%-40% EtOAc/己烷溶析，提供淡黃色液體狀(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)硫烷(450 mg, 68%產率)。

步驟B：**1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.03 g, 4.8 mmol, 3.0當量)一次性添加至1/1/2 MeCN/CCl_4/H_2O (8 mL)中之(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)碸(450 mg, 1.6 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (3.3 mg, 0.02 mmol, 0.01當量)中，且劇烈攪拌15小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用2%-30% EtOAc/己烷溶析，提供白色固體狀1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(426 mg, 85%產率)。

步驟C：**1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物129)**之製備：將碳酸鉀(31 mg, 0.221 mmol, 1.5當量)添加至苯(2.0 mL)中之1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(46 mg, 0.147 mmol, 1.0當量)及3-氯-5-氟酚(32 mg, 0.221 mmol, 1.5當量)中，然後升溫至回流過夜。將反應物冷卻至室溫並在真空中濃縮。在反相管柱(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，產生白色固體狀化合物**129** (39.4 mg, 63%產率)。LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39-8.38 (m, 1 H), 7.98-7.95 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.08-7.05 (m, 1 H), 6.95-6.94 (m, 1 H), 6.80-6.77 (m, 1 H)。

實例130



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(乙烯基磺醯基)苯(化合物130)

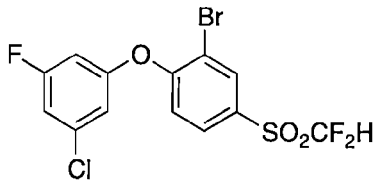
步驟A：**乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯**之製備：在室溫下，將碳酸氫鈉(609 mg, 7.24 mmol, 3.0當量)一次性添加至1:1二噁烷/水(14.0 mL)中之3-溴-4-氟苯硫醇(500 mg, 2.42 mmol, 1.0當量)及2-溴乙酸乙酯(807 mg, 4.83 mmol, 2.0當量)中，然後在氮下攪拌62小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物，用EtOAc (3 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。粗乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯未經純化即用於下一反應中。

步驟B：**乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯**之製備：藉由添加漏斗經10分鐘將MeOH (12.0 mL)中之粗乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯(709 mg, 2.4 mmol, 1.0當量)逐滴添加至水(12.0 mL)中之Oxone® (3.28 g, 5.3 mmol, 2.2當量)中，然後再攪拌2小時。過濾反應混合物，用MTBE (4 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 10%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置後緩慢變成白色固體之澄清油狀乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯(530 mg, 67%，經過2個步驟)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(乙烯基磺醯基)苯(化合物130)**之製備：將碳酸銫(48 mg, 0.15 mmol, 1.2當量)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯(40 mg, 0.12 mmol, 1.0當量)及3-氯-5-氟酚(22 mg, 0.15 mmol, 1.2當量)中，然後升溫至50 ℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV,

7%-60% EtOAc/己烷)上純化，提供澄清油狀化合物**130** (9.5 mg, 20%產率)。LCMS ESI (-) m/z 389 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1 H), 7.83-7.80 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.97-6.94 (m, 1 H), 6.82-6.81 (m, 1 H), 6.70-6.64 (m, 2 H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H)。

實例131



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物131)

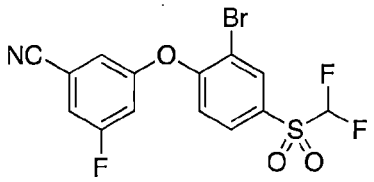
步驟A：**(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將(溴二氟甲基)膦酸二乙基酯(2.58 g, 9.66 mmol)一次性添加至3-溴-5-氟苯硫醇(1.00 g, 4.8 mmol)及KOH (5.42 g, 96.6 mmol)於MeCN (24.0 mL)及水(24.0 mL)中之脫氣混合物中。立即移除冷卻浴並在室溫下將混合物攪拌30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應物，用MTBE (4 × 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(1.24 g)直接用於下一反應中。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.80 (m, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.80 (t, 1H)。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(2.58 g, 12.06 mmol)一次性添加至MeCN (10 mL)/CCl_4 (10 mL)/H_2O (20 mL)中之(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(1.24 g, 4.83 mmol)及$RuCl_3$ (25 mg, 0.12 mmol)中，且攪拌2小時。過濾反應混合物，用二氯甲烷洗滌濾餅，然後用鹽水(30 mL)洗滌有機濾液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 5%-40% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置後變成白色固體之無色澄清

油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(1.16 g, 83%產率，經過2個步驟)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物131)**之製備：將碳酸銫(358 mg, 1.1 mmol)一次性添加至NMP (3.0 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(289 mg, 1.0 mmol)及3-氯-5-氟酚(161 mg, 1.1 mmol)，然後升溫至50℃且攪拌2小時45分鐘。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物131** (369 mg, 89%產率)。LCMS ESI (-) m/z 413 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1 H), 7.89-7.87 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.04-7.00 (m, 1 H), 6.90-6.89 (m, 1 H), 6.75-6.72 (m, 1 H), 6.21 (t, 1 H)。

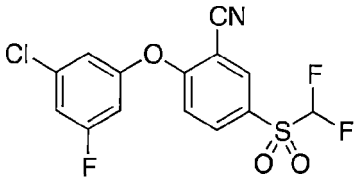
實例132



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物132)

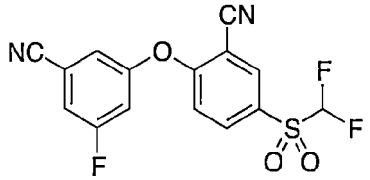
3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物132)之製備：將碳酸銫(76.0 mg, 0.23 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(61.0 mg, 0.21 mmol)及3-氟-5-羥基苯甲腈(32.0 mg, 0.23 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌2.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物132** (76 mg, 0.19 mmol, 88%產率)。LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1 H), 7.95-7.93 (m, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.24 (t, 1 H)。

實例133



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物133)：在氮下，將四(三苯基膦)鈀(0) (15.6 mg, 0.014 mmol)一次性添加至NMP (0.6 mL)中之$Zn(CN)_2$ (9.5 mg, 0.08 mmol)及2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(56.0 mg, 0.14 mmol)中。將燒瓶抽真空並用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃且保持22小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在反相矽膠(12+M, 15%-100% MeCN/水，14 CV)上純化粗產物，提供淡黃色固體狀**化合物133** (4.6 mg, 0.01 mmol, 9%產率)。LCMS ESI (-) m/z 360 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.26 (t, 1 H)。

實例134



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物134)

步驟A：**2-氟-5-巯基苯甲腈**之製備：藉由添加漏斗經20分鐘將CH_2Cl_2 (24.0 mL)中之3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯(5.00 g, 22.77 mmol, 1.0當量)逐滴添加至PPh_3 (17.91 g, 68.30 mmol, 3.0當量)於CH_2Cl_2 (24.0 mL)及DMF (1.3 mL)中之冰冷溶液中，然後在室溫下攪拌60小時。用1 N HCl (50 mL)稀釋混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取，然後濃縮。添加MTBE (200 mL)，藉由過濾移除Ph_3PO，用MTBE (150 mL)

沖洗濾餅，且合併有機物並濃縮。在矽膠(100 g SNAP, 14 CV, 12%-80% CH_2Cl_2/己烷)上純化，提供白色鬆散固體狀2-氟-5-巯基苯甲腈(2.90 g, 83%產率)。

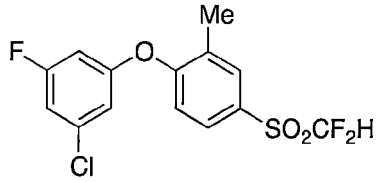
步驟B：**5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將(溴二氟甲基)膦酸二乙基酯(1.66 g, 6.2 mmol, 2.0當量)一次性添加至2-氟-5-巯基苯甲腈(475 mg, 3.1 mmol, 1.0當量)及KOH (3.48 g, 62 mmol, 20.0當量)於MeCN (15.0 mL)及水(15.0 mL)中之脫氣混合物中。立即自冷卻浴移除反應物，且在室溫下攪拌30分鐘。用水(10 mL)稀釋混合物，用MTBE (4 × 20 mL)萃取，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈(630 mg)直接用於下一反應中。

步驟C：**5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.66 g, 7.8 mmol, 2.5當量)一次性添加至1:1:2 MeCN/CCl_4/水(30 mL)中之5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈(630 mg, 3.1 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (16 mg, 0.078 mmol, 0.025當量)中，且攪拌1小時。過濾反應物，用CH_2Cl_2 (30 mL)洗滌濾餅，用CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，經由3 cm Florisil®墊過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 7%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色固體狀5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈(528 mg, 72%產率，經過2個步驟)。

步驟D：**2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物134)**之製備：將碳酸銫(70.0 mg, 0.22 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(46.0 mg, 0.20 mmol)及5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈(30.0 mg, 0.22 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀化合物

134 (44.8 mg, 0.13 mmol, 65%產率)。LCMS ESI (-) m/z 351 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.26 (t, 1 H)。

實例135



1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯(化合物135)

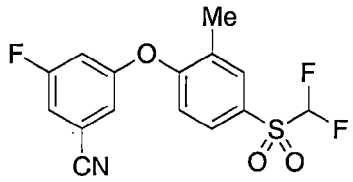
步驟A：**4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將二乙基膦酸溴二氟甲基酯(1.88 g, 7.0 mmol)添加至4-氟-3-甲基-苯硫醇(500.0 mg, 3.5 mmol)及氫氧化鉀(3.95 g, 70.33 mmol)於乙腈(15 mL)及水(15 mL)中之脫氣混合物中。然後立即將反應混合物升溫至室溫並劇烈攪拌30分鐘。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯原樣用於下一反應中。

步驟B：**4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.51 g, 7.0 mmol)一次性添加至四氯化碳(8 mL)/乙腈(8 mL)/水(16 mL)中之4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯(676 mg, 3.52 mmol)及氯化釕(III)(18.25 mg, 0.09 mmol)中，且攪拌3小時。過濾混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯(480 mg, 2.14 mmol, 61%產率)。

步驟C：**1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯(化合物135)**之製備：在室溫下，將碳酸銫(80 mg, 0.25 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯

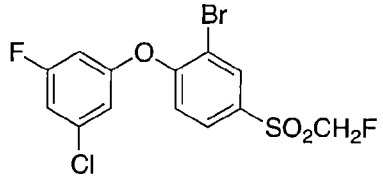
(50 mg, 0.22 mmol)及3-氯-5-氟-酚(36 mg, 0.25 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供棕色油狀化合物**135** (43.6 mg, 0.12 mmol, 53%產率)。LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1 H), 7.80-7.77 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.98-6.95 (m, 1 H), 6.84-6.83 (m, 1 H), 6.69-6.65 (m, 1 H), 6.19 (t, 1 H), 2.39 (s, 3 H)。

實例136



3-[4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯氧基]-5-氟-苯甲腈(化合物136)：在室溫下，將碳酸銫(8- mg, 0.25 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯(50 mg, 0.22 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(34 mg, 0.25 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀化合物**136** (27 mg, 0.08 mmol, 34%產率)。LCMS ESI (-) m/z 340 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.85-7.82 (m, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.03-6.98 (m, 1 H), 6.21 (t, 1 H), 2.39 (s, 3 H)。

實例137



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((氟甲基)磺醯基)苯(化合物137)

步驟A：**(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷**之製備：在-5℃下在氮下，將溶於CH_2Cl_2 (1.8 mL)中之(二乙基胺基)三氟化硫(1.46 mL, 11.1 mmol)逐滴添加至1-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯(1.0 g, 6.3 mmol)及$SbCl_3$ (43 mg, 0.190 mmol)於CH_2Cl_2 (32 mL)中之溶液中，然後攪拌14小時，同時逐步升溫至室溫。藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$ (10 mL)小心地驟冷反應混合物，攪拌30分鐘，用CH_2Cl_2 (2 × 30 mL)萃取，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 5%-50% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供黃色油狀(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷(748 mg, 74%產率)。

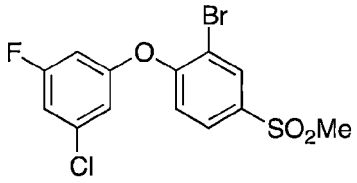
步驟B：**1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在劇烈攪拌的同時，將MeOH (20.0 mL)中之(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷(748 mg, 4.7 mmol)逐滴添加至Oxone®(6.32 g, 10.3 mmol)於水(20.0 mL)中之冰冷溶液中。然後將反應混合物升溫至室溫且再攪拌14小時。藉由過濾移除固體，用鹽水(50 mL)稀釋濾液，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供澄清油狀1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯。

步驟C：**2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下經30分鐘，將N-溴琥珀醯亞胺(228 mg, 1.28 mmol)分兩等份添加至H_2SO_4 (1.2 mL)中之1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(205 mg, 1.07 mmol)中，然後攪拌過夜。將反應混合物傾倒至冰上，用二氯甲烷(4 × 10 mL)萃取，用3 N NaOH (10 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃

縮。在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供白色固體狀2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(217 mg, 75%產率)。

步驟D：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((氟甲基)磺醯基)苯(化合物137)**之製備：將碳酸銫(47 mg, 0.144 mmol)添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(30 mg, 0.11 mmol)及3-氯-5-氟酚(21 mg, 0.144 mmol)，然後升溫至100℃並保持1小時。將混合物冷卻至室溫，然後在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物137** (31.7 mg, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, 1 H), 7.89-7.86 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.00-6.97 (m, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.69 (m, 1 H), 5.17 (d, 2 H)。

實例138



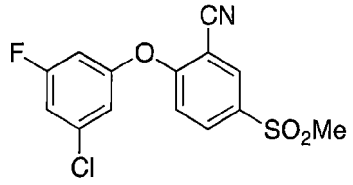
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(化合物138)

步驟A：**2-溴-1-氟-4-(甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下經30分鐘，將N-溴琥珀醯亞胺(579 mg, 3.25 mmol, 1.1當量)分兩等份添加至濃H_2SO_4 (3.0 mL)中之1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(515 mg, 2.96 mmol)中，且攪拌6小時。將混合物小心地傾倒至冰及水(10 mL)上，用CH_2Cl_2 (4 × 15 mL)萃取，用3 N NaOH (10 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 6%-50% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，以提供白色固體狀2-溴-1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(530 mg, 71%產率)。

步驟B：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(化合物138)**之製備：將碳酸銫(176 mg, 0.54 mmol)添加至NMP (2.0 mL)中之2-溴-

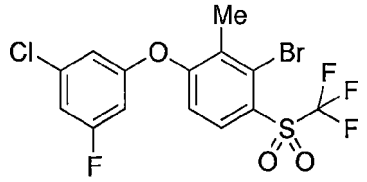
1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(114 mg, 0.45 mmol)及3-氯-5-氟酚(79 mg, 0.54 mmol)中，然後升溫至50℃並保持20小時。在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗反應混合物，提供白色固體狀**化合物138**(113 mg, 66%產率)。LCMS ESI (-) m/z 377 (M-H)。

實例139



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物139)：將氰化銅(I) (11 mg, 0.126 mmol)一次性添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(40 mg, 0.105 mmol)於微波瓶中之NMP (0.4 mL)中之溶液中，密封，然後在微波反應器中升溫至190℃並保持30分鐘。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(12+M, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物139** (9 mg, 25%產率)。LCMS ESI (-) m/z 370 ($M+HCO_2^-$)，^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.28 (m, 1 H), 8.09-8.06 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 2 H), 6.97-6.96 (m, 1 H), 6.83-6.79 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H)。

實例140



3-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物140)

步驟A：**2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯**之製備：在室溫下，藉由添加漏斗經10分鐘將1,3-二溴-2-甲基-苯(5.5 mL, 40 mmol)逐滴添加至氯磺酸(10 mL, 150 mmol)中，且攪拌2小時，然後升溫至40℃並再攪拌2小時。將混合物小心地傾倒至水/冰(250 mL)中且藉由過濾收集灰白色

固體，用水洗滌，然後在真空下乾燥。粗2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯(13.3 g, 91%)未經進一步純化即使用。

步驟B：**2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇**之製備：經20分鐘，將2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯(5 g, 14.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液逐滴添加至三苯基膦(8.28 g, 31.57 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及DMF (1.2 mL)中之冰冷溶液中。經4小時將反應混合物逐步升溫至室溫。用1 N HCl (30 mL)驟冷混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由將粗產物攪拌於MTBE (100 mL)中來移除Ph_3PO，且然後過濾。濃縮濾液。在矽膠(50 g SNAP, 14 CV, 0-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色固體狀2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇(1.7 g, 5.7 mmol, 40%產率)。

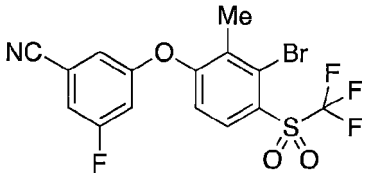
步驟C：**1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯**之製備：在-78℃下在壓力容器中，經由通氣至起泡器之隔片將三氟碘甲烷(1.77g, 9.0 mmol)冷凝成2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇(850 mg, 3.0 mmol)、三乙胺(1.05 mL, 7.5 mmol)及甲基紫精水合物(77.5 mg, 0.3 mmol)於DMF (8.2 mL)中之脫氣溶液。然後用帶螺紋之鐵氟龍蓋快速密封反應容器且在室溫下攪拌24小時。用Et_2O (50 mL)稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，用Et_2O (3 × 30 mL)反萃取水相，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯未經進一步純化即用於下一反應中。

步驟D：**1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.34g, 6.3 mmol)一次性添加至乙腈(7 mL)/四氯化碳(7 mL)/水(14 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1 g, 2.9 mmol)及氯化釕(III)(14.8 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌16小時。過濾混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供白色固體狀1,3-二

溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(660 mg, 1.7 mmol, 60%產率)。

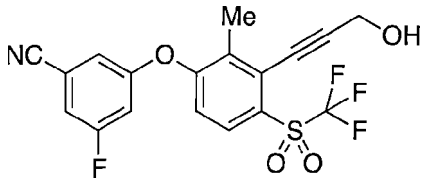
步驟E：**3-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物140)**之製備：在室溫下，將碳酸氫銫(183 mg, 0.94 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(3.5 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(328 mg, 0.86 mmol)及3-氯-5-氟-酚(138 mg, 0.94 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物140** (140 mg, 0.3 mmol, 35%產率)。LCMS ESI (-) m/z 445 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.68 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H)。

實例141



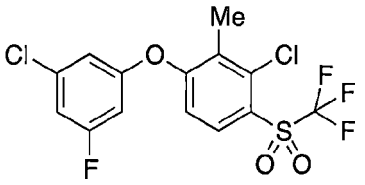
3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(化合物141)：在室溫下，將碳酸銫(51.2 mg, 0.16 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(100.0 mg, 0.26 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(35.9 mg, 0.26 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至藉由LC-MS所判斷完成反應(20小時)。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供無色油狀**化合物141** (71 mg, 0.15 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (+) m/z 438 (M+H)。

實例142



3-氟-5-[3-(3-羥基丙-1-炔基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物142)：在氮流下，將碘化銅(I) (4.4 mg, 0.02 mmol)及二氯鈀三苯基磷烷(8.2 mg, 0.01 mmol)添加至3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(51 mg, 0.12 mmol)、三乙胺(0.16 mL, 1.16 mmol)及丙炔基醇(0.02 mL, 0.30 mmol)於DMF (0.90 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封。然後將反應混合物升溫至100℃並保持20小時。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供棕色油狀**化合物142** (4.7 mg, 0.01 mmol, 10%產率)。LCMS ESI (-) m/z 412 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.99 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.96-1.91 (m, 1 H)。

實例143



3-氯-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物143)

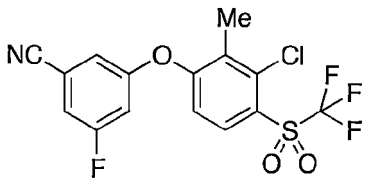
步驟A：**1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯**之製備：在-78℃下在壓力容器中，將三氟碘甲烷(3.6g, 18.3 mmol)冷凝成2,4-二氯-3-甲基-苯硫醇(1.18 g, 6.1 mmol)、三乙胺(2.1 mL, 15.3 mmol)及甲基紫精水合物(157 mg, 0.6 mmol)於DMF (8.2 mL)中之脫氣溶液。然後用帶螺紋之鐵氟龍蓋快速密封反應容器且在室溫下攪拌24小時。用Et_2O (50 mL)稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，用Et_2O (3 × 30

mL)反萃取水溶液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。假設定量產率，1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1.59 g, 6.1 mmol, 99.6%產率)未經進一步純化即用於下一反應中。

步驟B：**1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(3.26 g, 15.2 mmol)一次性添加至乙腈(15 mL)/四氯化碳(15 mL)/水(30 mL)中之1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1.59 g, 6.1 mmol)及氯化釕(III) (31.6 mg, 0.15 mmol)中，且攪拌16小時。過濾反應混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供白色固體狀1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(1.2 g, 4.1 mmol, 67%產率，經過2個步驟)。

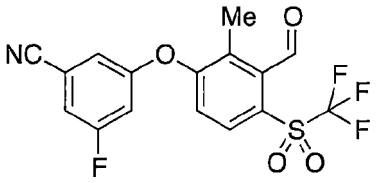
步驟C：**3-氯-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物143)**之製備：在室溫下，將碳酸銫(71 mg, 0.22 mmol)一次性添加至1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(70 mg, 0.24 mmol)及3-氯-5-氟-酚(32 mg, 0.22 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1 mL)中之溶液中，且攪拌45分鐘，升溫至50℃並攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物143** (67 mg, 0.16 mmol, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.88-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.69 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H)。

實例144



3-氟-5-[3-氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物144)：在室溫下，將碳酸銫(71 mg, 0.22 mmol)一次性添加至1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(70 mg, 0.24 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(30 mg, 0.22 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1 mL)中之溶液中，且攪拌45分鐘，升溫至50℃並攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供稍微不純之產物，在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-26% EtOAc/己烷)上進一步純化該產物，提供白色固體狀**化合物144** (33 mg, 0.08 mmol, 36%產率)。LCMS ESI (-) m/z 392 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.94-6.91 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H)。

實例145



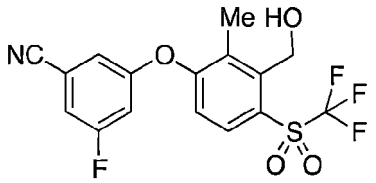
3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物145)

步驟A：**3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈**之製備：在室溫下，將三丁基(乙烯基)錫烷(300 μL, 1.0 mmol)添加至3-[3-氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(250 mg, 0.63 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (45 mg, 0.06 mmol)於DMF (3.6 mL)中之脫氣混合物中。然後將微波瓶抽真空並用氮回填三次。將隔片快速更換為卷邊蓋，密封，然後在微波反應器中將反應物升溫至160℃並保持30分鐘。冷卻至室溫後，立即用MTBE (5 mL)及飽和KF (10 mL)稀釋反應混合物，然後攪拌30分鐘。用MTBE (3×10 mL)萃取水層，用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-50% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈(179 mg, 0.46 mmol, 73%產率)。

步驟B：**3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物145)**之製備：在室溫下，藉由注射器將四側氧基鐵(0.07 mL, 0.01 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.9 mL)及水(0.3 mL)中之3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈(85 mg, 0.22 mmol)及過碘酸鈉(142 mg, 0.66 mmol)中，然後攪拌過夜。用水(5 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3x10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, % EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物145** (50 mg, 0.13 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (-) m/z 386 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.62 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。

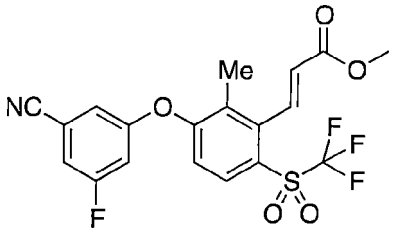
實例146



3-氟-5-[3-(羥基甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物146)：在室溫下，將硼氫化鈉(2 mg, 0.05 mmol)一次性添加至甲醇(0.4 mL)中之粗3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(5 mg, 0.01 mmol)中，且攪拌5分鐘。用1滴1 N HCl驟冷反應物，用水(5 mL)稀釋，用EtOAc (3×5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (25% EtOAc/己烷)純化粗產物，提供澄清油狀**化合物146** (2 mg, 0.005 mmol, 40%產

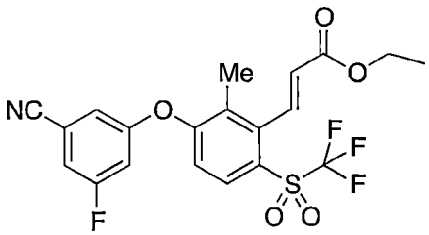
率)。LCMS ESI (-) m/z 434 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 4.99 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。

實例147



(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(化合物147)：將三乙胺(0.06 mL, 0.45 mmol)及DMF (1 mL)添加至配備有攪拌棒之反應瓶中之3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(65 mg, 0.15 mmol)中，然後抽真空並用氮回填三次。添加丙-2-烯酸甲酯(0.07 mL, 0.74 mmol)及二-μ-氯雙[5-羥基-2-[1-(羥基亞胺基)乙基)苯基]-鈀二聚體(8.7 mg, 0.01 mmol)。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封。將反應混合物升溫至120℃並保持16小時。冷卻至室溫後，經由釉料過濾混合物，且直接在反相矽膠(25+M, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供澄清油狀**化合物147** (38 mg, 0.08 mmol, 54%產率)。LCMS ESI (-) m/z 442 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H)。

實例148



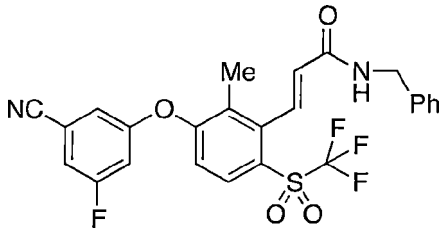
(*E*)-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯

酸乙酯(化合物**148**)

步驟A：**(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸**之製備：在室溫下，將氫氧化鋰單水合物(66.31 mg, 1.58 mmol)一次性添加至四氫呋喃(1 mL)及水(1 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(140 mg, 0.32 mmol)中，然後攪拌2小時。用1 N HCl (1 mL)驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(120 mg, 0.28 mmol, 88%產率)未經進一步純化即使用。

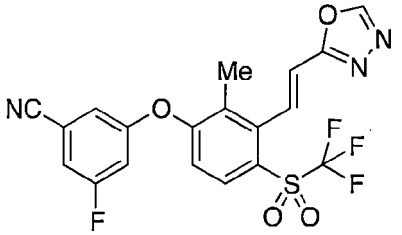
步驟B：**(*E*)-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯酸乙酯(化合物148)**之製備：在室溫下，將[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU) (14.7 mg, 0.04 mmol)一次性添加至DMF (0.20 mL)中之(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(11 mg, 0.03 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(6.6 mg, 0.05 mmol)及乙醇(5.9 mg, 0.13 mmol)中。將反應混合物攪拌2小時，然後直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供黃色油狀化合物**148** (6.7 mg, 0.015 mmol, 57%產率)。LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H)。

實例149



(*E*)-N-苄基-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯醯胺(化合物149)：在室溫下，將[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU, 13.3 mg, 0.03 mmol)一次性添加至DMF (0.2 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(10 mg, 0.02 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(6 mg, 0.05 mmol)及苄基胺(5 mg, 0.05 mmol)中。將反應混合物攪拌13小時。直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供**化合物149** (5.1 mg, 0.01 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) m/z 519 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.39-7.29 (m, 5 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.06-6.02 (m, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 2.33 (s, 3 H)。

實例150



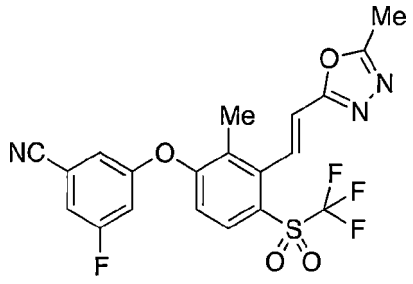
3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物150)

步驟A：**(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼**之製備：在0℃下，將氯甲酸異丁酯(17μL, 0.13 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(1.2 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(50 mg, 0.12 mmol)及

三乙胺(49 μL, 0.35 mmol)中，且攪拌1小時。在0℃下添加肼單水合物(28.25 μL, 0.5800 mmol)且再攪拌2小時。用水(2 mL)稀釋反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，然後粗產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物150)**之製備：將對甲苯磺酸單水合物(2 mg, 0.01 mmol)添加至(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼(23 mg, 0.05 mmol)於原甲酸三乙酯(460 μL, 3.0 mmol)中之充分攪拌溶液中，然後將反應混合物升溫至90℃，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。然後直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化反應混合物，提供化合物**150** (21 mg, 0.05 mmol, 89%產率)。LCMS ESI (+) m/z 454 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.19-7.18 (m, 1 H), 7.10-7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 2.42 (s, 3 H)。

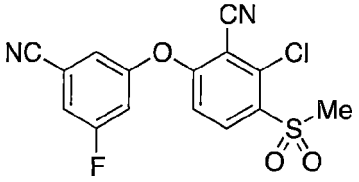
實例151



3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物151)：將對甲苯磺酸單水合物(1.7 mg, 0.01 mmol)添加至(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼(20 mg, 0.05 mmol)於原乙酸三乙酯(400 μL, 2.2 mmol)中之充分攪拌溶液中，然後後反應混合物升溫至90

℃，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化反應混合物，提供**化合物151** (1.3 mg, 0.003 mmol, 6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 468 (M+H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.18-7.17 (m, 1 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)。

實例152



2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物152)

步驟A：**3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯**之製備：將2-溴-1,3-二氯-苯(5.0 g, 22.1 mmol)緩慢添加至氯磺酸(6.68 mL, 66 mmol)中。添加後，在82℃下將混合物攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，在劇烈攪拌的同時，將混合物添加緩慢至冰水(200 mL)中。藉由過濾收集所形成之固體且乾燥，以獲得固體狀3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯(5.9 g, 18.2 mmol, 82%產率)。

步驟B：**3-溴-2,4-二氯-苯硫醇**之製備：在0℃下，將CH_2Cl_2 (80 mL)中之3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯(24.3 g, 74.9 mmol)添加至CH_2Cl_2 (80 mL)中之三苯基膦(58.94 g, 225 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(5.8 mL, 75 mmol)中。添加後，將混合物升溫至環境溫度且攪拌2小時。添加鹽酸(1 N, 80 mL)及CH_2Cl_2 (50 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將所得固體懸浮於1:5 MTBE/己烷(200 mL)中且攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體且用100 mL 1:5己烷/MTBE洗滌。用1 N碳酸鉀溶液(3×50 mL)萃取濾液。用MTBE (2×50 mL)萃取合併之水層。用1 N HCl將水溶液酸化至pH約5，且用MTBE

(200 mL)萃取。用鹽水洗滌有機物，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用1:1己烷/ CH_2Cl_2溶析，以獲得固體狀3-溴-2,4-二氯-苯硫醇(17.6 g, 68 mmol, 91%產率)。

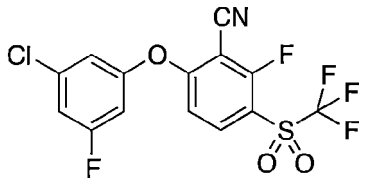
步驟C：**2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯**之製備：在環境溫度下，將碘甲烷(1.45 mL, 23.3 mmol)添加至3-溴-2,4-二氯-苯硫醇(2.0 g, 7.8 mmol)及碳酸鉀(2.14 g, 15.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。添加水(20 mL)及乙酸乙酯(30 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用1:1己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯(2.08 g, 7.6 mmol, 98%產率)。

步驟D：**2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈**之製備：在190℃下在微波中，將2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯(2.08 g, 7.7 mmol)及氰化銅(I)(0.82 g, 9.2 mmol)於NMP (14 mL)中之混合物攪拌30分鐘。冷卻至環境溫度後，添加水(30 mL)及MTBE (50 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用溶析15:1己烷/乙酸乙酯，以獲得固體狀2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈(1.2 g, 5.5 mmol, 71%產率)。

步驟E：**2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈**之製備：在環境溫度下，將過碘酸鈉(1.87 g, 8.7 mmol)添加至乙腈(10 mL)、四氯化碳(10 mL)及水(22 mL)之混合物中之2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈(0.76 g, 3.5 mmol)及氯化釕(III)(0.02 g, 0.09 mmol)中。在環境溫度下將反應混合物攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾混合物且用MTBE (30 mL)洗滌。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用15:1己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈(0.3 g, 1.2 mmol, 34%產率)。

步驟F：**2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物152)**之製備：將3-氟-5-羥基-苯甲腈(27.41 mg, 0.2 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之溶液逐滴添加至2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈(50.0 mg, 0.2 mmol)及碳酸銫(39 mg, 0.12 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之冰冷混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌兩小時，然後升溫至50℃並保持16小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀化合物**152** (38 mg, 0.1 mmol, 51%產率)。LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 3.30 (s, 3 H)。

實例153



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物153)

步驟A：**3-溴-2,6-二氟苯甲腈**之製備：在0℃下，用NBS (7.0 g, 29.5 mmol)處理2,6-二氟苯甲腈(5.0 g, 36 mmol)於濃硫酸(25 mL)中之溶液，且在環境溫度下攪拌24小時。將冰(約100 g)添加至反應混合物中。融化後，用MTBE (100 mL)萃取混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用5:1至1:2己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀3-溴-2,6-二氟苯甲腈(5.5 g, 70%產率)及固體狀3-溴-2,6-二氟苯甲醯胺(2.1 g, 25%)二者。

步驟B：**2,6-二氟-3-巰基苯甲腈**之製備：在102℃下，將3-溴-2,6-二氟苯甲腈(4.4 g, 20 mmol)、硫代乙酸鉀(2.88 g, 25 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.555 g, 0.61 mmol)及Xantphos (0.70 g, 1.2 mmol)於p-二噁

烷(30 mL)中之混合物攪拌15小時。冷卻至環境溫度後，添加28%氫氧化銨水溶液(12.3 g, 202 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。添加水(50 mL)及2:1 MTBE/己烷(200 mL)。分離水層，用1 N HCl酸化至pH約5，且用MTBE (50 mL)萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用3:1己烷/CH_2Cl_2溶析，以獲得固體狀2,6-二氟-3-巯基苯甲腈(0.74 g, 21%)。

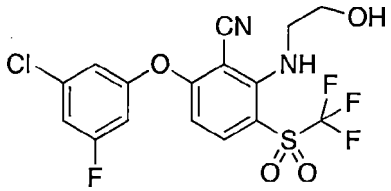
步驟C：**2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：在-78℃下在密封管中，將三氟碘甲烷(2.29 g, 11.7 mmol)冷凝成2,6-二氟-3-巯基苯甲腈(0.50 g, 2.9 mmol)、甲基紫精(75 mg, 0.29 mmol)及Et_3N (1.0 mL, 7.3 mmol)於DMF (4.0 mL)中之脫氣溶液。將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫並攪拌60小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開，傾倒至鹽水(10 mL)中，用Et_2O (5 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，經由4 cm Florisil®塞過濾並在真空中濃縮。粗2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(698 mg)未經純化即用於下一反應中。

步驟D：**2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.56 g, 7.3 mmol)一次性添加至MeCN (7 mL)/CCl_4 (7 mL)/水(14 mL)中之粗2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(698 mg, 2.92 mmol)及$RuCl_3$ (15 mg, 0.073 mmol)中，然後劇烈攪拌2小時。用水(20 mL)稀釋混合物，用CH_2Cl_2 (4 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-60% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供白色固體狀2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(560 mg, 71%產率，經過2個步驟)。

步驟E：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物153)**之製備：將碳酸氫鈉(17 mg, 0.2 mmol)一次性添加至

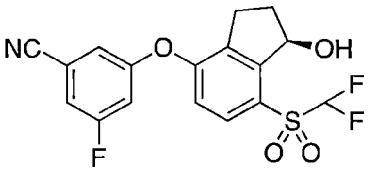
MeCN (0.5 mL)中之3-氯-5-氟酚(15 mg, 0.1 mmol)及2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(27.6 mg, 0.1 mmol)中，然後在室溫下攪拌1.5小時，然後升溫至50℃且再攪拌7小時。濃縮混合物，然後在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物153** (14 mg, 35%產率)。LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 6.94-6.92 (m, 1 H), 6.80-6.77 (m, 1 H)。

實例154



6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(2-羥基乙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(化合物154)：向反應瓶中之6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(30 mg, 0.08 mmol)添加乙醇胺(20 mg, 0.33 mmol)，然後添加THF (100 μL)。將反應瓶密封，然後將反應混合物升溫至50℃並保持18小時。藉由製備型TLC直接純化反應混合物，用80% Et_2O/己烷溶析，提供黃色油狀**化合物154** (12 mg, 0.026 mmol, 34%產率)。LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.91-6.88 (m, 1 H), 6.74-6.73 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 1 H), 3.95-3.91 (m, 2 H), 3.44-3.40 (m, 2 H), 1.71-1.69 (m, 1 H)。

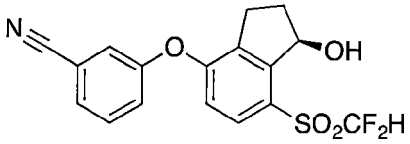
實例155



3-[(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物155)之製備：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟

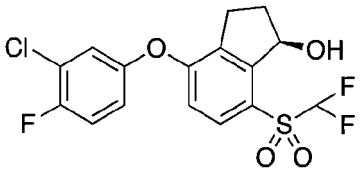
G中使用3-氟-5-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) m/z 428 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.37 (t, 3 H), 5.68-5.65 (m, 1 H), 3.20-3.11 (m, 2 H), 2.94-2.87 (m, 1 H), 2.51-2.41 (m, 1 H), 2.31-2.25 (m, 1 H)。

實例156



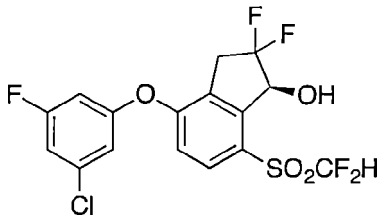
3-[(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基苯甲腈(化合物156)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) m/z 410 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1 H), 7.56-7.54 (m, 2 H), 7.39-7.30 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 1 H), 6.38 (t, 1 H), 5.68-5.66 (m, 1 H), 3.22-3.13 (m, 2 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.50-2.41 (m, 1 H), 2.32-2.22 (m, 1 H)。

實例157



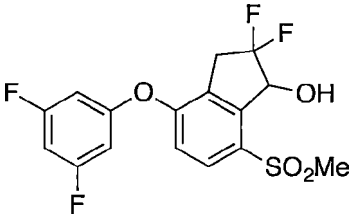
(1*R*)-4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物157)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-氯-4-氟-酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) 437 ($M+HCO_2^-$)。

實例158



(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物158)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.51 mg, 0.08 mmol)於CH_2Cl_2 (0.20 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(17 mg, 0.04 mmol)、三乙胺(11 μL, 0.08 mmol)及甲酸(4.5 μL, 0.12 mmol)於CH_2Cl_2 (0.20 mL)中之冰冷溶液中。然後將反應瓶置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 5%-50% EtOAc/己烷)上純化粗反應混合物，提供**化合物158** (8 mg, 0.02 mmol, 46%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為91%。LCMS ESI (-) 473 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.94-6.93 (m, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 6.43 (t, 1 H), 5.52-5.48 (m, 1 H), 3.64-3.43 (m, 2 H), 3.29 (s, 1 H)。

實例159



4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物159)

步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將*S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(50 g, 199 mmol)、95%乙醇(690 mL)及3 N NaOH溶液(398 mL, 1.6 mol)之攪拌混合物回流加熱30分鐘。冷卻後，使用冰浴將反應混合物冷卻至0℃。

將碘甲烷(16 mL, 259 mmol)逐滴添加至反應混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌1小時，且然後在減壓下濃縮以移除EtOH。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H)。

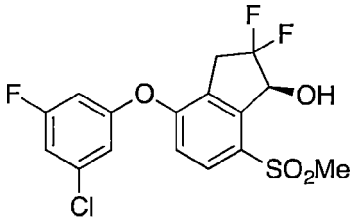
步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，將Oxone®(117 g, 191 mmol)於水(580 mL)中之溶液逐滴添加至4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(來自步驟A之粗製物，17 g, 86.6 mmol)於甲醇(580 mL)中之懸浮液中。在添加期間溫度稍微升高。在環境溫度下將反應混合物攪拌5小時。藉由過濾移除殘餘固體且用EtOAc洗滌。在真空中自濾液移除有機物。用EtOAc (3×)萃取殘餘物，用鹽水洗滌且乾燥。用二氯甲烷(2×)進一步萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將所得固體與EtOAc/己烷(1:5)一起研磨，以獲得白色固體狀4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16.8 g)。濃縮母液且藉由矽膠上之急驟層析(10%-80% EtOAc於己烷中)純化，以提供額外4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2.30 g，經合併為19.1 g, 96%)。LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在氮下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(4.8 mL, 26.6 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(19.1 g, 83.6 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(28.5 mL, 116 mmol)於二氯甲烷(310 mL)中之冷卻至-78℃之溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。6小時後，用三乙胺(46.6 mL, 334 mmol)驟冷反應物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與鹽水之間分配。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。將二氯甲烷添加至殘餘物中，此使

得形成固體。藉由過濾收集所沈澱產物，用50%二氯甲烷/己烷洗滌且空氣乾燥，以提供4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (9.95 g)。濃縮濾液且藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化，以獲得額外4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (4.58 g，經合併為14.5 g, 64%)。LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H)。

步驟D：**4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物159)**之製備：在室溫下，將硼氫化鈉(3.03 mg, 0.08 mmol)一次性添加至甲醇(0.5 mL)中之4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(15.0 mg, 0.04 mmol，遵循實例8中之程序自4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]製備)中，且攪拌5分鐘。用1 N HCl (1 mL)驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物159** (9 mg, 0.024 mmol, 60%產率)。LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.74-6.68 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 2 H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例160



(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(化合物160)

步驟A：**4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-**

2,1'-茚烷]之製備：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(320 mg, 1.65 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(4.4 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (300 mg, 1.1 mmol)及3-氯-5-氟-酚(242 mg, 1.65 mmol)中，用氮沖洗，然後用卷邊蓋密封。在160℃下使用微波加熱將反應混合物加熱2小時。再添加$CsHCO_3$ (100 mg)，且將反應物加熱至160℃並再保持30分鐘。直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (303 mg, 0.76 mmol, 69%產率)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，將對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(191 mg, 0.76 mmol)一次性添加至4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (303 mg, 0.76 mmol)於丙酮(4 mL)/水(1 mL)中之溶液中，然後升溫至回流並保持5小時。在真空中濃縮反應物，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化，提供4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(263 mg, 0.74 mmol, 97%產率)。

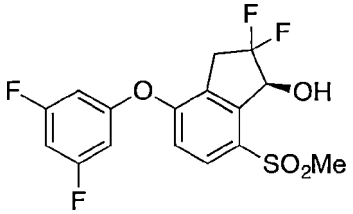
步驟C：**正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞胺**之製備：在室溫下，將丁-1-胺(2.93 mL, 29.65 mmol)添加至苯(10 mL)中之4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(263 mg, 0.74 mmol)及三氟乙酸(11.35 μL, 0.15 mmol)中。藉由Dean-Stark裝置將反應物升溫至回流並保持4小時，同時共沸移除水，然後冷卻至室溫並在真空中濃縮。用水(10 mL)稀釋殘餘物，用萃取MTBE (3 × 10 mL)，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物未經純化即立即用於下一步驟中。

步驟D：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮**之製備：將Selectfluor® (654 mg, 1.85 mmol)添加至乙腈(8 mL)中之

粗正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞胺(303 mg, 0.74 mmol)及硫酸鈉(157 mg, 1.1 mmol)中，然後升溫至回流並保持6小時。將反應物冷卻至室溫，添加濃HCl (1 mL, 12 mmol)且將混合物攪拌15分鐘。用水(10 mL)稀釋溶液，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(200 mg, 0.5 mmol, 69%產率)。

步驟E：**(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(化合物160)**之製備：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.1 mg, 0.0017 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(68 mg, 0.17 mmol)、三乙胺(48.4 μL, 0.35 mmol)及甲酸(19.7 μL, 0.52 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之冰冷溶液中。將反應器密封，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供化合物**160** (60 mg, 0.15 mmol, 87%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90-7.87 (m, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1 H), 5.61-5.57 (m, 1 H), 3.57-3.37 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

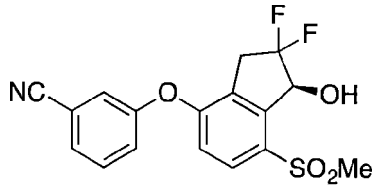
實例161



(*S*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物161)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-

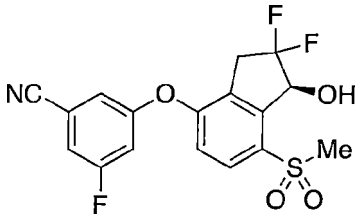
DPEN] (0.85 mg, 0.01 mmol)於CH_2Cl_2 (0.6 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.13 mmol，根據**實例8**中之程序及**160**製備)、三乙胺(37 μL, 0.27 mmol)及甲酸(15 μL, 0.40 mmol)於CH_2Cl_2 (0.60 mL)中之冰冷溶液中，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物161** (37 mg, 0.1 mmol, 73%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>96%。LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.74-6.68 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 2 H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例162



3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基苯甲腈(化合物162)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.2 mg, 0.02 mmol)於CH_2Cl_2 (0.9 mL)中之冰冷溶液添加至3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基苯甲腈(70 mg, 0.19 mmol，以與**實例8**中之程序類似之方式及**160**製備)、三乙胺(53.7 μL, 0.39 mmol)及甲酸(21.8 μL, 0.58 mmol)於CH_2Cl_2 (0.9 mL)中之冰冷溶液中，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物162** (56 mg, 0.15 mmol, 78%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。LCMS ESI (-) 410 ($M+HCO_2^-$)。

實例163



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物163)

步驟A：**4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]**之製備：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(142 mg, 0.73 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.5 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (100 mg, 0.37 mmol)及3-溴-5-氟-酚(105 mg, 0.55 mmol)中。用氮沖洗燒瓶，然後用卷邊蓋密封。將反應物加熱至150℃並保持7小時，冷卻至環境溫度，然後直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (118 mg, 0.26 mmol, 72%產率)。

步驟B：**3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**之製備：在氮下，將二氯[1;1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(784 mg, 0.97 mmol)快速添加至4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (4.3 g, 9.7 mmol)、氰化鋅(1.14 g, 9.7 mmol)及鋅粉(761 mg, 11.6 mmol)於DMF (60 mL)中之脫氣混合物中。然後將反應混合物升溫至110℃並保持2小時。冷卻後，經由矽藻土墊過濾混合物。用水(100 mL)稀釋濾液，用MTBE (5 × 100 mL)萃取，用鹽水(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(100 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，然後在矽膠上(25 g Ultra SNAP, 14 CV, 0-20%二氯甲烷/EtOAc)再純化，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚

烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(3.77 g, 9.7 mmol, 100%產率)。

步驟C：**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(354 mg, 1.4 mmol)一次性添加至3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(550 mg, 1.4 mmol)於丙酮(6 mL)/水(2 mL)中之溶液中，且然後升溫至回流直至反應完成。在真空中濃縮混合物，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化，提供3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(450 mg, 1.3 mmol, 92%產率)。

步驟D：**3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：在室溫下，將丁-1-胺(5.15 mL, 52 mmol)添加至苯(10 mL)中之3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(450 mg, 1.3 mmol)及三氟乙酸(19.96 μL, 0.26 mmol)中，然後藉由Dean-Stark裝置升溫至回流，同時共沸移除水。藉由^{1}HNMR監測反應之進展。在完成時，將反應物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。用水(10 mL)稀釋殘餘物，用MTBE (3 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈未經純化即立即用於下一步驟中。

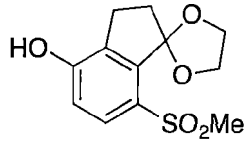
步驟E：**3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：將Selectfluor® (1.15 g, 3.25 mmol)添加至乙腈(10 mL)中之粗3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(520 mg, 1.3 mmol)及硫酸鈉(369 mg, 2.6 mmol)中，然後升溫至回流並保持6小時。將反應物冷卻至室溫，添加濃HCl (1.0 mL, 12 mmol)且攪拌15分鐘。用水(10 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化殘餘

物，提供3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(437 mg, 1.2 mmol, 88%產率)。

步驟F：**(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物163)**之製備：在氮下，藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (40.7 mg, 0.06 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之冰冷溶液添加至3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(2.44 g, 6.4 mmol)、三乙胺(1.78 mL, 12.8 mmol)及甲酸(724 μL, 19.2 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之冰冷溶液中。將反應物於4℃冰箱中放置16小時。將混合物濃縮至10 mL，然後直接在矽膠(25 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-50% EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物163** (2.15 g, 5.6 mmol, 87%產率)。藉由對掌性HPLC測定鏡像異構體過量(98%)。(*S*)-鏡像異構體之滯留時間：1.93分鐘；(*R*)-鏡像異構體之滯留時間：2.32分鐘。LCMS ESI (-) 428 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

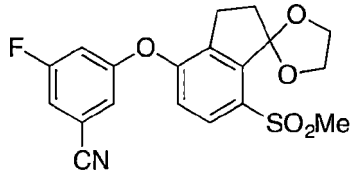
合成**3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**之替代性方案：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(320.48 mg, 1.65 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(4.4 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (300 mg, 1.1 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(227 mg, 1.65 mmol)中，用氮沖洗，然後用卷邊蓋密封。在微波反應器中將反應混合物加熱至160℃並保持2小時。再添加$CsHCO_3$ (100 mg)，且在160℃下在微波反應器中將混合物加熱30分鐘。直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化混合物，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(104 mg, 0.26 mmol, 24%產率)。

3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈之替代性製備



7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇

步驟A：**7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇**之製備：在氮下，藉由注射器將氫氧化鈉(3 M, 62.4 mL, 187.3 mmol)添加至4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (25.5 g, 93.6 mmol)於DMSO (280 mL)中之溶液中，然後將混合物升溫至75℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(5小時)。將反應混合物冷卻至室溫，然後傾倒至冰冷的0.7 M $KHSO_4$ (255 mL)中，用飽和$NaHCO_3$調節至pH 5-6，然後用EtOAc (5 × 300 mL)萃取。用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇(24.6 g, 97%產率)。LCMS ESI (+) m/z 271 (M+H)。



3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈

步驟B：**3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將碳酸銫(6.33 g, 19.4 mmol)一次性添加至3,5-二氟苯甲腈(5.4 g, 38.85 mmol)及7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-醇(3.50 g, 13 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(45 mL)中之溶液中。在氮下將反應混合物升溫至110℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(3小時)。用3 N NaOH (10 mL)及水(20 mL)

稀釋反應混合物，用EtOAc (5 × 30 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 10%-80% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(3.70 g, 9.5 mmol, 73%產率)。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)。

合成**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之替代性方案：

步驟A：**2-羥基-5-(甲基硫基)苯甲醛**之製備：在環境溫度下，向4-甲基硫基酚(50 g, 357 mmol)、對甲醛(72.3 g, 2407 mmol)及無水氯化鎂(50.9 g, 535 mmol)於乙腈(500 mL)中之懸浮液添加三乙胺(186 mL, 1337 mmol)。添加後，在60℃下將反應混合物攪拌5小時。冷卻至0℃後，緩慢添加1 N HCl直至兩相分離(約1.5 L)。添加MTBE (700 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，用1:1己烷/二氯甲烷溶析，以獲得半固體狀2-羥基-5-甲基硫基-苯甲醛(50.5 g, 300 mmol, 84%產率)。

步驟B：**3-(2-羥基-5-(甲基硫基)苯基)丙酸**之製備：在0℃下，將三乙胺(2.5 mL, 17.8 mmol)緩慢添加至甲酸(1.55 mL, 41.0 mmol)中。然後添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.84 g, 12.9 mmol)，隨後添加2-羥基-5-甲基硫基-苯甲醛(2.0 g, 11.9 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(4 mL)中之溶液。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時，且然後在100℃下將其攪拌6小時。冷卻至環境溫度後，添加水(100 mL)，且用3N NaOH將pH調節至pH約9。添加乙酸乙酯(50 mL)。分離水層，然後用飽和硫酸氫鉀酸化至pH約3。用MTBE (50 mL)萃取此水層。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用1:1己烷/乙酸乙酯純化所獲得之殘餘物，以獲得固體

狀3-(2-羥基-5-甲基硫基-苯基)丙酸(1.67 g, 7.9 mmol, 66%產率)。

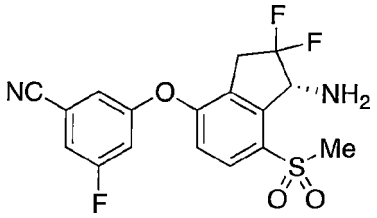
步驟C：**3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸**之製備：在105℃下，將3-(2-羥基-5-甲基硫基-苯基)丙酸(2.14 g, 10 mmol)、3,5-二氟苯甲腈(3.51 g, 25 mmol)及碳酸銫(9.85 g, 30 mmol)於環丁碸(36 mL)及*s*-丁醇(4 mL)中之懸浮液攪拌4小時。冷卻至環境溫度後，添加水(100 mL)及MTBE (100 mL)。分離液體層，用飽和硫酸氫鉀酸化至pH約3-4且用MTBE萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。添加水(50 mL)且在環境溫度下將混合物攪拌30分鐘。藉由過濾收集所得固體並在真空下乾燥。將所過濾固體懸浮於3:1己烷/MTBE (約20 mL)中，且在環境溫度下攪拌30分鐘。藉由過濾收集固體，用己烷洗滌且乾燥，以獲得固體狀3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸(2.9 g, 8.8 mmol, 87%產率)。

步驟D：**3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：向3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸(8.44 g, 25.5 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液添加1滴DMF，然後添加草醯氯(2.62 mL, 30.6 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除揮發性溶劑。添加二氯甲烷(20 mL)。將所得混合物緩慢添加至三氯化鋁(6.79 g, 50.0 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之懸浮液。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0℃。緩慢添加1 N HCl水溶液(20 mL)，然後添加水(50 mL)及二氯甲烷(100 mL)。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得固體狀3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.98 g, 25.5 mmol, 100%產率)。

步驟E：**3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：在環境溫度下，將3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.98 g, 25.5 mmol)、Oxone® (53.6 g, 87 mmol)於乙腈

(40 mL)及水(20 mL)中之懸浮液將攪拌18小時。藉由過濾移除固體且用二氯甲烷(40 mL)洗滌。在減壓下移除有機物。添加丙酮(20 mL)及水(40 mL)。在環境溫度下將所得懸浮液攪拌30分鐘。藉由過濾收集固體且乾燥，以獲得固體狀3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.3 g, 21 mmol, 83%產率)。

實例164



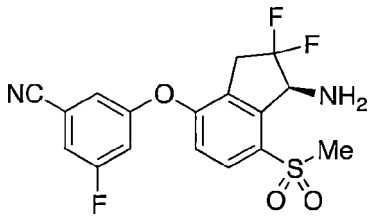
3-[(1*R*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物164)

步驟A：**(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：在室溫下在氮下，將乙醇鈦(54.98 μL, 0.26 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(1 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(40 mg, 0.1 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14 mg, 0.12 mmol)中，然後升溫至45℃並保持8小時。然後將反應混合物冷卻至0℃，然後添加硼氫化鈉(4 mg, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，用水(0.2 mL)驟冷反應混合物，藉由過濾移除固體，且用EtOAc (20 mL)洗滌，並在真空中濃縮濾液。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol, 47%產率)。

步驟B：**3-[(1*R*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物164)**之製備：在室溫下，將氯化氫(4.0 M溶液

於二噁烷中，103 μL, 0.41 mmol)一次性添加至(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg, 0.04 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液中，然後攪拌30分鐘。用飽和$NaHCO_3$ (1 mL)小心地驟冷反應物，用EtOAc (3×5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-80% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色泡沫狀**化合物164** (11 mg, 0.03 mmol, 70%產率)。LCMS ESI (+) 383 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93-7.91 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.97-4.93 (m, 1 H), 3.55-3.37 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H)。

實例165



3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物165)

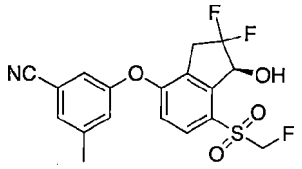
步驟A：**(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：在室溫下在氮下，將乙醇鈦(49.5 μL, 0.24 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.8 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(30 mg, 0.08 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(11 mg, 0.09 mmol)中，然後升溫至45℃並保持8小時。在室溫下用水(0.1 mL)驟冷反應物，藉由過濾移除固體，用EtOAc (20 mL)洗滌且在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-

二氫-1H-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol, 63%產率)。

步驟B：**(*R*)-N-((*S*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：將硼氫化鈉(5.6 mg, 0.15 mmol)一次性添加至(*R*)-N-[4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之冰冷溶液中，然後攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。用水(1 mL)驟冷，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 18%-100% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供(*R*)-N-((*S*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7 mg, 0.01 mmol, 29%產率)。

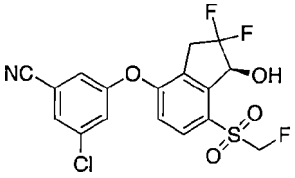
步驟C：**3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物165)**之製備：在室溫下，將氯化氫(4.0 M溶液於二噁烷中，0.2 mL, 0.8 mmol)逐滴添加至(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7 mg, 0.01 mmol)於甲醇(0.2 mL)中之溶液中，然後攪拌30分鐘。藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$ (2 mL)小心地驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物165** (2.3 mg, 0.006 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) 383 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93-7.91 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.97-4.93 (m, 1 H), 3.55-3.37 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H)。

實例166



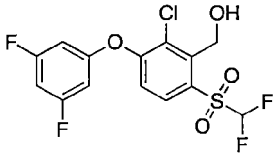
(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-甲基苯甲腈(化合物166)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-羥基-5-甲基苯甲腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 442；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.16 (br d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.59-3.44 (m, 3H)。鏡像異構體過量如藉由莫雪酯分析所測定為95%。

實例167



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物167)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-羥基苯甲腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 462；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.62-3.38 (m, 3H)。鏡像異構體過量如藉由莫雪酯分析所測定為95%。

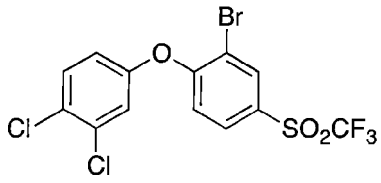
實例168



(2-氯-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-(3,5-二氟苯氧基)苯基)甲醇(化合物168)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟-酚來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 429；^{1}HNMR (400

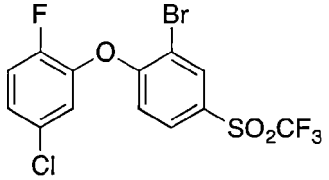
MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。

實例169



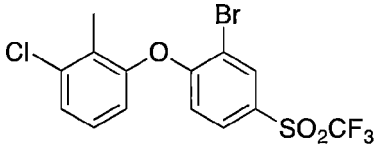
2-溴-1-(3,4-二氯苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物169)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,4-二氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (m, 2H)。

實例170



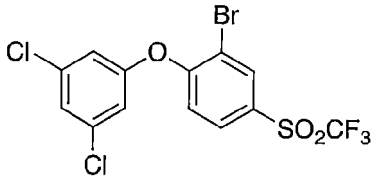
2-溴-1-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物170)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氯-2-氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 6.90 (d, 1H)。

實例171



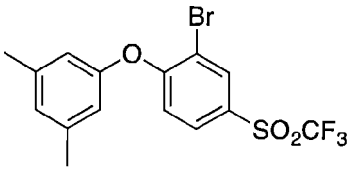
1-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-3-氯-2-甲苯(化合物171)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3-氯-2-甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.40 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.13 (s, 3H)。

實例172



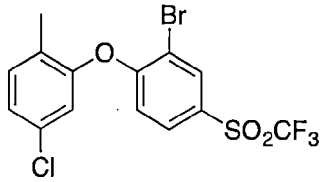
2-溴-1-(3,5-二氯苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物172)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.04 (m, 3H)。

實例173



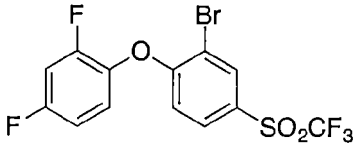
2-溴-1-(3,5-二甲基苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物173)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)。

實例174



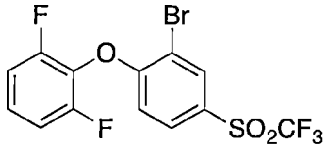
2-溴-1-(5-氯-2-甲基苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物174)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氯-2-甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 2.16 (s, 3H)。

實例175



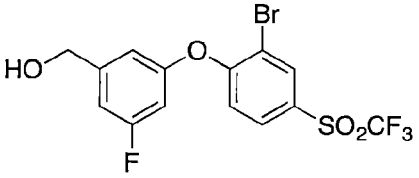
2-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-1,3-二氟苯(化合物175)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, 1H)。

實例176



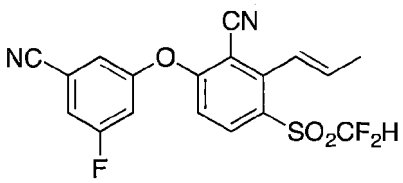
2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物176)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用2,6-二氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, 1H)。

實例177



(3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯基)甲醇(化合物177)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氟-3-(羥基甲基)酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 1.83 (t, 1H)。

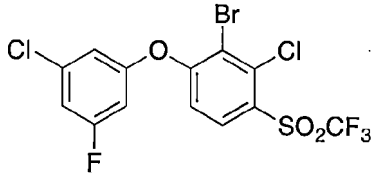
實例178



***(E)*-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(丙-1-烯-1-基)苯甲腈(化合物178)**：在環境溫度下在配備有隔片之微波瓶中在氮

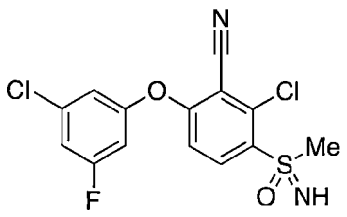
下，藉由注射器將烯丙基(三丁基)錫烷(0.08 mL, 0.25 mmol)添加至2-氯-6-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(**化合物30**, 48 mg, 0.12 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (14 mg, 0.01 mmol)於DMF (0.6 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為微波蓋且在氮氣層下密封。然後在160℃下在微波反應器中將反應混合物加熱30分鐘。冷卻至環境溫度後，經由矽藻土過濾反應混合物。用MTBE (10 mL)洗滌濾液且然後與飽和KF溶液(10 mL)一起攪拌30分鐘。分離有機相。用MTBE萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-5% EtOAc/己烷)純化粗產物，提供白色固體狀**化合物178** (46 mg, 94%)。LCMS ESI (-) m/z 391 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 2.08-2.06 (m. 1H)。

實例179



2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物179)：其係以與用於**化合物28**之程序類似之方式省略步驟C來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H)。

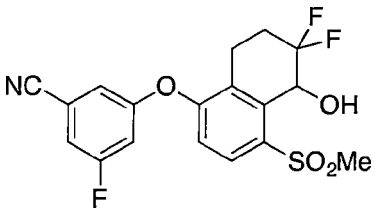
實例180



2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物

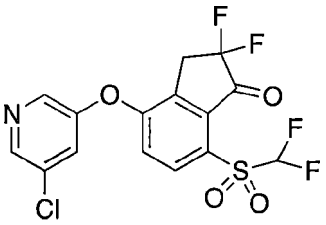
180)：其係藉由針對化合物**69**及**152**之製備所闡述之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (br s, 1H)。

實例181



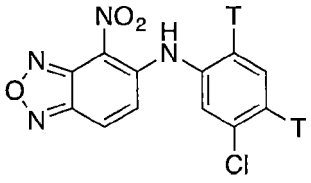
3-((6,6-二氟-5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物181)：其係藉由針對化合物**8**之製備所闡述之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H)。

實例182



4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物182)：其係以**實例25**、步驟D製備。

實例183

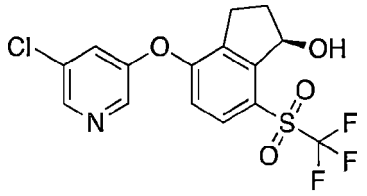


N-(3-氯苯基-4,6-t2)-4-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-胺(化合物183)

步驟A：3-氯苯-4,6-t_2-胺之合成：在室溫下，將3-氯-4,6-二碘苯胺(100 mg)溶解於甲醇(3 mL)中且添加三乙胺(0.1 mL)，並使用50Ci氚氣經受過夜氚化。藉由將粗反應混合物溶解於甲醇(3 mL)中且在真空下乾燥移除不穩定氚。不穩定移除係以一式兩份來進行。藉由製備型TLC (矽膠，1000μ)使用己烷:乙酸乙酯:AcOH (85:14:1)純化粗氚化材料。用乙酸乙酯溶析產物條帶，以獲得3-氯苯-4,6-t_2-胺(產量 = 600 mCi，放射性化學純度為>98%)。

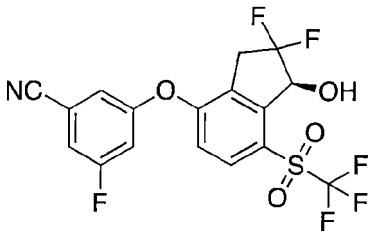
步驟B：**化合物183**之合成：在60℃下，將5-氯-4-硝基-2,1,3-苯并噁二唑(20 mg, 0.1 mmol)、3-氯苯-4,6-t_2-胺(600 mCi)及Cs_2CO_3 (65 mg, 0.20 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌混合物加熱1 h。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC在ACE-5 C18半製備型管柱，250 × 10 mm, 100Å上純化殘餘物。使用水中之0.1% TFA/乙腈(35:65)實施等梯度溶析，以獲得**化合物183** (478 mCi, 80%)。

實例184



(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物184)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用3-氯-5-羥基吡啶取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.64-5.59 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H) 2.46-2.26 (m, 2H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 394。

實例185



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物185)

步驟A：**3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物57**) (121 mg, 0.3 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。1小時後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(102 mg, 0.26 mmol, 85%產率)。

m/z (ES-API陽性) [M+H] =400

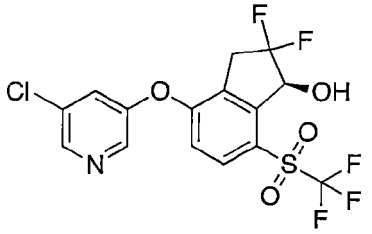
步驟B：***(E,Z)*-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**：將三氟乙酸(0.0039 mL, 0.05 mmol)添加至3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(102 mg, 0.26 mmol)及丁-1-胺(1.26 mL, 12.8 mmol)於苯(15 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流加熱混合物。6小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生綠色膜狀(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(100 mg, 0.2 mmol, 86%產率)。

步驟C：**3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-**

1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(195 mg, 0.55 mmol)添加至粗(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(100 mg, 0.22 mmol)及硫酸鈉(31 mg, 0.22 mmol)於乙腈(8 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱5小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。用6 M HCl (1 mL)及水(1 mL)處理反應混合物且攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色油狀3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(55 mg, 0.13 mmol, 58%產率)。

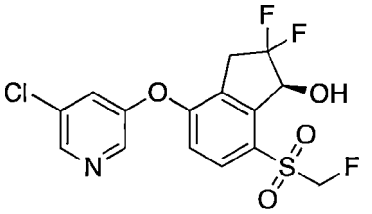
步驟D：**(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物185)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.6 mg, 0.0025 mmol)添加至3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(55 mg, 0.13 mmol)、甲酸(0.006 mL, 0.16 mmol)及三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將瓶密封且在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供固化成白色固體之無色玻璃狀**化合物185** (45 mg, 0.1 mmol, 81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 2H), 3.36 (d, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 436。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為93% e.e.。

實例186



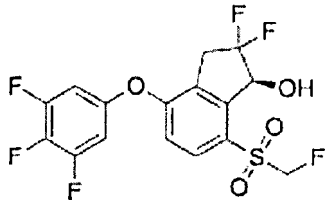
(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物186)：其係以與**實例185**、步驟A-D類似之方式、使用(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**實例184**)取代3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物**57**)來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.66-3.47 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 430。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為95% e.e.。

實例187



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物187)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-羥基吡啶取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.93 (d, 1H),5.61-5.11 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 3.62-3.42 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 394。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為88% e.e.。

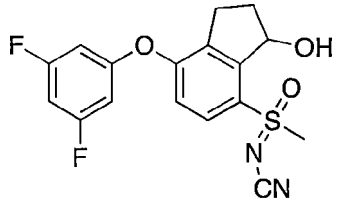
實例188



化合物 188

(*S*)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-4-(3,4,5-三氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物188)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3,4,5-三氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 5.59-5.11 (m, 3H), 3.59-3.38 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 457。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為89% e.e.。

實例189



***N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物189)**

步驟A：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺**：將(二乙醯氧基碘)苯(903 mg, 2.8 mmol)添加至4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(500 mg, 2.55 mmol)及氰胺(128 mg, 3.1 mmol)於乙腈(25 mL)中之冰冷溶液中。在冰浴溫度下攪拌反應混合物。6小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺(600 mg; 2.5 mmol; 99%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 237。

步驟B：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將過碘酸鈉(1358 mg, 6.4 mmol)添加至*N*-((7-氟-3-側

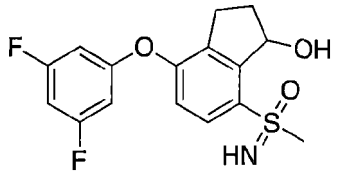
氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺及氯化釕(III) (13.2 mg, 0.06 mmol)於四氯化碳(10 mL)、乙腈(10 mL)及水(20 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(510 mg; 2. mmol; 96%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 253。

步驟C：***N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將硼氫化鈉(42 mg, 1.1 mmol)添加至*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(280 mg, 1.1 mmol)於甲醇(10 mL)中之冰冷溶液中。在冰浴中攪拌混合物。15分鐘後，用飽和NH_4Cl水溶液處理反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(290 mg, 1.14 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 255。

步驟D：***N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將碳酸氫鈉(70 mg, 0.83 mmol)添加至3,5-二氟酚(81.2 mg, 0.62 mmol)及*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(100 mg, 0.42 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中。將瓶密封且在110℃下加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用飽和$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。用4:1 EtOAc:己烷進一步人工溶析，提供固化成黃褐色固體之琥珀色玻璃狀**化合物189** (103 mg, 0.28 mmol, 68%產率)。^1H NMR (400 MHz,

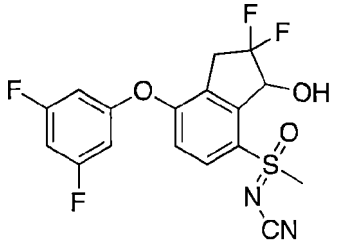
$CDCl_3$): δ 7.88-7.80 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.83-5.76 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 365。

實例190



(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(化合物190)：將三氟乙酸酐(0.02 mL, 0.16 mmol)添加至*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物**189**, 10 mg, 0.03 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之冰冷溶液中。將混合物緩慢升溫至環境溫度。2小時後，蒸發混合物，溶解於甲醇(0.5 mL)中，且用碳酸鉀(19 mg, 0.14 mmol)處理，並在環境溫度下攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀化合物**190** (2.6 mg, 0.008 mmol, 28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.81 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 5.66-5.59 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 340。

實例191



_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物191)

步驟A：**_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(**化合物189**, 86 mg, 0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。30分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色玻璃狀_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(95 mg, 0.26 mmol, 100%產率)。_m/z_ (ES-API陽性) [M+H] = 363。

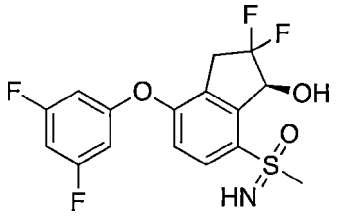
步驟B：**_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將三氟乙酸(0.004 mL, 0.05 mmol)添加至_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(95 mg, 0.26 mmol)及丁-1-胺(1.3 mL, 13 mmol)於苯(15 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器之將此溶液回流6小時，且在環境溫度下攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將深綠色殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(110 mg; 0.26 mmol; 100%產率)。

步驟C：**_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(231 mg, 0.65 mmol)添加至_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(109 mg, 0.26 mmol)及硫酸鈉(37 mg, 0.26 mmol)

於乙腈(8 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱8小時，且用6 M HCl (1 mL)及水(1 mL)處理，並攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供淡黃色玻璃狀*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(5.7 mg, 0.014 mmol, 5%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 399。

步驟D：*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(**化合物191**)：將硼氫化鈉(1.08 mg, 0.03 mmol)添加至*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(5.7 mg, 0.01 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌10分鐘。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀**化合物191** (3.5 mg, 0.009 mmol, 61%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98-7.91 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 5.73-5.63 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 5H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 401。

實例192



((*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫酮(化合物192)

步驟A：**(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞**

胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.452 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(**化合物190**, 69 mg, 0.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。15分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與1 M硫代硫酸鈉及飽和$NaHCO_3$水溶液之混合物之間分配。用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用80%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供期望酮產物。亦獲得期望產物與過碘烷之加成物(49 mg)。將加成物溶解於甲醇(3 mL)中，且用1 M HCl (10滴)處理。10分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀$NaHCO_3$之間分配 用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用80%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。蒸發期望部分且與先前獲得之產物合併，以提供白色固體狀(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(36 mg, 0.11 mmol, 53%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H]=338。

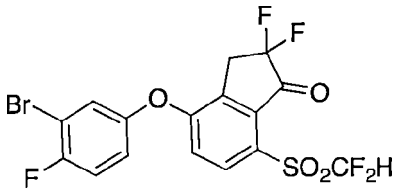
步驟B：**(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮**：將三氟乙酸(0.0013 mL, 0.02 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(27.9 mg, 0.08 mmol)及丁-1-胺(0.41 mL, 4.1 mmol)於苯(10 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流混合物。6小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃色膜狀(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(32 mg, 0.08 mmol, 100%產率)。

步驟C：**(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-**

4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(72 mg, 0.2 mmol)添加至粗(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(32 mg, 0.08 mmol)及硫酸鈉(11.6 mg, 0.08 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱6小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。用6 M HCl (0.5 mL)及水(1 mL)處理混合物，且攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供淡黃色玻璃狀(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(13.7 mg, 0.04 mmol, 45%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] =374。

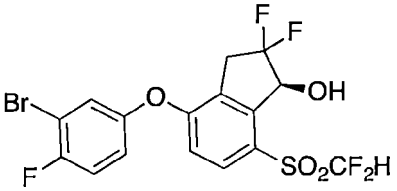
步驟D：**((*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(化合物192)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.47 mg, 0.0007 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(13.7 mg, 0.037 mmol)、甲酸(0.0035 mL, 0.09 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.07 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將混合物在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色膜狀化合物**192** (10 mg, 0.028 mmol, 76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96-7.89 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 3.57-3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H) 3.24-2.88 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] =376。

實例193



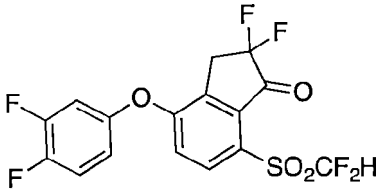
4-(3-溴-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物193)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用3-溴-4-氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 3.67 (t, 2H)。

實例194



(*S*)-4-(3-溴-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物194)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用化合物**193**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H): 517, 519；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.25 (d, 1H)。

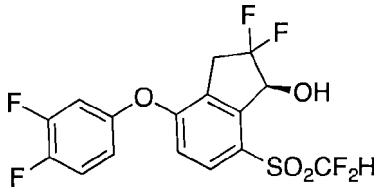
實例195



7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物195)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用3,4-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 7.32 (q, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.90 (t, 1H),

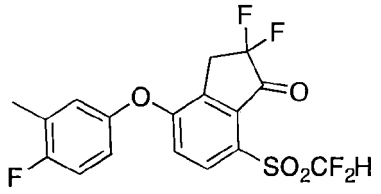
3.67 (t, 2H)。

實例196



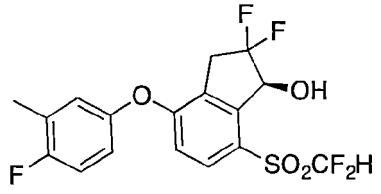
(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物196)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用化合物**195**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 457；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.27 (d, 1H)。

實例197



7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物197)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用4-氟-3-甲基酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 3.67 (t, 2H), 2.33 (m, 3H)。

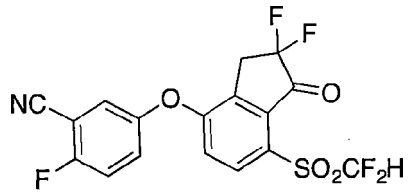
實例198



(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物198)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利

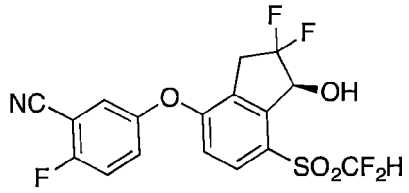
用化合物**197**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 452.9；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.25 (d, 1H), 2.31 (m, 3H)。

實例199



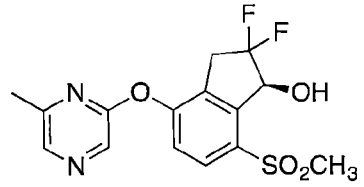
7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物199)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.68 (t, 2H)。

實例200



(*S*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-2-氟苯甲腈(化合物200)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用化合物**199**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 464；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.29 (d, 1H)。

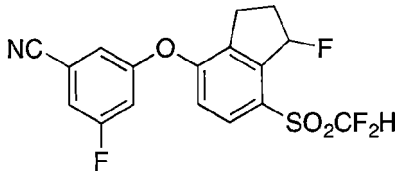
實例201



(*S*)-2,2-二氟-4-((6-甲基吡啡-2-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物201)：其係以與**實例163**中所概述程序類似之方

式、利用7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇及2-氯-6-甲基吡啩來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.51-3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

實例202



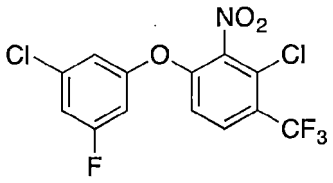
3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物202)

步驟A：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(如**實例25**、步驟A及B中所闡述來製備) (30 mg, 0.08 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.5 mL)中製成漿液，冷卻至0℃，且用硼氫化鈉(5.9 mg, 0.16 mmol)處理。在0℃下將混合物攪拌2小時。用10%檸檬酸驟冷反應混合物且用MTBE稀釋。分離後，用MTBE洗滌水層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成無色膜。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。分離無色膜狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(14.5 mg)。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 428。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(14.5 mg, 0.04 mmol)溶解於二氯甲烷(0.2 mL)中且冷卻至0℃。用(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (7 μL, 0.05

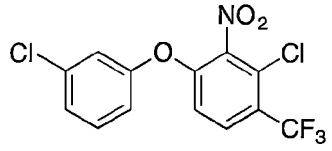
mmol)處理溶液並在0℃下攪拌30分鐘。再添加一等份(二乙基胺基)三氟化硫(3 μL, 0.025 mmol)，且在0℃下將混合物再攪拌1小時。用水驟冷反應物，用二氯甲烷稀釋並分離。用水將有機層洗滌兩次，用半飽和$NaHCO_3$洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗無色油狀物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀化合物**202** (10.3 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.18 (brd s, 1H),7.08-7.03 (m, 2H), 6.64-6.47 (m, 1H), 6.34 (t, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H)。

實例203



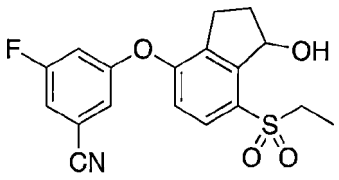
2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯(化合物203)：將1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(0.15 g, 0.6 mmol)溶解於乙腈(1.8 mL)中，且用碳酸氫鈉(0.10 g, 1.18 mmol)處理，然後用3-氯-5-氟酚(0.09 g, 0.6 mmol)及碳酸銫(383 mg, 1.2 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌9天。用氮氣流濃縮反應混合物，然後再溶解於Et_2O及水中。分離後，用Et_2O洗滌水溶液，然後用1M Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮成緩慢固化成白色固體之黃色油狀物。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀化合物**203**，在真空下將其過夜固化成自由流動之白色固體(35 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H)。

實例204



2-氯-4-(3-氯苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(化合物204)：其係以與用於化合物**203**之程序類似之方式、使用3-氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 350, 352, 354 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.91 (d, 1H)。

實例205



3-((7-(乙基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物205)

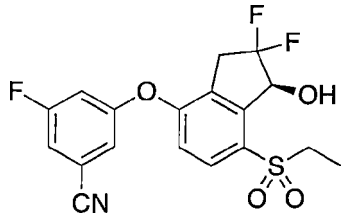
步驟A：**7-(乙基磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：其係以與實例159類似之方式、在步驟A中使用溴乙烷取代碘甲烷來製備。

步驟B：**3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：其係以與實例163類似之方式、使用7-(乙基磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]取代4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]來製備。

步驟C：**3-((7-(乙基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在環境溫度下，向3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.03 g, 0.083 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液添加硼氫化鈉(0.003 g, 0.83 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。添加水(50 mL)及二氯甲烷(20 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠

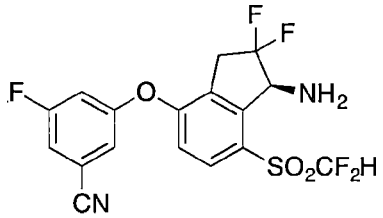
上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，以獲得固體狀化合物**205** (0.02 g, 67%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.36 (t, 3H)。

實例206



(*S*)-3-((7-(乙基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物206)：其係以與實例163類似之方式、在步驟D中使用3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LC-MS ESI (-) m/z 442 ($M+HCO_2$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (m, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.04 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.55-5.51 (m, 1 H), 3.61-3.27 (m, 5 H), 1.35 (t, 3 H)。

實例207



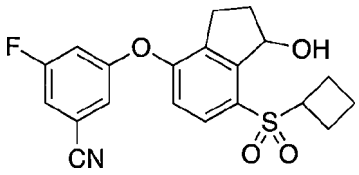
(*S*)-3-((1-胺基-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物207)

步驟A：用(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14 mg, 0.12 mmol)處理3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(40 mg, 0.1 mmol)及乙醇鈦(IV) (60 μL, 0.3 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液，且藉由微波輻照加熱至90℃並保持30分鐘。然後將反

應混合物冷卻至環境溫度，用三乙醯氧基硼氫化鈉(31 mg, 0.14 mmol)處理且攪拌2小時。用1 mL鹽水驟冷反應混合物並將所得懸浮液劇烈攪拌10分鐘。用水沖洗濾液且用2×20 mL EtOAc萃取剩餘水相。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用0%-40% EtOAc/$CHCl_3$達成純化。將(*R*)-N-((S)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺分離為稍微不純之深綠色膜(11 mg, 0.02 mmol, 21%產率)。LCMS ESI (+) m/z 523 (M+H)。

步驟B：在25℃下，用氯化氫(4.0 M溶液於二噁烷中，0.2 mL, 0.81 mmol)處理N-[(1S)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(來自步驟A之11 mg, 0.02 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌。3小時後，藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/已烷達成純化，以獲得**化合物207** (4.4 mg, 0.01 mmol, 52%產率)。ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 1.91 (br s, 2H)。

實例208

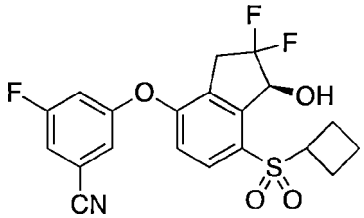


3-((7-(環丁基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物208)

步驟A：**7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，向4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(2.5 g, 13.7 mmol)於DMSO (25 mL)中之溶液添加*t*-BuOK，且攪拌10分鐘。然後添加溴環丁烷(2.78 g, 20.6 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌過夜。將混合物傾倒至水中並用乙酸乙酯萃取。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮，其未經純化即直接用於下一步驟中。

步驟B：**3-((7-(環丁基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物208)**之製備：其係以與**實例205**類似之方式、在步驟A中使用7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代4-氟-7-(乙基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (m 1H), 2.26 (m, 3H), 2.06 (m, 2H)。

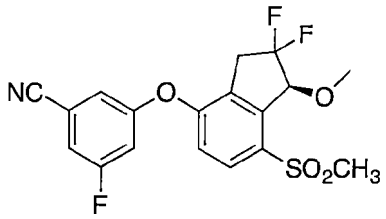
實例209



(*S*)-3-((7-(環丁基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物209)：其係以與**實例163**類似之方式、在步驟D中使用3-((7-(環丁基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LC-MS ESI (-) m/z 468 (M+HCO_2)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.50-5.45 (m, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.55-3.34 (m, 2 H), 2.67-2.50 (m, 2 H), 2.29-2.17 (m, 2 H), 2.08-2.01

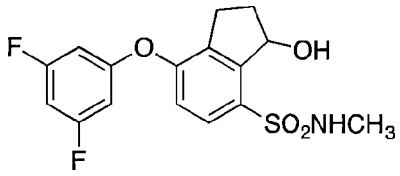
(m, 2 H)。

實例210



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-甲氧基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物210)：向(S)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**化合物163** (20 mg, 0.05 mmol)於DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液添加碳酸銫(34 mg, 0.1 mmol)及MeI (0.02 mL, 0.26 mmol)。在90℃下在氮下將反應混合物加熱16小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-35% EtOAc/己烷)純化殘餘物，提供白色固體狀**化合物210**(6 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z 398 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.32 (m, 2H), 3.19 (s, 3H)。

實例211



7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物211)

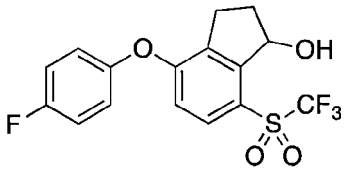
步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯**之製備：向*N*-氯琥珀醯亞胺(2.95 g, 22 mmol)、乙腈(18 mL)及2 N HCl (3.6 mL)於冰水浴中冷卻之混合物添加數小份*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫

茚-4-基)酯(1.40 g, 5.5 mmol)以將溫度維持在5至10℃之間。將反應混合物於冷水浴中攪拌3小時。然後將反應混合物傾倒至半飽和鹽水中，並用二氯甲烷萃取。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 249, 251 (M+H)。

步驟B：**7-氟-N-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**之製備：在0℃下在氮下，向7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯(520 mg, 2.1 mmol)及甲胺鹽酸鹽(169 mg, 2.5 mmol)於二氯甲烷(21 mL)中之攪拌混合物逐滴添加三乙胺(0.87 mL, 6.27 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌2小時。然後用二氯甲烷稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-氟-N-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(102 mg, 20%)。LCMS ESI (+) m/z 244 (M+H)。

步驟C：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺**之製備：其係以與用於化合物**17**之程序類似之方式來製備。LCMS ESI (-) m/z 354 (M-H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

實例212



4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物212)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧**

戊環]之製備：在-78℃下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(10.6 g, 47.8 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(27.0 g, 95.7 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(23.7 g, 114.8 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中。添加後，將反應混合物升溫至環境溫度。在環境溫度下保持2小時後，用三乙胺驟冷反應物且在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用水(2 × 200 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟管柱層析純化殘餘物，用己烷中之20%乙酸乙酯溶析，以獲得白色固體狀4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (25.0 g, 80%)。

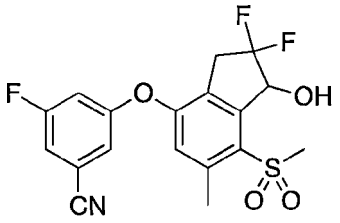
步驟B：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在環境溫度下，用碳酸銫(0.33 g, 1.0 mmol)處理4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (0.16 g, 0.5 mmol)及4-氟酚(0.056 g, 0.5 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(10 mL)中之溶液。在100℃下將反應物攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水洗滌合併之有機層，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用己烷中之20%乙酸乙酯溶析來純化殘餘物，以獲得油狀4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (0.12 g, 57%)。

步驟C：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，向4'-(4-氟苯氧基)-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (0.12 g, 0.29 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液添加2 N HCl (2.0 mL)。在環境溫度下將反應物攪拌2小時。添加水(50 mL)及乙酸乙酯(25 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，以獲得

固體狀4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(0.09 g, 84%)。

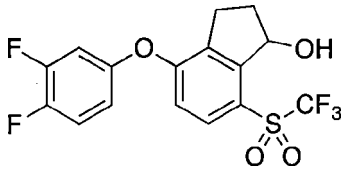
步驟D：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物212)**之製備：其係以與**實例205**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 7.05-7.26 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H)。

實例213



3-((2,2-二氟-1-羥基-6-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物213)：其係以與**實例163**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.25 (m, 1H), 7.08及7.12 (m 1H), 6.98-7.04 (m 1H), 6.80 (s, 1H), 5.58及5.78 (m 1H), 3.69 (d, 1H), 3.20及3.23 (s, 3H), 3.08-3.47 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)。

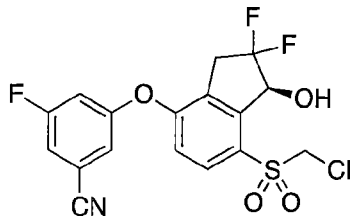
實例214



4-(3,4-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物214)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO):7.87 (d, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 3.04-3.31 (m, 1H), 2.87-2.95

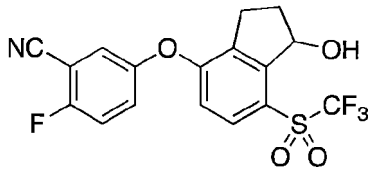
(m, 1H), 2.11-2.30 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H)。

實例215



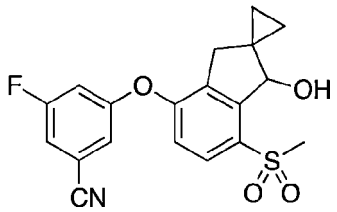
(*S*)-3-((7-((氯甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物215)：在製備化合物**163**之最後步驟中分離為少量雜質。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (d, 1H),5.63 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.21 (s, 1H)。

實例216



2-氟-5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物216)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (d. 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 5.64 (dd,1H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.00-3.04 (m 1H), 2.34-2.42 (m, 2H),

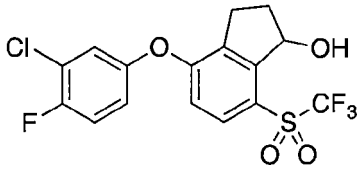
實例217



3-氟-5-((1'-羥基-7'-(甲基磺醯基)-1',3'-二氫螺[環丙烷-1,2'-茚]-4'-基)氧基)苯甲腈(化合物217)：在環境溫度下，向3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(0.1g, 0.29 mmol)及1, 2-二溴

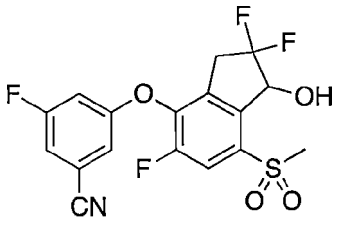
乙烷(0.04 mL, 0.43 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液添加60% NaH (17.34 mg, 0.72 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。添加甲醇(2 mL)，然後添加硼氫化鈉(21.9 mg, 0.58 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。添加水(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上使用2:1己烷/乙酸乙酯急驟層析純化殘餘物，獲得固體狀**化合物217** (0.01 g, 0.025 mmol, 9%產率)。LCMS ESI (-) 418 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 3.20 (m, 5H), 2.60 (d, 1H), 1.18-1.32 (m, 2H), 0.68-0.87 (m, 2H)。

實例218



4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物218)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.63 (m 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 2.96-3.05 (m 1H), 2.29-2.46 (m, 2H)。

實例219



3-氟-5-((2,2,5-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物219)

步驟A：**5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛**之製備：在室溫下經20分鐘，向

4-溴-2-氟-酚(10 g, 52.4 mmol)於三氟乙酸(50 mL)中之溶液分三份添加六亞甲基四胺(14.7 g, 105 mmol)。在室溫下將混合物攪拌20分鐘，且然後加熱至90℃並在90℃下攪拌13小時。將反應混合物冷卻至室溫。在室溫下相繼添加水(60 mL)及50%硫酸水溶液(30 mL)，且在室溫下將混合物攪拌2小時。用乙酸乙酯萃取所得混合物。用1 N鹽酸溶液、鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鎂)，過濾並在減壓下濃縮。添加乙醇(20 mL)且在室溫下將混合物攪拌30分鐘。過濾所得混合物。用乙醇洗滌所收集之固體且乾燥，以獲得5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(7.0 g, 61%)。

步驟B：**3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸**之製備：其係在步驟B中以與3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸之合成類似之方式來製備。

步驟C：**3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯**之製備：在室溫下，向3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸(3.0 g, 7.85 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液添加濃H_2SO_4 (0.01 mL)。將反應物加熱至70℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至室溫後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，以獲得固體狀3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(2.2 g, 71%)。

步驟D：**3-(5-(乙醯基硫基)-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯**之製備：在100℃下在密封管中，將3-[5-溴-2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-苯基]丙酸甲酯(2.2 g, 5.6 mmol), CH_3COSK (0.95 g, 8.3 mmol) , $Pd_2(dba)_3$ (0.51 g, 0.56 mmol)及Xantphos (0.48 g, 0.83 mmol)於甲苯(40 mL)及丙酮(20 mL)中之混合物攪拌5小時。冷卻至室溫後，藉由過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上急驟層析

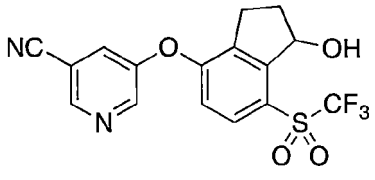
純化殘餘物，獲得3-(5-(乙醯基硫基)-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(1.0 g, 46%)。

步驟E：**3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸甲酯**之製備：在室溫下，向3-[5-乙醯基硫基-2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-苯基]丙酸甲酯(1.0 g, 2.55 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液添加Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.83 mmol)。1小時後，添加MeI (0.72 g, 5.11 mmol)，且在室溫下將反應物再攪拌2小時。添加水及二氯甲烷且分離有機層，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，以獲得固體狀3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸甲酯(0.6 g, 64%)。

步驟F：**3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸**之製備：在室溫下，向3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-5-甲基硫基-苯基]丙酸甲酯(0.60 g, 1.65 mmol)於甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液添加LiOH (0.079 g, 3.3 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。藉由1N HCl將其酸化至pH約3並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸(0.4 g, 69%)。

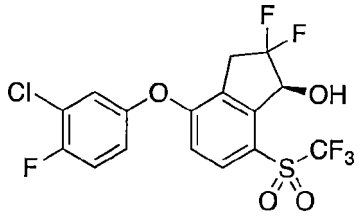
步驟G：**3-氟-5-((2,2,5-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物219)**之製備：其係以與**實例163**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.38 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H)。

實例220



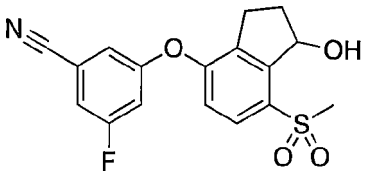
5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物220)：其係以與**實例212**類似之方式製備。

實例221



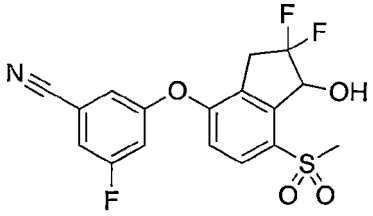
(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物221)：其係以與化合物**185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 445, 447 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 1 H), 7.28-7.22 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.43-5.39 (m, 1 H), 3.64-3.47 (m, 2 H), 3.26 (d, 1 H)。

實例222



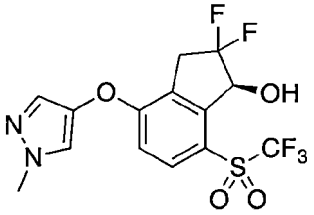
3-氟-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物222)：在室溫下，將硼氫化鈉(6.6 mg, 0.17 mmol)一次性添加至3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(20.0 mg, 0.06 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液，然後攪拌15分鐘。用水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，以提供**化合物222** (11 mg, 0.032 mmol, 55%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 392 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 5.71-5.68 (m, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.84-2.76 (m, 1 H), 2.52-2.43 (m, 1 H), 2.27-2.19 (m, 1 H)。

實例223



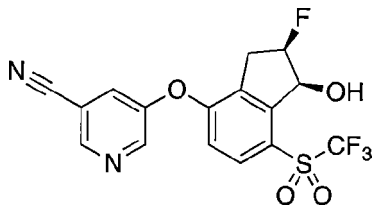
3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物223)：在室溫下，將硼氫化鈉(40 mg, 1.1 mmol)一次性添加至甲醇(5 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(200 mg, 0.52 mmol)中。將反應混合物攪拌10分鐘，用1 N HCl驟冷，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-80%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，以提供白色泡沫狀**化合物223** (146 mg, 0.38 mmol, 73%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 428 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

實例224



(*S*)-2,2-二氟-4-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物224)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (+) *m/z* 399 (M+H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 5.42-5.38 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.59-3.52 (m, 2 H), 3.21 (d, 1 H)。

實例225



5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物225)

步驟A：**5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：將碳酸銫(1.93 g, 5.94 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(15 mL)中之4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (775 mg, 2.38 mmol)及3-氰基-5-羥基吡啶(371 mg, 3.1 mmol)中，然後升溫至100℃並保持90分鐘。用水稀釋反應混合物，用甲基第三丁基醚萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈未經進一步純化即使用。LC-MS ESI (+) *m/z* 427 (M+H)。

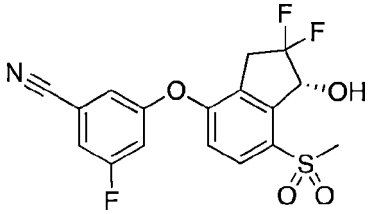
步驟B：**5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：在室溫下，將濃HCl (3.24 mL, 9.38 mmol)添加至丙酮(15 mL)中之5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈(1.0 g, 2.35 mmol)中，且攪拌4小時。用飽和$NaHCO_3$驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(737 mg, 1.93 mmol, 82%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 (M+H)。

步驟C：**5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：在室溫下，將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (499 mg, 1.4 mmol)一次性添加至2-丙醇

(10 mL)中之5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(269 mg, 0.7 mmol)中，然後升溫至回流直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。用水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中乾燥。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(260 mg, 0.65 mmol, 92%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 399 (M-H)。

步驟D：**5-[(1S,2R)-2-氟-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(化合物225)**之製備：將氯{[(1R,2R)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯胺基}(對異丙基甲苯)釕(II) (2.1 mg, 0.007 mmol)一次性添加至5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(130 mg, 0.32 mmol)、三乙胺(91 μL, 0.65 mmol)及甲酸(37 μL, 0.97 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷混合物中，然後用鐵氟龍蓋密封且置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化反應混合物，提供**化合物225** (112 mg, 0.28 mmol, 86%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 401 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.64-5.59 (m, 1 H), 5.46-5.31 (m, 1 H), 3.36-3.27 (m, 2 H), 3.19 (d, 1 H)。

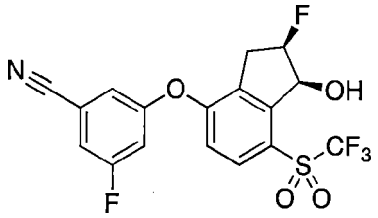
實例226



(*R*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物226)：其係以與合成**化合物163**之步驟F類似之方式，使用氯{[(1*S*,2*S*)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯

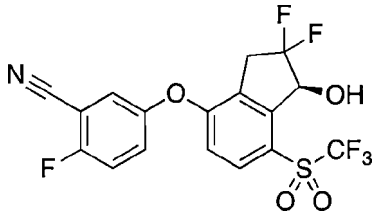
胺基}(對異丙基甲苯)釕(II)取代氯{[(1*R*,2*R*)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯胺基}(對異丙基甲苯)釕(II)來製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 428 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

實例227



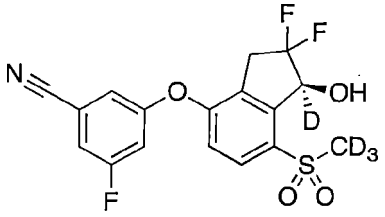
3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物227)：其係以與化合物**225**、步驟A-D類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 464 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.11-7.08 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.62-5.58 (m, 1 H), 5.40-5.27 (m, 1 H), 3.40-3.26 (m, 2 H), 3.20 (d, 1 H)。

實例228



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-2-氟苯甲腈(化合物228)：其係以與化合物**185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI *m/z* 436 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.42-7.30 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 3.32 (d, 1 H)。

實例229



3-[(1*S*)-1-氚代-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氚代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物229)

步驟A：**2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛**之製備：在0℃下，向4-(三氚代甲基硫基)酚(13.9 g, 77.4 mmol)及對甲醛(13.9g, 464 mmol)於乙腈(55 mL)中之懸浮液添加氯化鎂(11.8g, 124 mmol)，然後添加三乙胺(27 mL, 193 mmol)。然後在油浴中將反應混合物升溫至68℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(2.5小時)。將黃色反應混合物冷卻至0℃，然後藉由逐滴添加1 N HCl (60 mL)驟冷，且用甲基第三丁基醚(3 × 60 mL)萃取。藉由過濾移除固體。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。分離殘餘物並用甲基第三丁基醚洗滌，且然後在真空中乾燥，提供2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛。在矽膠(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 5%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化母液中之剩餘粗材料，提供黃色固體狀2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛。

步驟B：**2-側氧基-6-(三氚代甲基硫基)吡烯-3羧酸**之製備：在環境溫度下，向2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛(4.65 g, 27 mmol)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(3.91 g, 27 mmol)於95%乙醇(70 mL)中之溶液添加水(210 mL)中之磷酸三鉀(0.58 g, 2.7 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時(稍微放熱)。用1 N HCl將反應混合物酸化至pH約3-4。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且然後用5:1己烷/甲基第三丁基醚洗滌並乾燥，以獲得黃色固體狀2-側氧基-6-(三氚代甲基硫基)吡烯-3-甲酸(5.95 g, 25 mmol, 92%產率)。

步驟C：**3-[2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯基]丙酸**之製備：在0℃下，將三乙胺(8.3 mL, 60 mmol)緩慢添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)

中之甲酸(5.6 mL, 149 mmol)中。將混合物升溫至100℃ (內部)，然後分5份添加2-側氧基-6-(三氟代甲基硫基)吡烯-3-甲酸(5.95 g, 24.9 mmol) (約1.2 g/5分鐘)。添加後(約30分鐘)，在100℃ (內部)下將反應混合物攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，添加6N NaOH (49.74 mL, 149.2 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。添加甲基第三丁基醚(40 mL)。分離水層，用濃HCl酸化至pH約3-4，且用甲基第三丁基醚(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得3-[2-羥基-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(4.8 g, 22.4 mmol, 90%產率)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

步驟D：**3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸**之製備：在72.6℃ (內部)下，將3-[2-羥基-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(4.82 g, 22.4 mmol)、3,5-二氟苯甲腈(6.23 g, 44.8 mmol)及碳酸銫(16.1 g, 49.3 mmol)於二甲基亞碸(22 mL)中之懸浮液攪拌7 h。冷卻至環境溫度後，添加水(50 mL)及MTBE (50 mL)。分離有機層，在攪拌的同時用1 N HCl將水層酸化至pH約3-4，並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS ESI (-) *m/z* 333 (M-H)。

步驟E：**3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氟代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將DMF (10 μL)添加至二氯甲烷(40 mL)中之3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(7.48 g, 22.4 mmol)中，然後添加草醯氯(2.1 mL, 24.6 mmol)。將反應混合物攪拌2.5小時，然後逐滴添加至二氯甲烷(40 mL)中之三氯化鋁(5.97 g, 44.7 mmol)中，且攪拌1小時。然後將反應混合物冷卻至0℃，用1 N HCl (20 mL)逐滴驟冷，且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用飽和

$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(30 mL)洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，經由矽膠墊過濾，用1:1二氯甲烷/甲基第三丁基醚洗滌並在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於2:1乙腈/水(35 mL)中且攪拌30分鐘，過濾，用2:1 MeCN/水(10 mL)洗滌且然後在真空中乾燥，提供3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(5.0 g, 15.8 mmol, 71%產率，經過兩個步驟)。LC-MS ESI (+) *m/z* 317 (M+H)。

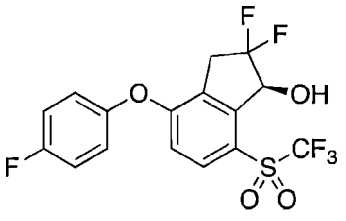
步驟F：**3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將Oxone® (21.4 g, 34.8 mmol)一次性添加至3-氟-5-[1-側氧基-7 (三氘代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(5.0 g, 15.8 mmol)於乙腈(50 mL)及水(25 mL)之混合物中之懸浮液中。將反應混合物攪拌過夜。藉由過濾移除固體，然後在真空中移除乙腈。將殘餘物懸浮於水(25 mL)中且攪拌30分鐘。用水(100 mL)沖洗所得固體，用甲基第三丁基醚(50 mL)洗滌，且然後在真空中乾燥，提供黃色固體狀3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(4.8 g,13.8 mmol, 87%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 349 (M+H)。

步驟G：**3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：在室溫下，將3-甲氧基丙-1-胺(913 μL, 9.0 mmol)添加至環己烷(40 mL)及甲苯(40 mL)之混合物中之3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(2.6 g, 7.5 mmol)及2,2-二甲基丙酸(76 mg, 0.75 mmol)中，且然後經由Dean-Stark捕集器升溫至回流並保持3小時，同時共沸移除水。將反應混合物冷卻至室溫，經由釉料過濾，且然後在真空中濃縮，以獲得粗3-氟-5-[(1*E*/*Z*)-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈。在60℃下，藉由注射器將3-氟-5-[(1*E*/*Z*)-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(3.13 g, 7.5

mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液逐滴添加至乙腈(40 mL)中之Selectfluor® (6.6 g, 18.7 mmol)及硫酸鈉(2.12 g, 14.9 mmol)中，然後攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(1小時)。將反應混合物冷卻至室溫，並用50 mL水稀釋。添加濃HCl (2.5 mL, 30 mmol)，且將反應混合物攪拌1小時。在真空中移除乙腈，然後過濾固體，用水、甲基第三丁基醚洗滌，且然後在真空中乾燥，提供3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(2.2 g, 5.7 mmol, 77%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 402 ($M+NH_4^+$)。

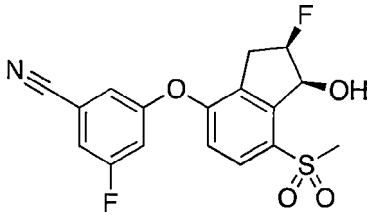
步驟H：**3-[(1*S*)-1-氟代-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物229)**之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (58 mg, 0.09 mmol)一次性添加至3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(3.53 g, 9.17 mmol)、三乙胺(2.56 mL, 18.4 mmol)及氟代氟代甲酸酯(1.09 mL, 27.6 mmol)之冰冷溶液中。用具有柔軟氣球之橡膠隔片密封反應燒瓶且置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物直至剩餘約10 mL溶劑，然後直接在矽膠(25 g SNAP Ultra, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物229**，藉由溶解於回流95%乙醇(10 mL)中進一步純化該化合物，然後在攪拌的同時緩慢冷卻至室溫，以獲得白色結晶固體(2.44 g, 6.3 mmol, 69%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 432 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H)。

實例230



(*S*)-2,2-二氟-4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物230)：其係以與化合物**185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 411 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1 H), 7.19-7.08 (m, 4 H), 6.83 (d, 1 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.65-3.49 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H)。

實例231



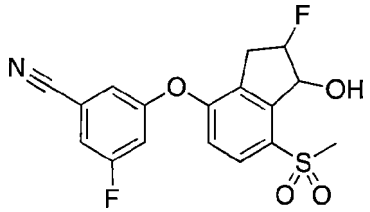
3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物231)

步驟A：**3-氟-5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將Selectfluor® (18.1 g, 51 mmol)一次性添加至甲醇(300 mL)中之3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(11 g, 31.9 mmol)中，且然後升溫至回流並保持24小時。將反應混合物冷卻至室溫，且過濾。用乙酸乙酯洗滌固體，然後在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用1 N HCl及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供淺黃色泡沫狀3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈，其未經進一步純化即使用。LC-MS ESI (+) *m/z* 364 (M+H)。

步驟B：3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物**231**)之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (203 mg, 0.32 mmol)一次性添加至3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(11.6 g, 31.8 mmol)、三乙胺(8.9 mL, 63.7 mmol)及甲酸(3.6 mL, 95.5 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之冰冷溶液中。用配備有柔軟氣球之隔片密封反應燒瓶，且置

於4℃冰箱中過夜。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$中，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮直至剩餘約25 mL溶劑。約50%的材料在管柱(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 15%-80%乙酸乙酯/己烷)之頂部沈澱。移除固體且純化吸附於管柱上之材料。將所沈澱材料溶解於250-300 mL溫二氯甲烷中，然後在矽膠塞上純化，用50%乙酸乙酯/己烷、然後60%乙酸乙酯/己烷溶析，提供灰白色固體狀**化合物231** (9.65 g, 26.4 mmol, 83%產率，經過兩個步驟)。藉由對掌性HPLC測定鏡像異構體過量(>99% ee)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.21-7.20 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 5.46-5.33 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27-3.05 (m, 2 H)。

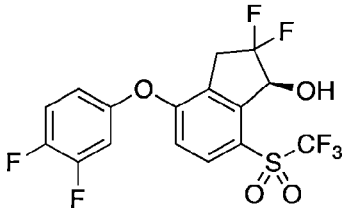
實例232



3-氟-5-((2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物232)：在室溫下，將硼氫化鈉(5.2 mg, 0.14 mmol)一次性添加至甲醇(0.5 mL)中之3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(25 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。在真空中濃縮反應混合物，用水稀釋，用甲基第三丁基醚萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供呈順式異構體形式之**化合物232** (14 mg, 0.04 mmol, 56%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.21-7.20 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 5.46-5.33 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H),

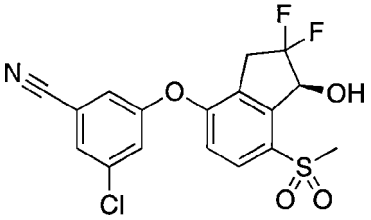
3.27-3.05 (m, 2 H)。

實例233



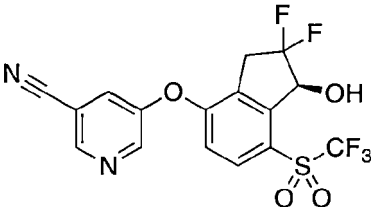
(*S*)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物233)：其係以與化合物**185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 429 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1 H), 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 1 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.64-3.47 (m, 2 H), 3.22 (d, 1 H)。

實例234



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物234)：其係以與合成化合物**163**之步驟A-F類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 444 (M+HCO_2^-)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.52-7.51 (m, 1 H), 7.32-7.31 (m, 1 H), 7.25-7.24 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.62-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

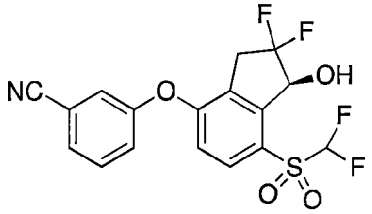
實例235



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-

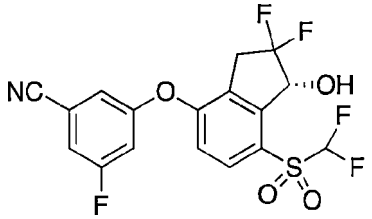
基)氧基)菸腈(化合物235)：其係以與化合物**163**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 419 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.75-7.74 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.45 (dd, 1 H), 3.64-3.48 (m, 2 H), 3.31 (d, 1 H)。

實例236



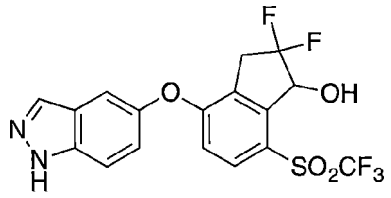
(*S*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物236)：其係以與化合物**15**之合成類似之方式製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.63-5.45 (m, 2H), 3.37 (d, 1H)。

實例237



(*R*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物237)：其係以與化合物**15**之合成類似之方式製備，只是使用RuCl(對異丙基甲苯)[(*S,S*)-Ts-DPEN]替代RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN]。對掌性HPLC滯留時間：2.19分鐘。

實例238



4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物238)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**：在-78℃下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(10.6 g,47.8 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(27 g, 95.7 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(23.7 g, 115 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中。將反應混合物升溫至室溫。2小時後，則用三乙胺驟冷反應物且蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc (500 mL)中並用2 × 200 mL水洗滌有機層，然後用1 × 500 mL飽和鹽水溶液洗滌。分離有機層，乾燥($NaSO_4$)，並濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析純化殘餘物，用已烷中之20% EtOAc溶析，以獲得白色固體狀4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (2.1 g, 6.4 mmol, 55%產率)。

步驟B：**5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑**：將碳酸氫鈉(64.4 mg, 0.77 mmol)添加至含有DMF (2.5 mL)中之4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (100 mg, 0.31 mmol)及1*H*-吲唑-5-醇(61.7 mg, 0.46 mmol)之瓶中。在80℃下將密封瓶加熱總共10.5小時。用水稀釋反應混合物且藉由真空過濾收集所得固體。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:已烷梯度對固體實施層析，以提供5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(59 mg, 0.133 mmol, 43%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+1] =441。

步驟C：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將鹽酸(6 M, 0.066 mL, 0.4 mmol)添加至5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(59 mg, 0.13 mmol)於丙酮(3.0 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中。在50℃下

攪拌混合物。3.5小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供淡黃色膜狀4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(48 mg, 0.12 mmol, 91%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 397。

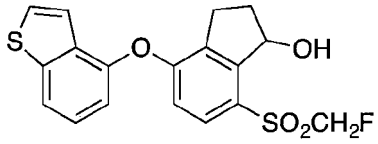
步驟D：**(*E/Z*)-4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**：將2,2-二甲基丙酸(2.5 mg, 0.024 mmol)添加至4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(48 mg, 0.12 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(0.03 mL, 0.3 mmol)於甲苯(4 mL)及環己烷(4 mL)中之混合物中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流反應混合物。5小時後，蒸發冷卻之反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

步驟E：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(Selectfluor®, 106 mg, 0.3 mmol)添加至含有(*E*/Z)-4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(56 mg, 0.12 mmol)及硫酸鈉(43 mg, 0.30 mmol)於乙腈(5 mL)中之燒瓶中。在60℃下加熱此混合物。30分鐘後，添加1M鹽酸(0.36 mL, 0.36 mmol)。將反應混合物攪拌20分鐘，且然後在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(31 mg, 0.073 mmol, 61%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 433。

步驟F：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物238)**：將硼氫化鈉(1.6 mg, 0.043 mmol)添

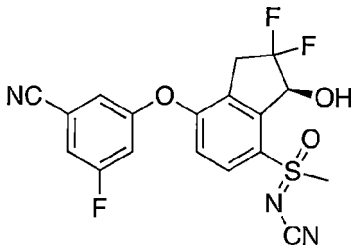
加至4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(18 mg, 0.043 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。10分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀**化合物238** (18 mg, 0.042 mmol, 98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435.

實例239



4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物239)：將硼氫化鈉(0.45 mg, 0.01 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4.1 mg, 0.01 mmol) (實例242，步驟B)於甲醇(2 mL)中之溶液中。20分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供**化合物239** (3.6 mg, 0.009 mmol, 87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.38-5.12 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H) 3.07-2.99 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+甲酸] = 459。

實例240



_N_-((_S_)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物240)

步驟A：**_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將碳酸氫鈉(79.3 mg, 0.94 mmol)添加至3-氟-5-羥基-苯甲腈(86.27 mg, 0.63 mmol)及N-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(80 mg, 0.31 mmol) (實例189，步驟C)於DMF (3 mL)中之溶液中。將瓶密封且在100℃下加熱整個週末。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH水溶液之間分配。用水、兩份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25M反相管柱上使用20%至90% ACN:水梯度對殘餘物實施層析，以提供_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(80 mg, 0.21 mmol, 69%產率)。_m/z_ (ES-API陽性) [M+H] = 372。

步驟B：**_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(200 mg, 0.54 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。10分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與硫代硫酸鈉水溶液及飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(174 mg, 0.47 mmol, 88%產率)。_m/z_ (ES-API陽性)

[M+H] = 370。

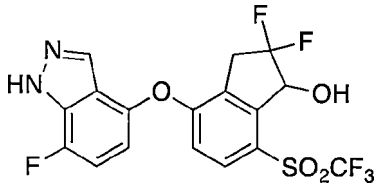
步驟C：**(*E/Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將三甲基乙酸(9.4 mg, 0.09 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(170 mg, 0.46 mmol)及3-甲氧基丙基胺(0.12 mL, 1.2 mmol)於環己烷(7 mL)及甲苯(7 mL)中之混合物中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流加熱混合物。1小時後，蒸發反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (406 mg, 1.15 mmol)添加至(*E/Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(202 mg, 0.46 mmol)及硫酸鈉(162 mg, 1.15 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物中。在70℃下加熱混合物。3.5小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，吸附在矽膠上，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷梯度實施層析，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(48 mg, 0.118 mmol, 26%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 406。

步驟E：***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物240)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.020 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(49 mg, 0.120 mmol)、三乙胺(0.022 mL, 0.16

mmol)及甲酸(0.01 mL, 0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶於4℃冰箱中放置整個週末。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析以提供固體，將該固體與氯仿一起研磨兩次，以提供藉由對掌性層析之93% d.e.之呈單一非鏡像異構體形式之化合物**240** (8.6 mg, 0.021 mmol, 18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 408。

實例241



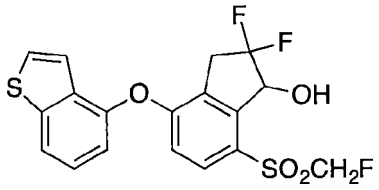
2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物241)

步驟A：**2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(129 mg, 0.36 mmol)添加至含有乙腈(5 mL)中之(*E/Z*)-4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(68 mg, 0.15 mmol) (實例243，步驟C)及硫酸鈉(52 mg, 0.36 mmol)之燒瓶中。在70℃下將反應混合物加熱6小時，然後在室溫下攪拌過夜。添加鹽酸(1 M, 0.44 mL, 0.440 mmol)。將所得混合物攪拌20分鐘，且在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚

-1-酮(9 mg, 0.02 mmol, 14%產率)；*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 449；4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(12 mg, 0.03 mmol, 19%產率)，*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 431；及2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(10 mg, 0.023 mmol, 16%產率)；*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 449。

步驟B：**2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物241)**：將硼氫化鈉(0.76 mg, 0.020 mmol)添加至2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(9 mg, 0.02 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。1小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用0%至50% EtOAc:二氯甲烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色膜狀**化合物241** (3.4 mg, 0.0075 mmol, 38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+1] = 453。

實例242



4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物242)

步驟A：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**：將碳酸氫鈉(51 mg, 0.6 mmol)添加至含有DMF (1.5 mL)中之4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]

(70 mg, 0.24 mmol) (實例63，步驟A)及苯并噻吩-4-醇(65 mg, 0.43 mmol)之瓶中。將瓶密封且在110℃下加熱9.5小時，然後在室溫下攪拌。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環](62 mg, 0.15 mmol, 61%產率)。

步驟B：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將4-甲苯磺酸吡啶-1-鎓鹽(43 mg, 0.17 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環](62 mg, 0.15 mmol)於瓶中之丙酮(4 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中。將瓶密封且在80℃下加熱5小時。蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 12+M反相管柱上使用20%至80% ACN:水梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(27 mg, 0.072 mmol, 49%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 377。

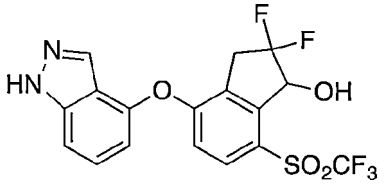
步驟C：**(*E/Z*)-4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**：將2,2-二甲基丙酸(2.21 mg, 0.02 mmol)添加至含有4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(27 mg, 0.072 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(0.01 mL, 0.11 mmol)於甲苯(3 mL)及環己烷(3 mL)之混合物中之懸浮液的燒瓶中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流此混合物。5小時後，蒸發反應混合物且粗產物以原樣用於下一步驟中。

步驟D：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]

辛烷雙(四氟硼酸鹽)(63 mg, 0.18 mmol)添加至含有乙腈(3 mL)中之粗(*E/Z*)-4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(32 mg, 0.07 mmol)及硫酸鈉(25 mg, 0.18 mmol)之瓶中。將瓶密封且在80℃下加熱過夜。用水(1 mL)及HCl (6 M, 0.5 mL)處理反應混合物，攪拌15分鐘，且將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4 mg, 0.01 mmol, 14%產率)。*m/z* (ES-API陽性) $[M+H+H_2O]$ = 430。

步驟E：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物242)**：將硼氫化鈉(0.5 mg, 0.012 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4 mg, 0.012 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中。20分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供化合物**242** (3.6 mg, 0.009 mmol, 87%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.61-5.11 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+甲酸] = 459。

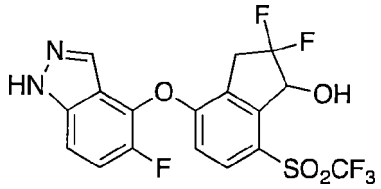
實例243



4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物243)：其係以與針對化合物**241**所闡述類似之方式

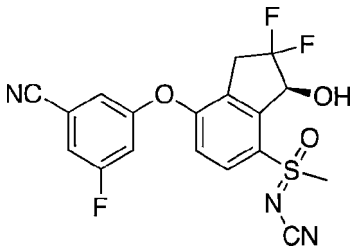
製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.45 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435。

實例244



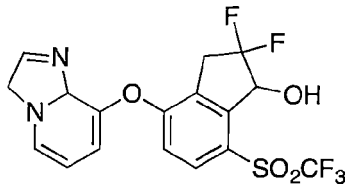
2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物244)：其係以與針對化合物**241**所闡述類似之方式製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.36 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 453。

實例245



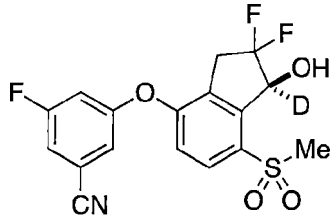
***N*-((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物245)**：藉由對掌性層析判斷以69%純度分離(經化合物**240**污染)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 408。

實例246



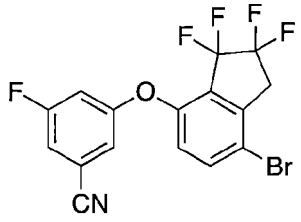
4-((3,8a-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物246)：其係以與**實例238**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇取代1H-吲唑-5-醇來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.43 (d, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435。

實例247



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基-1-*d*)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物247)：其係以與**實例229**類似之方式製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。對掌性HPLC管柱上之滯留時間：2.05 min。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.24 (s, 3H)。

實例248



3-((7-溴-2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物248)

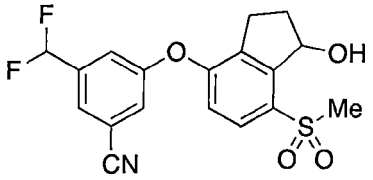
步驟A：**3-(4-溴-3-甲醯基苯氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：用磷酸三鉀(1.90 g, 8.95 mmol)處理2-溴-5-羥基-苯甲醛(1.50 g, 7.46 mmol)及3,5-二氟苯甲腈(3.11 g, 22.4 mmol)於二甲基亞碸(15.5 mL)中之溶液，且攪拌在100℃下過夜。將反應混合物傾倒至150 mL水中，並用3 × 30 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-10% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-(4-溴-3-甲醯基苯氧基)-5-氟苯甲腈(1.06 g, 44%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 320, 322。

步驟B：**3-(4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-(4-溴-3-甲醯基-苯氧基)-5-氟-苯甲腈(317.0 mg, 0.99 mmol)、氯二氟乙酸鈉(452.9 mg, 2.97 mmol)及三苯基膦(259.7 mg, 0.99 mmol)於DMF (4.95 mL)中之溶液加熱至90℃並保持30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，且傾倒至中30 mL水中，並用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-15% EtOAc/己烷達成純化，以提供微黃色油狀3-(4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(273 mg, 78%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.93 (dt, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H)。

步驟C：**3-((7-溴-2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在180℃下經30分鐘，藉由逐滴添加氯二氟乙酸鈉(353 mg, 2.3 mmol)於二甘醇二甲醚(無水，1.2 mL)中之溶液來處理3-[4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(273 mg, 0.77 mmol)於二甘醇二甲醚(無水，0.8 mL)中之溶液。在180℃下將反應混合物加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至20 mL水中，且用3×20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，

並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-15% EtOAc/己烷達成純化，以提供澄清油狀**化合物248** (34.4 mg, 11%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 402, 404；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.50 (t, 2H)。

實例249



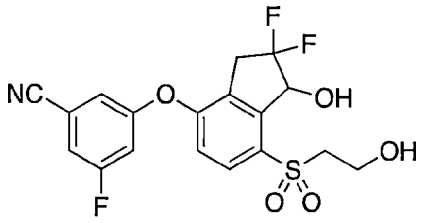
3-(二氟甲基)-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物249)

步驟A：**3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將3-(二氟甲基)-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(以與**實例**162類似之方式製備) (18 mg, 0.043 mmol)溶解於2 mL THF中，且用1 mL 1 M HCl處理。在室溫下將所得溶液攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 10 mL EtOAc萃取。用沖洗合併之有機層10 mL鹽水，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(11.1 mg, 69%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 378。

步驟B：**3-(二氟甲基)-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物249)**之製備：在0℃下，用硼氫化鈉(1 mg, 0.03 mmol)處理3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(11 mg, 0.03 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL水及0.25 mL飽和NH_4Cl驟冷反

應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL 0.5 M NaOH中，並用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽層析使用25%-70% EtOAc/己烷、然後藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-70% CH_3CN/水)純化，獲得白色固體狀化合物**249** (5.4 mg, 48%)。LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 397；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.81 (ddd, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H)。

實例250



3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((2-羥基乙基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物250)

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：向3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.0 g, 51.1 mmol)於甲酸(68 mL)中之懸浮液逐滴添加於水中之30%過氧化氫溶液(3.6 mL, 56.2 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。添加水(300 mL)，並將反應混合物攪拌15分鐘。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌，且在真空中乾燥，以獲得3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.1 g, 96%)。LCMS ESI (+) m/z 330 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：在

環境溫度下在氮下，將三氟乙酸酐(57.8 mL, 416 mmol)逐滴添加至3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.1 g, 48.9 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌5小時。然後在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH (50 mL)及Et_3N (50 mL)中，且在環境溫度下攪拌30分鐘。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物在甲基第三丁基醚與1 N NaOH之間分配。分離水層，且藉由逐滴添加3 N HCl將pH調節至3-4。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮，以獲得3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(8.6 g, 59%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 298 (M-H)。

步驟C：**3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：在環境溫度下，將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(300 mg, 1.00 mmol)、碳酸銫(653 mg, 2.00 mmol)、2-溴乙氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(0.32 mL, 1.5 mmol)及1-甲基-2-吡咯啶酮(10 mL)之混合物攪拌30分鐘。然後將混合物在甲基第三丁基醚與水之間分配。用甲基第三丁基醚萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以提供3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(272 mg, 59%)。LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H)。

步驟D：**3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：將過碘酸鈉(259 mg, 1.21 mmol)添加至3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(222 mg, 0.49 mmol)及氯化釕(III) (2.5 mg, 0.01 mmol)於乙腈(0.30 mL)/四氯化碳(0.30 mL)/水(0.60 mL)中之攪拌溶液中。反應混合物在環境溫度攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體且用

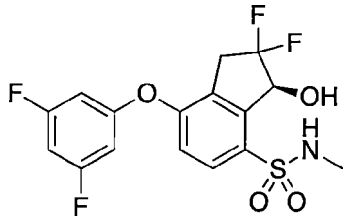
EtOAc沖洗。分離有機層。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物藉由在矽膠上急驟層析(10%-35% EtOAc/己烷)純化，提供白色固體3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(202 mg, 85%)。LCMS ESI (+) m/z 490 (M+H)。

步驟E：**3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：經由Dean-Stark捕集器將3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(111 mg, 0.230 mmol)、3-甲氧基丙-1-胺(0.070 mL, 0.68 mmol)、2,2-二甲基丙酸(2.3 mg, 0.020 mmol)、甲苯(0.7 mL)及環己烷(0.7 mL)之混合物回流加熱並共沸移除水歷4小時。冷卻至環境溫度後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(2 mL)中。相繼添加硫酸鈉(64 mg, 0.45 mmol)及Selectfluor® (211 mg, 0.570 mmol)。將反應混合物回流加熱1小時。冷卻至環境溫度後，將1 N HCl (0.91 mL, 0.91 mmol)添加至反應物中。反應混合物在環境溫度攪拌過夜。然後將反應物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用水及鹽水洗，乾燥並濃縮。殘餘物藉由在矽膠上急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化，獲得3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(68 mg, 73%)。LCMS ESI (-) m/z 410 (M-H)。

步驟F：**3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((2-羥基乙基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物250)**：在環境溫度，向3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(10 mg, 0.020 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液添加硼氫化鈉(1.4 mg, 0.040 mmol)。攪拌30分鐘後，藉由水驟冷反應物。將混合物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗，乾燥並濃縮。殘餘物藉由在矽膠上急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化，獲得

化合物**250** (5 mg, 50%)。LCMS ESI (+) m/z 414 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 4.00-4.16 (m, 2 H), 3.30-3.74 (m, 4 H)。

實例251

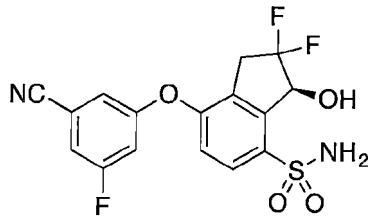


(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物251)

步驟A：**7-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**其係以與實例18中所闡述類似之方式、使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(**化合物11**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 354 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物251)：**其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 392 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 5.62 (d, 1H), 5.04-4.96 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.64 (d, 3H)。

實例252



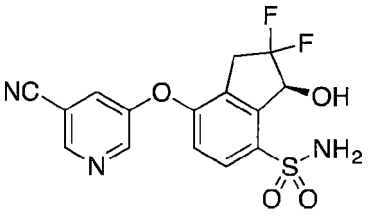
(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物252)

步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：其係以與**實例211**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用氨於二噁烷中之溶液取代甲胺鹽酸鹽來製備。LCMS ESI (+) m/z 230 (M+H)。

步驟B：**7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺**：其係以與**實例8**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮來製備。LCMS ESI (+) m/z 274 (M+H)。

步驟C：**(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物252)**：其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]來製備。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.50-3.32 (m, 2H)。

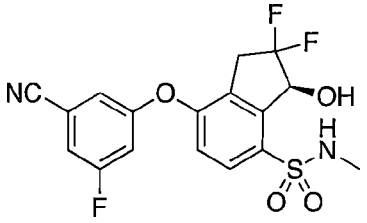
實例253



(*S*)-7-((5-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物253)：其係以與**實例15**中所闡述類似之方式、在步驟

A中使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]且使用5-羥基菸腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 368 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (d, 2H), 3.50-3.24 (m, 2H)。

實例254



(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物254)

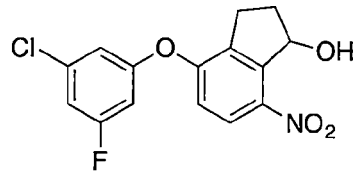
步驟A：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯**：將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(0.91 g, 3.0 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-氯琥珀醯亞胺(1.62 g, 12.2 mmol)於乙腈(4 mL)及2 M HCl (2 mL)中之懸浮液中，同時使用冰浴將內部溫度維持在15℃以下。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時，且然後在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥，並在真空中濃縮，以獲得粗7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 366 (M+H)。

步驟B：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：其係以與**實例211**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯取代7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯來製備。LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H)。

步驟C：**(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-**

二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物254)：其係以與實例163中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 399 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.58-3.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。

實例255

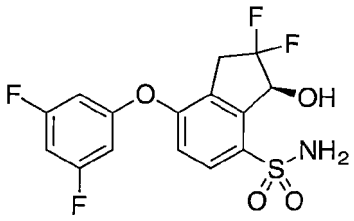


4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物255)

步驟A：**7-硝基茚烷-1,4-二醇**：其係以與實例17中所闡述類似之方式、在步驟A中使用4-羥基-7-硝基-二氫茚-1-酮取代7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮來製備。LCMS ESI (-) m/z 194 (M-H)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物255)**：將(3-氯-5-氟-苯基)硼酸(670 mg, 3.84 mmol)、4 Å分子篩(1 g)、7-硝基茚烷-1,4-二醇(250 mg, 1.28 mmol)及乙酸銅(233 mg, 1.28 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌5分鐘。逐滴添加三乙胺(0.45 mL, 3.2 mmol)，且在環境溫度下在空氣氣氛下將反應混合物攪拌36小時。過濾反應混合物。將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(5%-25% EtOAc/己烷)純化產物，以獲得化合物255 (72 mg, 17%)。LCMS ESI (-) m/z 322 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H)。

實例256

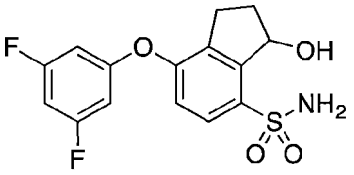


(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物256)

步驟A：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：其係以與**實例15**步驟A至B中所闡述類似之方式、使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]且使用3,5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 340 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物256)**：其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.62-6.52 (m, 2H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.29 (br s, 2H), 3.56-3.34 (m, 2H)。

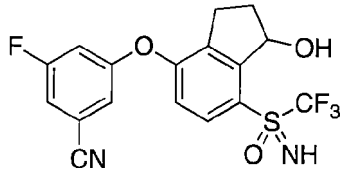
實例257



7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物257)：其係以與**實例25**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI

(-) m/z 340 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H)。

實例258



3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物258)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)亞磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用Oxone® (430 mg, 0.70 mmol)處理4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(350 mg, 1.4 mmol)於甲醇(7.0 mL)及水(5.6 mL)中之溶液。將所得懸浮液加熱至60℃並保持18小時。6小時後，再添加一份Oxone® (215 mg, 0.35 mmol)。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至40 mL水中，且用3 × 20 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用(360 mg, 96%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 267。

步驟B：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺**之製備：在-20℃下，用三氟甲磺酸酸酐(57 μL, 0.34 mmol)處理4-氟-7-(三氟甲基亞磺醯基)二氫茚-1-酮(60 mg, 0.23 mmol)及2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-4-甲基-吡啶(23.1 mg, 0.11 mmol)於乙腈(0.29 mL, 5.63 mmol)中之懸浮液，且在-20℃下保持過夜(藉由儲存在冰箱中)。然後自冰箱取出反應混合物且立即藉由添加0.5 mL水驟冷。將所得混合物攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並

用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% EtOAc/己烷達成純化，以提供灰白色固體狀*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺(33 mg, 48%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 308。

步驟C：**_N_-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ⁶-亞硫基)乙醯胺**之製備：用過碘酸鈉(57 mg, 0.27 mmol)處理*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺(33 mg, 0.11 mmol)及氯化釕(III)(0.6 mg, 0.0027 mmol)於水(1.0 mL)、四氯化碳(1.0 mL)及乙腈(1.0 mL)之混合物中之溶液，且在60℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液驟冷。將混合物攪拌10分鐘並然後傾倒至20 mL水中，且用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-70% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(20 mg, 58%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 324。

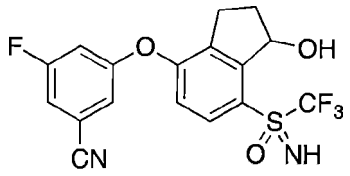
步驟D：**乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯及_N_-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ⁶-亞硫基)乙醯胺**之製備：在0℃下，用硼氫化鈉(1.2 mg, 0.031 mmol)處理*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(20 mg, 0.062 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL水及0.5 mL飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，並用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使

用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(9.0 mg, 45%)及白色固體狀*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(6.7 mg, 33%)。乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 326；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (dd, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.15 (dt, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 326；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.06-2.97 (dd, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

步驟E：**3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物258)**之製備：在90℃下，將乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(9.0 mg, 0.028 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(3.8 mg, 0.028 mmol)及碳酸氫銫(5.4 mg, 0.028 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液攪拌3小時。將反應混合物傾倒至50 mL水中，且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供中間體乙酸酯衍生物：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443。將產物殘餘物溶解於0.5 mL乙腈中，且用水中之1.0 mL 22.5% HCl處理。將反應混合物攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，且用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物258** (3.7 mg, 33%)。

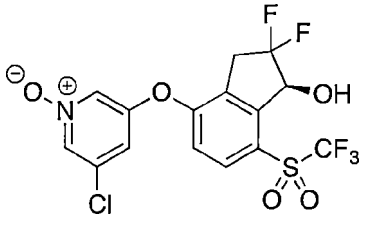
LCMS ESI (-) (M-H) m/z 399；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.18 (dt, 1H), 2.96 (ddd, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H)。滯留時間 = 5.55 min (長HPLC方法)。

實例259



3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物259)：3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈係以與**實例258**步驟E類似之方式、使用*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(在**實例258**步驟D中製備)取代乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯來製備。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷: LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443純化中間體乙酸酯。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀化合物**259** (0.6 mg, 7%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 399；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.13 (dt, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H)。滯留時間 = 5.27 min (長HPLC方法)。

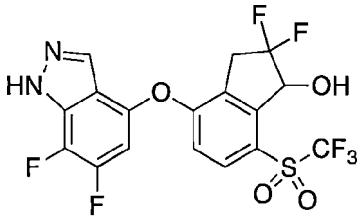
實例260



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-

茚-4-基)氧基)吡啶1-氧化物(化合物260)：用3-氯過苯甲酸(77%, 9.8 mg, 0.040 mmol)處理(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(14 mg, 0.032 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液，且在45℃下攪拌8小時。再添加一份3-氯過苯甲酸(77%, 4.9 mg, 0.020 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌2天。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液之20 mL 1:1混合物中，且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用50%-100% EtOAc/己烷達成純化，以產生白色固體狀化合物**260** (8.5 mg, 60%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 446, 448；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H)。

實例261



4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物261)

步驟A：**6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1H-吲唑**之製備：在90℃下，將4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (151 mg, 0.46 mmol)、6-氟-1*H*-吲唑-4-醇(47 mg, 0.31 mmol)及碳酸銫(150 mg, 0.77 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物攪拌1小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至60%)純化殘餘物，以獲得6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二

氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(141 mg, 0.31 mmol，定量產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 459。

步驟B：**4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在室溫下，用濃HCl (37%, 0.06 mL, 0.31 mmol)處理6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(141 mg, 0.31 mmol)於丙酮(3 mL)及水(0.5 mL)中之溶液。在55℃下將反應混合物加熱2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至80%)純化殘餘物，以產生4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16 mg, 0.039 mmol, 12%產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 415。

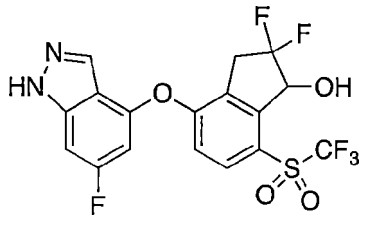
步驟C：**(*E,Z*)-正丁基-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：向4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16 mg, 0.04 mmol)於苯(15 mL)中之溶液添加丁基胺(0.5 mL)，且然後添加三氟乙酸(0.1 mL)。使用Dean-Stark捕集器回流反應物，同時移除水。約1.5小時後，再添加丁基胺(0.5 mL)及三氟乙酸(0.1 mL)。將反應物再回流2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**及**2,2-二氟-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在80℃下，將**(*E,Z*)-正丁基-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**(來自步驟C之粗製物)、硫酸鈉(100 mg)及

Selectfluor® (34 mg, 0.1 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後，添加濃HCl (0.15 mL)。將所得混合物攪拌20分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，用EtOAc及水稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(30%)純化殘餘物，以獲得2,2-二氟-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(1 mg, 0.002 mmol, 12%產率)，LCMS ESI (+) (M+H) m/z 451及4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2 mg, 0.004 mmol, 6%產率)，LCMS ESI (+) (M+H) m/z 469。

步驟E：**4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物261)**之製備：在室溫下，向4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2 mg, 0.004 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mg, 0.47 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(60%)直接純化反應混合物，以獲得化合物**261** (0.6 mg, 0.001 mmol, 30%產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 471；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 -7.87 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.25 (m, 1H)。

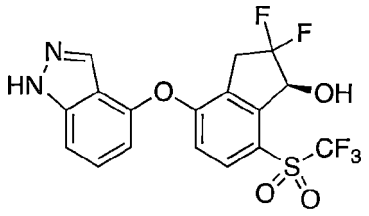
實例262



2,2-二氟-4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物262)：其係以與**實例261**之步驟E中所闡述類

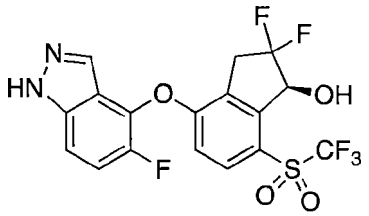
似之方式來製備。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 -7.88 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.26 (br s, 1H)。

實例263



(S)-4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物263)：在0℃下，向2,2-二氟-4-(1*H*-吲唑-4-基氧基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(43 mg, 0.1 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液添加三乙胺(55 μL, 0.39 mmol)、甲酸(22 μL, 0.58 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (20 mg, 0.32 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由製備型TLC使用60% EtOAc/己烷(60%)、然後藉由反相管柱層析使用乙腈/水(20%至80%)純化反應混合物，以獲得**化合物263** (2.5 mg, 0.006 mmol, 6%產率)。對掌性HPLC滯留時間：1.82分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H)。

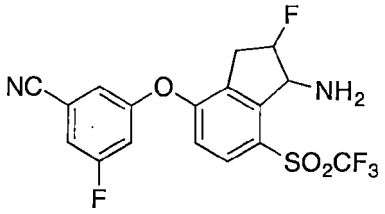
實例264



(S)-2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物264)：其係以與針對化合物263所闡述類似之方式製備。對掌性HPLC滯留時間：1.78分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.84 (d,

1H), 7.13 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.68-3.69 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H)。

實例265



3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體1 (化合物265)

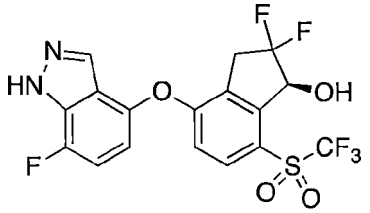
步驟A：***N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之非鏡像異構體1：在環境溫度下在氮下，向3-氟-5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(150 mg, 0.36 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(52 mg, 0.43 mmol)於四氫呋喃(3.6 mL)中之攪拌混合物逐滴添加乙醇鈦(226 μL, 1.08 mmol)。將反應混合物升溫至60℃且攪拌過夜。冷卻至環境溫度後，添加水。藉由過濾移除固體且用EtOAc洗滌。分離濾液之有機相，用鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得期望產物，藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟，25+M管柱，10%-95% CH_3CN/水)進一步純化該產物，以提供*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體1 (74 mg, 40%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**：在-78℃下在氮下，向*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體1 (59 mg, 0.11

mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(17 mg, 0.45 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌10分鐘，且然後藉由添加水來驟冷。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈兩種非鏡像異構體之混合物形式之(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(46 mg, 78%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

步驟C：**3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體1 (化合物265)**：在環境溫度下，向實例265步驟B之(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(46 mg, 0.09 mmol)於甲醇(0.6 mL)中之攪拌溶液添加二噁烷中之4 N HCl (0.44 mL, 1.8 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，且然後在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈主要產物形式之**化合物265** (33 mg, 90%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 5.44-5.26 (m, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 3.40-3.24 (m, 2 H), 1.95 (br s, 2H)。

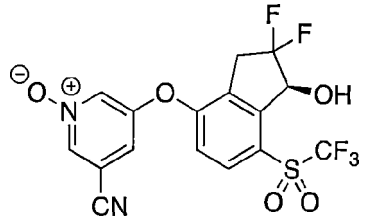
實例266



(*S*)-2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物266)：其係以與**化合物263**類似之方式製

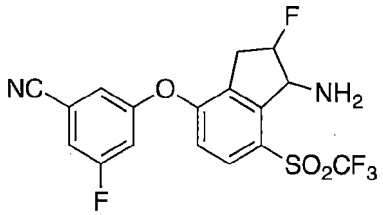
備。對掌性HPLC滯留時間：1.81分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H)。

實例267



(*S*)-3-氰基-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)吡啶1-氧化物(化合物267)：其係以與化合物**260**類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用40%-90% EtOAc/己烷達成純化，以提供米黃色固體狀化合物**267** (1.4 mg, 9%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 435；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.25 (d, 1H)。

實例268



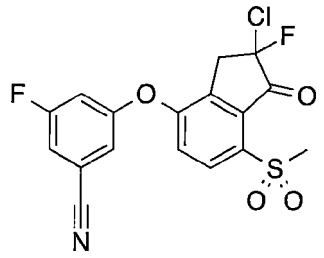
3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體2 (化合物268)

步驟A：***N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2**：在環境溫度下在氮下，向3-氟-5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(150 mg, 0.36 mmol)及(*R*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞

磺醯胺(65 mg, 0.54 mmol)於甲苯(3.6 mL)中之攪拌混合物逐滴添加乙醇鈦(301 μL, 1.44 mmol)。將反應混合物升溫至60℃且攪拌過夜。冷卻至環境溫度後，添加水。藉由過濾移除固體且用EtOAc洗滌。分離濾液之有機相，用鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以提供呈較小極性之非鏡像異構體形式之*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2 (102 mg, 54%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

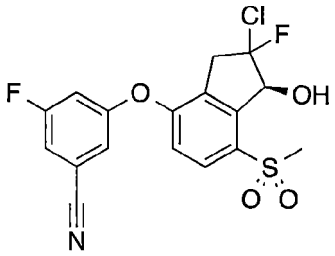
步驟B：**3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體2 (化合物268)**：在環境溫度下在氮下，向*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2 (102 mg, 0.2 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(30 mg, 0.78 mmol)。將反應混合物攪拌10分鐘，且然後藉由添加水來驟冷。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (1.3 mL)中，且在環境溫度下將二噁烷中之4 N HCl (0.98 mL, 3.9 mmol)逐滴添加至反應混合物中。將反應物攪拌30分鐘，且然後在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物268** (15 mg, 18%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.22 (br s, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.25-5.12 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 3.52-3.46 (m, 1 H), 3.29-3.18 (m, 1H), 1.73 (br s, 2H)。

實例269



3-((2-氯-2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物269)：在氮下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(60 μL, 0.33 mmol)添加至3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(來自步驟A，化合物231) (100 mg, 0.28 mmol)及三乙胺(46 μL, 0.33 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之冰冷溶液中，然後攪拌1.5 h。一次性添加固體狀N-氯琥珀醯亞胺(44 mg, 0.33 mmol)，並攪拌反應混合物直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(1小時)。用水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供化合物**269** (54 mg, 0.14 mmol, 42%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 398/400 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23-8.21 (m, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.10 (m, 1 H), 3.97-3.78 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H)。

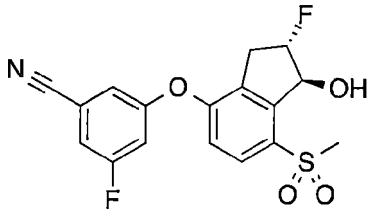
實例270



3-(((1*S*)-2-氯-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物270)：其係以與化合物**163**之合成類似之方式製備。化合物**270**分離為非鏡像異構體之不可分離混合物。ESI (+) *m/z* 417/419 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95-7.91 (m, 1

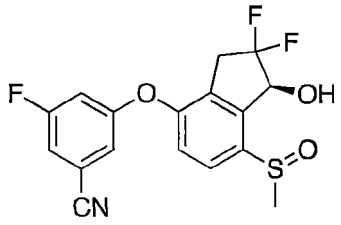
H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 5.80-5.78 (m, 0.5 H), 5.65-5.61 (m, 0.5 H), 3.81-3.55 (m, 3.5 H), 3.25 (s, 1.5 H), 3.24 (s, 1.5 H)。

實例271



3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物271)：根據化合物**231**之製備、步驟B分離為次要產物。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 7.05-7.00 (m, 2 H), 5.62-5.56 (m, 1 H), 5.44-5.29 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.49-3.35 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.17-3.06 (m, 1 H)。

實例272



3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物272)

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：將3-氯過苯甲酸(734 mg, 3.19 mmol)添加至3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1000 mg, 3.19 mmol) (實例163)於二氯甲烷(30 mL)中之冰冷溶液中。5分鐘後，用DCM稀釋反應混合物且用2份飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液混合物、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發，以提供淡黃色固體狀3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-

側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1030 mg, 3.13 mmol, 98%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 330。

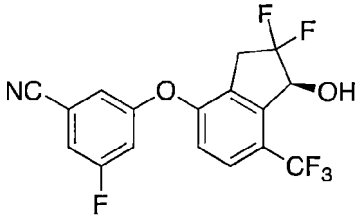
步驟B：**(*E,Z*)-3-氟-5-[1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：將三甲基乙酸(64 mg, 0.63 mmol)添加至3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1030 mg, 3.13 mmol)及3-甲氧基丙胺(1.6 mL, 15.6 mmol)於甲苯(30 mL)及環己烷(20 mL)中之懸浮液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器回流加熱混合物。5小時後，蒸發反應混合物且殘餘物以原樣使用。

步驟C：**3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (2769 mg, 7.82 mmol)添加至粗(*E,Z*)-3-氟-5-[1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(1252 mg, 3.13 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中。在70℃下攪拌反應混合物。1 h後，用1M HCl (9.38 mL, 9.38 mmol)處理冷卻之反應混合物，攪拌15分鐘，且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用30%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(430 mg, 1.18 mmol, 38%產率)。(ES-API陽性) [M+H] =366。

步驟D：**3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物272)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.2 mg, 0.01 mmol)添加至3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(108 mg, 0.27 mmol)、甲酸(0.04 mL, 1.09 mmol)及三乙胺(0.1 mL, 0.68 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃冰箱中保持過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用60%至100% EtOAc:己烷梯度對殘

餘物實施層析，以提供化合物**272** (85 mg, 0.23 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 3.49-3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 3H)。(ES-API陽性) [M+1] = 368。

實例273



3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物273)

步驟A：**7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮**：將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (1970 mg, 5.6 mmol)添加至碘(1721 mg, 6.8 mmol)於乙腈(100 mL)中之冰冷溶液中。在0℃下將所得溶液攪拌幾分鐘，然後添加4-甲氧基二氫茚酮(1000 mg, 6.17 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物。3小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀硫代硫酸鈉水溶液之間分配。用飽和硫代硫酸鈉水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮(1310 mg, 4.6 mmol, 74%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 289。

步驟B：**4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮**：將三甲基氯化銨(1260 mg, 13.2 mmol)添加至氯化鋁(3638 mg, 27.3 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷懸浮液中。在冰中攪拌此黃色懸浮液。緩慢升溫至室溫3小時後，將所得液體添加至7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮(1310 mg, 4.55 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中。反應混合物變成深棕色。在50℃下將燒瓶加熱過夜。在攪拌的同時將混合物吸取至40 mL 1M HCl中。用兩份

EtOAc萃取黃褐色懸浮液。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮(1260 mg, 4.6 mmol，定量產率)。(ES-API陰性) [M-H] = 273。

步驟C：**7-碘茚烷-1,4-二醇**：將硼氫化鈉(345 mg, 9.1 mmol)添加至4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮(1250 mg, 4.6 mmol)於甲醇(100 mL)中之冰冷溶液中。再添加硼氫化鈉直至LC/MS顯示完成還原。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀HCl之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供7-碘茚烷-1,4-二醇(1230 mg, 4.5 mmol, 98%產率)。(ES-API陰性) [M-H] = 275, 311。

步驟D：**3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：將碳酸鉀(300 mg, 2.2 mmol)添加至含有7-碘茚烷-1,4-二醇(200 mg, 0.72 mmol)及3,5-二氟苯甲腈(151 mg, 1.1 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液之瓶中。在110℃下將密封瓶加熱過夜。用稀NaCl水溶液處理冷卻之反應混合物，且用2份EtOAc萃取。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(180 mg, 0.46 mmol, 63%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 378。

步驟E：**3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(180 mg, 0.46 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。15分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與硫代硫酸鈉水溶液及飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(170 mg, 0.43 mmol, 95%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 394。

步驟F：**(*E,Z*)-3-氟-5-[7-碘-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：將三甲基乙酸(8.83 mg, 0.090 mmol)添加至3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(170 mg, 0.430 mmol)及3-甲氧基丙基胺(0.22 mL, 2.16 mmol)於甲苯(10 mL)及環己烷(5 mL)中之懸浮液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器將混合物回流加熱過夜。蒸發反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

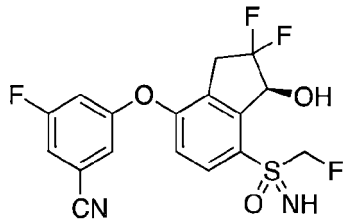
步驟G：**3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：用硫酸鈉(122 mg, 0.86 mmol)處理1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (381 mg, 1.1 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液，且加熱至70℃。向此溶液逐滴添加粗(*E,Z*)-3-氟-5-[7-碘-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(200 mg, 0.43 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液。1小時後，用1M HCl (1.29 mL, 1.29 mmol)處理冷卻之反應混合物，且在環境溫度下攪拌10分鐘。濃縮反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g ultra SNAP管柱上使用5%至50% EtOAc:DCM對殘餘物實施層析，以提供3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(73 mg, 0.17 mmol, 39%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 430。

步驟H：**3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：將2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯(0.089 mL, 0.7 mmol)添加至含有DMF (3 mL)中之3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(60 mg, 0.14 mmol)及碘化銅(I) (53 mg, 0.28 mmol)之瓶(配備有氮填充之氣球)中。在100℃下將密封瓶加熱4小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用5%至50% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供3-[2,2-二氟-1-側氧

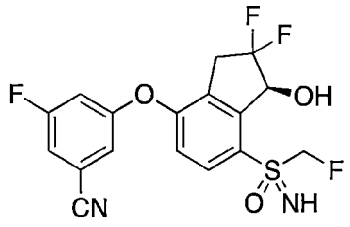
基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(29 mg, 0.078 mmol, 56%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 372。

步驟I：**3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物273)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.0082 mmol)添加至3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(29 mg, 0.078 mmol)、甲酸(0.0117 mL, 0.31 mmol)及三乙胺(0.027 mL, 0.195 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃冰箱中保持過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用5%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供藉由對掌性HPLC分析為98% e.e.之**化合物273** (25 mg, 0.066 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 3.51-3.28 (m, 2H), 2.76 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M+甲酸酯-H] = 418。

實例274及275



化合物 **274**



化合物 **275**

3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物274)及**3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體2 (化合物275)**

步驟A：**(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺之製備**：**3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**係以與**實例272**及**59**類似之方

式製備。用雙[銠(α,α,α′,α′-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (14.3 mg, 0.019 mmol)處理3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(620 mg, 1.87 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(1140 mg, 2.8 mmol)、氧化鎂(302 mg, 7.48 mmol)及氰胺(157 mg, 3.74 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液。將容器密封且在25℃下攪拌3 h。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮，且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 372。

步驟B：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：用過碘酸鈉(1.19 g, 5.58 mmol)處理(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ⁴-亞硫基)氰胺(691 mg, 1.87 mmol)及氯化釕(III)(9.7 mg, 0.047 mmol)於水(18.6 mL)、四氯化碳(18.6 mL)及乙腈(18.6 mL)之混合物中之溶液，且在25℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加20 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液來驟冷。將混合物攪拌10分鐘且然後傾倒至40 mL水中，並用3 × 30 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(630 mg, 87%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 388。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)-2,2,2-三氟乙醯胺**之製備：在25℃下，用三氟乙酸酐(0.10 mL, 0.73 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(94 mg, 0.24 mmol)於二氯甲烷(4.9 mL)中之溶液，且攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物，且所得固體在高真空下乾燥1小時後未經進一步純化即使用。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 457。

步驟D：**(*E,Z*)-3-氟-5-((7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：用3-甲氧基丙-1-胺(74 μL, 0.72 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)-2,2,2-三氟乙醯胺(110 mg, 0.24 mmol)及2,2-二甲基丙酸(4.9 mg, 0.048 mmol)於甲苯(2.4 mL)及環己烷(2.4 mL)之混合物中之溶液。為反應容器配備Hickman蒸餾器及回流冷凝器，且在104℃下加熱2.5 h。藉由取出等份反應混合物並將其添加至含有過量$NaBH_4$之MeOH溶液中來達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 436。

步驟E：**3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：用1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(213 mg, 0.60 mmol)處理(*E,Z*)-3-氟-5-((7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(104 mg, 0.24 mmol)及硫酸鈉(85 mg, 0.60 mmol)於乙腈(2.4 mL)中之溶液，且在70℃下攪拌2 h。用1 mL 10% HCl水溶液處理反應混合物並攪拌20分鐘。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-65% EtOAc/己烷達成純化，以獲得米黃色固體狀3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(21 mg, 21%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399。

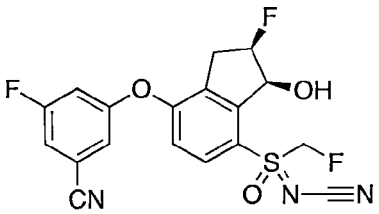
步驟F：**3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(20.5

mg, 0.052 mmol)於二氯甲烷(2.1 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(5.8 μL, 0.15 mmol)及三乙胺(14.3 μL, 0.10 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.0 mg, 3 mol%)添加至反應混合物中。將反應容器密封且在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供兩種異構體。

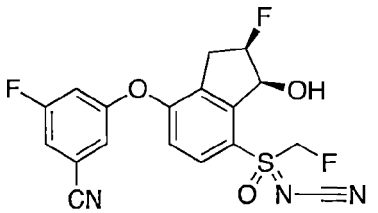
異構體1 (化合物274)之數據：3.7 mg (18%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.28 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.37 (dd, 1H), 5.24 (dd, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.57-3.34 (m, 2H), 3.20 (br d, 1H)。

異構體2 (化合物275)之數據：8.4 mg (41%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.39 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.27 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H)。

實例276及277



化合物 **276**



化合物 **277**

N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物276)**及N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-**

基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物277)

步驟A：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：用Accufluor® (171 mg, 0.27 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(103 mg, 0.27 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之溶液，且加熱至84℃並保持3小時。再添加一份Accufluor® (171 mg, 0.27 mmol)，且將反應混合物再加熱3小時。將反應混合物傾倒至40 mL水中，並用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-55% EtOAc/己烷純化殘餘物，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(51 mg, 47%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 406。

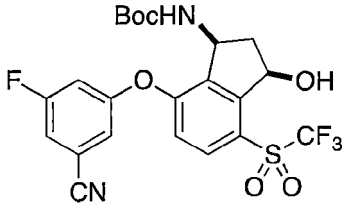
步驟B：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：將*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(50.6 mg, 0.125 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(14.1 μL, 0.375 mmol)及三乙胺(34.6 μL, 0.250 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (2.4 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下保持過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用15%-55% EtOAc/己烷(25 g Biotage Ultra)純化，提供兩種異構體。

異構體1 (化合物276)之數據：5.8 mg (11%產率)；HPLC滯留時

間(長方法) = 4.46 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.92 (dd, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.65 (dd, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 3.43-3.18 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H)。

異構體2 (化合物277)之數據：7.8 mg (15%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.58 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.56-5.39 (m, 1H), 3.45-3.22 (m, 2H), 3.12 (t, 1H)。

實例278



(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物278)

步驟A：**3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：二芳基醚起始材料、4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]係以與實例212、步驟A-B類似之方式、使用3-溴-5-氟酚取代4-氟酚來製備。向4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (930 mg, 1.87 mmol)及*N*-溴琥珀醯亞胺(399 mg, 2.24 mmol)於四氯化碳(12.5 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用過氧化苯甲醯(91 mg, 0.37 mmol)處理。為反應容器配備回流冷凝器。用氮將冷凝器沖洗5分鐘。然後將容器密封，置於氮氣氛下，且在88℃下攪拌1天。再添加一份過氧化苯甲醯(91 mg, 0.37 mmol)，且將反應物再加熱一天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 M NaOH中並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。

用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% CH_2Cl_2/己烷達成純化，以提供3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (448 mg, 42%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 575, 577, 579。

步驟B：**3-疊氮基-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在25℃下，用疊氮化鈉(50.6 mg, 0.78 mmol)處理3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (448 mg, 0.78 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至40 mL水中，且用3×15 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M-N_2+H) m/z: 510, 512。

步驟C：**4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺**之製備：在25℃下，用三甲基膦溶液(約1.0 M於THF中，1.5 mL, 1.5 mmol)處理3-疊氮基-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (675 mg, 1.25 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)及水(0.4 mL)之混合物中之溶液，且攪拌30分鐘。在此時間期間觀察到氣體逸出。將反應混合物加熱至60℃並保持2 h。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。在高真空下將所得殘餘物乾燥過夜。藉由二氧化矽上之層析使用1%-9% MeOH/CH_2Cl_2 + 1% NH_4OH達成純化，以提供4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺(630 mg, 98%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 512, 514。

步驟D：**(4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在25℃

下，用焦碳酸二-第三丁基酯(30.5 mg, 0.14 mmol)處理4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺(65 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液，且攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。產物殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 610, 612。

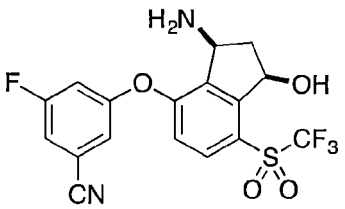
步驟E：**(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在壓力管中，將(4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-基)胺基甲酸第三丁基酯之樣品(77 mg, 0.13 mmol)溶解於乙酸(1.0 mL)、四氫呋喃(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中。將反應混合物密封且加熱至80℃並保持14小時。LCMS分析指示相對清潔之反應，且其中主要係期望產物之形成、未反應之起始材料及相應Boc去保護材料。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘殘餘物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$中，且用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於3 mL CH_2Cl_2中，且用焦碳酸二-第三丁基酯(13.8 mg, 0.063 mmol)處理。將混合物攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。藉由二氧化矽上之層析使用5%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 70%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 566, 568。

步驟F：**(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在25℃下，用硼氫化鈉(3.3 mg, 0.088 mmol)處理(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.088 mmol)於甲醇(2.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物，且攪拌5分鐘。藉由在

減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，且用3×10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供透明固體膜狀(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(25 mg, 50%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 568, 570。

步驟G：**(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物278)**之製備：向(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(20.5 mg, 0.036 mmol)及氰化鋅(4.6 mg, 0.04 mmol)於DMF (0.36 mL)中之溶液充氮3分鐘。然後在連續氮流下，相繼用二氯[1;1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(2.9 mg, 10 mol%)及鋅粉(2.8 mg, 0.043 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至110℃並保持4小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物278** (13.4 mg, 72%)。LCMS ESI (-) ($M+Cl^-$) m/z: 551, 553；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 5.12 (br d, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.22 (d, 1H), 1.35 (s, 9H)。

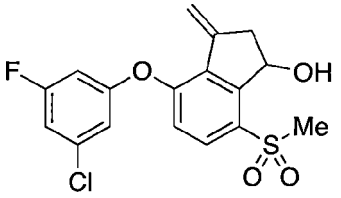
實例279



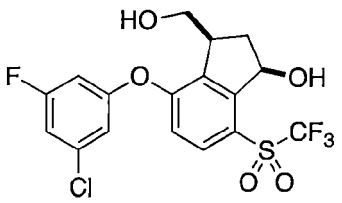
3-((順式-3-胺基-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-

基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物279)：在25℃下，用三氟乙酸(0.5 mL)處理(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(10.5 mg, 0.020 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥以提供化合物**279** (6.5 mg, 77%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 417；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.16 (dt, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.35-1.95 (m, 4H)。

實例280及281



化合物 **280**



化合物 **281**

4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)及**(1*R*,3*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)**

步驟A：**3,7-二溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：用*N*-溴琥珀醯亞胺(1.99 g, 11.2 mmol)處理7'-溴-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (2.55 g, 9.34 mmol)及AIBN (23 mg, 0.14 mmol)於四氯化碳(65 mL)中之溶液。向所得混合物充氮5分鐘。將反應容器密封且加熱至80℃並保持3小時。將反應混合物傾倒至50 mL水中，並用3 × 30 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, 1H), 6.98 (dt, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 2.91-2.88 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H)。

步驟B：**7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈**之製備：用氰化鈉(501 mg, 10.2 mmol)處理3,7-二溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (3.27 g, 9.3 mmol)於DMF (9.3 mL)中之溶液，且在60℃下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至150 mL水中且用3 × 50 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈(750 mg, 27%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 298, 300。

步驟C：**4-溴-7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲酸**之製備：用濃HCl水溶液(1.9 mL)處理7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈(166 mg, 0.56 mmol)於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之溶液，且在105℃下攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL水中，且用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 273, 275。

步驟D：**順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：用硼烷二甲基硫複合物(504 μL, 5.3 mmol)處理4-溴-7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲酸(581 mg, 2.1 mmol)於四氫呋喃(10.6 mL)中之溶液。在70℃下將所得混合物攪拌1小時。冷卻反應混合物並再添加一份硼烷二甲基硫複合物(504 μL, 5.3 mmol)。將反應混合物加熱至80℃並保持2小時。冷卻至室溫後，藉由小心地逐滴添加水驟冷反應混合物。停止起泡後，立即將反應混合物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用$CHCl_3$中之4 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二

氧化矽上之層析使用15%-80% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(210 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (dd, 1H), 6.87 (dt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.00 (d, 1H)。

步驟E：**順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：向順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(195 mg, 0.75 mmol)及二乙酸鈀(5.0 mg, 0.022 mmol)及(*R*)-Josiphos (12.3 mg, 0.022 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2.0 mL)中之溶液充氮3分鐘。然後在連續氮流下用甲硫醇鈉(78.5 mg, 1.12 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至110℃持續2天。將反應混合物傾倒至20 mL水中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(31 mg, 18%)。LCMS ESI (+) (M+Na) m/z 251。

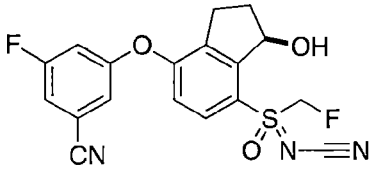
步驟F：**順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：在25℃下，用3-氯過苯甲酸(82 mg, 0.33 mmol)處理順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(31 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2.7 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至10 mL 1M NaOH水溶液中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用40%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(23 mg, 66%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 261。

步驟G：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)**及順式**-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)**之製備：用碳酸氫銫(21 mg, 0.11 mmol)處理順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(23 mg, 0.089 mmol)及3-氯-5-氟酚(13 mg, 0.089 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.9 mL)中之溶液，且在145℃下攪拌4小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用30%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀化合物**280** (1.3 mg, 4%)、薄膜狀化合物**281** (3.2 mg, 9%)。

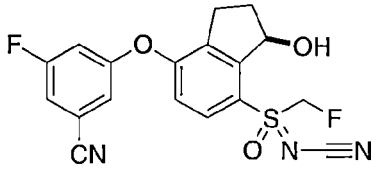
4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 369, 371；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.74 (dt, 1H), 5.97 (t, 1H), 5.68 (dt, 1H), 5.41 (t, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H)。

順式**-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)**之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 387, 389；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.70 (dt, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.24-4.06 (br m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (ddd, 1H), 2.66-2.48 (br m, 1H), 2.12 (d, 1H)。

實例282及283



化合物 **282**



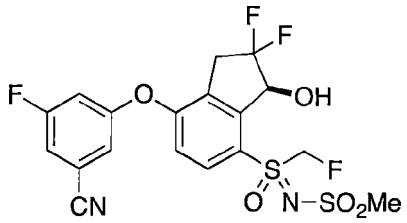
化合物 **283**

N*-(((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物282)**及N*-(((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物283)**：將*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(85 mg, 0.22 mmol)於二氯甲烷(2.2 mL)溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(25 μL, 0.66 mmol)及三乙胺(31 μL, 0.44 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (4.2 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-45% EtOAc/CH_2Cl_2達成純化，以提供兩種異構體。

異構體1 (化合物282)之數據：17.9 mg (21%)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.75 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.08 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.98 (dd, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.49 (dd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H)。

異構體2 (化合物283)之數據：14 mg (16%)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.69 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.61 (dd, 1H), 3.15 (ddd, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.89 (ddd, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例284



***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)甲烷磺醯胺(化合物284)**

步驟A：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ⁴-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：**3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**係以與**實例272**及**59**類似之方式製備。用雙銥(α,α,α′,α′-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (12 mg, 5 mol%)處理3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(106 mg, 0.32 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(196 mg, 0.48 mmol)、氧化鎂(52 mg, 1.28 mmol)及甲烷磺醯胺(61 mg, 0.64 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液。將容器密封且在25℃下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮，且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 425。

步驟B：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：用過碘酸鈉(257 mg, 1.2 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ⁴-亞硫基)甲烷磺醯胺(170 mg, 0.4 mmol)及氯化釕(III) (2.1 mg, 0.01 mmol)於水(2.0 mL)、四氯化碳(2.0 mL)及乙腈(2.0 mL)之混合物中之溶液，且在60℃下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液來驟冷。將混合物攪拌10分鐘，且然後傾倒至20 mL水中，並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-65% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-

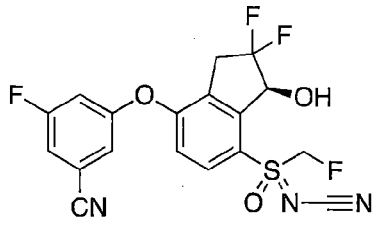
(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(110 mg, 62%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 441。

步驟C：**(*E,Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：其係以與**實例274**之步驟D中所闡述類似之方式上述，只是使用1.5當量3-甲氧基丙胺。藉由取出等份反應混合物且將其添加至含有過量$NaBH_4$之MeOH溶液中來達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 514。

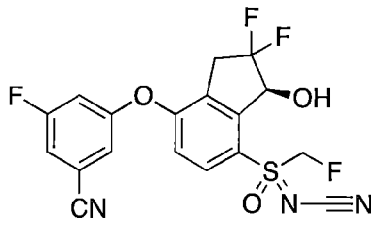
步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：其係以與**實例274**之步驟E中所闡述類似之方式實施。藉由二氧化矽上之層析使用25%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(54 mg, 47%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477。

步驟E：***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(化合物284)**之製備：其係以與**實例274**之步驟F中所闡述類似之方式實施。藉由二氧化矽上之層析使用20%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供薄膜狀**化合物284** (24 mg, 44%)。HPLC滯留時間(長方法) = 4.82 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 479；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.97 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 5.60 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。

實例285及286



化合物 **285**



化合物 **286**

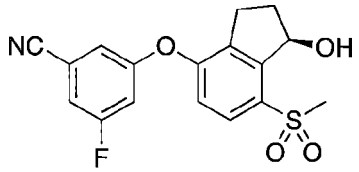
N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物285)**及N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物286)**

***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**之製備：在自**實例275**、步驟B純化期間分離出少量兩種異構體。

異構體1 (化合物285)之數據：1.1 mg (2%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.91 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.61 (dd, 1H), 3.64-3.45 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H)。

異構體2 (化合物286)之數據：1.0 mg (2%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.89 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.14 (dt, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.66-3.48 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H)。

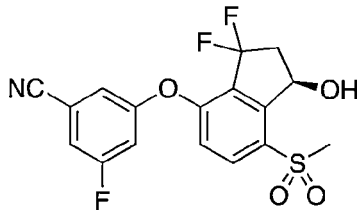
實例287



3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化

合物287)：其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (-) m/z 392 (M+ HCO_2^-)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.71-5.67 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例288



3-[(1*R*)-3,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物288)

步驟A：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(1.05 g, 3.0 mmol)於DCM (29 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.369 g, 3.0 mmol)及三乙胺(0.84 mL, 6.1 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙醯氯(0.43 mL, 6.1 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.72 g, 61%)。LCMS ESI (-) m/z 434 (M+ HCO_2^-)。

步驟B：**乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(720 mg, 1.85 mmol)於四氯化碳(18 mL)之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(362 mg, 2.0 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(3 mg,

0.02 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(10%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(514 mg, 59%)及乙酸(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*R*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯之1: 2混合物(360 mg, 41%)。LCMS ESI (-) m/z: 512, 514 (M+ HCO_2^-)。

步驟C：**乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(423 mg, 0.9 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液添加碳酸銀(374 mg, 1.35 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用EtOAc稀釋混合物並經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-)。

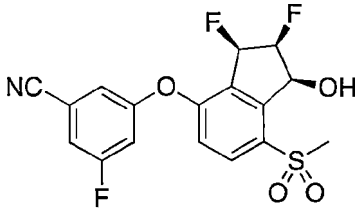
步驟D：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(366 mg, 0.9 mmol)於DCM (9 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(574 mg, 1.35 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯(320 mg, 88%)。LCMS ESI (-) m/z 402 (M-H)。

步驟E：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：在氮下，向含有乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧

基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯(109 mg, 0.27 mmol)及DCM (1.2 mL)之塑膠管添加4-(第三丁基)-2,6-二甲基苯基三氟化硫(115 mg, 0.46 mmol)。添加氟化氫吡啶(70%, 0.02 mL, 0.27 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌4小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(97 mg, 84%)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟F：**[(1*R*)-3,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物288)**：在0℃下在氮下，向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(97 mg, 0.23 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之攪拌溶液添加0.5 N LiOH溶液(0.68 mL, 0.34 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌1小時。然後將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物288** (75 mg, 86%)。LCMS ESI (-) m/z 428 (M+HCO_2^-)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H)。

實例289



3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物289)

步驟A：乙酸**[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基**

-二氫茚-1-基]酯：向3-氟-5-[(1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(2.00 g, 5.47 mmol)於DCM (27 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.2 g, 1.64 mmol)及三乙胺(1.53 mL, 10.9 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙酸酐(1.00 mL, 10.9 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.95 g, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 408 (M+H)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.95 g, 4.79 mmol)於1,2-二氯乙烷(24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.94 g, 5.27 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(8 mg, 0.05 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱3小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.52 g, 65%)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H)。30%-50% EtOAc/己烷用進一步溶析，獲得較大極性之產物乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.583 g, 25%)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H)。

步驟C：**乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向在步驟B中製備之乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸

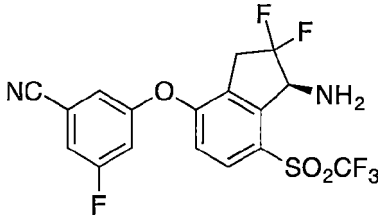
[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯之合併混合物(2.05 g, 4.22 mmol)添加1,2-二甲氧基乙烷(28 mL)及水(0.050 mL)，然後添加高氯酸銀水合物(1.42 g, 6.32 mmol)。在70℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50%)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.416 g, 23%)。LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$)。用60% EtOAc/己烷進一步溶析，獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.58 g, 32%)。LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$)。

步驟D：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：在-78℃下在氮下，向乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(416 mg, 0.98 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.26 mL, 2.0 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌15分鐘。藉由飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(310 mg, 74%)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟E：**3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物289)**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H)；^1H

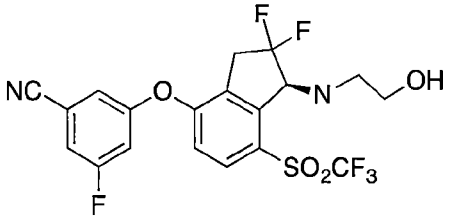
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.09-5.91 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.25-5.05 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (d, 1H)。

實例290



3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物290)：其係如**實例165**中所闡述、在步驟A中使用3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈替代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 437 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.65-3.41 (m, 2H)。

實例291



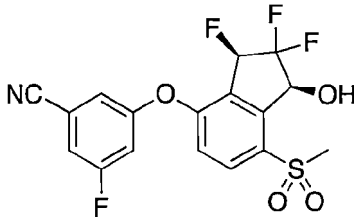
3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-(2-羥基乙基胺基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物291)

步驟A：**3-[(1S)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：向3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(18 mg, 0.04 mmol)及2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙醛(36 mg, 0.21 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.4 mL)中之攪拌溶液添加$NaB(OAc)_3H$ (306

mg, 1.44 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(1*S*)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(7 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z 595 (M+H)。

步驟B：**3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-(2-羥基乙基胺基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物291)**：用異丙醇中之5 N HCl (0.07 mL, 0.35 mmol)將3-[(1*S*)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(7 mg, 0.01 mmol)於DCM (0.2 mL)中之混合物處理1小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物291** (5 mg, 88%)。LCMS ESI (+) m/z 481 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.06 (t, 2H)。

實例292



3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)

步驟A：**乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-**

2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：向乙酸[(1*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.0 g, 2.35 mmol)於DCE (24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.46 g, 2.59 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(4 mg, 0.02 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱過夜。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗產物溶解於1,2-二甲氧基乙烷(11 mL)及水(0.11 mL)中。添加高氯酸銀水合物(0.35 g, 1.55 mmol)。在70℃下將反應混合物加熱過夜。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(39 mg, 9%產率)。LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$)。進一步溶析，獲得乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(80 mg, 18%)。LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：其係如**實例289**步驟D中所闡述、使用乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H)。

步驟C：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$)；^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.91-5.75 (m, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.25 (s, 3H)。

3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物292**)之替代性合成1

步驟A：**3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**：在0℃下在氮下，向3-氟-5-(7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(1.0 g, 2.48 mmol)及三乙胺(2.07 mL, 14.9 mmol)於DCM (24.8 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.85 mL, 3.7 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗製物溶解於乙腈(25 mL)中。將Selectfluor® (1.14 g, 3.2 mmol)添加至反應混合物中。在環境溫度下將反應物攪拌1小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(0.81 g, 78%)。LCMS ESI (+) m/z 422 (M+H)。

步驟B：**3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：在0℃下在氮下，向3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(455 mg, 1.08 mmol)及三乙胺(0.90 mL, 6.5 mmol)於DCM (11 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.37 mL, 1.6 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗製物

溶解於乙腈(11 mL)中。添加Selectfluor® (612 mg, 1.73 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈(337 mg, 71%)。LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H)。

步驟C：**3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：在0℃下，將甲酸(0.087 mL, 2.3 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.21 mL, 1.5 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中。然後在氮下添加3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈(337 mg, 0.77 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.5 mg, 0.01 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈(335 mg, 99%)。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈**：在-78℃下在氮下，向3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈(285 mg, 0.650 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.17 mL, 1.3 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌30分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-

二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(248 mg, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H)。

步驟E：**3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：向3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(286 mg, 0.65 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加70%高氯酸(2 mL)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3天。用EtOAc稀釋反應物，用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(145 mg, 56%)。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)。

步驟F：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)**：向3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(144 mg, 0.36 mmol)於DCM (3.6 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.041 mL, 1.1 mmol)，然後添加三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)。用氮吹掃反應混合物。在氮下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.1 mg)。然後將反應瓶置於4℃冰箱中過夜。蒸發溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物292** (92 mg, 64%)。

3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物292**)之替代性合成2

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：向3-氟-5-(7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(500 mg, 1.24 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液添加4N HCl (3.1 mL, 12 mmol)。將反應物回流加熱2小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水

及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

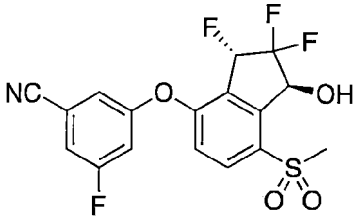
步驟B：**3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：在25℃下在氮下，向3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(來自步驟A之粗產物，445 mg, 1.24 mmol)於乙腈(12 mL)中之攪拌溶液添加無水碳酸鈉(289 mg, 2.72 mmol)。添加Selectfluor®(965 mg, 2.72 mmol)且在25℃下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(230 mg, 47%)。LCMS ESI (+) m/z 396 (M+H)。

步驟C：**3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：在0℃下，將甲酸(0.049 mL, 1.3 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。然後在氮下添加3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(170 mg, 0.43 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.5 mg, 0.01 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(70 mg, 41%)及3-[(1*S*,3*R*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(65 mg, 38%)。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)**：在-78℃下在氮下，向3-[(1*S*,3*S*)-2,2-

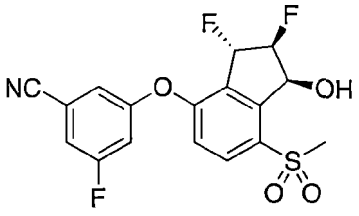
二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(70 mg, 0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.058 mL, 0.44 mmol)。將反應混合物升溫至-20℃且攪拌1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得化合物**292** (31 mg, 44%)。

實例293



3-氟-5-[(1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物293)：其係以與**實例292**步驟B至C中所闡述類似之方式、在步驟B中使用乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.07-5.90 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.26 (s, 3H)。

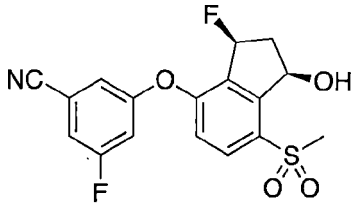
實例294



3-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-

5-氟-苯甲腈(化合物294)：其係以與**實例289**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.30-6.12 (m, 1H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.46-5.27 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.27 (s, 3H)。

實例295



3-氟-5-[(1*R*,3*S*)-3-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物295)

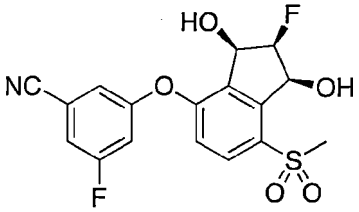
步驟A：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：其係如**實例288**步驟C中所闡述、使用乙酸[(1*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-)。

步驟B：**乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：在0℃下在氮下，向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(306 mg, 0.75 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.2 mL, 1.5 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌30分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析

(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(144 mg, 47%)及呈較大極性產物形式之乙酸[(1*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(82 mg, 27%)。

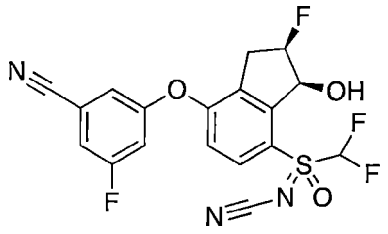
步驟C：**3-氟-5-[(1*R*,3*S*)-3-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物295)**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.09-5.79 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H)。

實例296



3-氟-5-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物296)：其係以與**實例288**步驟F中所闡述類似之方式、使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 399 ($M+NH_4^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.29 (s, 3H)。

實例297



N-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物297)

步驟A：**3-氟-5-((7-巯基-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在氮下，將3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈及3-氟-5-((7-(甲基亞磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈之混合物(約1:2比率)溶解於二氯甲烷(100 mL)中。在環境溫度下逐滴添加三氟乙酸酐(21.1 mL, 152 mmol)。約2小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH (25 mL)中。在氮下緩慢添加三乙胺(25 mL, 179 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘，然後在真空中濃縮。將殘餘物在1 N NaOH與MTBE之間分配並分離水層。將水溶液冷卻至0℃且使用10% $KHSO_4$將pH調節至3-4。用乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。粗產物未經延遲即用於後續烷基化中。LCMS ESI (+) m/z 300 (M+H)。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(4.54 g, 15.2 mmol)溶解於乙腈(54 mL)中，且用KOH (17.0 g, 303 mmol)於水(54 mL)中之溶液處理。用氬吹掃混合物，冷卻至-20℃，然後用二乙基膦酸溴二氟甲基酯(5.4 mL, 30.4 mmol)處理。將所得混合物升溫至環境溫度並攪拌2小時。溫和地濃縮混合物以移除MeCN，然後添加MTBE及水(各自約50-70 mL)。分離各層。在冰浴中冷卻水層且用10% $KHSO_4$調節至pH 3-4。用MTBE/乙酸乙酯(1:1，約

200 mL)處理水溶液並分離。用乙酸乙酯萃取水溶液，然後用水、飽和$NaHCO_3$、水、飽和NaCl、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，且然後在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對殘餘物實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得粉乳色固體狀期望產物(約650 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 50 g)上使用氯仿對混合部分實施再層析，以獲得期望產物(0.87 g，合併產率為29%)。LCMS ESI (+) m/z 350 (M+H)。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺**之製備：用雙銥(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯丙酸)] (100 mg, 0.13 mmol)處理3-((7-((二氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(573 mg, 1.64 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(1330 mg, 3.28 mmol)、氧化鎂(264 mg, 6.56 mmol)及氰胺(138 mg, 3.28 mmol)於二氯甲烷(22 mL)中之溶液。在環境溫度下將反應物攪拌90分鐘。經由矽藻土過濾反應物，用二氯甲烷洗滌並在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-(二氟甲基)-λ^4-亞硫基]氰胺(638 mg, 1.64 mmol)溶解於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)之混合物中。用三氯化釕(III) (6.8 mg, 0.03 mmol)處理此溶液，然後用過碘酸鈉(1.05 g, 4.92 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌14小時。再添加三氯化釕(III) (6.8 mg, 0.03 mmol)及過碘酸鈉(1.05 g, 4.92 mmol)且再持續攪拌24小時。用二氯甲烷及半飽和硫代硫酸鈉溶液稀釋非均質混合物且攪拌1小時，然後經由矽藻土墊過濾。用二氯甲烷洗滌水層。用稀硫代硫酸鈉、水洗滌合併之有機層，然後經Na_2SO_4乾燥並在

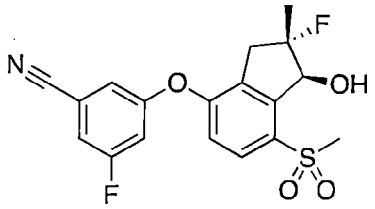
真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析，以提供期望產物(304 mg)。LCMS ESI (+) m/z 406 (M+H)。

步驟E：***N*-(((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：用氧化鋁上之[1-氟-4-羥基-1,4-二氮陽離子二環[2,2,2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (Accufluor® 50 wt%)處理氰基-[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-(二氟甲基)-側氧基-λ⁶-亞硫基]銨(136 mg, 0.33 mmol)於乙腈(3.8 mL)中之溶液，且在回流下攪拌9小時，然後使用浴冷卻並攪拌過夜。使用氮氣流移除溶劑。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)使用乙酸乙酯/己烷之梯度上對粗材料實施層析，以提供期望產物(78 mg)。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H)。

步驟F：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物297)**之製備：將*N*-((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(78 mg, 0.18 mmol) (含有來自先前反應之一些*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺)溶解於異丙醇(0.9 mL)中，且用三乙胺(0.05 mL, 0.37 mmol)、甲酸(0.02 mL, 0.55 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.2 mg, 0.002 mmol)處理。在環境溫度下將反應混合物攪拌14小時。在氮流中濃縮反應混合物，然後在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度層析。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g Ultra)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度再純化，提供化合物**297** (2.7 mg)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.23 (t, J = 54 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.71-5.63 (m,

1H), 5.56-5.52 (m, 0.5H), 5.43-5.39 (m, 0.5H), 3.59 (t, 1H), 3.46-3.18 (m, 2H)。

實例298



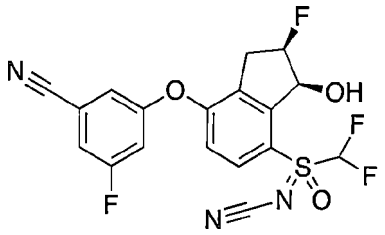
3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物298)

步驟A：**3-氟-5-((2-氟-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(192 mg, 0.53 mmol)溶解於DMF (1.5 mL)中，且用碳酸銫(343 mg, 1.06 mmol)處理。添加碘甲烷(0.16 mL, 2.6 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌60小時。向反應混合物充氮氣若干分鐘，然後用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)稀釋。經由紙過濾懸浮液，且然後用水稀釋濾液並溫和地混合。緩慢分離後，用水、飽和NaCl將有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮(315 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析，以獲得無色油狀期望產物(61 mg)。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物298)**之製備：將3-氟-5-(2-氟-2-甲基-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(61 mg, 0.16 mmol)懸浮於二氯甲烷(1.2 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(0.05 mL, 0.32 mmol)、甲酸(0.02 mL, 0.48 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.03 mg, 0.002 mmol)處理。在0℃下將反應混合物攪拌20小時。藉由暴露於氮氣流下來移除溶劑。藉由製備型TLC使用2%

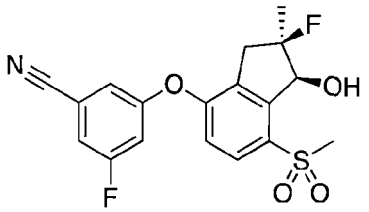
MeOH /二氯甲烷純化殘餘物，以獲得化合物**298** (8.6 mg)。LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22 Hz, 3H)

實例299



***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物299)**：其係如**實例297**中所闡述來製備(2.2 mg)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.01 (t, J = 53 Hz, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 0.5H), 5.43-5.39 (m, 0.5H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H)

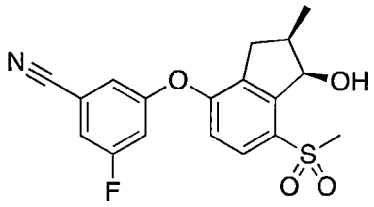
實例300



3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物300)：其係如**實例298**中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.99 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.32

(s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 1.70 (d, 3H)

實例301



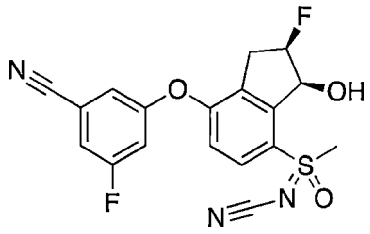
3-氟-5-(((1*R*,2*R*)-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物301)

步驟A：**3-氟-5-((2-甲基-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將二異丙胺(0.28 mL, 2.0 mmol)於THF (2 mL)中之溶液冷卻至0℃，且用n-BuLi (2.26 M於己烷中，0.83 mL, 1.9 mmol)處理，然後攪拌15分鐘。在高真空下自混合物移除溶劑，同時將燒瓶維持在0℃下。將所得白色固體溶解於新鮮THF (1.8 mL)中。將此溶液逐滴添加至含有3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(500 mg, 1.45 mmol)溶於THF (2 mL)及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(1 mL)之冷卻至-40℃之混合物中之溶液的燒瓶中。在-40℃下將深色溶液攪拌30分鐘，然後添加碘甲烷(0.13 mL, 2.0 mmol)。使用浴將混合物升溫至環境溫度且攪拌10小時。將深色反應混合物冷卻至0℃，且傾倒至冷10% $KHSO_4$中且攪拌若干分鐘。添加乙酸乙酯。使用固體$NaHCO_3$將水溶液之pH調節至約8，且分離各層。用乙酸乙酯洗滌水層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析。分離白色固體狀期望材料(55 mg)。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(((1*R*,2*R*)-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物301)**之製備：將3-氟-5-(2-甲基-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(26 mg, 0.07 mmol)懸

浮於異丙醇(0.2 mL)中，且用三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)、甲酸(0.01 mL, 0.22 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.46 mg, 0.001 mmol)處理。在環境溫度下將反應混合物攪拌14小時。再添加二氯甲烷(約100 μL)。用新鮮三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)、甲酸(0.01 mL, 0.22 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.46 mg, 0.001 mmol)處理反應混合物，且在環境溫度下持續攪拌4小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，且然後在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度實施層析，以獲得**化合物301** (19 mg)。LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.97 (dt, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)。

實例302



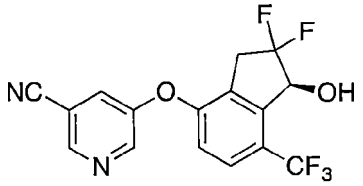
***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物302)**

步驟A：**[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(250 mg, 0.69 mmol)溶解於MeOH (3 mL)中，且用Selectfluor® (365 mg, 1.03 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持24小時。再添加新鮮MeOH (3 mL)，然後添加Selectfluor® (365 mg, 1.03 mmol)，並將混合物再加熱30小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合物且然後分離。用水、飽和

$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得棕色固體(297 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用10%乙酸乙酯於二氯甲烷中之梯度對粗材料實施層析，以獲得呈異構體混合物形式之期望產物(17 mg)。LCMS ESI (-) m/z 432 ($M+HCOO^-$)。

步驟B：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物302)**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(17 mg, 0.04 mmol)溶解於二氯甲烷(0.14 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(12 μL, 0.09 mmol)及甲酸(5 μL, 0.13 mmol)處理。將含有溶於二氯甲烷(0.14 mL)中之RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.28 mg, 0.0004 mmol)之單獨溶液冷卻至0℃，且然後添加至第一溶液中。將反應混合物轉移至冰箱(4℃)並靜置120小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，且然後在硫下在SiO_2上使用己烷/乙酸乙酯之步進梯度(3:1, 3:2, 1:1, 2:3)實施層析，以獲得呈異構體混合物形式之**化合物302** (8.8 mg)。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 0.5H), 5.40-5.37 (m, 0.5H), 3.50 (d, J = 42 Hz, 3H), 3.39-3.11 (m, 3H)。

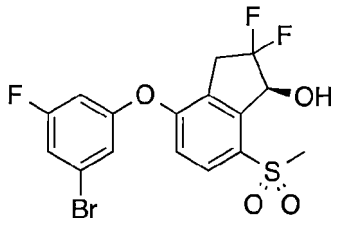
實例303



5-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(化合物303)：其係以與針對**化合物273**所闡述類似之方式、在步驟D中使用5-氟菸腈取代3,5-二氟苯甲腈來製備。產物經對掌性HPLC分

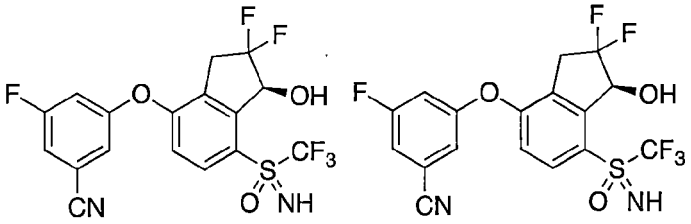
析測定具有98% e.e.。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 357。

實例304



(*S*)-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物304)：其係以與化合物**163**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (+) *m/z* 437, 439 ($M+H^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 5.61-5.56 (m, 1 H), 3.57-3.36 (m 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例305及306



化合物 **305**　　化合物 **306**

3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物305)及3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體2 (化合物306)

步驟A：**(7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**之製備：在25℃下，用22.5% HCl水溶液(3.6 mL)處理*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺及

乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(469 mg, 1.44 mmol)於乙腈(7.2 mL)中之混合物，且在25℃下攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用$CHCl_3$中之3×20 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 284。

步驟B：**3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在90℃下，將(7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮(428 mg, 1.5 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(207 mg, 1.5 mmol)及碳酸氫銫(322 mg, 1.66 mmol)於DMF (6.0 mL)中之溶液攪拌4.5小時。再添加40 mg碳酸氫銫且將反應混合物再加熱1小時。將反應混合物傾倒至60 mL水中，且用3×20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(171 mg, 28%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401。

步驟C：**3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在0℃下，用戴斯-馬丁過碘烷(217 mg, 0.51 mmol)處理3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(171 mg, 0.43 mmol)於二氯甲烷(8.5 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫並保持2小時。再添加40 mg戴斯-馬丁過碘烷以驅動反應完成。再攪拌2小時後，藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$水溶液及10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應混合物。將所得兩相攪拌10分鐘。將反應混合物傾倒至20 mL水中，並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過

濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(123 mg, 72%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399。

步驟D：**(*E,Z*)-3-氟-5-((1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：用2,2-二甲基丙酸(8 mg, 0.08 mmol)處理3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(52.5 mg, 0.13 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(61 μL, 0.59 mmol)於甲苯(2.6 mL)及環己烷(2.6 mL)之混合物中之溶液。為反應容器配備Hickman蒸餾器及回流冷凝器且加熱至104℃並保持2.5 h。藉由取出等份反應混合物且將其添加至含有$NaBH_4$之MeOH溶液中達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 472。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。產物殘餘物未經進一步純化即使用。

步驟E：**3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：遵循如**實例274**之步驟E中所闡述類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以獲得3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(32 mg, 56%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435。

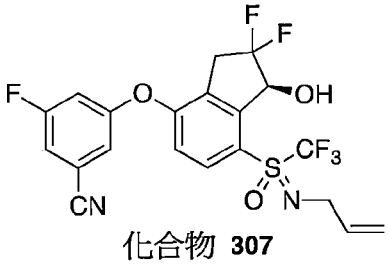
步驟F：**3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(32 mg, 0.074 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(8.3 μL, 0.22 mmol)及三乙胺(20.4 μL, 0.15 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對

異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.4 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下保持過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-40% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以提供兩種異構體。

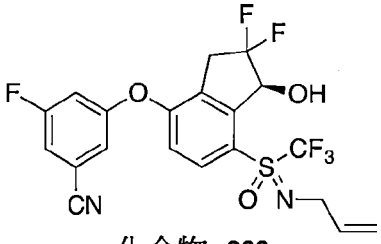
異構體1 (化合物305)之數據：12 mg (38%產率)；對掌性HPLC滯留時間= 2.25 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H)。

異構體2 (化合物306)之數據：17 mg (52%)；對掌性HPLC滯留時間= 2.08 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.59 (ddd, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H)。

實例307及308



化合物 **307**



化合物 **308**

3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物307)及3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體2 (化合物308)

步驟A：**3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在25℃下，用

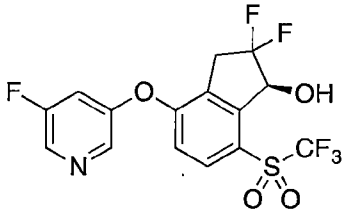
碳酸銫(46.3 mg, 0.14 mmol)處理3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(25.7 mg, 0.064 mmol)及Selectfluor® (50.3 mg, 0.14 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌。1小時後，將烯丙基碘化物(7.1 μL, 0.077 mmol)及碳酸銫(23.1 mg, 0.071 mmol)添加至反應混合物中。將所得混合物攪拌1小時，且然後傾倒至30 mL水中並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%->35% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(4.5 mg, 16%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 475。

步驟B：**3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(4.5 mg, 0.01 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(1.1 μL, 0.029 mmol)及三乙胺(2.6 μL, 0.019 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.2 mg, 3 mol%)。將反應容器在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 10 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供兩種異構體。

異構體1 (化合物307)之數據：滯留時間(對掌性HPLC) = 3.50 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.04-5.93 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 2H), 5.21 (dq, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H)。

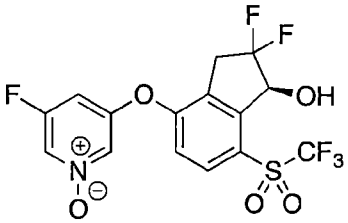
異構體2 (化合物308)之數據：滯留時間(對掌性HPLC) = 3.05 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.98 (ddt, 1H), 5.58 (dd, 1H), 5.34 (dq, 1H), 5.19 (dq, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H)。

實例309



(*S*)-2,2-二氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物309)：其係以與**實例212**中所闡述類似之方式來製備。藉由二氧化矽上之層析使用5%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供米黃色油狀**化合物309** (430 mg, 99%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 414；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.26 (dt, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.42 (d, 1H)。

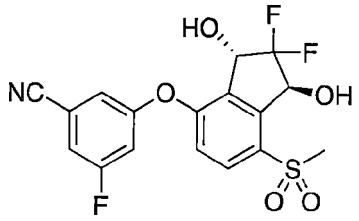
實例310



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氨羥基)-5-氟吡啶1-氧化物(化合物310)：將(*S*)-2,2-二氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(324 mg, 0.78 mmol)及尿素過氧化氫(155 mg, 1.65 mmol)於乙腈(7.9 mL)中之溶液冷卻至0℃，且用三氟乙酸酐(217 μL, 1.57 mmol)處理。15分鐘後，

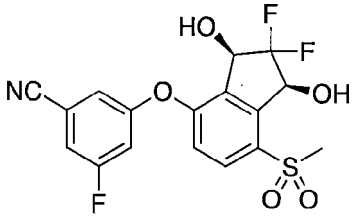
移除冰浴且將反應物攪拌1小時。藉由添加3 mL飽和$Na_2S_2O_3$水溶液驟冷反應物。將所得兩相混合物攪拌15分鐘且然後傾倒至20 mL水中，並用$CHCl_3$中之4×15 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用70%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物310** (310 mg, 92%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 430；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.08 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.90 (dt, 1H), 5.43 (dd, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.62-3.41 (m, 2H)。

實例311



3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物311)：其係如**實例292**替代性合成2步驟C中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.71 (m, 1H)。

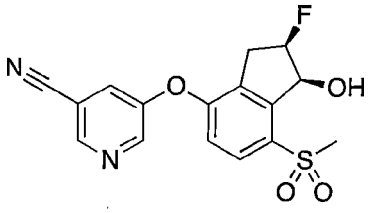
實例312



3-[(1*S*,3*R*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物312)：其係如**實例292**替代性合成2步驟C中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

8.05 (d, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.73 (d, 1H)。

實例313



5-(((1S,2R)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物313)

步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將S-N,N-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(10 g, 37 mmol)懸浮於95%乙醇(140 mL)中，且用4 M氫氧化鈉水溶液(79 mL, 320 mmol)處理，然後將混合物加熱至回流並保持30分鐘。將反應物冷卻至0℃且用碘甲烷(3.2 mL, 51.5 mmol)逐滴處理，並在0℃下將混合物攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，且然後將殘餘物在乙酸乙酯與水之間分配。分離後，用乙酸乙酯洗滌水溶液且合併有機層。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將乙酸乙酯洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色固體(7.1 g)。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得深色固體(5.9 g)。LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H)。

步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(5.9 g, 30 mmol)溶解於MeOH (200 mL)中，且用Oxone® (40.8 g, 66.3 mmol)溶於水(200 mL)中之溶液逐滴處理反應物。在環境溫度下將混合物攪拌20小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌固體，且在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯將水性濾液萃取三次，然後用飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真

空中濃縮成黃褐色固體(9.43 g)。LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：將4-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(6.58 g, 28.8 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(9.9 mL, 40.4 mmol)溶解於二氯甲烷(105 mL)中，冷卻至-78℃，然後用三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(1.67 mL, 9.23 mmol)逐滴處理反應物。添加後，在不使用浴的情況下將反應混合物升溫至環境溫度，且攪拌4.5小時。在環境溫度下藉由添加三乙胺(16.1 mL, 115 mmol)驟冷反應物，且在真空中濃縮反應混合物。將深色殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用半飽和NaCl洗滌。用乙酸乙酯洗滌水溶液且用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得深色殘餘物。將黏性半固體懸浮於3:1己烷/乙酸乙酯(250 mL)中且攪拌1小時。藉由過濾收集深色固體，用3:1己烷/乙酸乙酯洗滌且空氣乾燥成淺綠色固體(4.66 g)。濃縮濾液其與丙酮(約25 mL)一起研磨，並攪拌20分鐘。用約一等份己烷稀釋混合物，然後過濾。用9:1己烷/乙酸乙酯洗滌固體且空氣乾燥，以獲得更淺綠色固體狀額外產物(1.1 g)。LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H)。

步驟D：**5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)菸腈**之製備：合併4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (2.0 g, 7.4 mmol)與NMP (14 mL)中之3-氰基-5-羥基吡啶(1.06 g, 8.8 mmol)，且用磷酸三鉀(4.68 g, 22 mmol)一次性處理溶液。將反應物加熱至120℃並保持14小時。將混合物冷卻至環境溫度，然後用乙酸乙酯(50-70 mL)稀釋，且經由釉料過濾移除未溶解之固體，並用乙酸乙酯再洗滌。用等體積之水稀釋濾液。此導致在混合物中形成一些深色固體。添加25%異丙醇/二氯甲烷再溶解固體，且分離各層。用水、飽和NaCl將有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥，然後濃縮成深色固體(1.15 g)。在SiO_2 (Biotage SNAP 50 g)上對粗材料實施層

析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將期望產物濃縮成淺粉色固體(0.50 g)。LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H)。

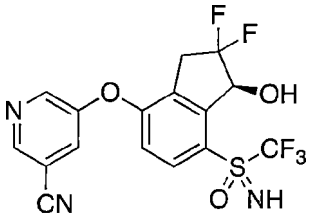
步驟E：**5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：將5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基吡啶-3-甲腈(0.5 g, 1.3 mmol)於丙酮(6 mL)中製成漿液，且用10% HCl水溶液(2.3 mL, 6.7 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌1小時。使用飽和$NaHCO_3$將反應混合物調節至pH 8，然後在真空中濃縮以移除丙酮。藉由過濾收集所得固體且空氣乾燥(0.44 g)。LCMS ESI (+) m/z 329.1 (M+H)。

步驟F：**5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：將5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基吡啶-3-甲腈(0.44 g, 1.3 mmol)溶解於MeOH (4 mL)中，且用Selectfluor® (760 mg, 2.2 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持40小時。添加乙腈(2 mL)且再持續加熱7小時。在環境溫度下將混合物攪拌過夜，然後用水、乙酸乙酯及二氯甲烷稀釋。過濾懸浮液且用乙酸乙酯洗滌固體。在真空中濃縮濾液，然後用丙酮(2 mL)及10% HCl (2 mL)處理殘餘水，且升溫至50℃並保持30分鐘。使用固體$NaHCO_3$將混合物調節至pH 8，然後在真空中濃縮。用乙酸乙酯將所得水溶液洗滌兩次，且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成淺黃色油狀物(447 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上對粗材料實施層析，且用MeOH/二氯甲烷之梯度溶析。將期望材料濃縮成黃色膜(274 mg)。LCMS ESI (-) m/z 345.0 (M-H)。

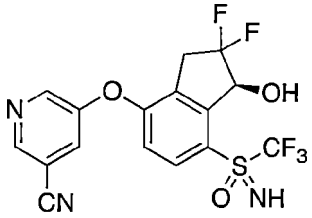
步驟G：**5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物313)**之製備：將5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基吡啶-3-甲腈(274 mg, 0.79 mmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，冷卻至0℃，然後用三乙胺(0.22 mL, 1.6 mmol)、甲酸(0.09

mL, 2.4 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5 mg, 0.01 mmol)處理。在0℃下將反應混合物靜置15小時。濃縮混合物且在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上層析，並用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀化合物**313** (120 mg)。LCMS ESI (+) m/z 349 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75-8.72 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 0.5H), 5.38-5.34 (m, 0.5H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

實例314及315



化合物 **314**



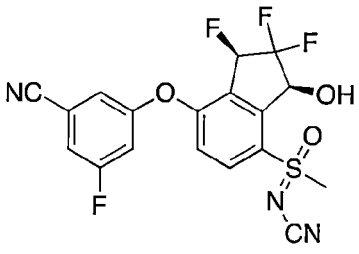
化合物 **315**

5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物314)及**5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物315)**：其係以與**實例163**、步驟F中所闡述類似之方式、使用5-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈取代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。5-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈係以與**實例305**及**306**類似之方式製備。

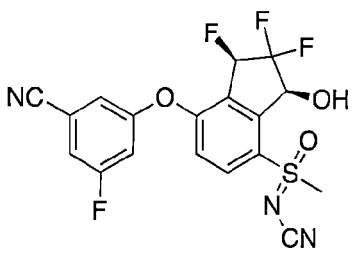
5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物314)之數據：滯留時間HPLC (長方法) = 4.46 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.73-4.70 (m s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H)。

5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物315)之數據：滯留時間HPLC (長方法) = 4.17 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.65-3.43 (m, 2H)。

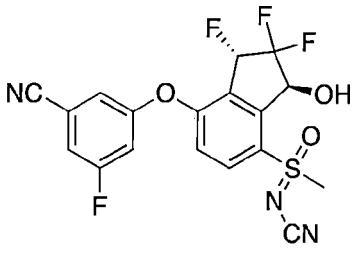
實例316、317及318



化合物 **316**



化合物 **317**



化合物 **318**

[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物316)、[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物317)及[[(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318)

步驟A：**2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：將二乙基胺基三氟化硫(0.089 mL, 0.67 mmol)添加至2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(139 mg, 0.56 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。1小時後再添加二乙基胺基三氟化硫以容許反應完成。用$NaHCO_3$水溶液小心地處理混合物，且在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供橙色油狀2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(120 mg, 0.48 mmol, 86%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 250。

步驟B：**[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫**

基]氮胺之製備：將(二乙醯氧基碘)苯(170 mg, 0.53 mmol)添加至2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(120 mg, 0.48 mmol)及氮胺(24 mg, 0.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。用雙銠(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (3.6 mg, 0.0048 mmol)處理反應混合物且升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀硫代硫酸鈉水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供棕色泡沫狀[甲基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氮胺(100 mg, 0.35 mmol, 72%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] =309。

步驟C：**[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺**之製備：將氯化釕(III) (1.4 mg, 0.007 mmol)添加至[甲基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氮胺(100 mg, 0.34 mmol)及過碘酸鈉(221 mg, 1.0 mmol)於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)之混合物中之冰冷混合物中。在冰浴中劇烈攪拌混合物。45分鐘後，用二氯甲烷稀釋反應混合物且用稀硫代硫酸鈉水溶液洗滌。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺(70 mg, 0.23 mmol, 66%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] =325。

步驟D：**[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氮胺**之製備：將碳酸氫銫(88.6 mg, 0.46 mmol)添加至3-氟-5-羥基-苯甲腈(40.7 mg, 0.3 mmol)及[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺(70 mg, 0.23 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。25分鐘後，將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。

在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯

度對殘餘物實施層析，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(35.5 mg, 0.084 mmol, 37%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 442。

步驟E：**[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物316)、[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物317)及[[(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318)**之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.6 mg, 0.0025 mmol)添加至[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(35.5 mg, 0.084 mmol)、甲酸(0.013 mL, 0.34 mmol)及三乙胺(0.029 mL, 0.21 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃下保持過夜。蒸發反應混合物且藉由Biotage ultra SNAP管柱上之層析使用EtOAc:己烷梯度純化殘餘物，以提供3種異構體。

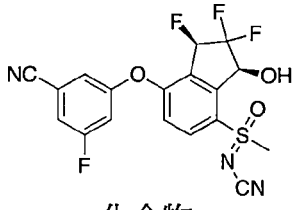
異構體1 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(化合物316; 1.9 mg; 0.0045 mmol; 5%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (dd, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.00 (dd, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

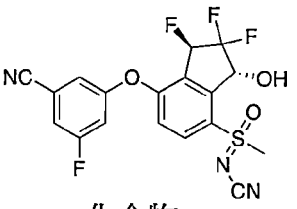
異構體2 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(化合物317; 3.4 mg; 0.008 mmol; 10%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.09 (d,

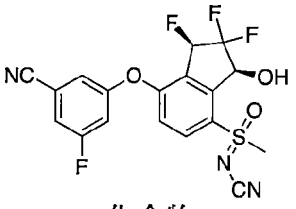
1H), 5.90 (dd, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

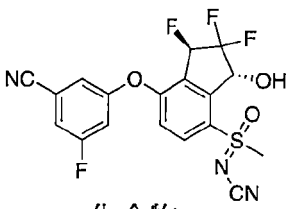
[[(1S,3S)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318; 3.4 mg; 0.008 mmol; 10%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (dd, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.08-5.84 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.54 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

實例319、320、321及322


化合物 319


化合物 320


化合物 321


化合物 322

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物319)；[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物320)；[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物321)；及[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物322)

步驟A：**(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在0℃下，向(3*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(966 mg, 4.39 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用甲硫醇鈉(354 mg, 5.05 mmol)處理。移除冰浴且在環境溫度下攪拌反應混合物。2小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用另外2份

EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 100 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:已烷對殘餘物實施層析，以提供黃色固體狀(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(870 mg, 3.51 mmol, 80%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 249。

步驟B：**(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：將二乙基胺基三氟化硫(0.08 mL, 0.6 mmol)添加至(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加少量二乙基胺基三氟化硫且持續攪拌。1小時後，用$NaHCO_3$水溶液小心地處理混合物，攪拌10分鐘，並濃縮。將水性漿液在EtOAc與稀$NaHCO_3$水溶液之間分配。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃色半結晶固體狀(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(99 mg, 0.4 mmol, 98%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 250。

步驟C：**[甲基-[(1R)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氰胺非鏡像異構體**之製備：將雙銨(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (3.05 mg, 0.004 mmol)添加至(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.4 mmol)、氰胺(33.6 mg, 0.8 mmol)及(二乙醯氧基碘)苯(155 mg, 0.48 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g ultra SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:已烷對殘餘物實施層析，以提供[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氰胺之兩種異構體(異構體A：59.5 mg, 0.21 mmol, 51%產率，*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 309；異構體B：39.2 mg, 0.135 mmol, 34%產率，*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 309)。

步驟D：**[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ⁶-亞硫基]氰胺**之製備：(與步驟C之單獨異構體平行反應) 將氯化釕(III) (0.85 mg, 0.004 mmol)添加至[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ⁴-亞硫基]氰胺之異構體A (59.5 mg, 0.21 mmol)及過碘酸鈉(131 mg, 0.62 mmol)於四氯化碳(3 mL)、乙腈(3 mL)及水(6 mL)中之冰冷混合物中。在冰中劇烈攪拌混合物。移除冰浴，並將混合物升溫至環境溫度。1.5小時後，用EtOAc稀釋反應混合物且用稀硫代硫酸鈉溶液洗滌。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體A (55.2 mg, 0.18 mmol, 88%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 325。[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體B係以類似方式製備。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 325。

步驟E：**[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺**之製備：(與步驟D之每一異構體平行反應) 在環境溫度下，將[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體A (47.7 mg, 0.16 mmol)添加至碳酸氫銫(45 mg, 0.23 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。將混合物攪拌10分鐘，然後添加至3-氰基-5-羥基吡啶(24.3 mg, 0.2 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供白色固體狀[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體A (52 mg, 0.13 mmol, 82%產

率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 425。[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體B係以類似方式製備。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 425。

步驟F：**[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物319)；[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物320)；[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物321)；及[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物322)**之製備(與步驟E之每一異構體平行反應) 將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (2.44 mg, 0.0038 mmol)添加至[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體A (52 mg, 0.13 mmol)、甲酸(0.019 mL, 0.51 mmol)及三乙胺(0.045 mL, 0.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷充氮溶液中。將燒瓶密封且在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g SNAP ultra管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供2種異構產物。

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物319)之數據：(25.5 mg, 0.062 mmol, 49%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.95 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物320)之數據：(8.1

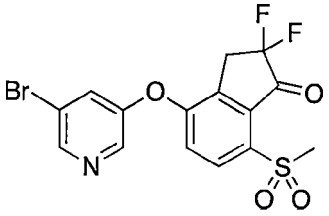
mg, 0.02 mmol, 16%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.96-8.95 (m, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.51-6.31 (m, 2H), 5.90-5.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

化合物**321**及**322**係以類似方式來合成。

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物321)之數據：(12.1 mg, 0.03 mmol, 40%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.97-8.96 (m, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.68-5.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物322)之數據：(4.9 mg, 0.012 mmol, 16%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.95-8.94 (m, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.50-6.28 (m, 2H), 5.90-5.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

實例323



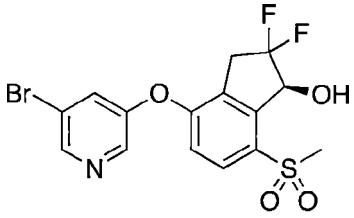
4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物323)

步驟A：**4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係以與**實例313**、步驟D及E中所闡述類似之方式、使用5-溴吡啶-3-醇取代3-氰基-5-羥基吡啶來製備。LCMS ESI (-) m/z

380, 382 (M-H)。

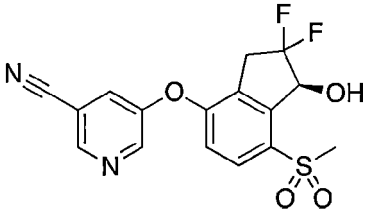
步驟B：**4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係以與**實例163**、步驟D及E中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 418, 420 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.65-8.63 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

實例324



(*S*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物324)：其係以與**實例163**、步驟F中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.91-7.87 (d, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 6.95-6.9` (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 3H), 3.23 (s, 3H)。

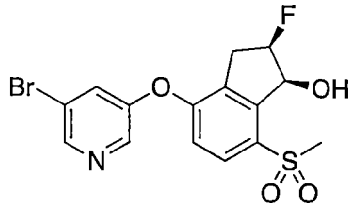
實例325



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物325)：合併(1*S*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,2-二氟-7-

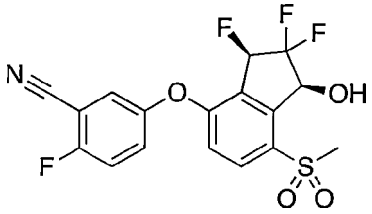
甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.028 g, 0.066 mmol)與無水DMF (0.25 mL)中之鋅粉(7.3 mg, 0.11 mmol)及氰化鋅(11 mg, 0.093 mmol)，然後向懸浮液充氬若干分鐘。用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(2.7 mg, 0.003 mmol)處理溶液，且向混合物再充若干分鐘，然後在微波反應器中加熱至100℃並保持3小時，然後在環境溫度下靜置過夜。經由矽藻土過濾反應物，且用DMF洗滌所過濾固體，然後用乙酸乙酯洗滌。在氮氣流中將濾液濃縮成橙色殘餘物。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對粗材料實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀**化合物325** (17 mg)。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76-8.75 (m, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 3H)。

實例326



(1*S*,2*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物326)：其係以與**實例231**中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備，以提供**化合物326**。LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57-8.56 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 0.5H), 5.38-5.34 (m, 0.5H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.38-3.09 (m, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例327



2-氟-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物327)

步驟A：**4,7-二氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮**之製備：在25℃下，用三乙胺(11.7 mL, 84.3 mmol)處理3,6二氟苯二甲酸酐(4.25 g, 23.1 mmol)、3-側氧基丁酸第三丁基酯(4.29 mL, 25.9 mmol)及乙酸酐(21.0 mL, 221.6 mmol)之溶液，且在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加10%鹽酸(65 mL, 211 mmol)來處理。完成添加後，立即移除冰浴並在環境下將混合物攪拌10分鐘。然後將混合物加熱至75℃並保持10分鐘。在此時間期間觀察到氣體逸出。懸浮液緩慢打散以形成澄清紅色混合物。將反應混合物傾倒至100 mL水中，且用3 × 50 mL CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$乾燥合併之有機物，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮**之製備：用碳酸鈉(5.38 g, 50.7 mmol)處理未經純化之4,7-二氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(4.2 g, 23.1 mmol)於乙腈(100 mL)中之在25℃水浴中冷卻之溶液。添加Selectfluor® (17.97 g, 50.7 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除揮發物且將殘餘物傾倒至100 mL 0.1% HCl中，並用3 × 50 mL EtOAc萃取。用40 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析使用1:1己烷/乙酸乙酯純化殘餘物，以獲得固體狀2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(3.5 g, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (t, 2H)。

步驟C：**(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在

0℃下，向2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(3.48 g, 16.0 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液添加甲酸(600 μL, 16.0 mmol)及三乙胺(1.55 mL, 11.2 mmol)。向所得混合物充氮5分鐘，且然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(S,S)-Ts-DPEN] (203.6 mg, 0.32 mmol)。將反應容器密封且置於4℃冰箱中靜置18小時。將反應混合物傾倒至40 mL 1 N HCl中。分離CH_2Cl_2層且且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層。用Na_2SO_4乾燥合併之有機物，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用25% EtOAc/己烷純化殘餘物，以獲得油狀(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2.9 g, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (ddd, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.44 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H)。

步驟D：**(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，向(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(966 mg, 4.39 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用甲硫醇鈉(353.7 mg, 5.05 mmol)處理。移除冰浴，且在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物在40 mL EtOAc與40 mL水之間分配。用2 × 40 mL EtOAc進一步萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在二氧化矽上使用10%-60% EtOAc/己烷對殘餘物實施層析，以提供黃色固體狀(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(870 mg, 80%)。LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H)。

步驟E：**(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(400 mg, 1.6 mmol)溶解於MeOH (10 mL)中，且用Oxone® (2.18 g, 3.55 mmol)溶於水(10 mL)中之溶液逐滴處理反應物。在環境溫度下將混合物攪拌14小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌固體，且在真空中濃縮濾液。用3 × 30 mL EtOAc萃取水性濾液，且然後用飽和

NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃色固體，其未經進一步純化即使用(467 mg)。LCMS ESI (+) m/z 281.1 (M+H)。

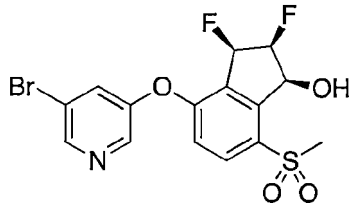
步驟F：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(450 mg, 1.6 mmol)溶解於二氯甲烷(16 mL)中，冷卻至0℃，且用二乙基胺基三氟化硫(0.32 mL, 2.4 mmol)逐滴處理，且在0℃下將混合物攪拌2小時，然後將全部均質反應混合物置於冰箱中過夜。用二乙基胺基三氟化硫(0.32 mL, 2.4 mmol)再處理反應物且在0℃下持續攪拌6小時。用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)處理冷反應物且劇烈攪拌20分鐘。用二氯甲烷再稀釋混合物，且分離各層。用二氯甲烷再萃取水溶液，且經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，並在真空中濃縮成黃色固體。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra)上對粗材料實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將期望材料濃縮成淡黃色固體(258 mg)。LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H)。

步驟G：**(*R*)-2-氟-5-((2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將(3R)-2,2,3,4-四氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(0.066 g, 0.24 mmol)及2-氟-5-羥基苯甲腈(35 mg, 0.26 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且用碳酸氫銫(59 mg, 0.31 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌3小時。在氮流中濃縮反應物以移除大部分DMF，然後再溶解於二氯甲烷中。在SiO_2 (Biotage SNAP)上對粗材料實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將產物濃縮成無色油狀物(97 mg)。LCMS ESI (+) m/z 400.1 (M+H)。

步驟H：**2-氟-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈化合物327)**之製備：將2-氟-5-[(3R)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(0.097 g,

0.24 mmol)懸浮於二氯甲烷(1.6 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(0.068 mL, 0.49 mmol)、甲酸(0.027 mL, 0.73 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.002 mmol)處理。在0℃下在冰箱中將反應混合物攪拌14小時。在氮氣流中濃縮混合物，然後在SiO_2 (Biotage SNAP)上實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以提供灰白色固體狀**化合物327** (26 mg)。LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-8.06 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.95-5.91 (m, 0.5H), 5.81-5.78 (m, 0.5H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。

實例328



(1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物328)

步驟A：**(1*S*,2*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：其係以與實例313、步驟D-G中所闡述類似之方式、在步驟D中使用5-溴吡啶-3-醇取代3-氰基-5-羥基吡啶來製備。LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H)。

步驟B：**(1*S*,2*R*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將(1*S*,2*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.88 g, 2.2 mmol)溶解於二氯甲烷(21 mL)中，用4-二甲基胺基吡啶(80 mg, 0.66 mmol)及三乙胺(0.61 mL, 4.4 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用乙酸酐(0.41 mL, 4.4 mmol)逐滴處理混合物，然後升溫至環境溫度且攪拌2小時。用二氯甲烷再稀釋混合物且用水、1N $KHSO_4$、水、半飽和$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4

乾燥並在真空中濃縮成白色固體(0.97 g)。LCMS ESI (+) m/z 444, 446 (M+H)。

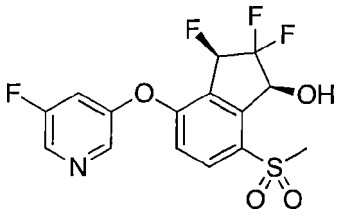
步驟C：**(1*S*,2*S*)-乙酸3-溴-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.97 g, 2.2 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(13 mL)中，且用剛剛重結晶之N-溴琥珀醯亞胺(427 mg, 2.4 mmol)及偶氮雙異丁腈(36 mg, 0.22 mmol)處理。將反應混合物置於氬氣氛下，且加熱至80℃並保持30分鐘。以30分鐘間隔再添加兩份新鮮的偶氮雙異丁腈(36 mg, 0.22 mmol)。100分鐘後，冷卻反應物並在真空中濃縮。用二氯甲烷溶解殘餘物，用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成橙色殘餘物。此粗混合物異構體(1.1 g)未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 522, 524, 526 (M+H)。

步驟D：**(1*S*,2*R*,3*S*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*S*)-3-溴-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.1 g, 2.1 mmol)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(15 mL)及水(0.07 mL)中，且用高氯酸銀水合物(710 mg, 3.2 mmol)處理溶液。將混合物加熱至70℃並保持1.5小時。冷卻反應物，用己烷稀釋，然後用乙酸乙酯稀釋，且經由矽藻土過濾。在真空中將濾液濃縮成不溶性殘餘物。將油性固體溶解於乙酸乙酯/二氯甲烷中，並濃縮至粉末狀Na_2SO_4上。將無水負載置於經20%乙酸乙酯/己烷預平衡之管柱頂部，且在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 100 g)上實施層析，用MeOH/二氯甲烷之梯度溶析。將來自第一管柱之混合部分濃縮成黃色油狀物且在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 25 g)上再層析，並用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀物(33 mg)。LCMS ESI (+) m/z 460, 462 (M+H)。

步驟E：**(1*S*,2*S*,3*R*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.053 g, 0.12 mmol)溶解於二氯甲烷(1.2 mL)中，冷卻至0℃，且用二乙基胺基三氟化硫(0.023 mL, 0.17 mmol)逐滴處理，然後在0℃下攪拌1小時。自冰浴移除混合物且升溫至環境溫度並保持30分鐘，然後將反應物再冷卻至0℃，用飽和$NaHCO_3$ (5 mL)處理並劇烈攪拌20分鐘。用二氯甲烷再稀釋混合物並分離。用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且經Na_2SO_4乾燥合併之有機層並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g)上對粗產物實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色膜(47 mg)。LCMS ESI (+) m/z 462, 464 (M+H)。

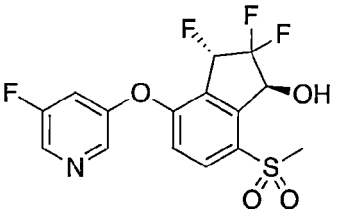
步驟F：**(1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物328)**之製備：將乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.046 g, 0.10 mmol)溶解於THF/MeOH (1:1, 1.25 mL)中，冷卻至0℃，且用含有水(0.65 mL)中之氫氧化鋰水合物(7.9 mg, 0.20 mmol)之溶液處理。在0℃下將反應物攪拌90分鐘。在0℃下用10%檸檬酸將反應物驟冷至pH 4，然後添加飽和$NaHCO_3$達到pH 8。用乙酸乙酯將水溶液萃取三次且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對粗材料實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。藉由LCMS分析各部分，且合併含有純產物之彼等並在真空中濃縮，以獲得白色膜狀**化合物328** (28 mg)。LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63-8.61 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.13-6.11 (m, 0.5H), 5.99-5.97 (m, 0.5H), 5.86-5.82 (m, 1H), 5.24-5.04 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H)。

實例329



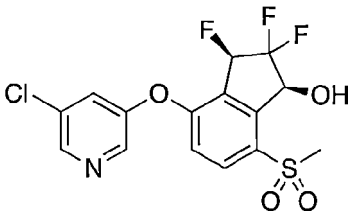
(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物329)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氟吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.96-5.93 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 0.5H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。

實例330



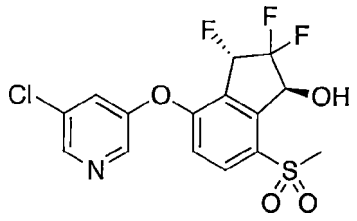
(1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物330)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氟吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49-8.46 (m, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.12-6.08 (m, 0.5H), 5.99-5.95 (m, 0.5H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.26 (s, 3H)。

實例331



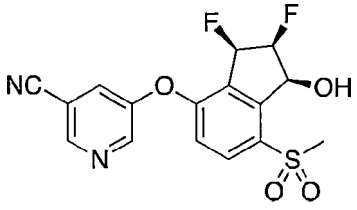
(1*S*,3*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物331)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氯吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.96-5.92 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 0.5H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)。

實例332



(1*S*,3*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物332)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氯吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.12-6.08 (m, 0.5H), 5.98-5.94 (m, 0.5H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.26 (s, 3H)。

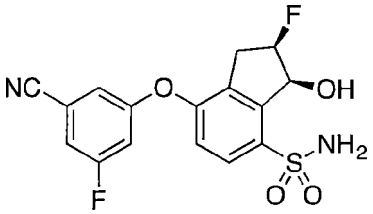
實例333



5-(((1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物333)：合併(1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.015 g, 0.035 mmol)與無水DMF (0.25 mL)中之鋅粉(4.0 mg, 0.06 mmol)及氰化鋅(5.9 mg, 0.05

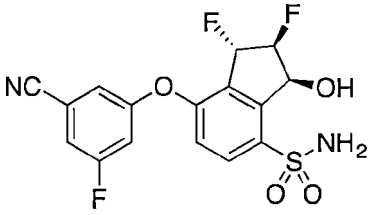
mmol)，然後向懸浮液充氬若干分鐘。用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(1.4 mg, 0.0018 mmol)處理溶液，且向混合物再充若干分鐘，然後在微波反應器中加熱至150℃並保持2小時。在氮氣流中移除溶劑。在SiO_2 (Biotage SNAP 10)上對殘餘物實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。濃縮期望材料以提供白色固體狀化合物**333** (8.5 mg)。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.88-8.86 (m, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.21-6.18 (m, 0.5H), 6.07-6.04 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.36-5.29 (m, 0.5H), 5.25-5.16 (m, 0.5H), 5.07-5.04 (m, 1H), 3.33 (s, 3H)。

實例334



(2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物334)：其係以與**實例231**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (-) m/z 365 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 5.40-5.18 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H)。

實例335



(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化

合物335)

步驟A：**乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯**：向(2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(0.115 g, 0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.012 g, 0.097 mmol)及三乙胺(0.090 mL, 0.64 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙酸酐(0.061 mL, 0.64 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(0.111 g, 77%)。LCMS ESI (-) m/z 449 (M-H)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(111 mg, 0.25 mmol)於DCE (2.7 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(66 mg, 0.37 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(0.8 mg, 0.005 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱3小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(30-75% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(144 mg)。LCMS ESI (-) m/z 527/529 (M-H)。

步驟C：**乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(0.144 g, 0.272 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(0.90 mL)及水

(0.090 mL)中之攪拌溶液添加高氯酸銀水合物(0.092 g, 0.41 mmol)。在70℃下將反應混合物攪拌30分鐘。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(30%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯，藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟)使用20%-60% CH_3CN/水進一步純化，提供乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(0.032 g, 25%)。LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H)。使用60%-80% EtOAc/己烷進一步溶析矽膠管柱，獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(0.023 g, 18%)。LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H)。

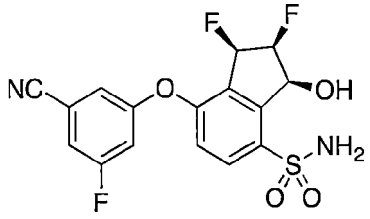
步驟D：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯**：在-78℃下在氮下，向乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(23 mg, 0.050 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.013 mL, 0.099 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌15分鐘。藉由飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯(20 mg, 87%)。LCMS ESI (-) m/z 467 (M-H)。

步驟E：***N*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙醯胺**：在0℃下在氮下，向乙酸(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯(20

mg, 0.043 mmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之攪拌溶液添加0.5 *N* LiOH溶液(0.26 mL, 0.13 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 425 (M+H)。

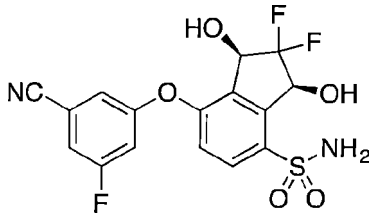
步驟F：**(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物335)**：向*N*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙醯胺(18 mg, 0.042 mmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之攪拌溶液添加3 *N* HCl (0.084 mL, 9.2 mmol)。將反應混合物回流加熱12小時。冷卻後，將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物335** (8 mg, 49%)。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.30-6.11 (m, 1H), 5.80 (t, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H)。

實例336



(1*R*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物336)：其係以與**實例323**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯替代乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)。

實例337



(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物337)

步驟A：7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：向7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(2.80 g, 8.1 mmol)於DCM (54 mL)中之攪拌溶液添加三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(2.78 mL,11.3 mmol)。將反應混合物冷卻至-78℃。在氮下逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(0.58 mL, 3.2 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度。攪拌2小時後，再添加三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(1.40 mL, 5.60 mmol)，且在環境溫度下將反應物再攪拌1小時。逐滴添加三乙胺(3.38 mL, 24.3 mmol)。攪拌10分鐘後，在減壓下濃縮反應物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.41 g, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 389 (M-H)。

步驟B：**1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺**：向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.41 g, 3.61 mmol)於DCE (24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.707 g, 3.97 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(0.006 g, 0.04 mmol)。在80℃下將反應混合物攪拌30分鐘。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.19 g,

70%)。LCMS ESI (+) m/z 467, 469 (M-H)。

步驟C：**7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-羥基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺**：向1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.19 g, 2.54 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(21 mL)及水(7 mL)中之攪拌溶液添加碳酸二銀(1.05 g, 3.8 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用EtOAc稀釋混合物並經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 405 (M-H)。

步驟D：**7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺**：向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-羥基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.03 g, 2.53 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(1.61 g, 3.80 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(0.460 g, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 403 (M-H)。

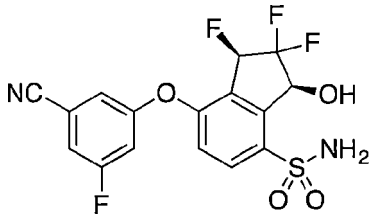
步驟E：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(250 mg, 0.620 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液添加4 *N* HCl (1.55 mL, 6.18 mmol)。在60℃下將反應物加熱1小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 359 (M-H)。

步驟F：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：在環境溫度下在氮下，向7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,3-二側氧

基-茚烷-4-磺醯胺(223 mg, 0.620 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鈉(144 mg, 1.36 mmol)。添加Selectfluor® (482 mg, 1.36 mmol)且在25℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺(161 mg, 66%)。LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H)。

步驟G：**(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物337)**：在0℃下，將甲酸(0.092 mL, 2.4 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.227 mL, 1.63 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。然後在氮下添加7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺(161 mg, 0.410 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (7.8 mg, 0.012 mmol)。將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(43 mg, 26%)。LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H)。進一步溶析，提供化合物**337** (26 mg, 16%)。LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.06 (d, 1H)。

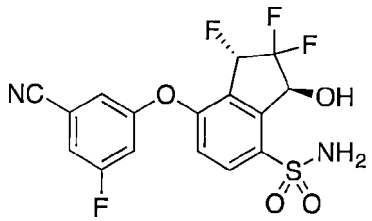
實例338



(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯

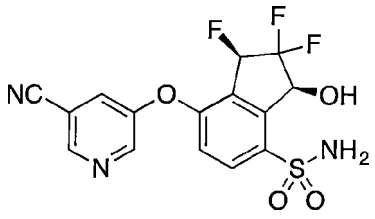
胺(化合物338)：在-78℃下在氮下，向(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(43 mg, 0.11 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.028 mL, 0.21 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中。添加異丙醇中之5 N HCl (0.3 mL)。將反應混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物338** (16 mg, 37%)。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.82-5.65 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H)。

實例339



(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物339)：標題化合物係以與**實例338**中所闡述類似之方式自(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺製備。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.05 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.19-6.02 (m, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H)。

實例340



(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物340)

步驟A：(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮：在0℃下在氮下，向(3*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(250 mg, 1.14 mmol)及碳酸銫(555 mg, 1.7 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌混合物逐滴添加苄基硫醇(0.15 mL, 1.3 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(350 mg, 95%)。LCMS ESI (+) m/z 342 ($M+NH_4^+$)。

步驟B：**(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮**：在0℃下在氮下，向(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(350 mg, 1.08 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.228 mL, 1.73 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌5小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮(210 mg, 60%)。LCMS ESI (-) m/z 325 (M-H)。

步驟C：**(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：在0℃下，向(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮(290 mg, 0.89 mmol)於乙酸(9 mL)及水(1 mL)中之攪拌懸浮液添加*N*-氯琥珀醯亞胺(356 mg, 2.67 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌2小時。將反應物

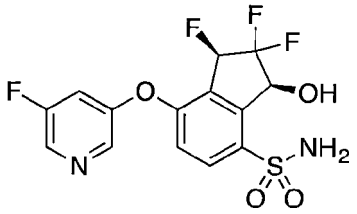
在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。將粗製物溶解於DCM (3 mL)中，且在0℃下在氮下逐滴添加至0.5 *N*氨於二噁烷之攪拌溶液(8.9 mL, 4.4 mmol)中。將反應混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。相繼用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(142 mg, 56%)。LCMS ESI (+) m/z 284 (M+H)。

步驟D：**(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**：在60℃下，將(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(66 mg, 0.23 mmol)、3-氰基-5-羥基吡啶(42 mg, 0.35 mmol)及碳酸氫銫(59 mg, 0.3 mmol)於NMP (2.3 mL)中之混合物加熱1小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(19 mg, 21%)。LCMS ESI (-) m/z 382 (M-H)。

步驟E：**(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物340)**：在氮下，向(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(19 mg, 0.05 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.0056 mL, 0.15 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.10 mmol)，然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.6 mg, 0.001 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物340** (7 mg, 37%)。LCMS ESI (-) m/z 384

(M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.04-5.86 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H)。

實例341



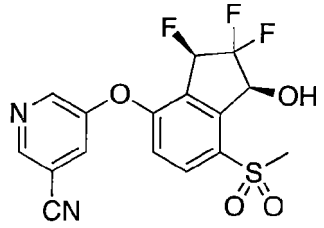
(1*R*,3*S*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物341)

步驟A：(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：在60℃下，將(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(70 mg, 0.25 mmol), 3-氟-5-羥基吡啶(42 mg, 0.37 mmol)及碳酸氫銫(62 mg, 0.32 mmol)於NMP (1.2 mL)中之混合物加熱8小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(28 mg, 30%)。LCMS ESI (-) m/z 375 (M-H)。

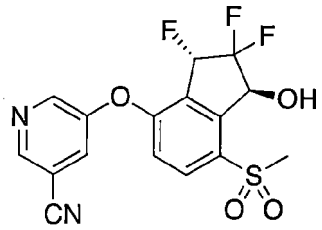
步驟B：**(1*R*,3*S*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物341)：**在氮下，向(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(28 mg, 0.070 mmol)於DCM (0.7 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.0084 mL, 0.22 mmol)及三乙胺(0.021 mL, 0.15 mmol)，然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1 mg, 0.002 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物341** (12 mg, 43%)。LCMS ESI (-) m/z 377 (M-H)；

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.03-5.85 (m, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H)。

實例342及343



化合物 **342**



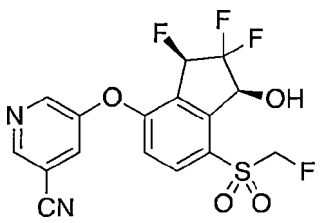
化合物 **343**

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物342)及5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物343)：其係以與**實例327**、步驟C-H類似之方式、在步驟C中使用RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN]取代RuCl(對異丙基甲苯)[(S,S)-Ts-DPEN]且在步驟G中使用3-氰基-5-羥基吡啶取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。

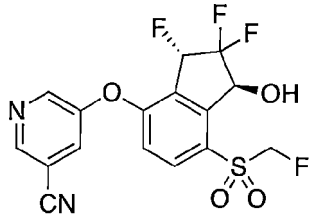
5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物342)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.26 (s, 3H)。

5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物343)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8.89 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 3.31 (s, 3H)。

實例344及345



化合物 **344**



化合物 **345**

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物344)及5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物345)

步驟A：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，用二乙基胺基三氟化硫(390 μL, 2.92 mmol)處理(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(402 mg, 1.62 mmol)於二氯甲烷(16.2 mL)中之溶液。自所得反應混合物移除冰浴，且在室溫下將反應混合物攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將殘餘物懸浮於30 mL EtOAc中，冷卻至0℃，且藉由添加20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液來驟冷。將反應混合物劇烈攪拌30分鐘，且然後用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 251。

步驟B：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，用Selectfluor® (584.3 mg, 1.65 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(393 mg, 1.57 mmol)於乙腈(15.7 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供黃色油狀(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(153 mg, 36%)。LCMS ESI (+) (M-F) m/z 249。

步驟C：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用Oxone® (252.5 mg, 0.41 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(91.8 mg, 0.34 mmol)於甲醇(3.4 mL)及水(3.4 mL)之混合物中之溶液。將所得懸浮液加熱至60℃過夜。再添加Oxone® (252.5 mg, 0.41 mmol)，且將反應混合物再加熱6小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至100 mL水中，並用3 × 25 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(73 mg, 71%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 301。

步驟D：**(*R*)-5-((2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：用碳酸氫銫(28.6 mg, 0.15 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(36.9 mg, 0.12 mmol)及3-氰基-5-羥基吡啶(14.8 mg, 0.12 mmol)於DMF (1.2 mL)中之溶液，且在35℃下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供固體狀(*R*)-5-((2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(43.4 mg, 88%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H+H_2O)。

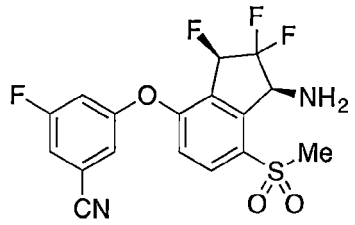
步驟E：**5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物344)**及**5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物345)**之製備：其係以與實例327、步驟H類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用20%-45% EtOAc/己烷達成純化，以提供化合物**344** (27.3 mg,

59%)及化合物**345** (4.2 mg, 9%)。

化合物**344**之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.31 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H)。

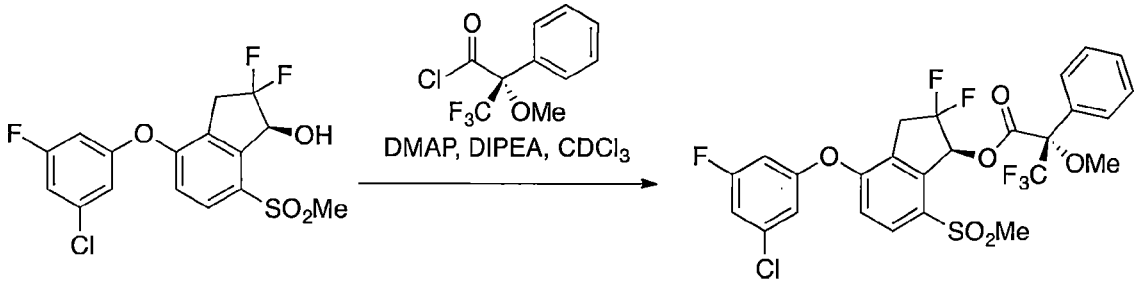
化合物**345**之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403；^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8.93 (dd, 1H), 8.90 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.39 (ddd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.80 (ddd, 1H), 5.61 (dd, 1H)。

實例346



(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-4-(3-氟-5-(亞胺基甲基)苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物346)：其係以與**實例265**類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用10%-65% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀化合物346 (10.2 mg, 86%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (dd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.82 (br d, 2H)。

實例347：莫雪酯分析



莫雪酯分析通常係藉由在NMR管中製備非鏡像異構體酯來實

施。典型實例：將4-(二甲基胺基)吡啶(0.56 mg, 0.0046 mmol)添加至NMR管中之$CDCl_3$ (0.5 mL)中之(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(1.8 mg, 0.0046 mmol)及(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯(1.74 mg, 0.0069 mmol)中，然後添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.18 mg, 0.0092 mmol)。將反應混合物輕微振盪2分鐘，然後藉由^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析來測定相應醇之*ee*。診斷峰對於^{1}HNMR介於5.70 ppm-5.50 ppm之間且對於^{19}F-NMR介於-68 ppm至-75 ppm之間。大於95% *ee*之化合物通常具有一組對應於莫雪酯觀察到之峰以及對應於過量(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯之峰。

替代性程序：向配備有攪拌棒之反應瓶以該順序添加(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(3.6 mg, 0.0092 mmol)、DMAP (1.12 mg, 0.0092 mmol)、$CDCl_3$ (1.0 mL)、(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯(3.48 mg, 0.0138 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.36 mg, 0.0184 mmol)，然後將混合物攪拌24小時。可取出一等份用於^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析來測定相應醇之*ee*或可用水稀釋反應混合物，用二氯甲烷(2 × 3 mL)萃取，用飽和$NaHCO_3$ (2 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。然後藉由^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析粗混合物來測定相應醇之*ee*。

實例348：HIF-2α鄰近閃爍分析(SPA)

總分析體積為呈以下構形之約100 μL：於100% DMSO中之2 μL化合物、含有蛋白質及探針之88 μL緩衝液及10 μL SPA磁珠。將化合物稀釋於由具有自100 μM至5 nM之3倍化合物稀釋之10點劑量反應組成的靠模板中。在96孔板上運行分析，其中一個管柱(稱為高信號對照)含有不具化合物之DMSO，且另一管柱(稱為低信號對照)不含蛋白質。在化合物析出之前，製備由25 mM TRIS (pH 7.5) (Sigma)、150 mM NaCl (Sigma)、15%甘油(Sigma)、0.15% BSA (Sigma)、0.001%

Tween-20 (Sigma)、150 nM化合物**183**及100 nM HIF-2α HIS標籤-PASB結構域組成之緩衝溶液，且平衡30分鐘。然後將所測試之化合物平鋪於96孔白色透明底微孔板-96 SPA板(Perkin Elmer)中。然後向化合物添加88 μL緩衝溶液，用塑膠蓋覆蓋板，且然後用鋁箔覆蓋，置於振盪器上且平衡1小時。平衡後，則將YSi Cu His標記之SPA磁珠之10 μL 2 mg/mL溶液(Perkin Elmer)添加至板之每一孔中，覆蓋且再平衡2小時。然後自振盪器移除板，置於1450 LSC及螢光計數器MicroBeta Trilux (Perkin Elmer)中來量測探針置換之程度。測定抑制%，且使用Dotmatics系統基於以下方程式計算IC_{50}值：抑制% = [(高對照 - 樣品)/ (高對照 - 低對照)]×100。

表1顯示鄰近閃爍分析(SPA)中化合物之IC_{50}。

表1. SPA中之化合物IC_{50}

化合物編號	平均SPA IC_{50} (μM)	SD
1	0.005	N/A
2	<0.005	N/A
3	0.34	0.03
4	3.3	N/A
5	0.90	0.08
6	<0.005	N/A
7b	3.8	N/A
7a	0.047	N/A
8	<0.005	N/A
9	<0.005	N/A
11	<0.005	N/A
12	9.8	N/A
13	6.6	N/A
14	5.2	N/A
15	0.008	0.003

16	0.98	N/A
17	0.058	0.059
18	0.12	N/A
19	38	N/A
20	1.1	1.04
21	0.14	0.023
22	0.49	N/A
23	6.6	N/A
24	0.92	N/A
25	0.029	0.02
26	<0.005	N/A
27	0.25	0.05
28	49.9	71
29	0.022	N/A
30	0.018	N/A
31	0.33	N/A
32	0.018	N/A
33	0.157	N/A
34	<0.005	N/A
35	5.7	2.3
36	17	N/A
37	6.7	N/A
38	0.071	N/A
39	0.23	N/A
40	0.52	N/A
41	0.067	N/A
42	0.28	N/A
43	0.42	N/A
44	6.8	3.8
45	6.1	1.4

46	0.4	0.16
47	9	N/A
48	0.92	N/A
49	13	N/A
50	0.078	N/A
51	2	N/A
52	0.046	N/A
53	0.33	N/A
54	0.15	N/A
55	<0.005	N/A
56	<0.005	N/A
57	0.015	N/A
58	<0.005	N/A
59	<0.005	N/A
60	<0.005	N/A
61	0.039	0.02
62	<0.005	N/A
63	<0.005	N/A
64	<0.005	N/A
65	<0.005	N/A
66	5	0.2
67	0.035	N/A
68	3.1	N/A
69	1.3	N/A
70	0.77	N/A
71	0.64	N/A
72	0.51	N/A
73	1.4	N/A
74	0.15	N/A
75	0.24	N/A

76	0.88	N/A
77	1.9	N/A
78	0.88	N/A
79	1.3	N/A
80	0.022	N/A
81	0.29	N/A
82	15	N/A
83	3.2	N/A
84	2.8	1.1
85	2.9	N/A
86	71	0.0003
87	8.8	N/A
88	14	N/A
89	1.4	0.02
90	0.23	N/A
91	0.28	N/A
92	0.037	N/A
93	0.17	N/A
94	0.13	0.011
95	3.6	N/A
96	3.1	N/A
97	2.2	N/A
98	0.015	0.011
99	0.17	N/A
100	0.094	N/A
101	0.026	N/A
102	0.12	N/A
103	0.30	N/A
104	0.27	N/A
105	12	N/A

106	1.0	N/A
107	0.16	N/A
108	5.8	2.7
109	2.1	0.012
110	1.6	0.32
111	0.015	0.008
112	0.04	0.007
113	2.3	N/A
114	1.1	N/A
115	0.35	N/A
116	0.15	N/A
117	0.21	N/A
118	0.16	N/A
119	0.071	N/A
120	0.34	N/A
121	16	N/A
122	1.7	N/A
123	0.032	N/A
124	0.038	N/A
125	8	N/A
126	5.8	N/A
127	2.8	N/A
128	0.15	N/A
129	2.2	N/A
130	5.5	N/A
131	0.31	N/A
132	0.31	N/A
133	0.50	N/A
134	0.45	0.17
135	0.37	N/A

136	0.23	N/A
137	0.56	N/A
138	4.0	N/A
139	2.6	N/A
140	0.029	0.019
141	0.065	N/A
142	13	1.3
143	0.02	N/A
144	0.044	N/A
145	0.074	N/A
146	0.073	0.06
147	0.11	0.07
148	0.22	N/A
149	5.7	N/A
150	1.3	N/A
151	1.1	N/A
152	0.32	0.25
153	0.23	N/A
154	11.7	0.54
155	0.02	N/A
156	0.073	N/A
157	0.29	N/A
158	<0.005	N/A
159	<0.005	N/A
160	<0.005	N/A
161	<0.005	N/A
162	0.084	N/A
163	0.0085	0.002
164	11	N/A
165	0.17	N/A

166	<0.005	N/A
167	0.015	N/A
168	<0.015	N/A
169	1.9	N/A
170	1.8	N/A
171	1.2	N/A
172	0.31	N/A
173	2.0	N/A
174	1.2	N/A
175	2.5	N/A
176	3.4	N/A
177	18	0.59
178	0.92	N/A
179	0.023	N/A
180	9.4	N/A
181	3.7	N/A
182	0.38	0.13
184	0.72	N/A
185	<0.005	N/A
186	<0.005	N/A
187	0.079	N/A
188	<0.005	N/A
189	3.2	N/A
190	0.58	N/A
191	<0.005	N/A
192	0.18	N/A
193	0.90	N/A
194	<0.005	N/A
195	0.11	N/A
196	<0.005	N/A

197	0.77	N/A
198	0.03	N/A
199	11.2	N/A
200	<0.005	N/A
201	<0.005	N/A
202	0.68	N/A
203	0.077	0.04
204	0.21	N/A
205	2.4	N/A
206	0.038	N/A
207	0.5	0.15
208	>100	N/A
209	0.81	N/A
210	17	8.87
211	2.1	0.61
212	0.67	N/A
213	0.80	N/A
214	0.23	N/A
215	0.017	N/A
216	2.7	N/A
217	3.2	N/A
218	0.81	N/A
219	17	N/A
220	0.7	N/A
221	0.029	N/A
222	1.2	N/A
223	0.011	.0008
224	0.083	N/A
225	<0.005	N/A
226	3.1	1.54

227	0.013	N/A
228	0.04	N/A
229	0.017	N/A
230	0.028	N/A
231	0.045	.016
232	0.016	N/A
233	<0.005	N/A
234	0.026	N/A
235	0.038	.015
236	<0.005	N/A
237	0.10	N/A
238	4.9	N/A
239	1.8	N/A
240	0.026	N/A
241	0.068	N/A
242	0.23	N/A
243	0.25	N/A
244	1.0	N/A
245	0.032	N/A
246	21	N/A
247	<0.005	N/A
248	17	N/A
249	0.88	N/A
250	1.3	N/A
251	0.031	N/A
252	0.076	.021
253	18	N/A
254	0.1	N/A
255	1.4	N/A
256	0.015	N/A

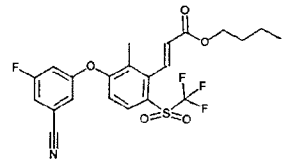
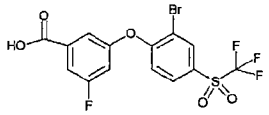
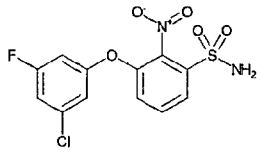
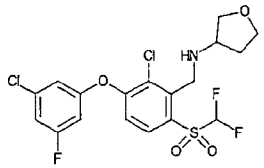
257	1.9	N/A
258	0.41	N/A
259	1.2	N/A
260	0.066	N/A
261	0.64	.52
262	4.9	N/A
263	0.025	N/A
264	0.38	N/A
265	.09	N/A
266	0.019	N/A
267	0.092	N/A
268	3.5	N/A
269	0.31	N/A
270	0.097	N/A
271	0.34	0.15
272	2.0	N/A
273	<0.005	N/A
274	0.094	N/A
275	0.076	N/A
276	0.058	N/A
277	0.135	N/A
278	2.2	N/A
279	5.1	N/A
280	3.4	0.42
281	0.73	N/A
282	7.2	N/A
283	1.4	N/A
284	5.6	N/A
285	0.071	N/A
286	0.024	N/A

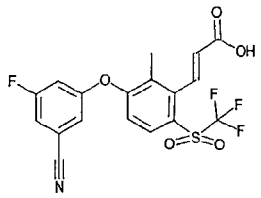
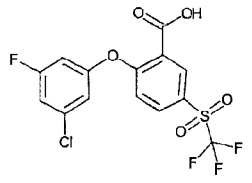
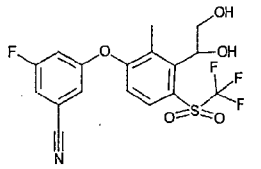
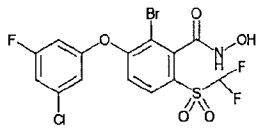
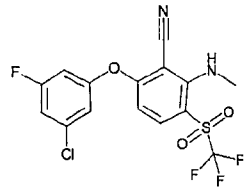
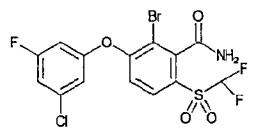
287	0.55	N/A
288	6.5	N/A
289	0.01	N/A
290	0.018	N/A
291	4.9	N/A
292	<0.005	N/A
293	0.72	0.37
294	1.1	N/A
295	0.23	N/A
296	1.3	N/A
297	12.4	N/A
298	16.1	N/A
299	16.1	N/A
300	2.03	N/A
301	1.9	N/A
302	0.063	N/A
303	0.037	N/A
304	<0.005	N/A
305	<0.005	N/A
306	<0.005	N/A
307	0.37	N/A
308	0.068	N/A
309	<0.005	N/A
310	0.016	N/A
311	8.7	N/A
312	0.15	N/A
313	1.8	N/A
314	0.025	N/A
315	0.0232	N/A
316	<0.005	N/A

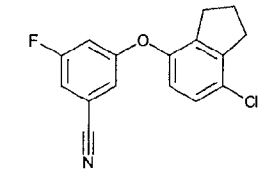
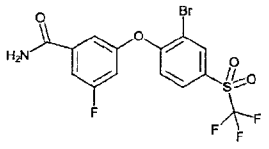
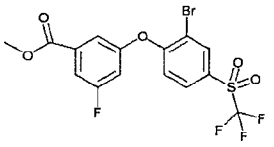
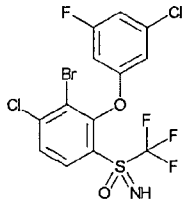
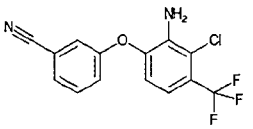
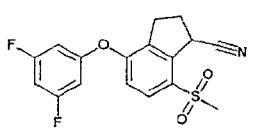
317	<0.005	N/A
318	2.38	N/A
319	0.014	N/A
320	1.57	N/A
321	0.032	N/A
322	9.8	N/A
323	5.25	N/A
324	0.054	N/A
325	0.18	N/A
326	1.28	N/A
327	0.028	N/A
328	0.032	N/A
329	<0.005	N/A
330	2.09	N/A
331	0.007	N/A
332	2.33	N/A
333	0.074	N/A
334	0.073	N/A
335	8.1	N/A
336	0.063	N/A
337	3.67	N/A
338	0.013	N/A
339	0.28	N/A
340	0.024	N/A
341	0.018	N/A
342	0.04	N/A
343	23.9	N/A
344	0.0067	N/A
345	2.1824	N/A
346	0.515	N/A

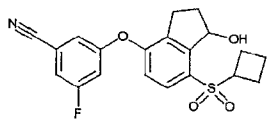
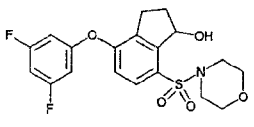
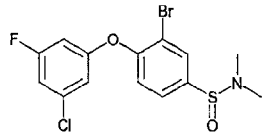
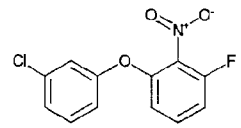
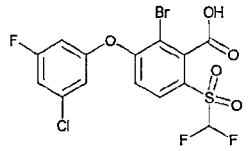
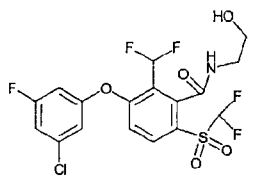
SD：標準偏差. 使用python程式化語言2.7.5版與numpy文庫1.7.1計算SD及平均值。當對化合物進行多次測試時，自標準偏差或EC_{50}計算排除小於5 nM或大於100 μM之任何數值。不計算IC_{50}小於5 nM或具有單一數據點之化合物之N/A: SD。

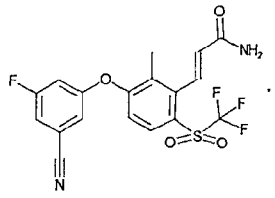
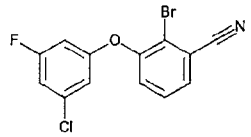
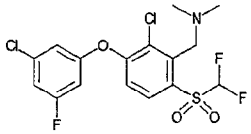
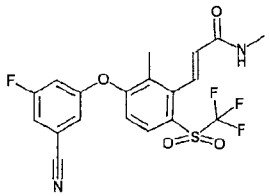
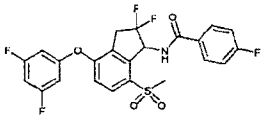
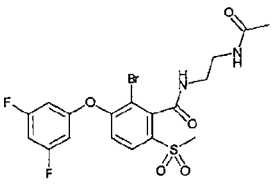
以下化合物係在SPA中合成並測試，且發現具有大於100 μM之IC_{50}值：

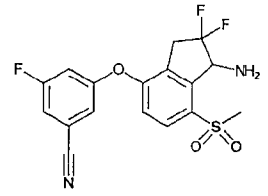
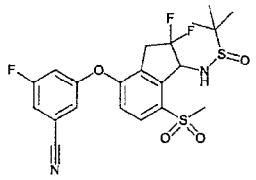
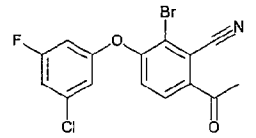
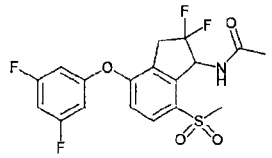
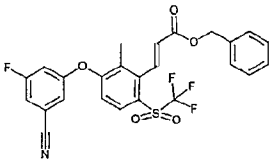
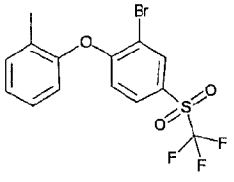
結構	IUPAC名稱
	(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸丁基酯
	3-[2-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲酸
	3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-硝基-苯磺醯胺
	N-[[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基]四氫呋喃-3-胺

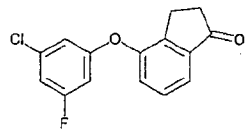
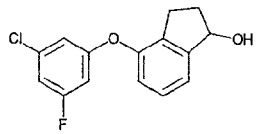
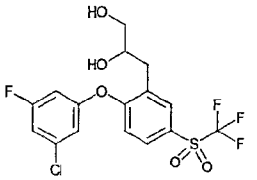
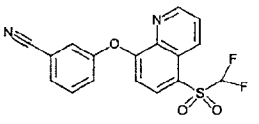
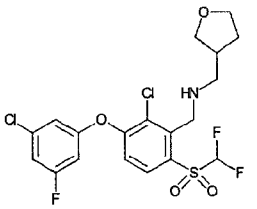
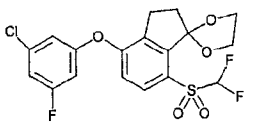
	(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸
	2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯甲酸
	3-[3-(1,2-二氫氧基乙基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈
	2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯羧肟酸
	6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(甲基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈
	2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯甲醯胺

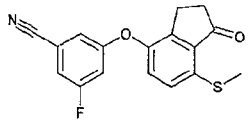
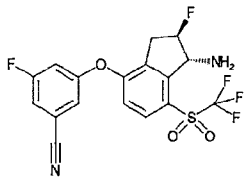
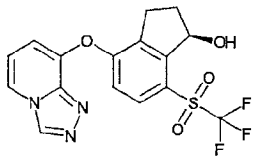
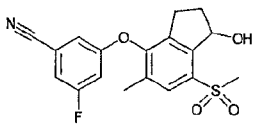
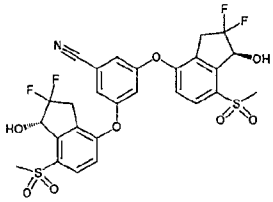
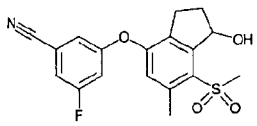
	3-(7-氯二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈
	3-[2-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲醯胺
	3-[2-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲酸甲酯
	[3-溴-4-氯-2-(3-氯-5-氟-苯氧基)苯基]-亞胺基-側氧基-(三氟甲基)-λ^6-硫烷
	3-[2-胺基-3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯甲腈
	4-(3,5-二氟苯氧基)-7-甲基磺醯基-茚烷-1-甲腈

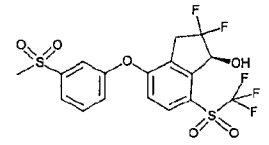
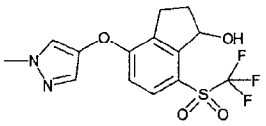
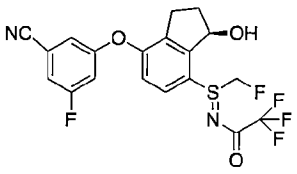
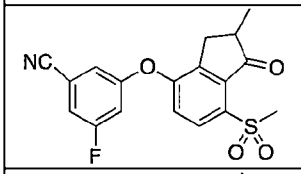
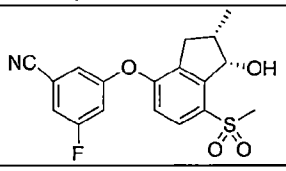
	3-(7-環丁基磺醯基-1-羥基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈
	4-(3,5-二氟苯氧基)-7-嗎啉基磺醯基-二氫茚-1-醇
	3-溴-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-N,N-二甲基-苯亞磺醯胺
	1-(3-氯苯氧基)-3-氟-2-硝基-苯
	2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯甲酸
	3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(二氟甲基磺醯基)-N-(2-羥基乙基)苯甲醯胺

	(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯胺
	2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)苯甲腈
	1-[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺
	(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺
	N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]-4-氟-苯甲醯胺
	N-(2-乙醯胺基乙基)-2-溴-3-(3,5-二氟苯氧基)-6-甲基磺醯基-苯甲醯胺

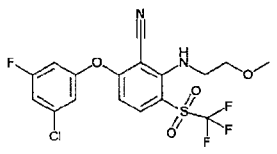
	3-(1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈
	N-[4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺
	6-乙醯基-2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)苯甲腈
	N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]乙醯胺
	(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸苄基酯
	2-溴-1-(2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯

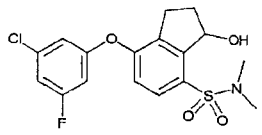
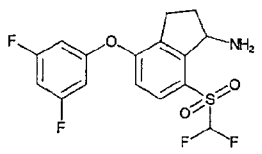
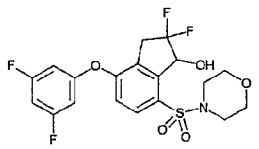
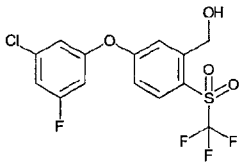
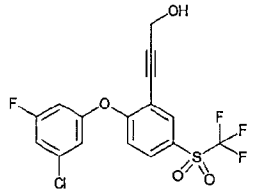
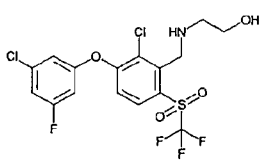
	4-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮
	4-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-醇
	3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙烷-1,2-二醇
	3-[[5-(二氟甲基磺醯基)-8-喹啉基]氧基]苯甲腈
	1-[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]-N-(四氫呋喃-3-基甲基)甲胺
	4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-(二氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]

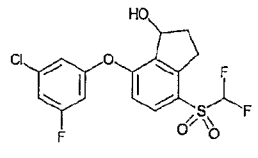
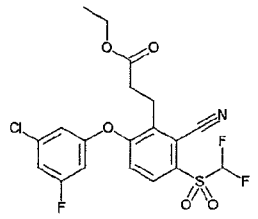
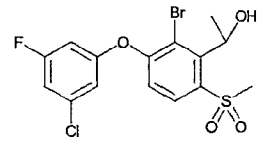
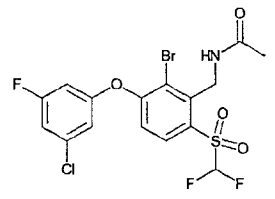
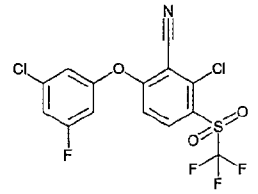
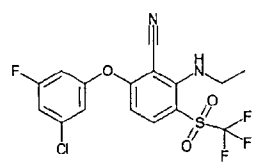
	3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈
	3-[(1R,2R)-1-胺基-2-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈
	(1R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基氧基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇
	3-氟-5-(1-羥基-5-甲基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈
	3,5-雙[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基]苯甲腈
	3-氟-5-(1-羥基-6-甲基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈

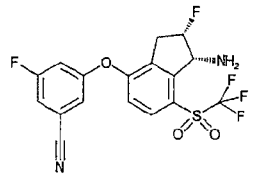
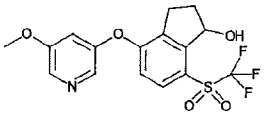
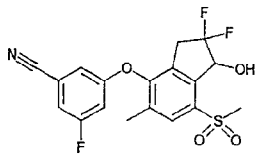
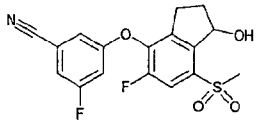
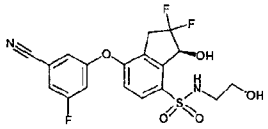
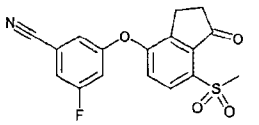
	(1S)-2,2-二氟-4-(3-甲基磺醯基苯氧基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇
	4-(1-甲基吡唑-4-基)氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇
	N-((R)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-硫基亞基)-2,2,2-三氟乙醯胺
	3-氟-5-((2-甲基-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈
	3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈

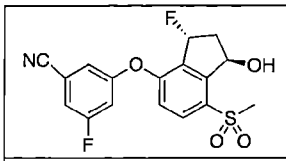
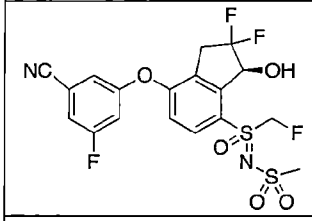
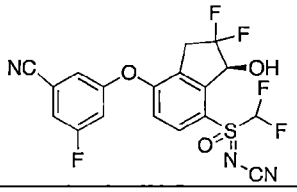
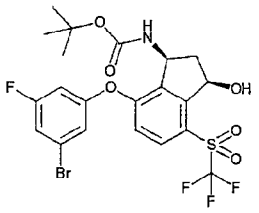
以下化合物係在SPA中合成並測試，且發現具有介於25 μM與100 μM之間之IC_{50}值：

結構	IUPAC名稱
	6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(2-甲氧基乙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈

	7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-羥基-N,N-二甲基-茚烷-4-磺醯胺
	7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)二氫茚-1-胺
	4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-嗎啉基磺醯基-二氫茚-1-醇
	[5-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲醇
	3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-炔-1-醇
	2-[[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基胺基]乙醇

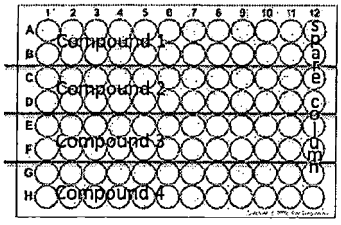
	7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇
	3-[6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-3-(二氟甲基磺醯基)苯基]丙酸乙酯
	1-[2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-甲基磺醯基-苯基]乙醇
	N-[[2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基]乙醯胺
	2-氯-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈
	6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(乙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈

	3-[(1R,2S)-1-胺基-2-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈
	4-[(5-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇
	3-(2,2-二氟-1-羥基-5-甲基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈
	3-氟-5-(5-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈
	(3S)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-N-(2-羥基乙基)茚烷-4-磺醯胺
	3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈

	3-氟-5-(((1*R*,3*R*)-3-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈
	N-(((S)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-硫基亞基)甲烷磺醯胺
	N-(((S)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ^6-硫基亞基)氰胺
	N-[(1S,3R)-7-(3-溴-5-氟-苯氧基)-3-羥基-4-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

實例349：VEGF ELISA分析

在第一天時，以如下佈局將180 μL生長培養基中之約7500個786-O細胞接種於具有白色透明底部之96孔板(07-200-566, Fisher scientific)之每一孔中：



四小時後，在生長培養基中自500× DMSO儲備溶液製備10×化合物儲備溶液之系列稀釋，且將20 μL彼等10×儲備溶液添加至每一孔中來製備如下最終濃度(μM)：20、6.67、2.22、0.74、0.25、0.082、0.027、0.009、0.003、0.001及0。每一濃度皆具有一式兩份孔。約20小時後，藉由抽吸移除培養基且向每一孔供應180 μL生長培養基。將約20 μl剛剛製備之10×化合物儲備溶液添加至每一孔中。約24小時

後，移除細胞培養基，藉由遵循製造商建議之以下方法使用購自R&D systems之ELISA套組測定VEGFA濃度。藉由GraphPad Prism使用劑量-反應-抑制(四參數)方程式計算EC_{50}。然後藉由將50 μL Celltiter Glo試劑添加至每一孔中並在550 rpm (Thermomixer R, Eppendorf)下將板振盪8分鐘使接種細胞之板經受CellTiter-Glo螢光細胞活力分析(Promega)，然後立即在板讀取器(3秒延遲，0.5秒/孔積分時間，Synergy 2多檢測微量板讀取器)中讀取螢光信號。

表2顯示VEGF ELISA分析中所選化合物之EC_{50}。

表2. VEGF ELISA分析中所選化合物之EC_{50}

化合物編號	平均VEGF ELISA EC_{50} (μM)	SD
1	0.25	0.16
2	0.062	N/A
8	0.033	N/A
9	0.006	N/A
11	0.015	N/A
15	0.013	0.004
17	0.16	N/A
25	0.037	0.024
34	0.46	N/A
41	0.57	N/A
55	0.035	N/A
60	0.04	N/A
63	0.02	0.005
64	0.001	N/A
67	0.22	0.09
74	0.32	0.19
78	0.75	N/A
80	0.63	N/A

98	1.58	1.54
99	0.55	0.065
102	0.64	N/A
124	0.40	N/A
132	0.68	N/A
133	1.87	N/A
155	0.14	N/A
158	0.006	N/A
159	0.007	N/A
161	0.011	N/A
163	0.042	0.002
165	0.56	N/A
166	0.07	N/A
167	0.038	N/A
179	1.6	N/A
185	0.004	N/A
186	0.013	N/A
188	0.088	N/A
191	0.13	N/A
196	0.047	0.001
203	0.7	0.41
225	0.069	N/A
228	0.028	N/A
230	0.029	N/A
231	0.067	N/A
233	0.015	N/A
234	0.05	N/A
235	0.028	N/A
236	0.016	N/A
240	0.081	N/A

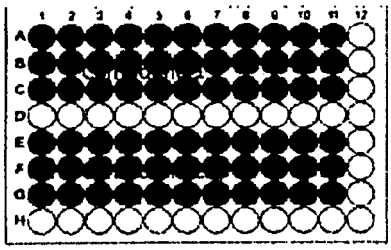
245	0.16	N/A
251	0.048	N/A
252	0.13	N/A
254	0.18	N/A
256	0.065	N/A
267	0.83	N/A
274	1.44	N/A
289	0.018	N/A
292	0.0062	N/A
273	0.0062	N/A
304	0.062	N/A
305	0.0195	N/A
306	0.0192	N/A
303	0.064	N/A
309	0.026	N/A
310	0.14	N/A
325	0.15	N/A
316	0.017	N/A
317	0.014	N/A
342	0.052	N/A

SD：標準偏差. 使用python程式化語言2.7.5版與numpy文庫1.7.1計算SD及平均值。當對化合物進行多次測試時，自標準偏差或EC_{50}計算排除小於5 nM或大於100 μM之任何數值。不計算EC_{50}小於5 nM或具有單一數據點之化合物之N/A: SD。

實例350：螢光素酶分析

藉由以下方式獲得786-O-Hif-Luc單一純系細胞：使用遞送由多個HIF反應元件(Cignal Lenti HIF報告基因(luc): CLS-007L, Qiagen)驅動之螢光素酶基因之商業慢病毒將786-O細胞(ATCC®CRL-1932™)以25之感染復數(MOI)感染24小時，且然後向細胞補充新鮮培養基(達爾

伯克氏改良伊格爾培養基(DMEM, D5796, Sigma)，且再補充10% FBS (F6178, Sigma)、100單位青黴素(penicillin)及100 μg鏈黴素(streptomycin)/mL (P4333, Sigma))達24小時。然後將受感染細胞之彙集物針對2 μg/mL嘌呤黴素(P8833, Sigma)選擇10天，隨後進行限制稀釋以選擇單一純系。測試純系對HIF2抑制劑之反應，且擴增顯示最大動態範圍者(786-0-Hif-Luc)並用於螢光素酶分析。對於螢光素酶分析，在治療前一天，以下列佈局將90 μL生長培養基中之約7500個786-O-Hif-Luc細胞接種於96孔白色opaque板(08-771-26, Fisher scientific)之每一孔中：



在治療當天，在生長培養基中自500×DMSO儲備溶液製備10×化合物儲備溶液之系列稀釋，且將10 μL 10×儲備溶液添加至每一孔中來製備如下最終濃度(μM)：20、6.67、2.22、0.74、0.25、0.08、0.027、0.009、0.003、0.001及0。以一式三份測試每一濃度。約24小時後，遵循製造商推薦之程序使用ONE-Glo螢光素酶分析試劑(E6110, Promega)測定螢光素酶活性。藉由使用Dotmatics軟體計算EC_{50}。

表3顯示螢光素酶分析中所選化合物之EC_{50}。

表3. 螢光素酶分析中所選化合物之EC_{50}

化合物編號	平均螢光素酶 EC_{50} (μM)	SD
1	0.11	0.01
2	0.07	N/A
3	0.96	N/A
5	0.42	N/A

6	0.075	N/A
7a	1.0	0.09
8	0.017	N/A
9	0.009	N/A
11	0.016	N/A
15	0.007	0.001
16	3.2	N/A
17	0.18	0.06
18	2.67	N/A
20	1.91	N/A
21	1.54	0.84
22	1.29	0.76
25	0.018	0.03
26	0.068	N/A
27	0.16	N/A
31	2.7	N/A
32	1.9	N/A
33	2.9	N/A
34	0.52	N/A
35	>20	N/A
38	0.39	N/A
39	0.6	N/A
40	1.2	N/A
41	0.40	0.08
42	0.45	0.036
43	0.79	N/A
46	8.1	N/A
50	1.6	N/A
52	1.0	N/A
53	3.3	N/A

54	0.35	N/A
55	0.032	N/A
56	0.068	N/A
57	0.11	N/A
58	0.16	N/A
59	0.09	0.08
60	0.066	N/A
61	0.11	N/A
62	0.18	N/A
63	0.007	0.002
64	0.005	N/A
65	0.006	N/A
67	0.074	N/A
74	0.49	N/A
75	8.8	N/A
80	0.31	0.06
81	0.85	N/A
85	11.8	N/A
90	0.85	0.09
91	2.3	N/A
92	0.49	N/A
93	0.68	N/A
94	0.76	N/A
98	3.3	1.1
99	0.42	N/A
100	7.6	3.1
101	0.32	N/A
103	3.3	0.36
104	12.1	N/A
107	0.52	N/A

110	6.5	N/A
111	1.38	0.5
112	0.34	N/A
114	9.0	N/A
115	0.3	N/A
116	3.5	N/A
117	3.0	N/A
118	1.5	N/A
119	6.9	N/A
120	7.4	N/A
124	0.33	N/A
128	3.0	N/A
131	2.0	N/A
132	1.4	N/A
134	2.3	N/A
135	5.4	N/A
136	2.4	N/A
140	2.4	N/A
143	1.2	N/A
144	0.39	N/A
145	0.43	N/A
146	0.48	0.04
147	7.6	0.52
148	5.6	N/A
151	8.9	N/A
152	2.1	N/A
155	0.13	N/A
156	0.35	N/A
157	2.5	N/A
158	0.005	N/A

159	0.005	0.005
160	0.01	N/A
161	0.004	N/A
162	0.063	N/A
163	0.023	0.006
165	0.24	N/A
166	0.034	N/A
167	0.016	N/A
168	0.31	N/A
172	3.41	N/A
181	2.0	N/A
182	4.0	N/A
185	0.003	N/A
186	0.011	N/A
187	0.098	N/A
188	0.051	N/A
190	12.7	N/A
191	0.053	N/A
192	0.28	N/A
194	0.33	N/A
195	2.56	N/A
196	0.046	N/A
198	0.29	N/A
200	0.13	N/A
201	13.5	N/A
202	3.6	N/A
203	0.63	0.26
206	0.062	N/A
207	0.83	N/A
209	1.9	N/A

212	1.6	N/A
213	0.77	N/A
214	1.27	N/A
215	0.022	N/A
218	3.5	N/A
220	2.1	N/A
221	0.026	N/A
222	1.8	N/A
223	0.063	N/A
224	0.18	N/A
225	0.025	N/A
226	3.5	1.2
227	0.003	N/A
228	0.033	N/A
229	0.024	N/A
230	0.016	N/A
231	0.036	0.02
232	0.035	N/A
233	0.013	N/A
234	0.041	N/A
235	0.015	N/A
236	0.011	N/A
237	0.12	N/A
240	0.028	N/A
241	0.14	N/A
242	0.51	N/A
243	0.92	N/A
244	1.71	N/A
245	0.061	N/A
247	0.024	N/A

249	1.47	N/A
250	2.95	N/A
251	0.053	N/A
252	0.097	N/A
253	1.08	N/A
254	0.12	N/A
255	1.39	N/A
256	0.049	N/A
258	2.1	N/A
259	2.0	N/A
260	0.17	N/A
261	1.65	0.41
263	0.78	N/A
264	2.73	N/A
265	0.90	N/A
266	0.03	N/A
267	0.16	N/A
268	2.45	N/A
269	19.4	N/A
270	0.10	N/A
271	0.47	N/A
272	2.28	N/A
273	0.0046	N/A
274	0.19	N/A
275	0.26	N/A
276	0.15	N/A
277	0.074	N/A
279	5.9	N/A
285	0.1	N/A
286	0.14	N/A

287	0.65	N/A
289	0.0042	N/A
290	0.17	0.41
291	3.1	N/A
292	0.0031	N/A
293	0.78	N/A
294	1.0	N/A
295	0.39	N/A
296	1.3	N/A
300	2.8	N/A
301	2.1	N/A
302	0.11	N/A
303	0.035	N/A
304	0.022	0.41
305	0.013	N/A
306	0.03	N/A
307	1.7	N/A
308	0.69	N/A
309	0.009	N/A
310	0.11	N/A
312	0.63	N/A
313	1.1	N/A
314	0.15	N/A
315	0.11	N/A
316	0.012	N/A
317	0.012	N/A
324	0.48	N/A
325	0.49	N/A
334	0.22	N/A
336	0.067	N/A

338	0.0061	N/A
339	0.25	N/A
342	0.091	N/A

SD：標準偏差. 使用python程式化語言2.7.5版與numpy文庫1.7.1計算SD及平均值。當對化合物進行多次測試時，自標準偏差或EC_{50}計算排除小於5 nM或大於100 μM之任何數值。不計算EC_{50}小於5 nM或具有單一數據點之化合物之N/A: SD。

實例351：活體內PK/PD研究

化合物15之PK/PD研究：用10%無水乙醇、30% PEG400、含有0.5%甲基纖維素及0.5% Tween80®之60%水調配**化合物15**。將PBS及基質膠(體積為1:1)中之約5×10^6個腎細胞癌786-O腫瘤細胞(ATCC® CRL-1932™, VHL及HIF-1α基因剔除細胞系)皮下注射至6-7週齡之SCID/米色小鼠之右側腹用於異種移植物研發。當異種移植物之大小達到約450 mm^3時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分成4組(n=4)。在治療前藉由眼窩後方採血收集血漿。使用媒劑或**化合物15**以所指示劑量(10 mg/kg、30 mg/kg或100 mg/kg)藉由經口管飼(以12小時間隔進行三次)治療動物。在最後一次劑量後12小時時殺死所有動物。自每一動物收集腫瘤、腎及血漿。自腫瘤及腎提取總RNA。藉由qRT-PCR測定HIF-1α、HIF-2α及其各別靶基因之mRNA含量(圖1)。

化合物163之PK/PD研究：遵循**化合物15**之方案。使用媒劑或**化合物163**以10 mg/kg藉由經口管飼(以12小時間隔進行三次)治療動物，且藉由qRT-PCR測定靶基因之mRNA含量(圖2)。

HIF-2α、兩個HIF-2α特異性靶基因(PAI-1及CCND1)及兩個由HIF-1α及HIF-2α二者調控之基因(VEGFA及GLUT1)之腫瘤mRNA展示對**化合物15** (圖1)治療之反應之顯著減弱。兩個HIF-1α特異性靶基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量展現對**化合物15**治療之反應無顯著變

化。類似地，**化合物163** (圖2)治療使得PAI-1、CCND1及HIF-2α之mRNA顯著減少，而對HIF-1α、PGK1及PDK1未觀察到顯著變化。該等數據指示，在786-O異種移植物中**化合物15**及**化合物163**選擇性抑制由HIF-2α調控之基因之表現。在小鼠腎中，利用**化合物15**治療，EPO mRNA (HIF-2α特異性調控基因之轉錄產物)之含量降低，而PGK1 (HIF-1α靶基因)之mRNA含量保持不變(圖3)。

圖4顯示經**化合物15**治療之動物之蛋白質含量。自腫瘤提取總蛋白，且藉由西方墨點(western-blot)使用ERK1/2作為蛋白質負載對照來測定HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白之含量。將腫瘤樣品分割成小片，且在補充有蛋白酶抑制劑混合物(cOmplete，不含EDTA，Roche Applied Science)之RIPA緩衝液(50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、150 mM NaCl、1% Igepal CA-630、0.25%去氧膽酸鈉及0.1% SDS)中均質化，並在4℃下藉由攪動溶解10分鐘。然後在4℃下使樣品溶解物經受13000 rpm離心(Centrifuge 5424R, Eppendorf) 10分鐘。取出澄清上清液且藉由BCA蛋白質分析(Thermo Scientific)量測蛋白質濃度。將約80 μg總蛋白/樣品裝載至4%-15%梯度凝膠(4%-15%標準TGX預製凝膠，Bio-Rad Laboratories)中且轉移至PVDF膜(Bio-Rad Laboratories)。然後在室溫下在TBST (含有0.1% Tween 20®之基於Tris之鹽水)中之5%脫脂牛乳中將膜封阻1小時，且然後在4℃下使用TBST中之5%脫脂牛乳(用於HIF-2α，1:500稀釋，NB100-122, Novus Biologicals)或TBST中之5% BSA (牛血清白蛋白) (用於總ERK1/2 (4695S)及細胞週期蛋白D1 (2978S)，二者皆使用1:1000稀釋。Cell Signaling Technology公司)中之初級抗體探測過夜。然後用TBST (15分鐘、5分鐘及5分鐘間隔)將膜洗滌三次，且然後在室溫下使用二級抗體(Perox-AffiniPure驢抗兔IgG (H+L)，Jackson ImmunoResearch Laboratories公司)在TBST中之5%脫脂牛乳中探測1小時。然後用TBST將膜洗滌三次，且與Pierce

ECL 2西方墨點受質(Thermo Scientific)一起培育。藉由**化合物15**治療，HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白含量二者皆以劑量依賴性方式減少。

圖5及圖6顯示藉由ELISA分析測定之經媒劑、**化合物15**或**化合物163**治療之動物之人類VEGFA的血漿含量。**化合物15** (圖5)及**化合物163** (圖6)治療二者皆使得帶有786-O腫瘤之小鼠血漿中之人類VEGFA顯著減少。

實例352：活體內效能研究

化合物15之效能研究：使用10%無水乙醇、30% PEG400、含有0.5%甲基纖維素及0.5% Tween80®之60%水調配**化合物15**及舒癌特®。將PBS及基質膠(體積為1:1)中之約5×10^6個786-O腎細胞癌細胞(ATCC® CRL-1932™)皮下接種於6-7週齡之SCID/米色小鼠之右側腹中用於腫瘤研發。當異種移植物之大小達到約200 mm^3時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分成6組(n=6)，且藉由經口管飼分別使用媒劑(BID)、**化合物15** (3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg, BID)及舒癌特(40 mg/kg, QD)治療20天。每週使用卡尺以兩個維度量測腫瘤大小兩次，且使用公式$V=0.5 \times a \times b^2$以$mm^3$表示體積，其中a及b分別係腫瘤之長直徑及短直徑。

化合物163之效能研究：遵循與**化合物15**相同之方案，只是用**化合物163** (10 mg/kg BID)或媒劑將所有動物治療28天。

效能研究顯示，在此腎細胞癌786-O異種移植物模型中，**化合物15** (圖7及表4)及**化合物163** (圖8及表5)治療使得所有治療組之腫瘤大小在統計學上顯著減小(所有數據皆展示為平均值與平均值之標準差(SEM)。使用t-測試進行數據分析)。

表4. **化合物15** 786-O異種移植物研究：投用20天後之腫瘤大小

治療組	媒劑	化合物15				舒癌特
		3 mg/kg BID	10 mg/kg BID	30 mg/kg BID	100 mg/kg BID	40 mg/kg QD
腫瘤大小 (mm^3) 平均值 ± SEM	475.72 ± 31.85	136.29 ±15.77	45.36 ±2.22	35.63 ±2.26	37.11 ± .6	211.59 ±10.36

表5. 化合物**163** 786-O異種移植物研究：投用28天後之腫瘤大小

治療組	媒劑	化合物**163** (10 mg/kg BID)
腫瘤大小(mm^3) 平均值 ± SEM	855.7 ± 78.43	74.66 ±7.08

【符號說明】

無

201936572

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：　　※IPC 分類：C07C; A61K

【發明名稱】

芳基醚及其用途

ARYL ETHERS AND USES THEREOF

【中文】

本揭示係關於HIF-2α抑制劑以及製備及使用其治療癌症之方法。某些化合物在HIF-2α鄰近閃爍分析、螢光素酶分析及VEGF ELISA分析中強效，且在活體內在帶有786-O異種移植物之小鼠中導致腫瘤大小減小及腫瘤消退。

【英文】

The present disclosure relates to HIF-2α inhibitors and methods of making and using them for treating cancer. Certain compounds were potent in HIF-2α scintillation proximity assay, luciferase assay, and VEGF ELISA assay, and led to tumor size reduction and regression in 786-O xenograft bearing mice in vivo.

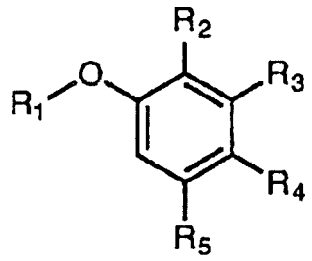
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

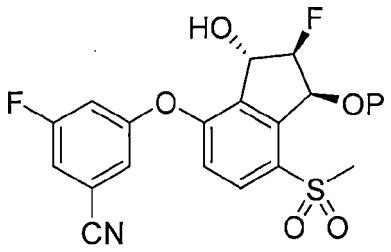


I

申請專利範圍

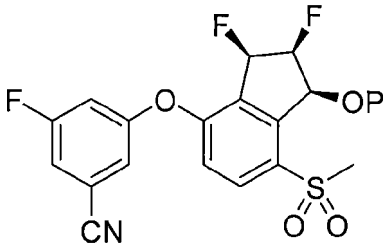
1. 一種製備3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈之方法，其包含：

(1) 氟化式A之化合物：



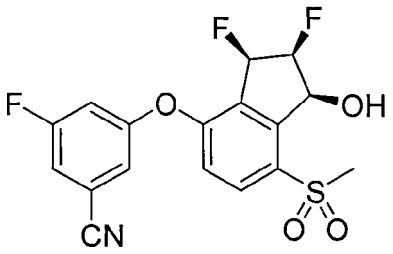
式A，

以提供式B之化合物：



式B；及

(2) 對該式B之化合物實施去保護以提供3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈，其由下式所表示：



，

其中P係保護基團。

2. 如請求項1之方法，其中P係選自醯基及甲氧基甲基醚。

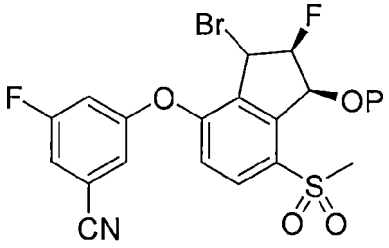
3. 如請求項2之方法，其中P係–C(=O)R，其中R係C_1-C_4烷基。

4. 如請求項3之方法，其中P係–C(=O)CH_3。

5. 如請求項1之方法，其中該氟化包含添加(二乙基胺基)三氟化硫至該式A之化合物。

6. 如請求項1之方法，其進一步包含，在步驟(1)之前：

(1-a) 水解式C之化合物：



式C，

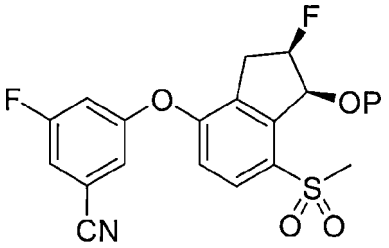
以提供該式A之化合物。

7. 如請求項6之方法，其中該水解包含銀鹽。

8. 如請求項7之方法，其中該銀鹽係選自 Ag_2CO_3、$AgClO_4$ 及 $AgBF_4$。

9. 如請求項6之方法，其進一步包含，在步驟(1-a)之前：

(1-b) 溴化式D之化合物：

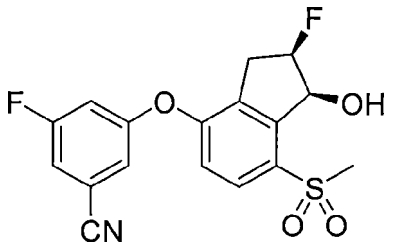


式D，

以提供該式C之化合物。

10. 如請求項9之方法，其進一步包含，在步驟(1-b)之前：

(1-c) 以保護基團P保護由下式所表示之3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈的羥基：

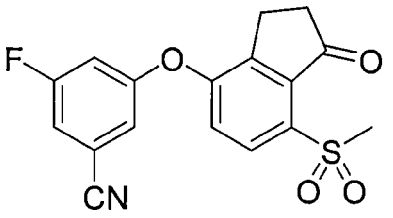


，

以提供該式D之化合物。

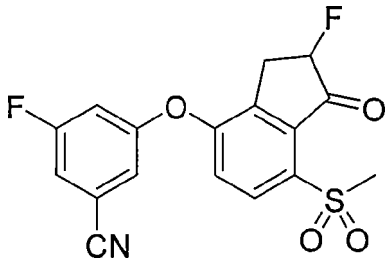
11. 一種製備3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈之方法，其包含：

(1) 氟化3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈，其由下式所表示：



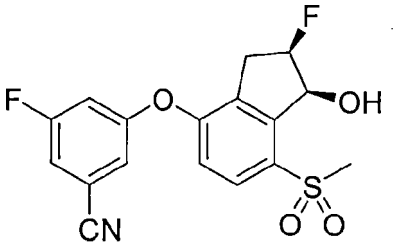
，

以提供3-氟-5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈，其由下式所表示：



；及

(2) 還原該3-氟-5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈以提供該3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈，其由下式所表示：



。

12. 如請求項11之方法，其中該氟化包含添加N-氟-o-苯二亞磺醯胺、乙醯次螢石、Accufluor®、Selectluor®、Selectfluor® II或N-氟苯亞磺醯胺至該3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈。

13. 如請求項11之方法，其中該還原係不對稱還原。

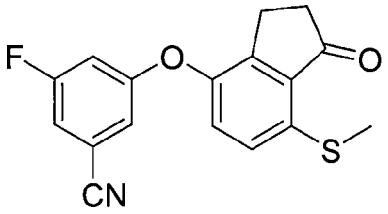
14. 如請求項13之方法，其中該還原提供具有大於90%鏡像選擇性之該3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈。

15. 如請求項13之方法，其中該不對稱還原係選自科裡-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata，CBS)還原、不對稱氫化及不對稱轉移氫化。

16. 如請求項13之方法，其進一步包含釕觸媒。

17. 如請求項11之方法，其進一步包含，在步驟(1)之前：

(1-a) 氧化3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈，其由下式所表示：

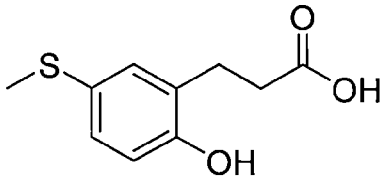


，

以提供該3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈。

18. 如請求項17之方法，其進一步包含，在步驟(1-a)之前：

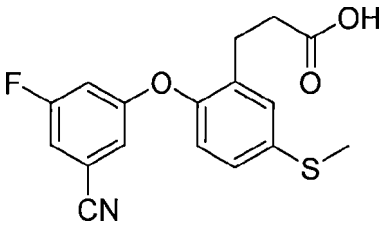
(1-b) 轉化由下式所表示之3-(2-羥基-5-甲基硫基-苯基)丙酸：



，

成由下式所表示之3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]

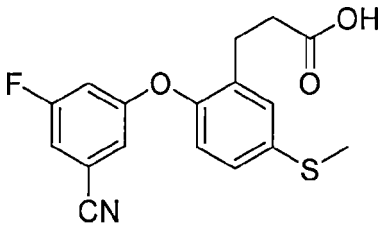
丙酸：



；及

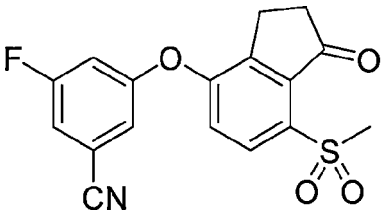
(1-c) 環化該3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸以提供該3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈。

19. 一種係3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸之化合物，其由下式所表示：



。

20. 一種係3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈之化合物，其由下式所表示：



。

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】

芳基醚及其用途

ARYL ETHERS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於製備HIF-2α抑制劑的方法以及用於其中的中間化合物。

【先前技術】

腫瘤內低氧係癌症進展之驅動力，且與較差患者預後及對化學療法及輻射治療之抗性密切相關。過去幾十年間，定位使細胞能夠適應慢性缺氧之分子機制之進展愈來愈關注鑑別可有效地阻斷腫瘤中之低氧反應途徑之藥物。低氧誘導因子(HIF-1α及HIF-2α)係在此途徑中起中心之轉錄因子，且因此代表治療干預之吸引性靶。HIF-α蛋白之半衰期受細胞內氧化狀態之嚴格調控。在常氧條件下，藉由氧敏感性HIF特異性脯胺醯羥化酶(PHD)羥基化HIF蛋白上之特定脯胺酸殘基。腫瘤阻抑劑希佩爾-林道(von Hippel-Lindau，VHL)蛋白結合至特定羥基化脯胺酸殘基，且募集靶向HIF-α蛋白之E3泛素化連接酶複合物以供蛋白酶體降解。由於PHD需要氧來發揮功能，故在低氧條件下，HIF-α蛋白累積並進入核以活化基因表現。無論氧含量如何，VHL基因之導致功能損失之遺傳突變會產生組成型活性HIF-α蛋白。活化後，該等轉錄因子刺激協同調控厭氧代謝、血管生成、細胞增殖、細

胞存活、細胞外基質重塑、pH恆定、胺基酸及核苷酸代謝以及基因組不穩定性之基因之表現。儘管參與低氧反應之許多基因產物已作為癌症之治療靶個別地進行了探究，但經由直接靶向HIF-α蛋白廣泛地抑制該途徑提供在多個方面攻擊腫瘤之激動人心的機會(*Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012*)。

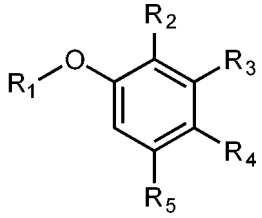
HIF-1α及HIF-2α二者皆與HIF-1β (或ARNT：芳基烴受體核轉位蛋白)形成二聚體複合物，且隨後結合至靶基因中之低氧反應元件(HRE)。由於HIF-1β之含量不受氧含量或VHL之影響，故複合物之轉錄活性在很大程度上係由HIF-α蛋白之可用度來驅動。儘管HIF-1α及HIF-2α共享重要的序列同源性，但其組織分佈、對低氧之敏感性、活化時機及靶基因特異性不同(*Hu等人，Mol. Cell Biol.* **23**: 9361-9374, *2003*及*Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012*)。HIF-1α mRNA普遍表現，而HIF-2α mRNA之表現主要發現於腎纖維母細胞、肝細胞及腸管腔上皮細胞中。與HIF-α蛋白在正常生理學下之嚴格調控一致，在正常組織中未檢測到兩者，但在巨噬細胞中檢測到HIF-2α (*Talks等人，Am. J. Pathol.* **157**: 411-421, *2000*)。然而，已在膀胱、乳房、結腸、肝、卵巢、胰臟、前列腺及腎之多種人類腫瘤以及腫瘤相關巨噬細胞中檢測到HIF-2α蛋白(*Talks等人，Am. J. Pathol.* **157**: 411-421, *2000*)。已報導HIF-1α給出對低氧之瞬時、急性轉錄反應，同時HIF-2α提供更長的轉錄活性。另外，在如在末端毛細管中遇到之彼等之中等低氧條件下，HIF-2α具有高於HIF-1α之轉錄活性(*Holmquist-Mengelbier等人，Cancer Cell* **10**: 413-423, *2006*)。一些低氧調控基因受控於HIF-1α及HIF-2α二者，而一些僅因應特定HIF-α蛋白。舉例而言，乳酸去氫酶A (LDHA)、磷酸甘油酯酶激酶(PGK)及丙酮酸去氫酶激酶1 (PDK1)獨特地受控於HIF-1α，而Oct-4及紅血球生成素(EPO)受控於HIF-2α。通常，HIF-α蛋白對基因轉錄之相對貢獻具有細胞類型

特異性及疾病特異性。更重要的是，HIF-α蛋白在腫瘤形成中可能起相反作用。舉例而言，致癌基因MYC係控制細胞週期G1/S過渡之轉錄因子。MYC在40%的人類癌症中過表現。已顯示HIF-2α活性增加MYC轉錄活性，而HIF-1α抑制MYC活性。因此，在MYC驅動之腫瘤中，HIF-2α抑制降低的增殖，而HIF-1α抑制增加的生長(*Gordan*等人，*Cancer Cell* **11**: 335-347, *2007*及*Koshiji*等人，*EMBO J.* **23**: 1949-1956, *2004*)。

因此，業內期望鑑別出調節HIF-2α之活性之有效小分子。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供式I化合物



I，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1係芳基或雜芳基；

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基、烷基或雜烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基、羧醛、羧酸、肟、酯、醯胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；且

R_5係氫、鹵基或烷基。

在另一態樣中，本發明提供包含本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。該化合物可以非晶型形式、結晶形

式或以鹽、溶劑合物或水合物存在。

在另一態樣中，本發明提供治療腎細胞癌之方法，其係藉由向需要該治療之個體投與治療有效量之本文所述化合物或其醫藥組合物來實施。在某些實施例中，個體為人類。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞中HIF-2α之活性之方法，其包含使該細胞與有效量之本文所述化合物接觸。

在另一態樣中，本發明提供套組，其包含包括本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物及使用該組合物治療患有癌症之個體之說明書。在一些實施例中，癌症係腎細胞癌。

【圖式簡單說明】

圖1顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖1**顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低腫瘤中HIF-2α及HIF-2α調控基因(PAI-1、CCND1、VEGFA及GLUT1)之mRNA含量。**化合物15**對HIF-1α或非HIF-2α調控基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量不具顯著效應。

圖2顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg之**化合物163**下的三次治療。**圖2**顯示帶有腎細胞癌786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療會降低腫瘤中HIF-2α及HIF-2α調控基因(PAI-1及CCND1)之mRNA含量。**化合物163**對HIF-1α及非HIF-2α調控基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量不具顯著效應。

圖3顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖3**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低小鼠腎中HIF-2α調控之EPO基因表現，但對HIF-1α調控之

PGK1基因表現不具顯著效應。

圖4顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「Veh」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**下的三次治療。**圖4**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低腫瘤中HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白之含量。

圖5顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15**治療三次之前(稱為「治療前」)及之後(稱為「治療後12 h」)的人類VEGF含量。**圖5**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療會降低人類VEGFA之血漿含量。

圖6顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在各自以12小時間隔之0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg之**化合物163**下的三次治療。**圖6**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療會降低人類VEGFA之血漿含量。

圖7顯示帶有786-O異種移植物之小鼠分別在0 mg/kg (稱為「媒劑」)、3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg之**化合物15** BID及40 mg/kg之舒癌特(sutent) QD下持續20天之治療。**圖7**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物15**治療作為單一藥劑會引起腫瘤大小減小及腫瘤消退。

圖8顯示帶有786-O異種移植物之小鼠在0 mg/kg (稱為「媒劑」)及10 mg/kg BID之**化合物163** BID下持續28天的**化合物163**治療。**圖8**顯示帶有786-O異種移植物之小鼠之**化合物163**治療作為單一藥劑會引起腫瘤大小減小及腫瘤消退。

【實施方式】

本發明係由來自德克薩斯州癌症預防研究所(Cancer Prevention Research Institute of Texas)之基金部分資助(基金號R1009)。

本申請案主張於2013年9月9日提出申請之美國臨時申請案第61/875,674號及於2014年4月11日提出申請之美國臨時申請案第61/978,421號的優先權益，每一申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

出於解釋本發明之目的，應用以下定義。

術語「HIF-2α」係指含有以下若干保守結構化結構域之單體蛋

白：鹼性螺旋-環-螺旋(bHLH)及兩個Per-ARNT-Sim (PAS)結構域(稱為PAS-A及PAS-B)以及C末端調控區域。「HIF-2α」在科學文獻中亦替代性地稱為若干其他名稱，包括內皮PAS結構域蛋白1 (EPAS1)、HIF2A、PASD2、HIF-2-α、HIF2-A、HLF、低氧誘導因子2-A、HIF-1α樣因子及MOP2。作為轉錄因子之bHLH/PAS家族之成員，「HIF-2α」藉由非共價相互作用結合至ARNT (亦稱為HIF-1β)蛋白形成活性異源二聚體轉錄因子複合物。

術語「個體」包括(但不限於)任何年齡段之人類(例如小兒個體(例如，嬰兒、兒童或青少年)或成年個體(例如，青年、中年或老年)))及/或其他靈長類動物(例如，食蟹猴或恒河猴)；哺乳動物，包括商業相關之哺乳動物，例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥，包括商業相關之鳥，例如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。

術語「鄰近閃爍分析」(SPA)係指其中當使經放射性標記之配體緊密鄰近放射敏感性磁珠時發光之均質分析。該分析通常含有含標籤(例如，His標籤、麩胱甘肽*S*-轉移酶標籤)之靶蛋白。蛋白質上之標籤用於結合靶蛋白與閃爍磁珠。結合至蛋白質之經放射性標記之配體(例如，經氚標記)緊密鄰近磁珠，且當放射性標記(例如，氚)衰減時，高能量粒子撞擊磁珠，從而產生藉由檢測器(例如光倍增器管或CCD相機)檢測到之發光。當將結合至蛋白質之未經標記配體或化合物用於分析中時，其置換經放射性標記之配體，從而使信號損失。關於闡述該分析之一般參考文獻，參見*Park*等人，*Analytical Biochemistry* **269**: 94-104, *1999*。

如本文所使用之HIF-2α活性在業內具有其普通含義。例如，HIF-2α活性包括由HIF-2α介導之基因轉錄之活化。

如本文所使用之術語「抑制HIF-2α活性」係指減緩、減輕、改變以及完全消除及/或防止HIF-2α活性。

如本文所使用，術語「治療(treatment、treating)」、「緩解」及「改善」在本文中可互換使用。該等術語係指用於獲得有益或期望結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)之方式。治療益處意指消滅或改善所治療之潛在病症。而且，可藉由以下方式來達成治療益處：消滅或改善一或多種與潛在病症相關之生理學症狀，以使得在患者中觀察到改良，但該患者仍可患有該潛在病症。對於預防益處，可向具有罹患具體疾病之風險的患者或向報告疾病之一或多種生理學症狀之患者投與醫藥組合物，即使可能無法診斷此疾病。

術語「烷基」係指包含碳及氫原子、不含不飽和且具有1至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_1-C_{10}烷基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「1至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至10個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括10個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，其係C_1-C_4烷基。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及諸如此類。烷基藉由單鍵連接至分子之其他部分。除非說明書中另有明確說明，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷

基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「芳香族」或「芳基」係指具有至少一個為碳環之具有共軛pi電子系統之環的含有6至10個環原子之芳香族基團(即，C_6-C_{10}芳香族或C_6-C_{10}芳基) (例如，苯基、茀基及萘基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「6至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「6至10個環原子」意指芳基可由6個環原子、7個環原子等、最多且包括10個環原子組成。該術語包括單環或稠合環多環(即，共享毗鄰環原子對之環)基團。除非說明書中另有明確說明，否則芳基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)或$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「雜芳基」或另一選擇「雜芳香族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子且可為單環、二環、三環或四環系統之5至18員芳香族基團(即，C_5-C_{18}雜芳基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「5至18」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「5至18個環原子」意指雜芳基可由5個環原子、6個環原子等、最多且包括18個環原子組成。含N「雜芳族」或「雜芳基」部分係指其中環之至少一個骨架原子為氮原子之芳香族基團。多環雜芳基可為稠合或非稠合的。雜芳基中之雜原子(例如氮或硫)視情況經氧化。一或多個氮原子

(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基經由環之任一原子連接至分子之其他部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呼基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二氧呼基、苯并[*b*][1,4]噁𠯿基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋呫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻二唑并[3,2-*d*]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、咔唑基、咔啉基、環戊[*d*]嘧啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6-二氫苯并[*h*]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[*h*]咔啉基、6,7-二氫-5*H*-苯并[6,7]環庚[1,2-*c*]嗒𠯿、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]嗒𠯿、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[*d*]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲𠯿基、異噁唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮雜環庚三烯、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[*h*]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、吩𠯿基、吩噻𠯿基、吩喔𠯿基、酞𠯿基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基、吡𠯿基、嘧啶基、嗒𠯿、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5*H*-環庚[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-*c*]嗒𠯿、噻唑基、噻二唑基、硫吡喃基、三唑基、四唑基、三𠯿基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基及苯硫基(即噻吩

基)。除非說明書中另有明確說明，否則雜芳基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。單環雜芳基之實例包括(但不限於)咪唑基、吡啶基、吡咯基、吡咔基、嘧啶基、噻唑基、呋喃基及噻吩基。

術語「醯基」係指-(C=O)R基團，其中R係如本文所闡述之烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或雜環烷基。R基團經由碳-碳單鍵連接至羰基。在一些實施例中，其係C_1-C_{10}醯基，此係指醯基之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基部分之鏈或環原子加醯基之羰基碳(即環或鏈原子加羰基)之總數。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環原子或雜鏈原子亦計入鏈或環原子之總數。除非說明書中另有明確說明，否則醯基之R視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-

$S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）或$-P(=O)(OR^a)_2$，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「鹵基」或另一選擇「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵基或其組合取代之烷基結構。術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵基或其組合取代之烷氧基結構。術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別係指其中鹵基為氟之鹵烷基及鹵烷氧基。氟烷基之實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CF_3$及$-CF_2CF_3$。

術語「氰基」係指-CN基團。

術語「烷氧基」係指-O-烷基，其中烷基係如本文所闡述且含有1至10個碳(即，C_1-C_{10}烷氧基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「1至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至10個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括10個碳原子組成。在一些實施例中，其係C_1-C_4烷氧基。除非說明書中另有明確說明，否則烷氧基部分可經一或多個闡述為烷基之適宜取代基之取代基取代。

術語「sp^3混成碳」係指鍵結至四個其他原子之碳原子。sp^3混成係源自碳之第二能階中s軌道及所有三個p軌道之組合。其產生四個等效軌道且彼等四個軌道之幾何排列為四面體。

術語「磺醯基」係指$-S(=O)_2$-R基團，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)。除非說明書中另有明確說明，否則R基團可經一或多個闡述為烷基、芳基或雜芳基之適宜取代基之取代基取代。

術語「磺醯亞胺基」係指$-S(=O)(=NR^a)$ $-R^b$基團，其中R^a係選自由以下組成之群：氫、烷基、環烷基、芳基、氰基、胺甲醯基、醯

基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)，且R^b係獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基(經由環碳鍵結)。除非說明書中另有明確說明，否則R^a及R^b基團可經一或多個闡述為烷基、芳基或雜芳基之適宜取代基之取代基取代。

術語「磺醯胺」係指$-S(=O)_2-N(R^a)_2$基團，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。

術語「環烷基」係指含有碳及氫、且可為飽和或部分不飽和之單環或多環非芳香族基團。環烷基包括具有3至10個環原子之基團(即C_3-C_{10}環烷基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「3至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「3至10個碳原子」意指環烷基可由3個碳環原子、4個碳環原子、5個碳環原子等、最多且包括10個碳環原子組成。在一些實施例中，其係C_3-C_5環烷基。環烷基之說明性實例包括(但不限於)以下部分：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則環烷基視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「雜環基」或「雜環烷基」係指包含2至12個環碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之環雜原子之穩定且非完全芳香族3至18員環(即，C_3-C_{18}雜環烷基)基團。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「3至18」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「3至18個環原子」意指雜環烷基可由3個環原子、4個環原子等、最多且包括18個環原子組成。在一些實施例中，其係C_5-C_{10}雜環烷基。在一些實施例中，其係C_4-C_{10}雜環烷基。在一些實施例中，其係C_3-C_{10}雜環烷基。除非說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統。雜環烷基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)可視情況經四級銨化。雜環烷基可部分地或完全飽和。雜環烷基可經由環之任一原子連接至分子之其他部分。該等雜環烷基之實例包括(但不限於) 6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基六氫吡𠯿基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡𠯿基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、硫嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非說明書中另有明確說明，否則雜環烷基部分視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或

2)、-OPO_3WY (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或-OPO_3Z (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語雜「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」包括分別具有一或多個選自除碳以外之原子(例如氧、氮、硫、矽、磷或其組合)之骨架鏈原子的視情況經取代之烷基、烯基及炔基。可給出提及鏈總長度之數值範圍。例如，C_3-C_4雜烷基具有3-4個原子之鏈長。舉例而言，-$CH_2OCH_2CH_3$基團稱為「C_4雜烷基」，其包括原子鏈長描述中之雜原子。與分子其他部分之連接係經由雜烷基鏈中之碳來達成。雜烷基可係經取代烷基。相同定義適用於雜烯基或雜炔基。除非說明書中另有說明，否則雜烷基可經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(=O)$-R^a、-$OC(=O)OR^a$、-$OC(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$C(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)S(=O)_tR_a$ (其中t為1或2)、-$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-$S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、-OPO_3WY (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或-OPO_3Z (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「胺基」或「胺」係指-NH_2基團。

術語「醯氧基」係指R(C=O)O-基團，其中R係如本文所闡述之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基。在一些實施例中，其係C_2-C_4醯氧基，其中C_2-C_4係指總數，即醯氧基之烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基部分之1-3個鏈或環原子加醯基之

羰基碳，即環或鏈原子加羰基。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環原子或雜鏈原子亦計入鏈或環原子之總數。除非說明書中另有明確說明，否則醯氧基之R視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(=O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、$-OPO_3WY$ (其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀)或$-OPO_3Z$ (其中Z為鈣、鎂或鐵)，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「烯基」係指包含碳及氫原子、含有至少一個雙鍵且具有2至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_2-C_{10}烯基)。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「2至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「2至10個碳原子」意指烯基可含有2個碳原子、3個碳原子等，最多且包括10個碳原子。在某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子(即，C_2-C_8烯基)。在其他實施例中，烯基包含2至5個碳原子(即，C_2-C_5烯基)。烯基藉由單鍵連接至分子之其他部分，例如，乙烯基(ethenyl) (即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、-

$C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-OPO_3WY$（其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀）或$-OPO_3Z$（其中Z為鈣、鎂或鐵），其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

術語「炔基」係指包含碳及氫原子、含有至少一個三鍵且具有2至10個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(即，C_2-C_{10}炔基)。在一些實施例中，炔基可含有一或多個雙鍵。每當其在本文中出現時，數值範圍(例如「2至10」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「2至10個碳原子」意指炔基可含有2個碳原子、3個碳原子等，最多且包括10個碳原子。在某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子(即，C_2-C_8炔基)。在其他實施例中，炔基具有2至5個碳原子(即，C_2-C_5炔基)。炔基藉由單鍵連接至分子之其他部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。除非說明書中另有明確說明，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-OPO_3WY$（其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀）或$-OPO_3Z$（其中Z為鈣、鎂或鐵），其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜

芳基。

術語「烷基胺基」係指具有式-$N(R^a)_2$之化學部分，其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a不為氫。兩個R^a可視情況形成3-8員環。

術語「醯胺」或「醯胺基」係指具有式-$C(=O)N(R^a)_2$或-$NR^aC(=O)R^a$之化學部分，其中每一R^a係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基。兩個R^a與其所連接之原子一起視情況形成5-10員環。在一些實施例中，其係C_1-C_4醯胺基或醯胺基團，該基團之碳總數中包括醯胺羰基。除非說明書中另有明確說明，否則醯胺基視情況獨立地經一或多個如本文針對烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基闡述之取代基取代。胺基酸或肽分子可連接至具有胺或羧酸部分之化合物，由此形成前藥。製備該等醯胺之程序及特定基團為彼等熟習此項技術者已知且可容易地參見參考文獻來源，例如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1999**。

「羧醛」係指-(C=O)H基團。

「羧酸」係指-(C=O)OH基團。

「酯」係指式-C(=O)OR之化學基團，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜烷基(經由環碳鍵結)。本文所闡述化合物上之羥基或羧酸部分可經酯化。製備該等酯之程序及特定基團為彼等熟習此項技術者已知且可容易地參見參考文獻來源，例如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1999**。除非說明書中另有明確說明，否則酯基團視情況經一或多個取代基取代，該等取代基獨立地係：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(=O)-R^a$、$-OC(=O)OR^a$、$-OC(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)S(=O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tOR^a$（其中t為1或2）、$-S(=O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）、$-OPO_3WY$（其中W及Y獨立地係氫、甲基、乙基、烷基、鋰、鈉或鉀）或$-OPO_3Z$（其中Z為鈣、鎂或鐵），其中每一R^a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

「亞胺基」係指=N-R^a基團，其中R^a係氫、烷基、雜烷基、環烷基、氰基、芳基、雜環烷基或雜芳基。

「異氰酸基」係指-NCO基團。

「異硫氰酸基」係指-NCS基團。

「巰基」係指(烷基)S-或(H)S-基團。

「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分通常視為包埋於分子中或附加至分子上之化學實體。

「羥基」係指-OH基團。

「氧雜」係指-O-基團。

「側氧基」係指=O基團。

「硝基」係指$-NO_2$基團。

「肟」係指-C(=N-OH)-R基團，其中R係氫或烷基。

「亞磺醯基」係指-S(=O)-R，其中R係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環基(經由環碳鍵結)。在一些實施例中，R係氟烷基。

「亞碸基」係指$-S(=O)_2OH$基團。

「磺酸酯」係指$-S(=O)_2-OR$基團，其中R係選自由以下組成之

群：烷基、環烷基、芳基、雜烷基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜烷基(經由環碳鍵結)。R基團視情況經一或多個分別針對烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基闡述之取代基取代。

「硫氰酸基」係指-CNS基團。

「硫基」係指=S基團。

「經取代」意指所提及基團可經一或多個個別地且獨立地選自以下之其他基團取代：醯基、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、羥基、烷氧基、巰基、烷基硫基、芳基硫基、氰基、鹵基、羰基、酯、硫基羰基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、硝基、全鹵烷基、全氟烷基、磷酸酯、矽基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺、磺醯亞胺基、烷基胺基及胺基及其經保護衍生物。取代基本身可經取代，例如環烷基取代基可在一或多個環碳處經鹵化物取代及諸如此類。可形成上述取代基之保護性衍生物之保護基團為彼等熟習此項技術者已知且可參見本文所引用之參考文獻，例如Greene及Wuts。

術語「可選」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。舉例而言，「視情況經.....取代之烷基」涵蓋「烷基」及經如本文所定義之基團取代之「烷基」二者。彼等熟習此項技術者應理解，對於含有一或多個取代基之任一基團，該等基團並不意欲引入熟習此項技術者視為不可接受之任何取代或取代模式。

本文所闡述之方法及調配物包括使用具有本文所述式之結構之化合物之N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥上可接受之鹽以及具有相同類型活性之該等化合物的活性代謝物。另外，本文所述化合物可以非溶合形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)的溶合形式存在。本文所呈現化合物之溶合形式亦視為本文所揭示之化合物。

本文所述化合物可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使一或多個原子富集具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子質量或質量數的具體同位素。本發明意欲包括本文所述化合物之所有適宜的同位素變化形式。舉例而言，氫具有三種天然同位素，表示為^{1}H (氕)、^{2}H (氘)及^{3}H (氚)。氕係自然界中最豐富之同位素。富集氘可提供某些治療優點，例如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供可用於研究活體內藥物消除及代謝途徑之化合物。同位素富集化合物可藉由彼等熟習此項技術者所熟知之習用技術或藉由與闡述於本文方案及實例中之彼等類似製程使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。參見於**2001**年3月14日公開之Pleiss及Voger, *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*，第7卷，Wiley, ISBN-10: 0471495018。

除非另外規定，否則在可能時，本文所述之化學實體可以熟習此項技術者可藉由常規實驗製備之程度包括(但不限於)其光學異構體(例如鏡像異構體及非鏡像異構體)、其鏡像異構體之混合物(包括外消旋物)、其非鏡像異構體之混合物及其他混合物。在彼等情況下，單一鏡像異構體或非鏡像異構體(即光學活性形式)可藉由不對稱合成或藉由解析外消旋物或非鏡像異構體之混合物來獲得。外消旋物或非鏡像異構體之混合物之解析(若需要)可藉由例如習用方法來完成，例如在解析劑存在下結晶或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)管柱層析。另外，具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以*Z*或*E*形式(或順式或反式形式)存在。另外，一些化學實體可以多種互變異構形式存在。除非另外規定，否則本文所述之化學實體亦意欲包括所有的*Z*、*E*及互變異構形式。

術語「醫藥上可接受」意指化學實體(例如化合物、載劑、添加劑或鹽)為投與個體所接受。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之鹼或酸製備的鹽。源自無機鹼之鹽可選自例如鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。另外，例如，源自無機鹼之醫藥上可接受之鹽可選自銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。源自醫藥上可接受之有機鹼之鹽可選自例如以下各項之鹽：一級、二級及三級胺；經取代胺，包括天然經取代胺、環狀胺；及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基伸乙基-二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、伸乙基二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基六氫吡啶、葡萄糖胺、葡糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡𠯿、六氫吡啶、多胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺及胺丁三醇。

當本文所揭示之化學實體呈鹼性時，鹽可使用至少一種選自無機及有機酸之醫藥上可接受之酸來製備。該酸可選自例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、撲酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、三氟乙酸及對甲苯磺酸。在一些實施例中，該酸可選自例如檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸及酒石酸。

如本文所使用之術語「醫藥上可接受之載劑」意指稀釋劑、賦形劑、囊封材料或調配輔助物，其可具有非毒性及惰性，其可對個體、較佳哺乳動物、更佳人類不具不期望效應，或其可適於將活性劑遞送至靶位點而不影響藥劑之活性。

如本文所使用之術語「鏡像異構體過量」係混合物中一種鏡像異構體與另一種鏡像異構體相比之過量%，且可使用以下方程式來計

算：鏡像異構體過量 = ((R-S) / (R+S)) × 100 =%(R*) -%(S*)，其中R及S係混合物中每一鏡像異構體之莫耳數，且R*及S*係混合物中鏡像異構體之各別莫耳分數。舉例而言，對於含有87% R鏡像異構體及13% S鏡像異構體之混合物，鏡像異構體過量為74%。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述化合物或醫藥組合物之足以實現預期應用(包括(但不限於)疾病治療)之量，如下文所說明。治療有效量可端視預期應用(活體外或活體內)或所治療之個體及疾病病況(例如，個體之體重及年齡、疾病病況之嚴重程度、投與方式及諸如此類)而變化，其可容易地由熟習此項技術者來確定。特定劑量將端視例如所選具體化合物、所遵循之投用方案、其是否與其他藥劑組合投與、投與時機、其所投與之組織及攜載其之物理遞送系統而變化。

術語「約」係指所述數值或值之±10%。

下列縮寫及術語在本文通篇中具有所指示含義：

DAST = 二乙基胺基三氟化硫

DCM = 二氯甲烷

MTBE = 甲基第三丁基醚

HATU = O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽

NBS = *N*-溴琥珀醯亞胺

NMP = *N*-甲基-2-吡咯啶酮

e.e.或ee = 鏡像異構體過量

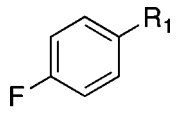
PPTS = 對甲苯磺酸吡啶鎓鹽

DMAP = 4-二甲基胺基吡啶

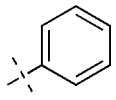
DMF = *N,N*-二甲基甲醯胺

化合物

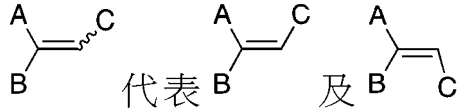
當在鍵上繪製「 」時，其表示出現鍵斷開或連接之處。舉例而言，在下文所顯示之化學結構中，



。

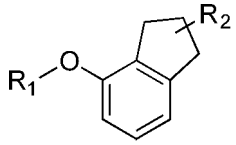
R_1基團經由單鍵連接至氟苯基環之對位。當R_1係苯基時，其亦可繪製為「  」。

波浪線「 」意指未定義立體化學之鍵。舉例而言，



代表及之混合物。

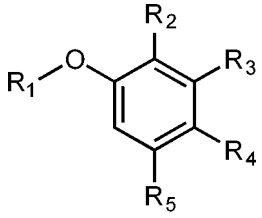
當鍵繪製在環上時，其意指非特定環原子或位置處之取代。例如，在下文所顯示之結構中，



。

R_2可連接至5員環中之任一-CH_2-。

在一態樣中，本發明提供具有式I結構之化合物



I，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1係芳基或雜芳基；

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

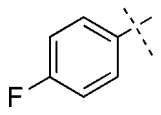
R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基、羧醛、羧酸、肟、酯、醯胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；且

R_5係氫、鹵基或烷基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

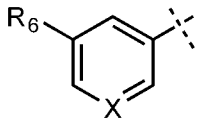
在一些實施例中，R_1係



，

其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_1係



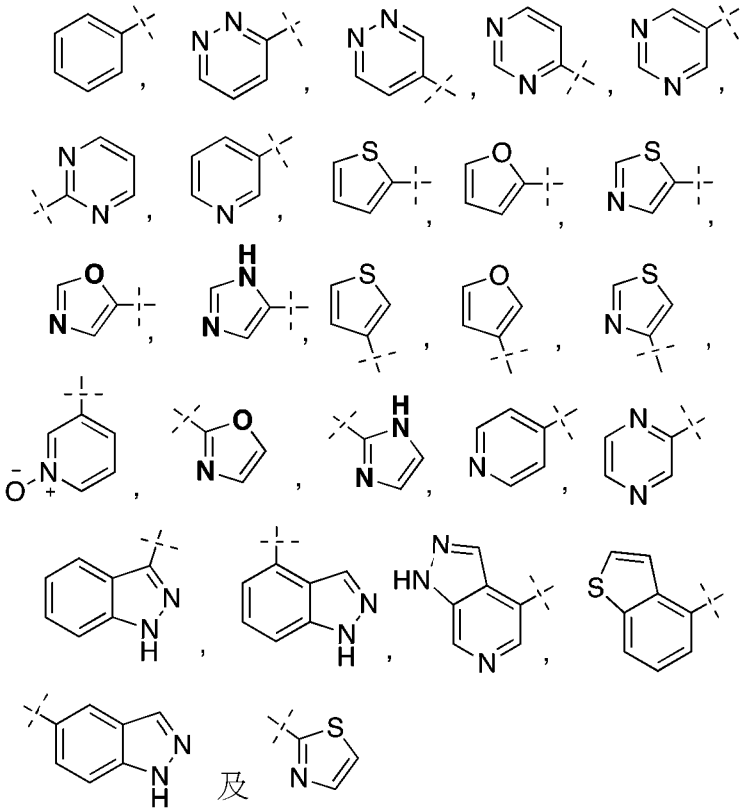
，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。在另一實施例中，R_6係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_1係吡啶基N-氧化物。在另一實施例中，吡啶基N-氧化物經一或多個選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群之取代基取代。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。在另一實施例中，二環雜芳基經一或多個選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群之取代基取代。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



及

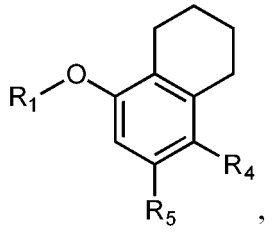
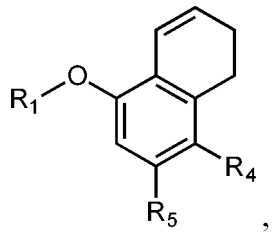
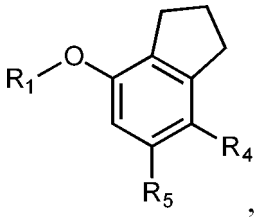
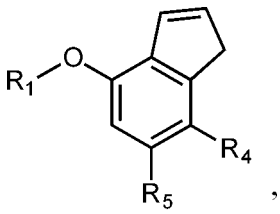
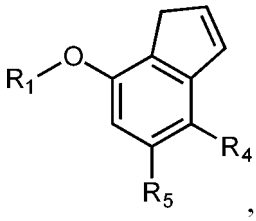
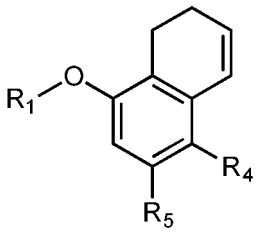
，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係-CH_2F、-CHF_2或-CF_3。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。在另一實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係-$(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。在另一實施例中，n係1。

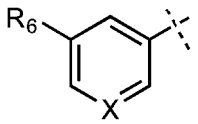
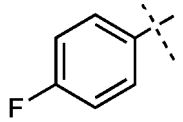
在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各

項：


，

，

，

，

，及

，

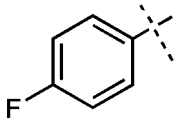
其中藉由鍵接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係-$S(=O)_2R_a$或-$S(=O)(=NR_b)R_c$，其中R_a係氟烷基，R_b係氫、氰基或烷基，且R_c係烷基。在另一實施例中，R_1係選自由以下組成之群：


及

，

其中：

X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基；且


可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，烷基係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，烷氧基係C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷

基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_2及R_3中之每一者獨立地係烷基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_3係$-CH_2OH$。在另一實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基，且R_5係氫。在另

一實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。

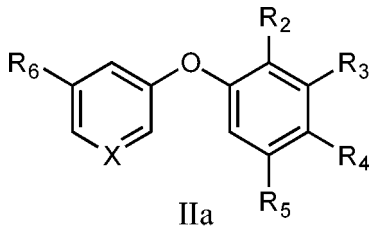
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_2係硝基、鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。在另一實施例中，$R_5$係氫。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_2係硝基、鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；且R_5係氫。

在一些實施例中，R_1係苯基、單環雜芳基或二環雜芳基；R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係鹵基、氰基或烷基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；且R_3係$-CH_2OH$。

在一些實施例中，R_2及R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在另一實施例中，R_1係二環雜芳基。

在另一態樣中，本發明提供具有式IIa結構之化合物



IIa ，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、肟、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基或醯基，或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；

X係N或CR_7；

R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基；且

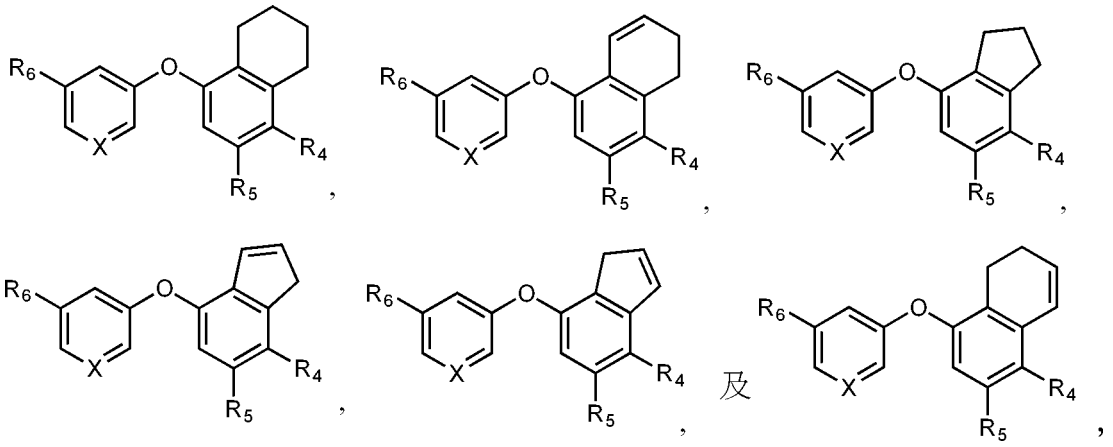
R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係$-CH_2F$、$-CHF_2$或$-CF_3$。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。

在一些實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係$-(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各項：



其中藉由鏈接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係$-S(=O)_2R_a$或$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係氟烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2$-$N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、-$S(=O)(=NH)CHF_2$、-$S(=O)(=NH)CF_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及-$S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_6係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在一些實施例中，R_7係氫、氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

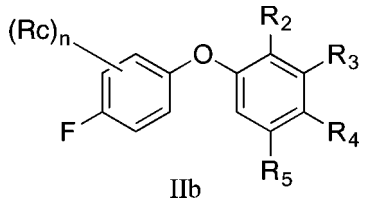
在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_3係-CH_2OH，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_5係氫。

在一些實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係-CH_2OH；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；X係N或CR_7；R_7係鹵基、氰基或C_1-C_4烷基；且R_6係鹵基、氰基或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、

-S(=O)(=NH)CHF_2 、 -S(=O)(=NH)CF_3 、 -S(=O)(=N-CN)CH_3 、 -S(=O)(=N-CN)CH_2F、-S(=O)(=N-CN)CHF_2及-S(=O)(=N-CN)CF_3。

在另一態樣中，本發明提供具有式IIb結構之化合物



IIb

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_2係硝基、羧醛、羧酸、酯、醯胺基、氰基、鹵基、磺醯基或烷基；

R_3係氫、鹵基、氰基、肟、烷基、雜烷基、烯基、炔基、烷基胺基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；

n係、1、2、3或4；且

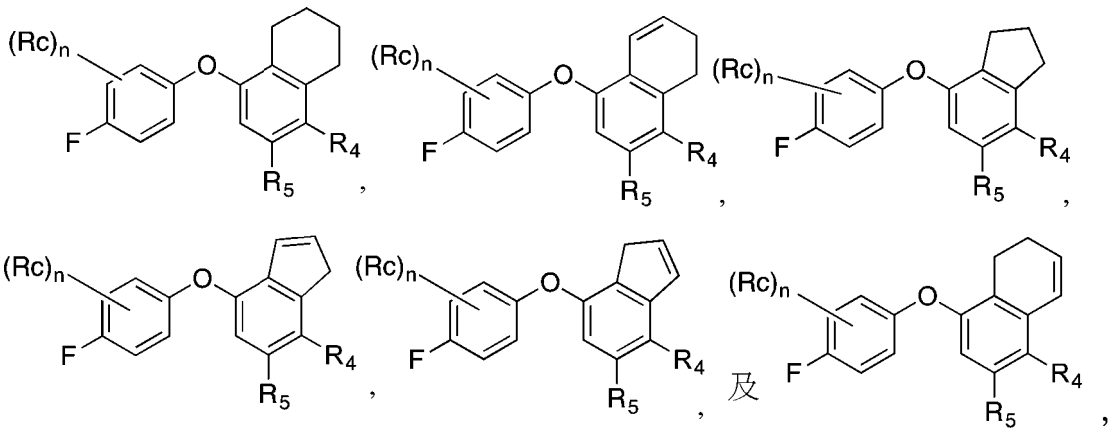
Rc係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_2係氰基、鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係鹵基或烷基。在一些實施例中，R_2係氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，R_2係氟烷基。在一些其他實施例中，R_2係-CH_2F、-CHF_2或-CF_3。

在一些實施例中，R_3係氫、鹵基、氰基、烷基、雜烷基或醯基；或R_2/R_3與其所連接之原子可視情況形成含有至少一個sp^3混成碳之5員或6員碳環。在另一實施例中，R_3係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_3係-$(CH_2)_nOH$，其中n係1、2或3。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3

碳之5員或6員碳環。含有碳環之代表性化合物包括(但不限於)以下各項：



其中藉由鏈接R_2與R_3形成之碳環可視情況經氟、氯、羥基、烷基或雜烷基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_3係氫，R_4係-$S(=O)_2R_a$或-$S(=O)(=NR_b)R_d$，其中R_a係氟烷基，R_b係氫、氰基或烷基，且R_d係烷基。

在一些實施例中，R_4係鹵基、氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在一些實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-

$CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基；且至少一個R_a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫。在一些其他實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_5係甲基。

在一些實施例中，R_3係$-CH_2OH$，且R_4係氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_5係氫。

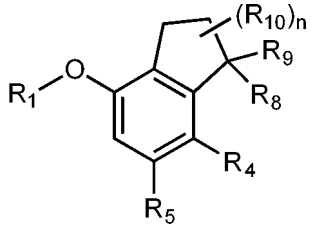
在一些實施例中，R_2係鹵基、氰基或烷基；R_3係$-CH_2OH$；R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_5係氫；且R_c係鹵基、氰基或烷基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_2/R_3與其所連接之原子形成含有至少一個sp^3碳之5員或6員碳環，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-

CN、-CF_3、-S(=O)CH_3、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$,-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-S(=O)(=NH)CH_3、-S(=O)(=NH)CH_2F、-S(=O)(=NH)CHF_2、-S(=O)(=NH)CF_3、-S(=O)(=N-CN)CH_3、-S(=O)(=N-CN)CH_2F、-S(=O)(=N-CN)CHF_2及-S(=O)(=N-CN)CF_3。在另一實施例中，R_5係氫。

在一些實施例中，Rc係氰基、鹵基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供具有式III結構之化合物



III，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

n係1、2、3或4；

R_1係芳基或雜芳基；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

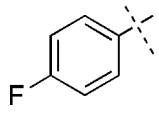
R_5係氫、鹵基或烷基；

R_8係氫、羥基、烷氧基、烷基胺基或胺基；

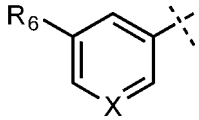
R_9係氫、烷基、烯基或炔基，或R_8及R_9組合形成側氧基或肟；且

每一R_{10}係獨立地選自由氫、氟、氯、羥基、烷基及雜烷基組成之群，限制條件係當R_{10}係羥基時，n係1或2；或兩個R_{10}與其所連接之碳原子形成3至8員環烷基或雜環烷基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係


，

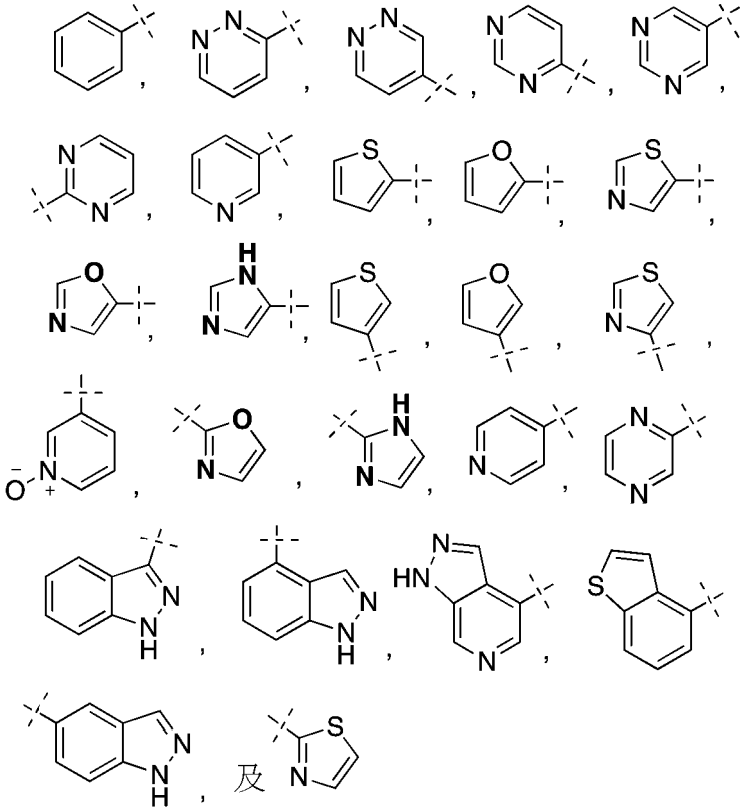
其中芳基環視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：


，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯

基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。

在一些實施例中，R_4係-$S(=O)_2$-$N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、-CF_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_2F$、-$S(=O)_2CHF_2$、-$S(=O)_2CF_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_3$、-$S(=O)(=NH)CH_2F$、-$S(=O)(=NH)CHF_2$、-$S(=O)(=NH)CF_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、-$S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及-$S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係單環芳基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺

基。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，R_8係羥基或胺基，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，R_8係羥基或胺基，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。

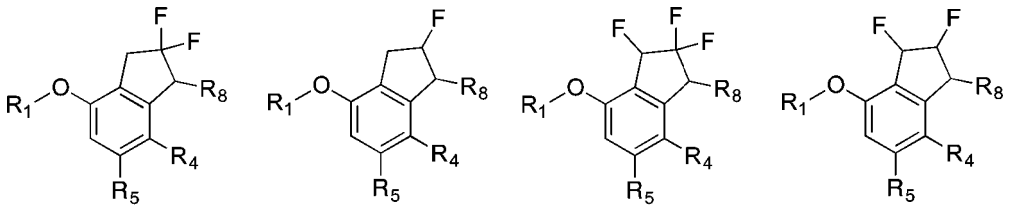
在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_9係氫。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；R_{10}係氟；n係1、2或3；且R_5係氫。在另一實施例中，R_9係氫。

在一些實施例中，R_8係羥基或胺基且R_9係氫。在另一實施例中，R_{10}係氟。在另一實施例中，n係1、2或3。

在一些實施例中，R_8係羥基或胺基，R_9係氫，R_{10}係氟，n係1、2或3，且R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在另一態樣中，本發明提供具有式IVa、IVb、IVc或IVd結構之化合物：



IVa IVb IVc IVd ，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

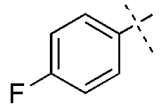
R_1係芳基或雜芳基；

R_4係硝基、鹵基、氰基、烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基；

R_5係氫、鹵基或烷基；且

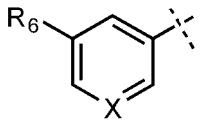
R_8係氫、羥基、烷氧基、烷基胺基或胺基。

在一些實施例中，R_1係單環芳基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係



，

其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基及烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係

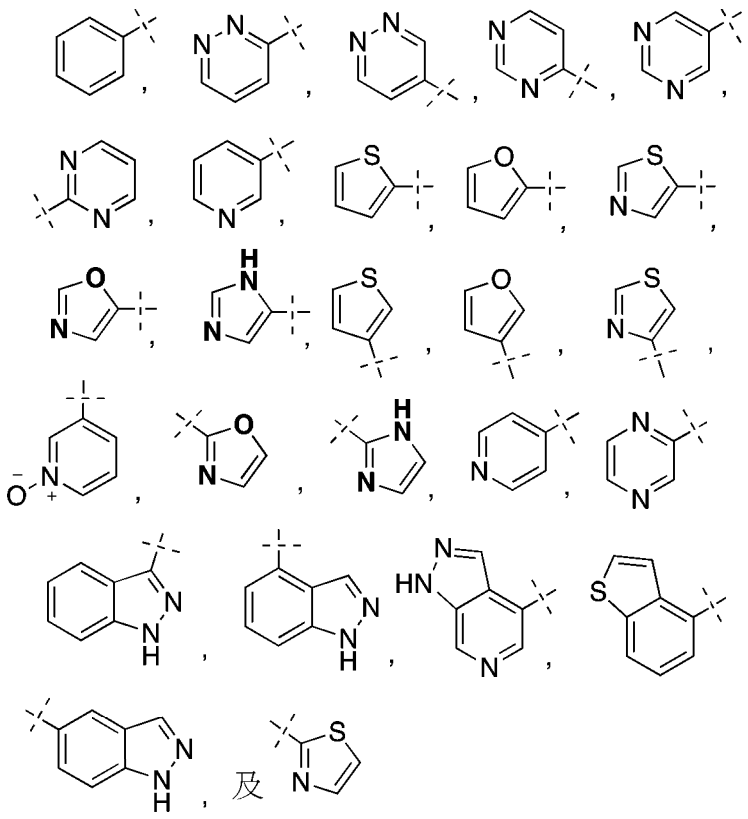


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係具有至少一個N原子之二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、亞磺醯基、磺醯胺、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_4係氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。氟烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)(=NR_b)R_a$，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。氟烷基之適宜實例包括(但不限於) $-CH_2F$、-

CHF_2、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2F$、$-CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R^a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基。在一些其他實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：-CN、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、-

$S(=O)(=NH)CH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=NH)CHF_2$ 、 $-S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

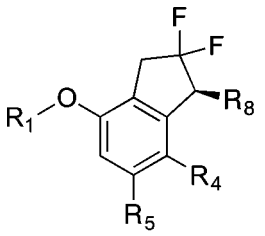
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$ 、 $-S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

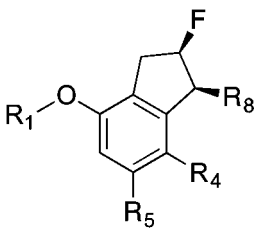
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=NH)CHF_2$ 、 $-S(=O)(=NH)CF_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_3$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$ 、 $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

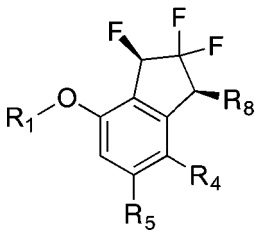
在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

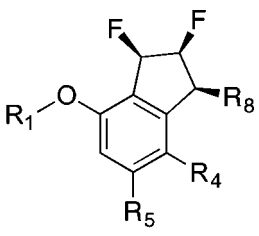
在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在另一態樣中，本發明提供具有式Va、Vb、Vc或Vd結構之化合物：


Va ，


Vb ，


Vc ，


Vd ，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

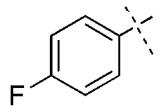
R_1係芳基或雜芳基；

R_4係鹵基、氰基、烷基、磺醯胺、亞磺醯基、磺醯基或磺醯亞胺基；

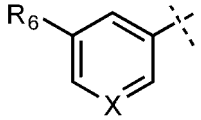
R_5係氫、鹵基或烷基；且

R_8係羥基或胺基。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基。在一些其他實施例中，R_1係視情況經一或多個選自由鹵基、烷基、烷氧基及氰基組成之群之取代基取代的苯基或吡啶基。在另一實施例中，R_1係


，

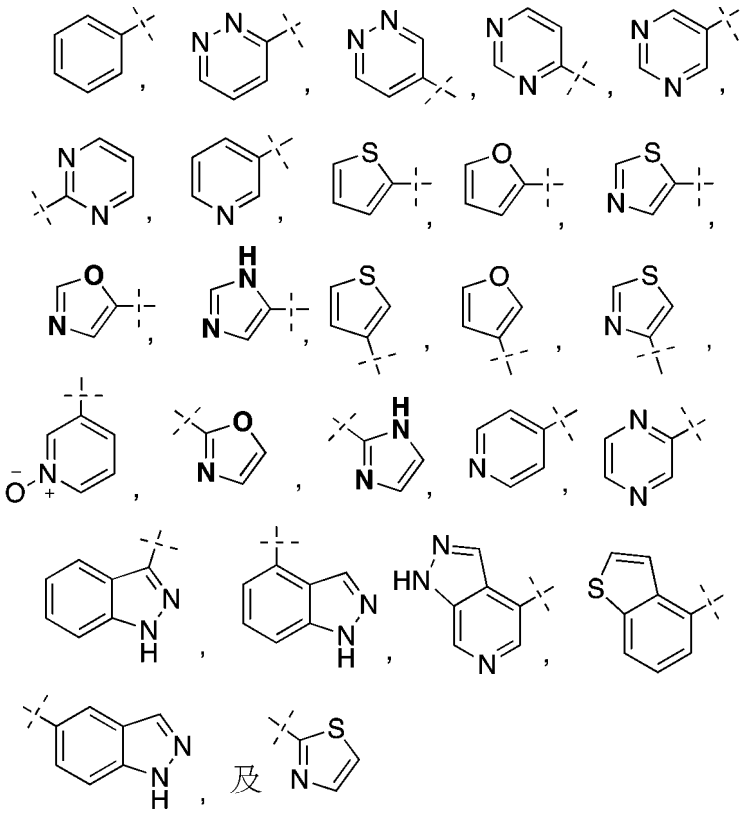
其中芳基環可視情況經一或多個選自由氰基、鹵基、烷基或烷氧基組成之群之取代基取代。在另一實施例中，R_1係


，

其中X係N或CR_7，R_6係氰基、鹵基、烷基或烷氧基，且R_7係氫、氰基、鹵基、烷基或烷氧基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基。

在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：



，且對R_1指定之環可視情況經一或多個針對芳基及雜芳基闡述之取代基取代。在另一實施例中，取代基係選自由鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及氰基組成之群。

在一些實施例中，R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。

在一些實施例中，R_4係-S(=O)$_2R_a$，其中R_a係烷基或環烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$及-CF_2CH_3。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之甲基。

在一些實施例中，R_4係-S(=O)(=NR_b)R_a，其中R_a係烷基或環烷基，且R_b係氫、氰基或烷基。在另一實施例中，R_a係視情況經一或多個氟取代之C_1-C_4烷基。經氟取代之C_1-C_4烷基之適宜實例包括(但不限於) -CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-

$CHFCH_3$及$-CF_2CH_3$。

在一些實施例中，R_4係$-S(=O)_2-N(R_a)_2$，其中每一R_a獨立地係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，且至少一個R_a係氫。在另一實施例中，兩個R_a皆為氫。在另一實施例中，一個R_a係氫且另一R_a係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_5係氫或烷基。在一些其他實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_8係羥基。在一些其他實施例中，R_8係胺基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-$

$S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基；R_4係氰基、氟烷基、磺醯胺、磺醯基、亞磺醯基或磺醯亞胺基；R_8係羥基或胺基；且R_5係氫。在另一實施例中，R_8係羥基。在另一實施例中，R_4係選自由以下組成之群：$-CN$、$-CF_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2F$、$-S(=O)_2CHF_2$、$-S(=O)_2CF_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2F$、$-S(=O)(=NH)CHF_2$、$-S(=O)(=NH)CF_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_3$、$-S(=O)(=N-CN)CH_2F$、$-S(=O)(=N-CN)CHF_2$及$-S(=O)(=N-CN)CF_3$。

在一些實施例中，R_1係苯基或單環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，R_1係二環雜芳基，且R_8係羥基或胺基。在另一實施例中，R_5係氫。在另一實施例中，R_5係烷基。在另一實施例中，R_5係C_1-C_4烷基。

在一些實施例中，式Va-Vd中任一者之化合物具有至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少

腫瘤中之生物敲低以與重新引入VHL類似之方式抑制腫瘤形成。且HIF-2α之過表現克服了VHL之腫瘤阻抑作用。另外，HIF-2α中使HIF-2α為PHD介導之降解難治性之單核苷酸多態性與腎癌增加的風險相關聯。另外，形態正常之腎管狀細胞之免疫組織化學分析顯示HIF活化，由此支持在該疾病中之早期、主要病理學作用(*Mandriota等人，Cancer Cell* **1**: 459-468, *2002*；*Raval等人，Mol. Cell. Biol.* **25**: 5675-5686, *2005*)。除其在腫瘤初發中之作用外，VHL-HIF-2α軸已參與ccRCC腫瘤轉移(*Vanharanta等人，Nature Medicine* **19**: 50-59, *2013*)。對HIF-1α之遺傳研究產生HIF-1α在腎癌中起腫瘤阻抑劑作用之假說。HIF-1α駐留在ccRCC中之頻繁缺失染色體上，且HIF-1α之缺失會增加小鼠中之腫瘤生長(*綜述於Shen及Kaelin, Seminars in Cancer Biology* **23**: 18-25, *2013中*)。總而言之，該等數據極大地支持用於治療ccRCC之HIF-2α靶向劑之潛在治療效用。

VHL疾病係不僅使患者易患腎癌(約70%終生風險)、且亦易患血管母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤及胰臟神經內分泌腫瘤之常染色體顯性症候群。VHL疾病產生具有組成型活性HIF-α蛋白之腫瘤，且該等腫瘤中之大部分依賴HIF-2α活性(*Maher等人，Eur. J. Hum.Genet.* **19**: 617-623, *2011*)。HIF-2α經由VHL疾病及活化突變二者與視網膜癌、腎上腺癌及胰臟癌相關聯。最近，已在紅血球增多症及具有紅血球過多症之副神經節瘤中鑑別出功能獲得性HIF-2α突變(*Zhuang等人，NEJM* **367**: 922-930, *2012*；*Percy等人，NEJM* **358**: 162-168, *2008*；*及Percy等人，Am. J. Hematol.* **87**: 439-442, *2012*)。應注意，已顯示，多種已知HIF-2α靶基因產物(例如，VEGF、PDGF及細胞週期蛋白D1)在源自腎、肝、結腸、肺及腦之癌症中起關鍵作用。事實上，靶向一種關鍵HIF-2α調控基因產物VEGF之療法已經批準用於治療該等癌症。

由於較差血管生成，快速生長腫瘤之腫瘤內環境通常為低氧，

此係活化支持腫瘤細胞存活及增殖之HIF-α之條件。研究已展示在多種癌症中HIF-2α過表現與較差預後之間之關聯，該等癌症包括星細胞瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、神經胚細胞瘤、卵巢癌及前列腺癌，由此對HIF-2α作為該等疾病之治療靶提供支持(*綜述於Keith等人，Nature Rev. Cancer* **12**: 9-22, *2012中*)。而且，已在許多癌症中發現VHL表現之表觀遺傳失活，且因此發現HIF-α蛋白之組成型活化，該等癌症包括RCC、多發性骨髓瘤、視網膜母細胞瘤、NSCLC、胰臟內分泌腫瘤、鱗狀細胞癌、急性骨髓樣白血病、骨髓發育不良症候群及食道鱗狀細胞癌(*綜述於Nguyen等人，Arch. Pharm. Res* **36**: 252-263, *2013中*)。

特定而言，已展示HIF-2α經由控制參與增殖、離子利用及發炎之基因在APC突變體結腸直腸癌中起重要作用(*Xue等人，Cancer Res* **72**: 2285-2293, *2012；以及Xue及Shah, Carcinogenesis* **32**: 163-169, *2013*)。在肝細胞癌(HCC)中，HIF-2α在臨床前模型中之敲低降低VEGF及細胞週期蛋白D1基因在活體外及活體內二者中之表現，從而抑制細胞增殖及腫瘤生長(*He等人，Cancer Sci.* **103**: 528-534, *2012*)。另外，50%的NSCLC患者具有HIF-2α蛋白之過表現，此與VEGF表現及最重要的較差總體存活率密切相關。HIF-1α亦在許多肺癌患者中過表現。然而，與HIF-2α不同，HIF-1α表現不與降低的總體存活率相關(*Giatromanolaki等人，Br. J. Cancer* **85**: 881-890, *2001*)。當與僅具有突變體KRAS表現之小鼠相比時，在經不可降解HIF-2α及突變體KRAS腫瘤二者改造之小鼠中，觀察到增加的腫瘤負荷及降低的存活率(*Kim等人，J. Clin. Invest.* **119**: 2160-2170, *2009*)。此研究展示HIF-2α有助於肺癌中之腫瘤生長及進展且表明與NSCLC中之臨床預後的關係。另外，在小鼠模型中，HIF-2α活性與慢性阻塞性肺病(COPD)

及肺癌之進展相關(*Karoor*等人，*Cancer Prev. Res.* **5**: 1061-1071, *2012*)。然而，KRAS突變體小鼠模型中HIF-2α之遺傳缺失經由減少Scgb3a1腫瘤阻抑基因來增加腫瘤生長(*Mazumdar*等人，*PNAS* **107**: 14182-14187, *2010*)。總之，該等研究暗示肺癌進展中之HIF-2α，但表明維持基本HIF-2α含量可能有益。亦已展示HIF-2α活性在中樞神經系統癌症中至關重要(*Holmquist-Mengelbier*等人，*Cancer Cell* **10**: 413-423, *2006*及*Li*等人，*Cancer Cell* **15**: 501-513, *2009*)。在神經胚細胞瘤之臨床前動物模型中，HIF-2α敲低會減緩腫瘤生長。另外，高HIF-2α蛋白含量與晚期疾病、較差預後及高VEGF含量相關聯。類似地，膠質瘤中之較差存活與HIF-2α表現相關聯。而且，抑制膠質瘤幹細胞中之HIF-2α會減少細胞增殖以及活體外存活率及活體內腫瘤初發。令人感興趣的是，儘管HIF-1α在神經祖細胞及腦瘤幹細胞二者中表現，但HIF-2α僅在後者中表現。另外，膠質瘤存活率與HIF-2α含量而非HIF-1α含量相關聯。

使約50%的癌症患者接受單獨輻射治療或與其他療法之組合。腫瘤低氧早已與對輻射療法之抗性相關。因此，抑制HIF-2α可改良癌症/腫瘤細胞之輻射反應。Bhatt及同事顯示，在腎細胞癌細胞系中降低HIF-2α含量會增加對電離輻射之敏感性(Bhatt等人，*BJU Int.* **102**: 358-363, *2008*)。另外，Bertout及同事展示，抑制HIF-2α經由增加p53依賴性凋亡來增強輻射之有效性(Bertout等人，*PNAS* **106**: 14391-14396, *2009*)。

多個小組已報導嘗試發現HIF-α活性之抑制劑。該等努力包括不可逆抑制劑、小分子、環肽及天然產物(*Cardoso*等人，*Protein Sci.* **21**: 1885-1896, *2012*；*Miranda*等人，*2013*；*Mooring*等人，*J. Am. Chem. Soc.* **135**: 10418-10425, *2011*；*Tan*等人，*Cancer Res.* **65**: 605-612, *2005*以及*WO2013011033*及*WO2013057101*)。亦已闡述阻斷HIF-α

蛋白活性之一些間接、非特異性方式(*Zimmer*等人，*Mole Cell* **32**: 838-848, *2008*及*Carew*等人，*PLoS ONE* **7**: e31120, *2012*)。該等方式之所報導分子機制包括降低HIF-1α mRNA含量，減少HIF-1α蛋白合成，增加HIF-1α降解，減少HIF亞單位異源二聚化，減少HIF與DNA之結合，及降低HIF轉錄活性。舉例而言，抗細菌劑吖啶黃素經報導直接結合至HIF-1α及HIF-2α之PAS-B結構域且阻斷其與HIF-1β之相互作用，由此阻斷HIF依賴性基因轉錄並損害腫瘤生長及血管生成(*Lee*等人，PNAS **106**: 17910-17915, *2009*)。另外，已報導多種分子會阻斷HIF-1α蛋白合成，該等分子包括雷帕黴素(rapamycin)、特癌適(temsirolimus)、依韋莫司(everolimus)、強心苷、微管靶向劑(泰索帝(taxotere))及拓撲異構酶抑制劑(托泊替康(topotecan))。引起HIF-1α降解之藥物包括HSP90抑制劑(例如17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素)及抗氧化劑(例如抗壞血酸鹽)。蒽環(例如多柔比星(doxorubicin)及道諾黴素(daunorubicin))結合至DNA並阻斷HIF-1α及HIF-2α在所培養細胞中之結合，且亦阻斷血管生成性生長因子之HIF-1α依賴性表現，從而損害腫瘤生長(*Semenza, Trends Pharmacol. Sci.* **33**: 207-214, *2012*)。然而，嘗試鑑別出直接干擾HIF-2α功能之選擇性分子尚未取得成功，此經當前缺乏靶向此轉錄因子之臨床(或臨床前)程式所證實。

來自德克薩斯州大學西南醫學中心(University of Texas Southwestern Medical Center)之Kevin Gardner及Richard Bruick教授之最新工作已揭露HIF-2α之選擇結構域中為HIF-2α轉錄活性所必需之獨特的配體結合囊袋。對單獨及呈複合物形式二者之經分離HIF-2α PAS結構域中之一者收集之高解析度結構數據揭露對於此大小之蛋白質顯著不同之大內部水合腔(280 A^3) (*Scheuermann*等人，*PNAS* **106**: 450-455, *2009*及*Key*等人，*J. Am. Chem. Soc.*, **131**: 17647-17654, *2009*)。另

外，已鑑別出小分子HIF-2α PAS B結構域黏合劑(*Rogers*等人，*J. Med. Chem.* **56**: 1739-1747, *2013*)。該等配體之結合會抑制細胞中之HIF-2α轉錄活性(*Scheuermann*等人，*Nat Chem Biol.* **9**: 271-276, *2013*)。

在一態樣中，本文所闡述之化合物或其醫藥組合物可用作HIF-2α之抑制劑。因此，在不希望受限於任何具體理論的情況下，本文所闡述之化合物或其醫藥組合物尤其可用於治療或減輕疾病、病況或病症之嚴重程度，其中該疾病、病況或病症中涉及HIF-2α之活化及/或一或多個與HIF-2α之活化或過度活化相關之下游過程的活化。因此，本發明提供用於治療或減輕其中疾病狀態中涉及HIF-2α之活化或過度活化之疾病、病況或病症的嚴重程度之方法。

在另一態樣中，本發明提供使用本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽治療個體之腎細胞癌之方法。RCC係源自近側迂曲小管之腎癌之一種最常見形式。RCC亦稱為腎上腺瘤。初始治療通常係根治性或部分腎切除術且仍係治癒性治療之唯一依靠。當腫瘤限於腎實質時，5年存活率為60%-70%，但此在轉移已擴散時極大地降低。RCC通常對輻射療法及化學療法有抗性，但一些情形因應免疫療法。靶向癌症療法(例如舒尼替尼(sunitinib)、特癌適、貝伐珠單抗(bevacizumab)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、干擾素-α及索拉菲尼(sorafenib))已改良RCC之前景(無進展存活)，但其尚未展示經改良之存活率。RCC之亞型包括(但不限於)透明細胞腎細胞癌、乳頭狀腎細胞癌及嫌色性腎細胞癌。

醫藥組合物及劑型

可將化合物或其醫藥上可接受之鹽在投與個體之前調配成醫藥組合物。醫藥組合物可包含其他添加劑，例如醫藥上可接受之賦形劑、載劑及媒劑。醫藥上可接受之適宜賦形劑、載劑及媒劑包括(但

不限於)處理劑及藥物遞送改質劑，例如乙二醇、磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、單糖、二糖、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖、羥基丙基-β-環糊精、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟、離子交換樹脂及諸如此類以及其任兩者或更多者之組合。

包含化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可以腸內、經口、非經腸、舌下、經直腸或局部方式以含有醫藥上可接受之賦形劑、載劑或媒劑之單位劑量投與。通常，單位劑量係足以使化合物或其醫藥上可接受之鹽達成期望治療效應之劑量。適宜投與模式包括經口、皮下、動脈內、肌內、腹膜內、鼻內、眼內、硬膜下、陰道、胃腸及諸如此類。化合物或其鹽亦可以前藥形式來投與，其中前藥在所治療個體之身體中經歷轉變以形成治療活性成份。

包含本文所述之化合物或醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可呈適用於預期投與目的之任何形式，包括例如固體或液體劑型。液體劑型可包括溶液、懸浮液、軟凝膠、糖漿、酏劑或乳液。液體載劑通常用於製備溶液、懸浮液及乳液中。預期用於實踐本發明之液體載劑包括(例如)水、鹽水、乙二醇、丙二醇、醫藥上可接受之有機溶劑、醫藥上可接受之油或脂肪及諸如此類以及其兩者或更多者之混合物。液體載劑可含有其他醫藥上可接受之適宜添加劑，例如增溶劑、乳化劑、營養素、緩衝劑、防腐劑、懸浮劑、增稠劑、黏度調節劑、穩定劑及諸如此類。適宜有機溶劑包括(例如)一元醇(例如乙醇)及多元醇(例如甘油)。適宜油包括(例如)大豆油、椰子油、橄欖油、紅花油、棉籽油、向日葵油及諸如此類。對於非經腸投與，載劑亦可為油性酯，例如豆蔻酸異丙酯及諸如此類。本發明組合物亦可呈奈米粒子、微粒子、微膠囊、脂質體囊封及諸如此類以及其任兩者或更多者之組合形式。用於經口投與之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及

顆粒。在該等固體劑型中，可混合活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)。該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如潤滑劑，例如硬脂酸鎂。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該等劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外經製備具有腸溶包衣。

在固體劑型之情形下，本文所述化合物之可使用日劑量之實例係介於以下劑量範圍內之有效量：約0.001 mg至約2 mg/公斤體重、約0.001 mg至約5 mg/公斤體重、約0.001 mg至約10 mg/公斤體重、約0.001mg至約20 mg/公斤體重、約0.001mg至約50 mg/公斤體重、約0.001mg至約100 mg/公斤體重、約0.001mg至約200 mg/公斤體重或約0.001 mg至約300 mg/公斤體重。當經口或藉由吸入投與時，日劑量之實例係介於以下劑量範圍內之有效量：約0.1 mg至約10 mg、或約0.1 mg至約20 mg、或約0.1 mg至約30 mg、或約0.1 mg至約40 mg、或約0.1 mg至約50 mg、或約0.1 mg至約60mg、或約0.1 mg至約70 mg、或約0.1 mg至約80 mg、或約0.1 mg至約90 mg、或約0.1 mg至約100 mg、或約0.1 mg至約200 mg、或約0.1 mg至約300 mg、或約0.1 mg至約400 mg、或約0.1 mg至約500 mg、或約0.1 mg至約600 mg、或約0.1 mg至約700 mg、或約0.1 mg至約800 mg、或約0.1 mg至約900 mg、或約0.1 mg至約1 g、或約20 mg至300 mg、或約20 mg至500 mg、或約20 mg至700 mg、或約20 mg至1000 mg、或約50 mg至1500 mg、或約50 mg至2000 mg。較佳固定日劑量包括約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約12 mg、約15 mg、約18mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000mg、約1200 mg、約1500 mg或約2000 mg，獨立於體重。然而，應理解小兒患者可能需要

較小劑量，且端視患者之疾病及病況之嚴重程度，劑量可有所變化。化合物較佳係以每日一次來投與，但可以每日兩次、三次或四次或每隔一天或每週一次或兩次來投與。

當調配成液體時，本文所述化合物之濃度可為約0.01 mg/ml至約0.1 mg/ml或約0.1 mg/ml至約1 mg/ml，但亦可為約1 mg/ml至約10 mg/ml或約10 mg/ml至約100 mg/ml。液體調配物可為溶液或懸浮液。當調配成固體(例如錠劑或吸入粉末)時，濃度(表示為化合物之重量除以總重量)通常為約0.01%至約0.1%、約0.1%至約1%、約1%至約10%、約10%至約20%、約20%至約40%、約40%至約60%、約60%至約80%或約80%至約100%。

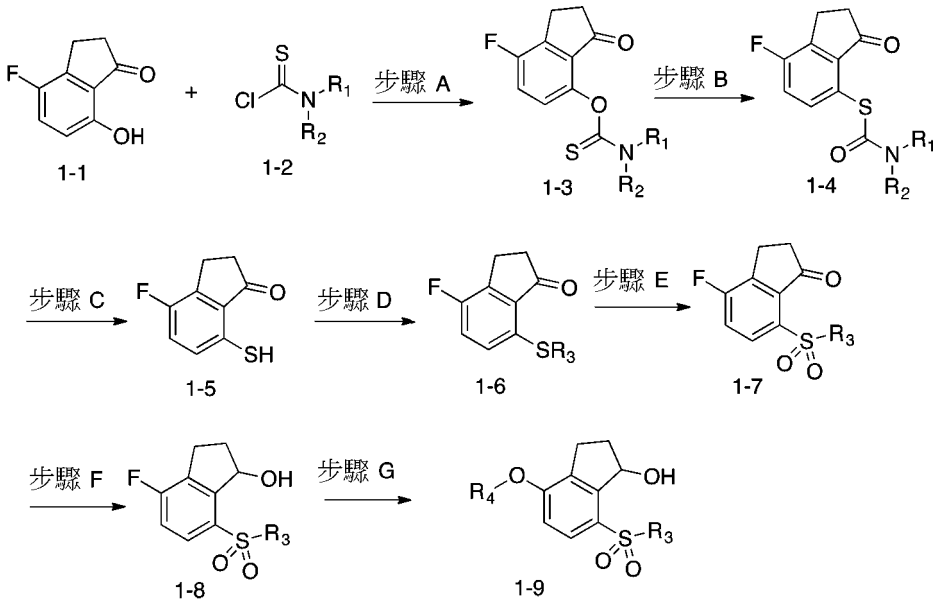
本發明化合物亦可以脂質體形式來投與。如業內已知，脂質體通常係源自磷脂或其他脂質物質。脂質體可藉由分散於水性介質中之單層或多層水合液晶來形成。可使用任何能夠形成脂質體之生理上可接受且可代謝之無毒脂質。除本發明化合物外，呈脂質體形式之本發明組合物可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及諸如此類。較佳脂質係呈天然及合成形式二者之磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。形成脂質體之方法為業內已知。例如，參見Prescott編輯，「Methods in Cell Biology」，第XIV卷，ISBN: 978-0-12-564114-2, Academic Press, New York, N.W.，第33頁(1976)以及Medina、Zhu及Kairemo,「Targeted liposomal drug delivery in cancer」, *Current Pharm. Des.* **10**: *2981-2989*, 2004。關於藥物調配及投與之其他資訊參見「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」 Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, ISBN-10: 0781746736，第21版(2005)。

製備方法

本文所揭示之化合物可藉由下文所闡述之途徑來製備。本文所

使用之材料在市面上有售或係藉由業內通常已知之合成方法來製備。該等方案並不受限於出於說明性目的採用之所列示化合物或任何具體取代基。儘管方案1-12中闡述並繪示了多個步驟，但該等步驟在一些情形下可以與所顯示順序不同之順序來實施。可對該等合成反應方案作出多種修改且熟習此項技術者參照含於本申請案中之揭示內容後可想到該等修改。每一方案中之編號或R基團無需對應於申請專利範圍或其他方案或表中者。

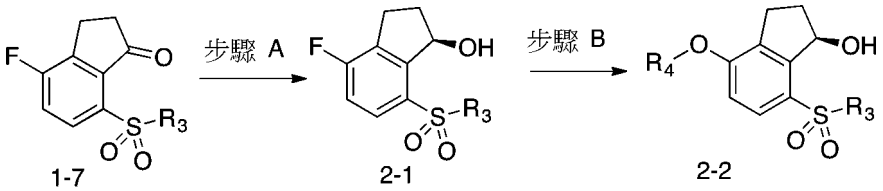
方案1



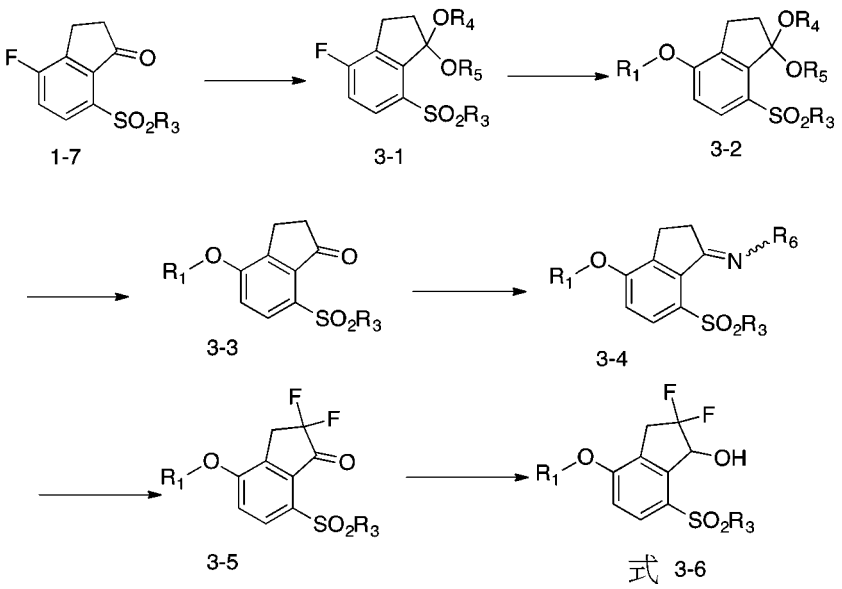
在一些實施例中，根據方案1中所概述之步驟來製備式1-9化合物。合成起始於酚1-1。1-1與氯化物1-2 (其中R_1及R_2獨立地係烷基)之反應提供中間體1-3。該反應可在適宜有機溶劑中在鹼存在下實施。適用於該反應之鹼包括(但不限於)有機鹼，例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷；及無機鹼，例如氫氧化鈉、碳酸銫、碳酸氫銫、碳酸鈉及碳酸鉀。然後使化合物1-3經受重排反應，以獲得化合物1-4。可能需要升高溫度來進行重排。溫度可介於100℃至300℃範圍內。在一些實施例中，溫度介於180℃至240℃範圍內。化合物1-4之水解提供苯硫酚1-5，將苯硫酚1-5烷基化以提供化合

物1-6。可引入眾多個烷基。在一些實施例中，R_3係C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_3係C_1-C_4氟烷基。可藉由業內已知之眾多種方法來完成化合物1-6之氧化，該等方法包括(但不限於)在$NaIO_4$存在下$RuCl_3$催化之氧化、使用間氯過苯甲酸(mCPBA)氧化及使用Oxone®氧化。然後還原1-7中之酮以獲得醇1-8，然後使醇1-8經歷與適宜受質R_4OH (其中R_4係芳基或雜芳基)之親核芳香族取代(SNAr)反應，以獲得式1-9化合物。用於實施SNAr反應之溫度可端視R_4OH及/或化合物1-8二者之反應性而定。該反應可在介於室溫至200℃範圍內之溫度下實施。在一些實施例中，溫度範圍係室溫至60℃。在一些其他實施例中，溫度範圍係60℃至100℃。在一些其他實施例中，溫度範圍係100℃至200℃。

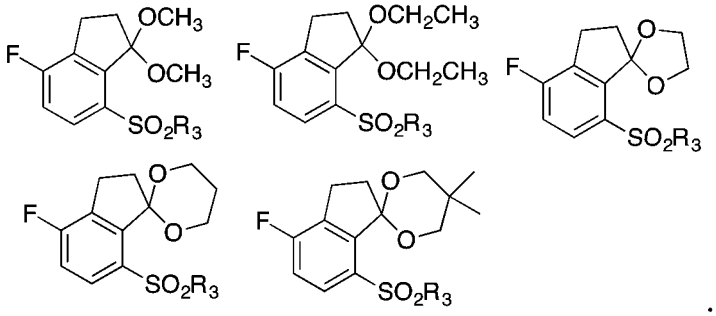
方案2



在一些其他實施例中，以不對稱方式製備式1-9化合物，以獲得式2-2化合物(方案2)。舉例而言，可以化學或酶促方式完成酮1-7之直接不對稱還原(步驟A)。關於酮之酶促還原之最新綜述參見Moore等人，*Acc. Chem. Res.* 40: 1412-1419, *2007*。酮之化學不對稱還原之實例包括(但不限於)科裡-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata，CBS)還原、不對稱氫化及不對稱轉移氫化。在一些實施例中，不對稱轉移氫化係由釕來催化。關於釕催化轉移氫化之方法及觸媒之實例參見美國專利6,184,381及6,887,820。用於不對稱轉移氫化之實例性觸媒包括(但不限於)以下各項(顯示為*R,R構形*)：

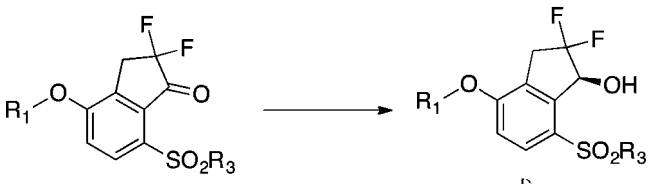


在一些實施例中，根據方案3製備式3-6化合物。將1-7中之酮保護為縮酮以獲得化合物3-1，其中R_4及R_5中之每一者獨立地係烷基。另外，可視情況連接R_4與R_5以形成環狀縮酮。縮酮3-1之實例性結構包括(但不限於)以下各項：



可使縮酮3-1及適宜受質R_1OH (其中R_1係芳基或雜芳基)經歷親核芳香族取代反應(SNAr)，以獲得二芳基醚3-2。與方案1之步驟G中所闡述之SNAr反應類似，反應溫度可端視縮酮3-1及/或R_1OH之反應性而定。對3-2中之縮酮實施去保護後，縮合所得酮3-3與胺以形成亞胺3-4，其中R_6係烷基。3-4中之亞胺官能基可以E、Z異構體之混合物形式存在。可使用氟化試劑(例如1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽))來完成3-4之氟化，以在酸水解後獲得二氟酮3-5。最後，使用氫化物供體還原3-5中之酮，獲得式3-6化合物。

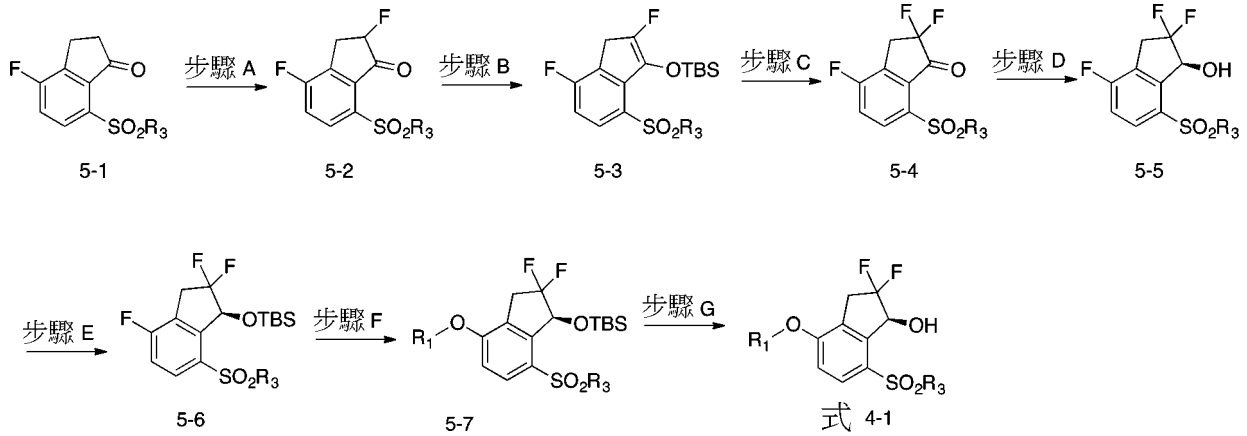
方案4



3-5　　式 4-1

類似地，可以不對稱方式藉由如方案2中所概述之不對稱還原來製備式4-1化合物。在一些實施例中，不對稱還原獲得鏡像異構體過量為至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或甚至更高之式4-1化合物。式2-2及4-1之化合物之鏡像異構體過量可藉由對掌性HPLC或莫雪酯分析(Mosher ester analysis)來確定。關於使用莫雪酯之ee測定參見*Hoye*等人，*Natural Protocol*, **2**: 2451, *2007*。

方案5

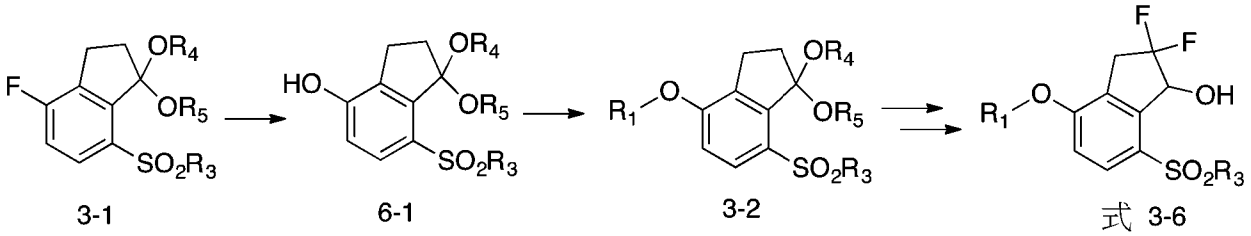


5-1　5-2　5-3　5-4　5-5

5-6　5-7　式 4-1

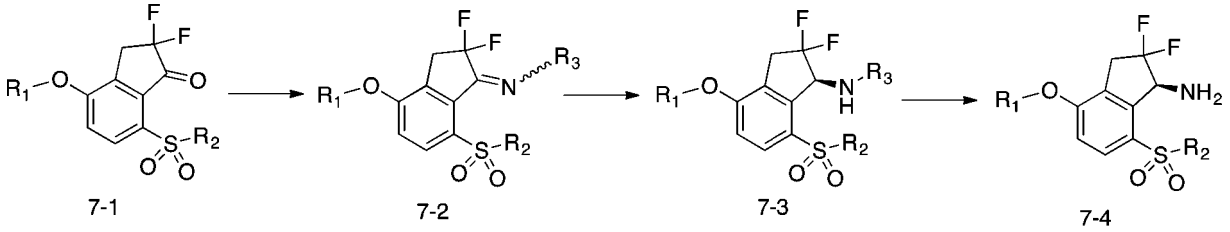
另一選擇為，根據方案5製備式4-1化合物。將5-1中之酮氟化以獲得單氟酮5-2，然後將單氟酮5-2轉化成矽烯醇醚(例如，TBS烯醇醚5-3)。亦可使用其他矽基保護基團，例如三異丙基矽基或二苯基-第三丁基矽基。進一步氟化所得烯醇醚以獲得二氟酮5-4，使二氟酮5-4經歷不對稱還原(例如如本文所述之不對稱轉移氫化)，以獲得對掌性醇5-5。對羥基部分實施保護，然後進行SNAr反應且然後去保護，提供式4-1化合物。

方案6

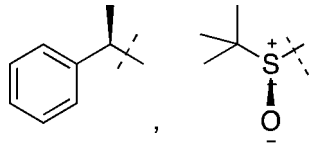


另一選擇為，根據方案6製備式3-6化合物。使用氫氧化物來源處理芳基氟3-1以獲得酚6-1。適宜氫氧化物來源包括(但不限於)氫氧化鈉及氫氧化鉀。適用於該反應之溶劑包括(但不限於) DMSO、DMA、DMF或EtOH。可使酚6-1與芳基或雜芳基鹵化物經由SNAr反應來反應，以獲得二芳基醚3-2，可如方案3中所闡述將二芳基醚3-2轉化成式3-6化合物。

方案7



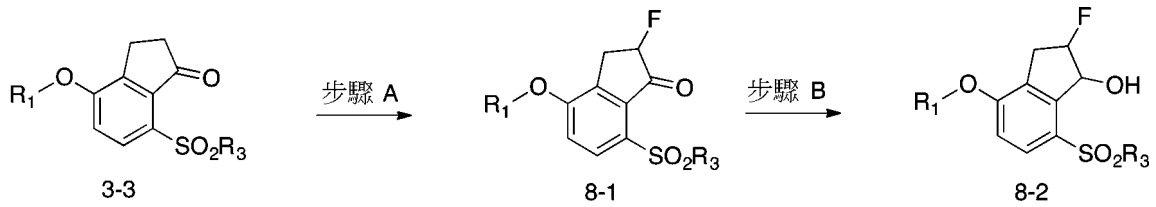
可根據方案7製備式7-3及7-4之化合物。舉例而言，縮合NH_2R_3與二氟酮7-1 (其中R_1係芳基或雜芳基且R_2係芳基、雜芳基、烷基、雜烷基、雜環或環烷基)，獲得中間體7-2。在一些實施例中，R_3係對掌性輔助物。實例性對掌性輔助物包括(但不限於)以下各項：



，及其鏡像異構體。中間體7-2之氫化物還原產生7-3。在此階段，可在適宜條件下(例如氫化或酸處理)裂解對掌性輔助物，以獲得對掌性二級胺7-4。在一些其他實施例中，當式7-3化合物(其中R_3不為氫)合意時，對中間體7-2施加不對稱氫化或不對稱轉移氫化，以獲得式7-3化合物。關於不對稱氫化及不對稱轉移氫化之綜述參見Iwao Ojima編輯*Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH公

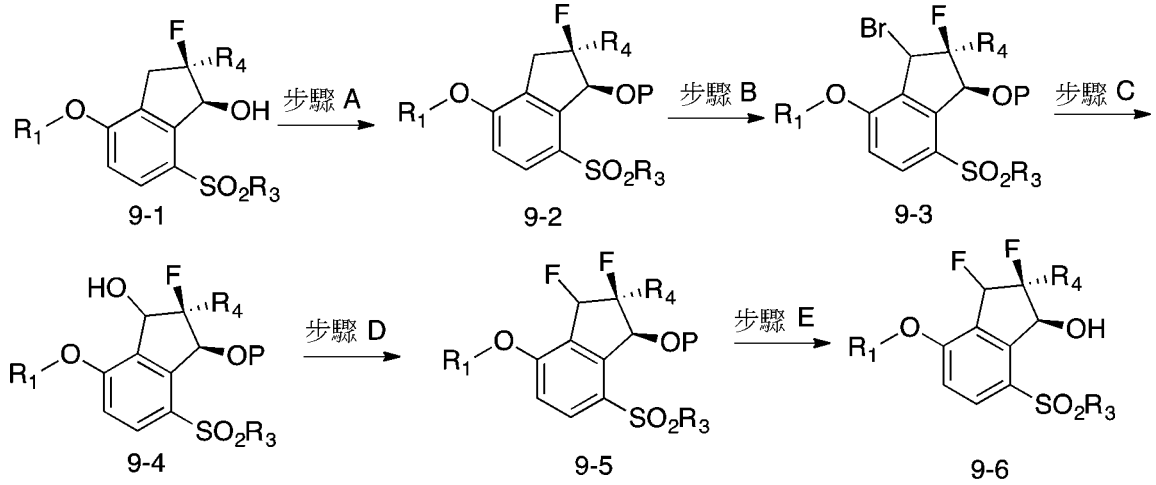
司，2000, ISBN 0-471-29805-0。

方案8



在一些實施例中，根據方案8製備式8-2化合物。舉例而言，將式3-3酮單氟化以獲得式8-1單氟酮。單氟化可在鹼存在或不存在下使用眾多種氟化試劑(例如，N-氟-o-苯二亞磺醯胺、乙醯次螢石、Accufluor®、Selectluor®、Selectfluor® II或N-氟苯亞磺醯胺)來達成。還原式8-1化合物以獲得式8-2化合物。在一些情形下，還原具有高度非鏡像選擇性，以獲得具有大於80%、大於82%、大於84%、大於86%、大於88%、大於90%、大於92%、大於94%、大於96%或甚至大於96%非鏡像選擇性之式8-2化合物。在一些情形下，還原具有高度鏡像選擇性，以獲得具有大於80%、大於82%、大於84%、大於86%、大於88%、大於90%、大於92%、大於94%、大於96%或甚至大於96%鏡像選擇性之式8-2化合物。達成高鏡像選擇性之還原條件包括(但不限於)如本文所闡述之不對稱轉移氫化及酶促還原。

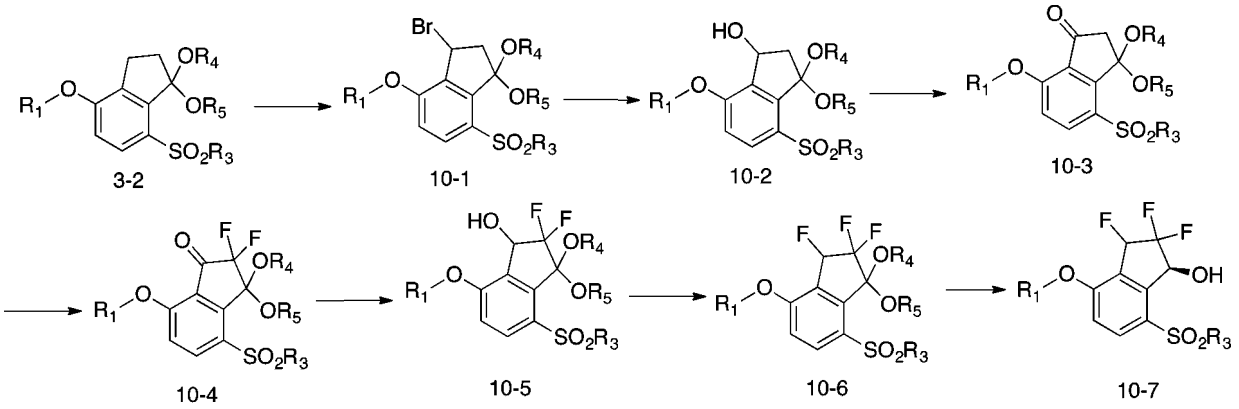
方案9



在一些實施例中，根據方案9製備式9-6化合物，其中R_4係氫、烷

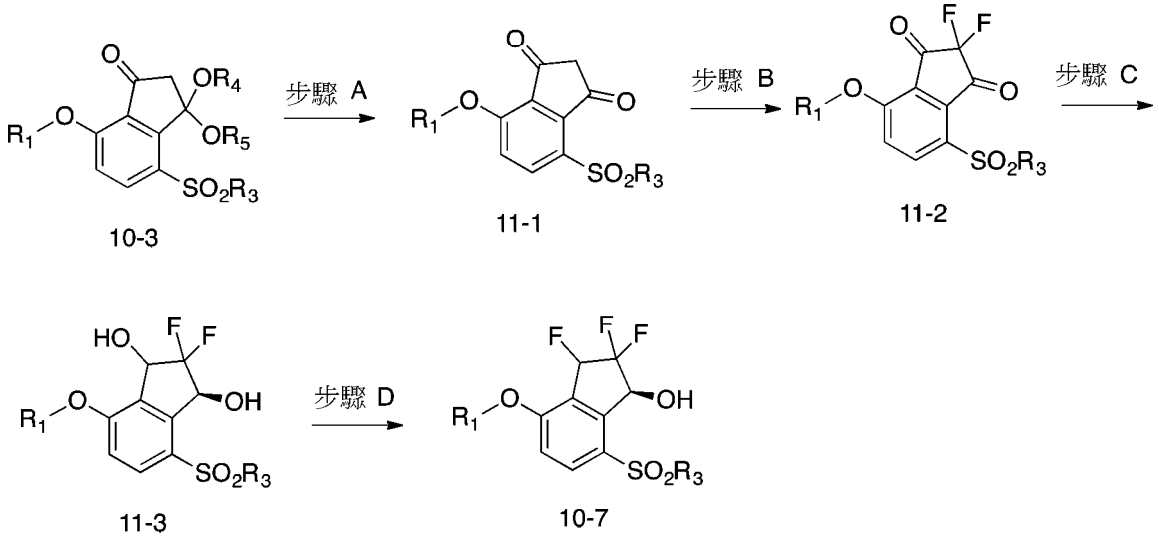
基或氟。可使用例如醯基或甲氧基甲基醚(MOM)來保護式9-1化合物中之羥基，以獲得式9-2化合物。步驟B中之苄基溴化可在自由基起始劑(例如，2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (AIBN)或過氧苯甲醯)存在下使用溴化物來源(例如N-溴琥珀醯亞胺)來實施。式9-3化合物中之溴化物可在溶劑(包含水)中在銀鹽(例如Ag_2CO_3或$AgClO_4$或$AgBF_4$)存在下經羥基替代。最後，氟化式9-4中之羥基，然後實施去保護，以獲得式9-6化合物。在一些情形下，可使用直接苄基氧化將式9-2化合物轉化成式9-4化合物，由此繞過中間溴化步驟。

方案10



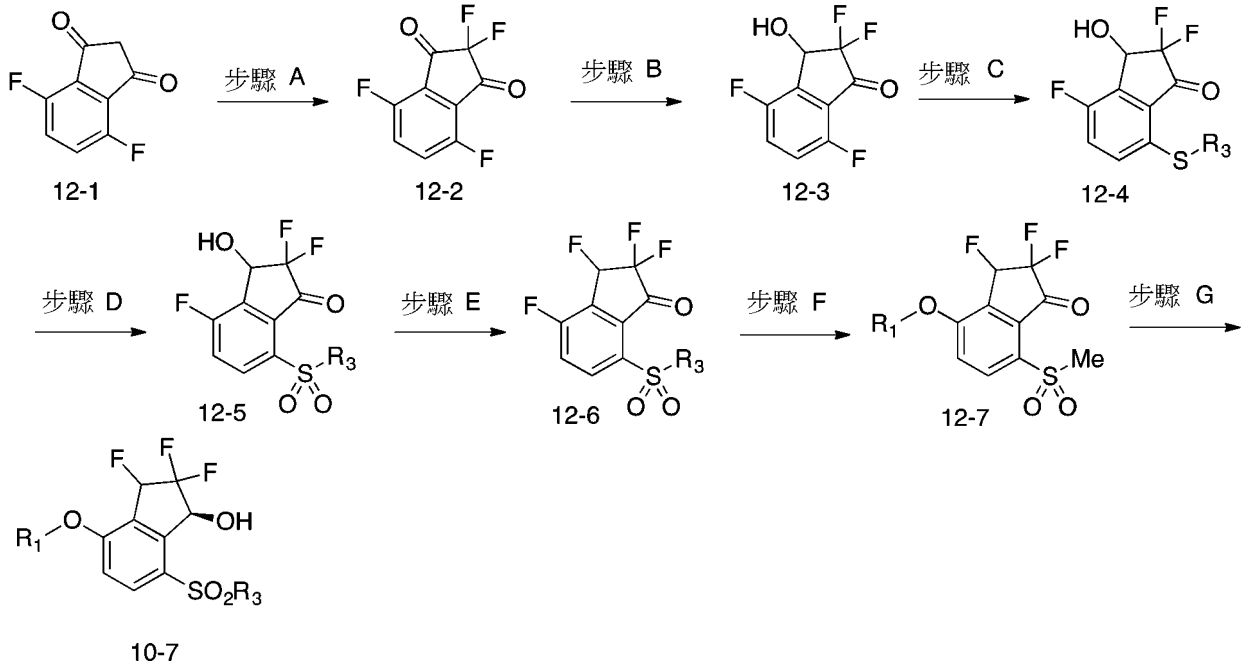
在一些實施例中，根據方案10製備式10-7化合物。舉例而言，可藉由遵循與方案9中所概述類似之序列自式3-2化合物製備式10-3化合物。其他官能基操縱產生式10-7化合物。

方案11



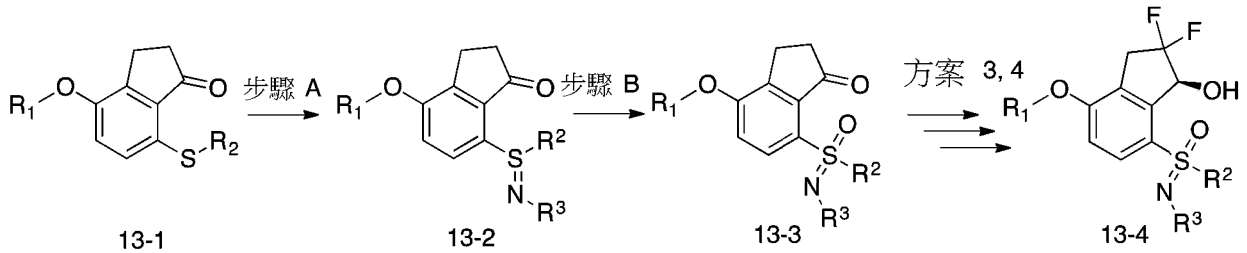
另一選擇為，對式10-3化合物實施去保護，以獲得二酮11-1，氟化二酮11-1以獲得二氟二酮11-2。不對稱還原11-2以提供二醇11-2。在一些實施例中，選擇性氟化一個羥基，以獲得式10-7化合物。

方案12



另一選擇為，根據方案12製備式10-7化合物。舉例而言，還原二氟酮12-2以獲得羥基酮12-3。還原可在使用如本文所闡述之Ru催化之轉移氫化條件下具有鏡像選擇性。可使用烷基硫醇選擇性置換一個芳基氟，以獲得式12-4化合物。氧化、氟化、然後親核芳香族取代以獲得式10-7化合物。

方案13



在一些實施例中，根據方案13製備式13-4化合物。在適宜溶劑(例如乙腈)中使用H_2N-R_3及氧化劑(例如二乙醯氧基碘苯或二新戊醯基氧基碘苯)處理芳基硫化物13-1，以獲得芳基亞磺醯亞胺13-2。在一

些實施例中，對於具有氟烷基R_2取代基之式13-1化合物，存在乙酸銠(II)或$Rh_2(esp)_2$觸媒以及氧化鎂係有幫助的。可在適宜溶劑(例如水、乙腈及四氯化碳之混合物)中使用催化氯化釕(III)及過碘酸鈉完成芳基亞磺醯亞胺13-2至經取代磺醯亞胺13-3之氧化。然後以與方案3及4中所闡述類似之方式操縱經取代磺醯亞胺13-3，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之式13-4磺醯亞胺。非鏡像異構體可藉由管柱層析來分離。

實驗

以下實例意欲僅具有實例性且不應視為以任何方式進行限制。已努力確保所使用數值(例如量、溫度等)之精確性，但應慮及一些實驗誤差及偏差。

在Agilent Technologies 400/54磁鐵系統(在399.85 MHz或376.24 MHz下操作)上實施中間體及所例示化合物之^{1}H及^{19}F NMR分析。Vnmrj VERSION 3.2軟體脈衝序列係選自預設實驗設定。使用TMS作為內標準品設定參考頻率。典型氘化溶劑如所指示用於個別實例中。

在耦合至Agilent Technologies 6150 Quadrapole LC/MS檢測器之Agilent Technologies 1200系列HPLC系統上實施中間體及所例示化合物之LCMS分析。藉由220 nm及254 nm下之UV吸光度來檢測分析物。藉由呈陰性及陽性模式二者之質譜(110 - 800 amu掃描範圍，API-ES電離)檢測分析物離子。在Phenomenex® Kinetex 2.6 μm C18 100Å, 30 × 3.00 mm管柱上運行長HPLC方法。管柱溫度設定為40℃。在220 nm及254 nm下檢測UV吸收。樣品製備為於約1:1 (v/v)乙腈:水混合物中之溶液。流速為約0.80 mL/分鐘。溶析溶劑為各自含有0.1%甲酸之乙腈及水。在典型運行中，經12分鐘實施起始於5%乙腈及95%水且結束於95%乙腈及5%水之非線性梯度。在每一運行結束時，用95%乙腈及5%水將管柱洗滌2分鐘。

藉由莫雪酯分析或對掌性HPLC確定鏡像異構體過量。在Agilent Technologies 1200系列HPLC系統上實施對掌性HPLC分析。藉由220 nm及254 nm下之UV吸光度來檢測分析物。下文提供分析方法之詳細描述：

管柱：Lux® 5u Cellulose-4 5.0 μm 1000 Å, 150 × 4.60 mm

流速：1.5 mL/min

流動相A：0.1%甲酸於水中

流動相B：0.1%甲酸於乙腈中

強洗針：90%乙腈、10%水

弱洗針：10%水、90%乙腈

注射體積：2 μL

管柱溫度：40℃

自動取樣器溫度：室溫

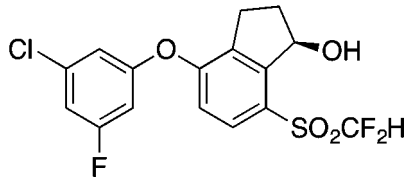
運行時間：5.0 min

梯度：60%流動相A及40%流動相B

使用運行Biotage Isolera One 2.0.6軟體(Biotage LLC, Charlotte, NC)之Biotage Isolera One自動化系統實施常規層析純化。流速為針對所用具體管柱指定之預設值。使用水及乙腈之溶析梯度在不同大小之KP-C18-HS急驟 + 管柱(Biotage LLC)上實施反相層析。典型負載以重量計介於1:50與1:1000粗樣品:RP SiO_2之間。使用多種溶劑(例如己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、丙酮、氯仿、MTBE等)之溶析梯度實施正相層析。管柱係含有不同大小之KP-SIL或SNAP Ultra (25 μm球形粒子)之SNAP柱(Biotage LLC)。典型負載以重量計介於1:10至1:150粗樣品:SiO_2之間。

化合物名稱係使用ChemBioDraw ultra 13.0.0.3015或OpenEye Scientific軟體之mol2nam應用來產生。

實例1



(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物1)

步驟A：***O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**之製備：在環境溫度下，將4-氟-7-羥基-二氫茚-1-酮(17.0 g, 102 mmol)、DMF (340 mL)、*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲醯氯(37.9 g, 307 mmol)及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(34.4 g, 307 mmol)之混合物攪拌2小時。將反應物傾倒至冷水中並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。使所得固體自1:1己烷:EtOAc (240 mL)重結晶，以獲得白色固體狀*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(12.0 g)。將母液濃縮且藉由矽膠上之急驟層析(0-1% EtOAc於二氯甲烷中)純化以獲得固體，將該固體與4:1己烷:EtOAc一起研磨，以獲得額外*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(6.9 g，合併產量為18.9 g, 73%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。

步驟B：***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**之製備：在220℃下在氮下，將*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(18.9 g, 74.6 mmol)及二苯基醚(200 mL)之混合物加熱30分鐘。冷卻後，用己烷稀釋反應混合物。使混合物通過短矽膠墊，用己烷溶析以移除二苯基醚。用EtOAc進一步溶析，提供粗產物，藉由矽膠上之急驟層析(15%-40% EtOAc/己烷)純化該粗產物，以提供固體狀***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**(18.0 g, 95%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在氮下，將***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**(25.0 g, 98.7 mmol)、95%乙醇(490 mL)及3N NaOH (173 mL, 691 mmol)之攪拌混合物回流加熱30分鐘。冷卻後，使用冰浴將反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加3N HCl以將pH調節至4-5。在減壓下蒸發大部分乙醇。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌且乾燥，以獲得4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(17.0 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮**之製備：向4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(來自步驟C之粗製物，17.0 g, 93.3 mmol)於乙腈(490 mL)中之攪拌溶液添加KOH (104.7 g, 1866 mmol)於水(490 mL)中之溶液。用氮吹掃反應混合物且然後冷卻至-78℃。一次性添加二乙基膦酸溴二氟甲基酯(33.2 mL, 187 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度並劇烈攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由通過短矽膠墊純化殘餘物，用己烷中之10% EtOAc溶析，以獲得7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(18.3 g, 84%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 233 (M+H)。

步驟E：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將過碘酸鈉(41.9 g, 196 mmol)一次性添加至於乙腈(392 mL) / 四氯化碳(392 mL) /水(392 mL)中之7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(18.2 g, 78.4 mmol)及氯化釕(III)(0.41 g, 2.0 mmol)中在環境溫度下將反應混合物攪拌5小時。經由矽藻土過濾移除固體且用CH_2Cl_2沖洗。分離有機層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。使粗產物通過短矽膠墊，用30% EtOAc/己烷溶析，以獲得白色固體狀7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫

茚-1-酮(18.8 g, 91%)。LCMS ESI (+) m/z 265 (M+H)。

步驟F：**(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇**之製備：向梨形燒瓶中裝填7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(992 mg, 3.75 mmol)、甲酸(0.178 mL, 4.69 mmol)、三乙胺(0.576 mL, 4.13 mmol)及二氯甲烷(25 mL)。用氮回填反應混合物。一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (48 mg, 0.08 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。在減壓下濃縮反應物。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得固體狀(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(990 mg, 99%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)；ESI (-) m/z 311 (M-H+46)。

步驟G：**(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物1)**之製備：在環境溫度下，用$NaHCO_3$ (37 mg, 0.45 mmol)處理3-氯-5-氟-酚(24 mg, 0.17 mmol)及(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(40 mg, 0.15 mmol)於NMP (1 mL)中之溶液。在90℃下在氮下將反應混合物攪拌4小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，10%-60% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得**化合物1** (25 mg, 42%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.66-5.65 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H)。

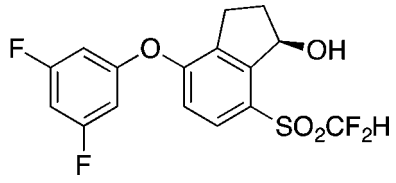
4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮之替代性合成：

步驟A：向三氟甲烷磺酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(237.0

mg, 0.79 mmol)及Xantphos (50.6 mg, 0.09 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液充氮3 min。然後在連續氮流下，相繼用S-硫代乙酸鉀(136.1 mg, 1.19 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (36.4 mg, 0.04 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至100℃並保持4小時。過濾反應混合物以移除不溶物，使用CH_2Cl_2作為沖洗液。濃縮濾液且藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷純化，以獲得S-硫代乙酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(99 mg, 0.44 mmol, 46%產率)。LCMS ESI (+) m/z 225 (M+H)。

步驟B：向含有溶於4.4 mL脫氣THF (充氮5 min)中之S-硫代乙酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(99.0 mg, 0.4400 mmol)之圓底燒瓶添加氫氧化銨(620 μL, 4.45 mmol)。在氮氣氛下將所得反應混合物攪拌40分鐘。TLC指示起始材料耗盡且LCMS鑑別出期望產物。濃縮反應混合物以移除過量THF，且然後傾倒至1 mL 1 M NaOH及15 mL水中，並用2 × 20 mL CH_2Cl_2沖洗。用10 mL 1 M HCl酸化剩餘水相且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾，並蒸發至乾燥。產物未經純化即使用，以獲得4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(44 mg, 0.24 mmol, 55%產率)。

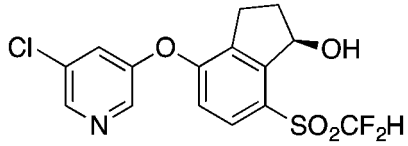
實例2



(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物2)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3,5-二氟-酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 377 (M+H)；ESI (-) m/z 421 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 5.66-

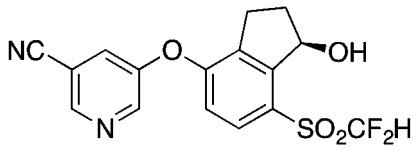
5.65 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H)。

實例3



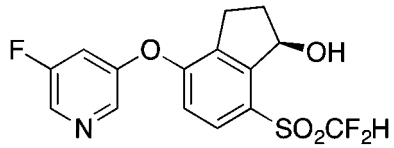
(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物3)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-氯吡啶-3-醇替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 376, 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H)。

實例4



(*R*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物4)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-羥基菸腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H)。

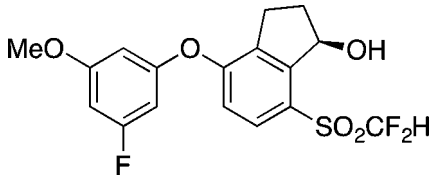
實例5



(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氫-1*H*-

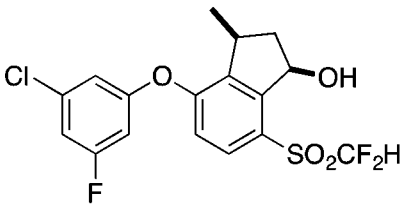
茚-1-醇(化合物5)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用5-氟吡啶-3-醇替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (t, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H)。

實例6

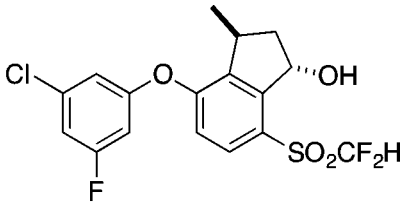


(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物6)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-氟-5-甲氧基酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 433 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 6.39 (t, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H)。

實例7



化合物 7a



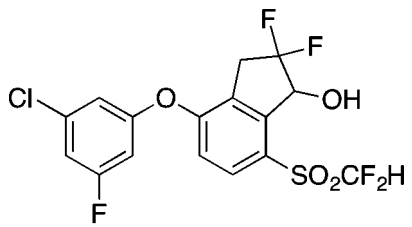
化合物 7b

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：在室溫下，向7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-3-甲基-二氫茚-1-酮(55 mg, 0.2 mmol，以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用4-氟-7-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮替代4-氟-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮來製備)於甲醇(5 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(15 mg,

0.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物直至藉由TLC分析顯示起始材料消失。用鹽水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥合併之萃取物，過濾並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟B：在90℃下在N_2下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-3-甲基-二氫茚-1-醇(55 mg, 0.2 mmol，來自步驟A之粗製物)、3-氯-5-氟-酚(57 mg, 0.39 mmol)及碳酸氫銫(76 mg, 0.39 mmol)於1-甲基-2-吡啶酮(2 mL)中之混合物加熱1小時。LCMS指示反應混合物中存在產物及起始材料二者。重新密封燒瓶且在100℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用鹽水稀釋且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(10%)、然後藉由反相管柱層析使用水/乙腈(10%至90%)純化，獲得外消旋**化合物7a** (2.4 mg，來自步驟A之3%)及外消旋**化合物7b** (0.7 mg，來自步驟A之1%)。LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H)。**7a**之表徵：LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.34 (t, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.66-2.59 (m, 1), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。**7b**之表徵：LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.36 (d, 3H)。

實例8



步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧**

戊環] (化合物8)之製備：使用Dean-Stark捕集器回流7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(114 mg, 0.43 mmol)、乙二醇(4 mL, 0.43 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(4 mg, 0.02 mmol)及甲苯(20 mL)之混合物，同時共沸移除H_2O。藉由LCMS監測反應且添加兩次乙二醇(每次4 mL)。回流約6小時後，LCMS指示約50%轉化。將混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，且用EtOAc萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-50% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得起始材料與產物之不完全分離。將含有起始材料及產物之部分合併且用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 309 (M+H)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備. 其係以與實例7之步驟B類似之方式、使用7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]替代7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) m/z 435/437 (M+H)。

步驟C：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，向4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (5 mg, 0.012 mmol)於丙酮(1 mL)中之溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(PPTS, 3個小晶體)及水(0.2 mL)。在85℃下在密封管中將反應物加熱1小時。LCMS指示產物:起始材料呈約1:1混合物之清潔反應。再添加丙酮(3 mL)中之4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (45 mg)，然後添加PPTS (20 mg, 0.08 mmol)及水(0.3 mL)。在90℃下將反應混合物加熱4小時，濃縮，且藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-90% CH_3CN/水)純化，以獲得4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(42 mg, 0.11 mmol, 94%產率)。LCMS ESI

(+) m/z 391/393 (M+H)。

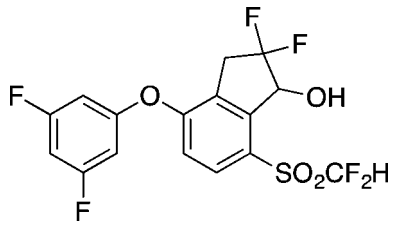
步驟D：**(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：在氮下在密封管中在80℃下，將4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(42 mg, 0.11 mmol)、4 Å分子篩(300 mg, 0.11 mmol)、三氟乙酸(5滴)及丁-1-胺(840 mg, 11.5 mmol)於苯(1.2 mL)中之混合物加熱2小時。藉由^{1}HNMR分析顯示反應不完全。將反應混合物轉移至圓底燒瓶。再添加苯(20 mL)及丁烷-1-胺(0.5 mL)。使用Dean-Stark捕集器回流反應混合物，同時共沸移除水。1小時後，再添加苯(10 mL)及丁烷-1-胺(0.5 mL)。將該程序再重複一次。再回流2小時後，將反應混合物濃縮且然後溶解於第三丁基乙基醚中。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，且然後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗亞胺(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟E：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮**之製備：在85℃下在N_2下，將(*E,Z*)-正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-亞胺(48 mg, 0.11 mmol，來自步驟D之粗製物)、硫酸鈉(200 mg, 0.11 mmol)及Selectfluor® (95 mg, 0.27 mmol)於無水乙腈(10 mL)中之混合物加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加HCl (37%, 1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌15分鐘，並濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 444/446 ($M+NH_4$)。

步驟F：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物8)**之製備：向4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(來自步驟E之粗製物)於甲醇(4 mL)中之溶液

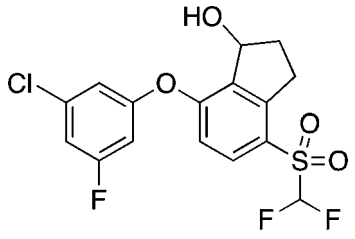
添加硼氫化鈉(100 mg, 2.64 mmol)。在室溫下將反應物攪拌20分鐘。將反應混合物傾倒至鹽水中，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(15%)將殘餘物純化兩次，以獲得**化合物8** (14 mg，來自步驟E之30%)。LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 1H)。

實例9



7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物9)：其係以與用於實例8中之**化合物8**之程序類似的方式製備。LCMS ESI (+) m/z 413 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.30 (d, 1H)。

實例10



7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物10)

步驟A：**4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮**之製備：在100℃下，將4-溴-7-氟-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.22 mmol)、3-氯-5-氟-酚(48 mg, 0.33 mmol)及碳酸氫銫(50.8 mg, 0.26 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1.5 mL)中之混合物加熱2小時。LCMS指示約40%轉化。在110℃下將

反應混合物再加熱2小時且藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，10%-80% CH_3CN/水)直接純化，以獲得4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮(27 mg, 0.08 mmol, 35%產率)。LCMS ESI (+) m/z 355, 357, 359 (M+H)。

步驟B：**S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯**之製備：在微波中在150℃下在N_2下，將4-溴-7-(3-氯-5-氟-苯氧基)二氫茚-1-酮(22 mg, 0.06 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (2.8 mg)、xantphos (3.58 mg, 0.01 mmol)及S-硫代乙酸鉀(17.7 mg, 0.15 mmol)之混合物加熱30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟層析使用EtOAc/己烷(0%至30%)純化，以獲得S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯(8.3 mg, 0.02 mmol, 38%產率)。LCMS ESI (+) m/z 351, 353 (M+H)。

步驟C：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下在氮下，向S-硫代乙酸[7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]酯(8.3 mg, 0.02 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液添加氫氧化銨(0.2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1.5小時，且然後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用1 N HCl洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 307, 309 (M-H)。

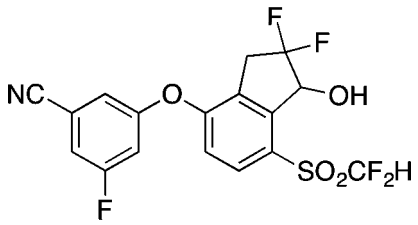
步驟D：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮**之製備：在-5℃下，向KOH (13.27 mg, 0.24 mmol)及7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-硫基-二氫茚-1-酮(7.3 mg, 0.02 mmol)於水(0.4 mL)及乙腈(1.5 mL)之混合物中之混合物添加二乙基膦酸溴二氟甲基酯(0.01 mL, 0.07 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時，用鹽水稀釋，且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至40%)純化殘餘物，以獲得7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-

(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol, 41%產率)。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)。

步驟E：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，將7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol)、三氯化釕(0.1 mg)及過碘酸鈉(6.3 mg, 0.03 mmol)於乙腈(1 mL)、四氯化碳(1 mL)及水(2 mL)之混合物中之混合物攪拌3小時。用鹽水稀釋反應混合物，用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至60%)純化殘餘物，以獲得7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(3.5 mg, 0.01 mmol，定量)。LCMS ESI (+) m/z 391, 393 (M+H)。

步驟F：**7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物10)**之製備：在室溫下，向7-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(4 mg, 0.01 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(10 mg, 0.26 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘且藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(35%)直接純化，以獲得**化合物10** (2.8 mg, 0.007 mmol, 70%產率)。LCMS ESI (+) m/z 375, 377 (M-OH)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.18 (t, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.21-2.13(m, 1H)。

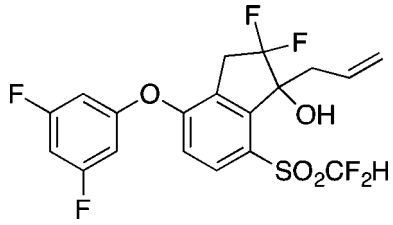
實例11



3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-

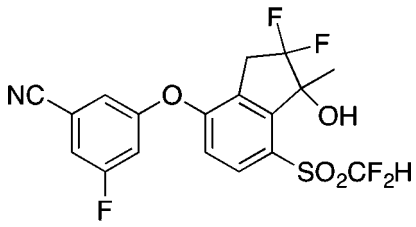
苯甲腈(化合物11)：其係以與用於**化合物8**之程序類似之方式製備。LCMS ESI (+) m/z 437 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H)。

實例12



1-烯丙基-7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物12)：在室溫下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(以與實例8中之程序類似之方式製備，24 mg, 0.06 mmol)、3-碘丙-1-烯(0.05 mL, 0.58 mmol)及鋅(67 mg, 0.58 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌過夜。用1:1水/鹽水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(30%)純化殘餘物，以獲得**化合物12** (9.7 mg, 0.02 mmol, 37%產率)。LCMS ESI (-) m/z 451 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.82-6.55 (m, 4H), 5.76-5.64 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H)。

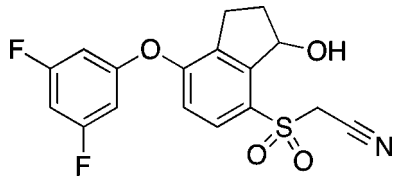
實例13



3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-1-甲基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物13)：在室溫下，向3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(4.8 mg, 0.01 mmol)於四

氫呋喃(4 mL)中之溶液添加二甲基鋅(0.01 mL, 0.01 mmol)。將反應物加熱至80℃並保持1小時。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(30%)直接純化反應混合物，以獲得**化合物13** (2.1 mg, 0.005 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) m/z 451 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 3H)。

實例14

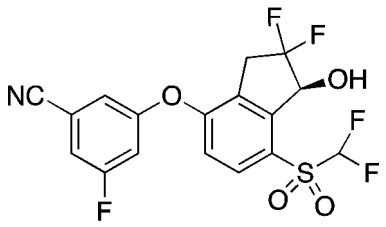


2-[7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙腈(化合物14)

步驟A：**2-(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)硫基乙腈**之製備：在60℃下，將4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(根據實例1之步驟C自1 g ***S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯**製備)、碳酸鈉(1g, 9.43 mmol)及溴乙腈(719.7 mg, 6 mmol)之混合物加熱過夜。在減壓下濃縮反應混合物。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至30%)純化殘餘物，以獲得980 mg棕色固體狀2-(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)硫基乙腈(定量產率)。

步驟B-F：2-[7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙腈(**化合物14**)係以與實例1中之程序類似的方式製備。LCMS ESI (-) m/z 364 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.9 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73-6.67 (m 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H)。

實例15



3-[(1*S*)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物15)

步驟A：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在N_2下在110℃ (微波)下，將3-氟-5-羥基-苯甲腈(1.33 g, 9.7 mmol)、7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (1.0 g, 3.24 mmol)及碳酸氫銫(1.26 g, 6.5 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1.8 mL)中之混合物加熱1小時5分鐘。將該反應重複十次。合併反應混合物，用EtOAc稀釋，且用1 N NaOH洗滌一次。用EtOAc萃取合併之水層。合併EtOAc萃取物且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至約100 mL，以獲得懸浮液。過濾懸浮液，以獲得灰白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(6.25 g)。用EtOAc稀釋濾液，用鹽水(3×)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠上之急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至40%)純化殘餘物，以獲得額外白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(3.3 g, 69%合併產率)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在82℃下，將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(10.9 g, 25.6 mmol)及PPTS (667 mg, 2.66 mmol)於丙酮(100 mL)/水(15 mL)中之混合物加熱5小時，且然後在75℃下過夜。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經

$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。然後過濾所殘餘物並用水洗滌。在真空下在50℃下短暫乾燥所獲得固體且然後與EtOAc/己烷一起研磨，以獲得3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(8 g)。藉由矽膠上母液之急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至80%)提供額外3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.3 g，經合併為9.3 g，定量產率)。LCMS ESI (+) m/z 382 (M+H)。

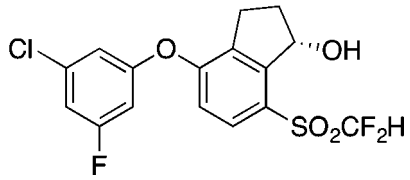
步驟C：**(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：使用Dean-Stark捕集器將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.42g, 3.72 mmol)、丁基胺(6.0 mL)及5滴三氟乙酸(約0.1 mL)於苯(40 mL)中之混合物回流過夜，同時移除水。在減壓下濃縮反應混合物，用甲基第三丁基醚稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在82℃下在N_2下，將(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.29 g, 3 mmol，來自步驟C之粗製物)、Selectfluor®(2.62 g, 7.4 mmol)及硫酸鈉(4 g, 28.2 mmol)之混合物加熱4小時。冷卻後至室溫後，添加濃HCl (37%, 3 mL)。在室溫下將混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。用甲基第三丁基醚稀釋殘餘物，用半飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌且然後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並與EtOAc/己烷一起研磨，以獲得灰白色固體狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.5 g)。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(5%至40%)純化母液，以獲得額外3-((7-((二氟

甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.13 g, 51%合併產率)。LCMS ESI (+) m/z 418 (M+H)及435 ($M+NH_4$)。

步驟E：**(*S*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物15)**之製備：在氮下，藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.6 mg)於二氯甲烷(0.2 mL)中之冰冷溶液添加至3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(28 mg, 0.07 mmol)、三乙胺(18.7 μL, 0.13 mmol)及甲酸(7.6 μL, 0.2 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之冰冷溶液中，且然後置於4℃冰箱中過夜。在製備型TLC上使用EtOAc/己烷(40%)直接純化反應混合物，以獲得**化合物15** (23.4 mg, 0.06 mmol, 83%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定大於95%。LCMS ESI (+) m/z 420 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.33-6.98 (m, 4H), 6.44 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H)。

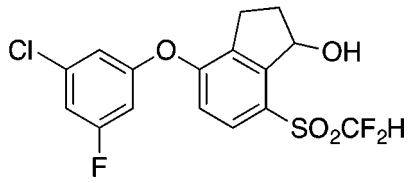
實例16



(*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物16)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用RuCl(對異丙基甲苯)[(*S,S*)-Ts-DPEN]替代RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN]來製備。*e.e.*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為96%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437/439 (M-H+46)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.30-2.23

(m, 1H)。

實例17

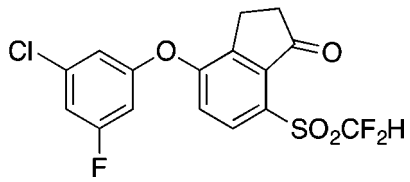


4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物17)

步驟A：**7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇**之製備：向7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(110 mg, 0.42 mmol)於甲醇(4 mL)之攪拌溶液添加硼氫化鈉(24 mg, 0.62 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。逐滴添加飽和NH_4Cl水溶液。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並在真空中濃縮，以獲得7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇(100 mg, 90%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)；ESI (-) m/z 311 (M-H+46)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物17)**之製備：其係以與**實例1**步驟G中所闡述類似之方式、使用7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇替代(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)；ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46)。

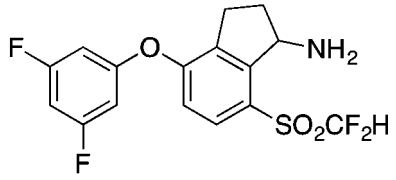
實例18



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物18)：向4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**) (23 mg, 0.06 mmol)於二氯甲烷(1 mL)之攪拌溶液添加戴斯

-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (37 mg, 0.09 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得白色固體狀**化合物18** (20 mg, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 391, 393 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H)。

實例19



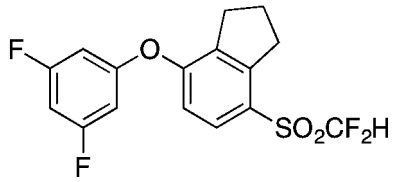
7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物19)

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係如**實例18**中所闡述、使用(*R*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**化合物2**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 375 (M+H)。

步驟B：**7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物19)**之製備：在環境溫度下，將7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(25 mg, 0.07 mmol)及NH_4OAc (51 mg, 0.67 mmol)於*i*-PrOH (0.77 mL)中之混合物攪拌1小時。添加$NaBH_3CN$ (17 mg, 0.27 mmol)。將混合物回流加熱1小時。冷卻後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。用二氯甲烷萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-12%

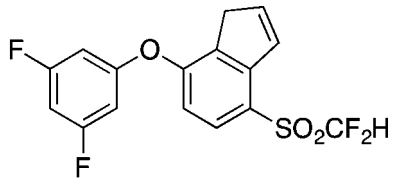
MeOH於二氯甲烷中)純化殘餘物，以獲得**化合物19**，藉由用二噁烷中之4N HCl處理將該化合物轉化成HCl鹽(4 mg, 16%產率)。LCMS ESI (+) m/z 376 (M+H)。游離鹼之^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.96-4.94 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 3H)。

實例20



4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚(化合物20)：向((1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)二氫茚-1-醇(**化合物2**) (25 mg, 0.07 mmol)、三乙基矽烷(0.13 mL, 0.80 mmol)及EtOH (0.7 mL)之混合物添加$Pd(OH)_2/C$ (20%負載於碳上，5 mg)。將反應混合物回流加熱過夜。冷卻後，經由矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，30%-95% CH_3CN/水)純化殘餘物，以提供白色固體狀**化合物20** (10 mg, 42%)。LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.18 (t, 1H), 3.37 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H)。

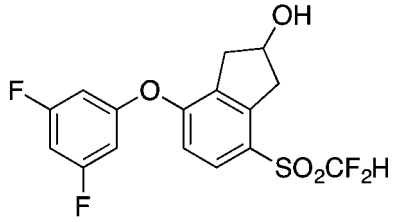
實例21



4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-1*H*-茚(化合物21)：在100℃下，將7-(二氟甲基磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)二氫茚-1-醇(60 mg, 0.16 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(9.1 mg, 0.05 mmol)及甲苯(1.6

mL)之混合物加熱5小時。冷卻後，濃縮反應混合物。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-60% CH_3CN/水)純化殘餘物，以提供固體狀**化合物21** (50 mg, 88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 359 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.71-6.60 (m, 3H), 6.22 (t, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H)。

實例22



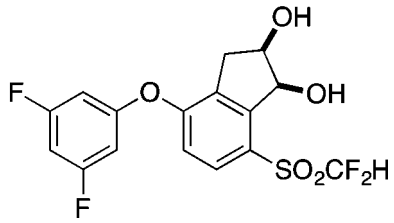
4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-2-醇(化合物22)

步驟A：**2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯**之製備：向4-(二氟甲基磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-1*H*-茚(**化合物21**) (30 mg, 0.08 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之攪拌溶液添加3-氯過苯甲酸(38 mg, 0.17 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌40小時。然後用二氯甲烷稀釋反應混合物，用20%碳酸鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(15% EtOAc於己烷中)純化粗產物，以提供2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯(24 mg, 77%)。LCMS ESI (-) m/z 357 (M-H-16)。

步驟B：**4-((二氟甲基)磺醯基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-2-醇(化合物22)**之製備：向2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(3,5-二氟苯氧基)-1a,6a-二氫-6*H*-茚并[1,2-*b*]環氧乙烯(24 mg, 0.06 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.6 mL)中之攪拌溶液添加二碘鋅(31 mg, 0.1 mmol)及氰基硼氫化鈉(8.1 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物加熱至回流並保持16小時。

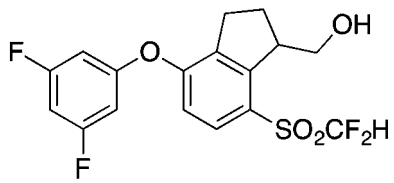
冷卻後，藉由添加1N HCl驟冷反應物。用二氯甲烷萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得**化合物22** (7 mg, 29%)。LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 6.19 (t, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.21-2.99 (m, 2H)。

實例23



順式-(±)7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1,2-二醇(化合物23)：藉由使用己烷中之50% EtOAc進一步溶析矽膠管柱將兩種二醇分離為來自**實例22**步驟B之兩種非鏡像異構體之混合物。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-50% CH_3CN/水)進一步純化混合物，以獲得固體狀**化合物23** (4 mg, 16%)。LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H+46)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H)。

實例24



(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(化合物24)

步驟A：**7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛**之製

備：在0℃下在氮下，將雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1.0 M溶液於THF中，0.32 mL, 0.32 mmol)逐滴添加至(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(103 mg, 0.30 mmol)於無水THF (1 mL)中之攪拌懸浮液中。在0℃下將混合物攪拌1小時。逐滴添加7-(二氟甲基硫基)-4-氟-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.22 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。在0℃下將混合物攪拌1小時且在環境溫度下過夜。添加水且將混合物在EtOAc與鹽水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將粗製物溶解於四氫呋喃(2 mL)中。添加濃HCl (0.11 mL)。在環境溫度下將反應混合物攪拌4小時，且然後用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛(24 mg, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 245 (M-H)。

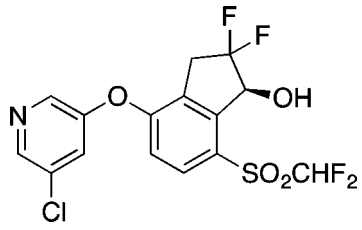
步驟B：**(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇**之製備：向7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲醛(24 mg, 0.10 mmol)於MeOH (1 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(5.5 mg, 0.15 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。逐滴添加水以驟冷反應物。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(17 mg, 70%產率)。LCMS ESI (-) m/z 247 (M-H)。

步驟C：**(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇**之製備：向(7-((二氟甲基)硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(17 mg, 0.07 mmol)於二氯甲烷(0.7 mL)之攪拌溶液添加3-氯過苯甲酸(35 mg, 0.21 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。物藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液驟冷反應物，且然後用EtOAc萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由

矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(14 mg, 73%)。LCMS ESI (+) m/z 281 (M+H)。

步驟D：**(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇(化合物24)**之製備：其係以與**實例1**步驟G中所闡述類似之方式、使用(7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)甲醇替代(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-醇來製備。LCMS ESI (+) 391 m/z (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.62-6.36 (m, 2H), 6.23 (t, 1H), 3.94-3.71 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H)。

實例25



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物25)

步驟A：**3-氯-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶**之製備：合併7-((二氟甲基)磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (3.0 g, 9.7 mmol)與5-氯吡啶-3-醇(1.89 g, 14.6 mmol)及碳酸氫鈉(2.45 g, 29.2 mmol)，然後將固體懸浮於N-甲基吡咯啶酮(28.5 mL)中。將混合物加熱至90℃並保持14小時，然後在環境溫度下攪拌34小時。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物，且分離各層。用乙酸乙酯洗滌水溶液，且用水、飽和NaCl將合併之有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成奶油色固體(4.36 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 418, 420。

步驟B：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-**

1*H*-茚-1-酮之製備：將3-氯-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶(5.07 g, 12.1 mmol)溶解於6:1丙酮/水(100 mL)中，且用對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(304 mg, 1.21 mmol)處理。將混合物加熱至82℃並保持22小時，然後在環境溫度下攪拌38小時。用額外對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(304 mg, 1.21 mmol)處理反應混合物且再加熱至90℃並保持24小時。冷卻反應物並在真空中濃縮。用飽和$NaHCO_3$及乙酸乙酯處理剩餘水溶液，然後分離。用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃褐色固體(4.25 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 374, 376。

步驟C：**正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4.25 g, 11.4 mmol)懸浮於苯(250 mL)中，且用丁基胺(45 mL, 454 mmol)及三氟乙酸(0.44 mL, 5.7 mmol)處理。經由Dean-Stark捕集器加熱反應燒瓶，同時藉由^{1}H NMR監測反應。3.5小時後，冷卻反應混合物並在真空中濃縮，然後將殘餘物再溶解於MTBE及水中。分離後，用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃褐色固體(4.8 g)。

步驟D：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(4.8 g, 11.2 mmol)溶解於無水乙腈(110 mL)中，且用Selectfluor® (9.9 g, 28 mmol)及硫酸鈉(16 g, 112 mmol)處理。將混合物加熱至100℃並保持8小時，然後在環境溫度下攪拌3小時。用濃HCl水溶液(14 mL, 169 mmol)處理混合物且攪拌10分鐘。在真空中濃縮混合物，然後用水(250 mL)及乙酸乙酯稀釋所得懸浮液。分離後，用乙酸乙酯將水溶液洗滌兩次且用飽和

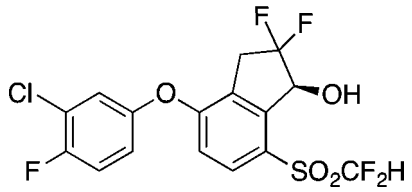
$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色半固體。將粗產物再溶解於二氯甲烷中且在SiO_2上層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。收集期望材料，並在真空中濃縮成奶油色固體(1.76 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 409.9 / 411.9。

步驟E：**(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物25)**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(1.76 g, 4.3 mmol)溶解於二氯甲烷(46 mL)中，用三乙胺(1.2 mL, 8.6 mmol)及甲酸(0.49 mL, 12.9 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用固體RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (27 mg, 0.04 mmol)處理溶液。將均質反應混合物轉移至冰箱且在4℃下靜置14小時。在真空中濃縮混合物並在SiO_2上層析，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析。層析後，在真空中濃縮期望產物。將剩餘油狀物溶解於Et_2O中，在真空中濃縮，且在高真空下乾燥，以獲得白色泡沫狀**化合物25** (1.64 g)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 410, 412。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.35 (d, 1H)。

4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮之替代性合成：

4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮之製備：其係以與**實例18**中所闡述類似之方式、使用(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**化合物3**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 374, 376 (M+H)。

實例26



(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物26)

步驟A：**7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.38 mmol)、甲醇(4 mL)及Accufluor® (50%於氧化鋁上，158 mg, 0.490 mmol)之混合物回流加熱5小時。冷卻後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-25% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(55 mg, 51%)。LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H)。

步驟B：**第三丁基((4-((二氟甲基)磺醯基)-2,7-二氟-1*H*-茚-3-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在0℃下在氮下，向7-((二氟甲基)磺醯基)-2,4-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(352 mg, 1.25 mmol)及三乙胺(1.04 mL, 7.48 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.43 mL, 1.87 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 397 (M+H)。

步驟C：**7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：向第三丁基((4-((二氟甲基)磺醯基)-2,7-二氟-1*H*-茚-3-基)氧基)二甲基矽烷(粗製物，494 mg, 1.25 mmol)於乙腈(12 mL)中之攪拌溶液添加Selectfluor® (574 mg, 1.62 mmol)。在環境溫度下將所得混合物攪拌3小時。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用

EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(8%-28% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(315 mg, 84%)。LCMS ESI (+) m/z 301 (M+H)。

步驟D：**(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：其係以與實例1步驟F中之程序類似之方式製備。LCMS ESI (-) m/z 347 (M-H+46)。

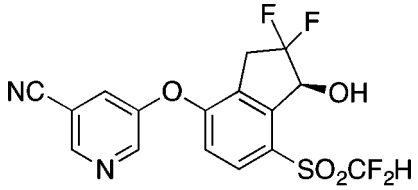
步驟E：**(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在氮下，向(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(140 mg, 0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二甲基吡啶(0.21 mL, 1.9 mmol)。將反應物冷卻至-78℃。逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.27 mL, 1.2 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟管柱層析(2%-10% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(155 mg, 80%)。LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H)。

步驟F：**(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷**之製備：在70℃下在氮下，將(*S*)-第三丁基((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2,4-三氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(100 mg, 0.24 mmol)、3-氯-4-氟-酚(70 mg, 0.48 mmol)及碳酸氫鈉(61 mg, 0.72 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.8 mL)中之混合物加熱3小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(3%-15% EtOAc/己烷)

純化殘餘物，提供(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(41 mg, 31%)。LCMS ESI (-) m/z 541, 543 (M-H)。

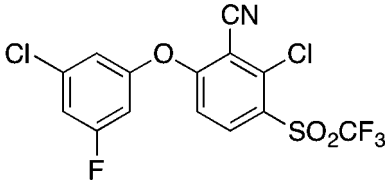
步驟G：**(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物26)**之製備：向(*S*)-第三丁基((4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)二甲基矽烷(41 mg, 0.08 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL)中之攪拌溶液添加四丁基氟化銨(1.0 M溶液於THF中，0.08 mL, 0.08 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。隨後將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-95% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得白色固體狀**化合物26** (17 mg, 53%)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>95%。LCMS ESI (-) m/z 473, 475 (M-H+46)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.26 (brd s, 1H)。

實例27



(*S*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物27)：其係以與**實例26**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用5-羥基菸腈替代3-氯-4-氟-酚來製備。LCMS ESI (+) m/z 403 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.29 (d, 1H)。

實例28



2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物28)

步驟A：**2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺**之製備：在0℃下在氮下，向3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(3.0 g, 13.2 mmol)於DMF (60 mL)中之攪拌溶液逐滴添加NBS (2.7 g, 15.2 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(1%-5% EtOAc於己烷中)純化殘餘物，以獲得2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(1.10 g, 27%)。LCMS ESI (-) m/z 304, 306, 308 (M-H)。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：向2-溴-3-氯-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(0.80 g, 2.61 mmol)於乙酸(8 mL)之攪拌溶液逐滴添加濃HCl (4 mL)。將反應混合物攪拌10分鐘。逐滴添加$NaNO_2$ (0.216 g, 3.13 mmol)於水(2 mL)中之溶液。在單獨燒瓶中，製備CuCl (388 mg, 3.92 mmol)於濃HCl (4 mL)中之溶液。然後將事先製備之重氮鹽之反應混合物快速逐滴添加至銅鹽之溶液中。在環境溫度下將所得反應混合物攪拌2小時。然後將反應混合物傾倒至冰冷水中，且用EtOAc將水相萃取兩次。乾燥合併之有機層，過濾且然後蒸發。藉由矽膠上之管柱層析(1%-3% EtOAc於己烷中)純化所得粗產物，以產生(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷(0.38 g, 47%)。LCMS ESI (-) m/z 319, 321, 323 (M-H)。

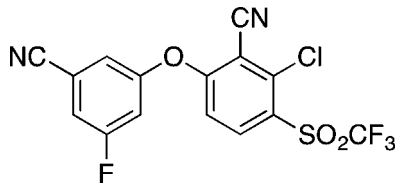
步驟C：**2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：在微波反應容器中，向(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷(68 mg, 0.21 mmol)於

NMP (1 mL)中之溶液添加CuCN (22 mg, 0.25 mmol)。在190℃下在微波反應器中將反應混合物加熱30分鐘。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-5% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(25 mg, 44%)。

步驟D：**2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：向2,6-二氯-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(35 mg, 0.13 mmol)、乙腈(3 mL)、CCl_4 (3 mL)及水(6 mL)之攪拌混合物添加$NaIO_4$ (69 mg, 0.32 mmol)及$RuCl_3$ (1 mg, 0.003 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(25 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.75 (d, 1H)。

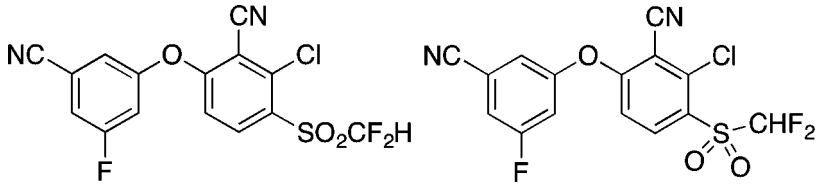
步驟E：**2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物28)**之製備：向梨形燒瓶添加2,6-二氯-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(25 mg, 0.082 mmol)、3-氯-5-氟酚(12 mg, 0.08 mmol)及NMP (1 mL)。添加Cs_2CO_3 (16 mg, 0.05 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3小時，且然後在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-100% CH_3CN/水)純化殘餘物，以獲得白色固體狀**化合物28** (18 mg, 53%)。LCMS ESI (-) m/z 412, 414 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H)。

實例29



2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物29)：其係以與**實例28**中所闡述類似之方式、在步驟E中使用3-氟-5-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 403/405 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.97 (d, 1H)。

實例30



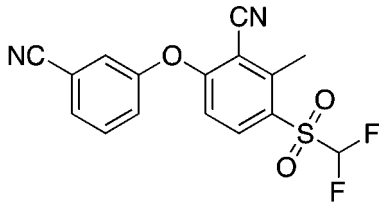
2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物30)

步驟A：**3-溴-2,4-二氯苯硫醇**之製備：在0℃下，向三苯基膦(2.43 g, 9.25 mmol)於二氯甲烷(8 mL)及DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加3-溴-2,4-二氯苯-1-磺醯氯(1.00 g, 3.08 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。經2小時將反應混合物逐步升溫至環境溫度。濃縮反應混合物。向殘餘物添加1 N NaOH溶液且用醚萃取。用3 N HCl酸化水層且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，提供白色固體狀3-溴-2,4-二氯苯硫醇(0.207 g, 26%)。LCMS ESI (-) m/z 255, 257, 259 (M-H)。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：其係以與**實例1**步驟D中所闡述類似之方式、使用3-溴-2,4-二氯苯硫醇替代4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.90 (t, 1H)。

步驟C：**(2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物30)**之製備：以與用於實例28步驟C至步驟E中之**化合物28**之程序類似的方式製備。LCMS ESI (-) m/z 385, 387 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.45 (t, 1H)。

實例31



6-(3-氰基苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物31)

步驟A：**3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈：**將2-氟-6-甲基-苯甲腈(1000 mg, 7.4 mmol)添加至於冰中冷卻之三氟甲烷磺酸(4.98 mL, 56.2 mmol)中。用N-溴琥珀醯亞胺(1380 mg, 7.8 mmol)處理所得冷溶液。在環境溫度下攪拌混合物。30 min後，將反應混合物傾倒至冰水中，且用2份二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之二氯甲烷層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生經固化之淺棕色油狀3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈(1560 mg, 7.3 mmol, 98%產率)。

步驟**B：S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)酯：**向3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲腈(1500 mg, 7.0 mmol)於1,4-二噁烷(35 mL)中之溶液添加乙醯基硫基鉀(840 mg, 7.4 mmol)。向混合物充氮，且然後添加(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-呫噸-4-基)-二苯基-磷烷(487 mg, 0.8 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (3523 mg, 0.4 mmol)。停止充氮，且在氮下回流加熱燒瓶。4.5小時後，用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物，過濾，且分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。

在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。合併含有產物之部分以提供S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-

2-甲基-苯基)酯(441 mg, 2.1 mmol, 30%產率)。

步驟C：**6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈：**將氫氧化鋰單水合物(265 mg, 6.3 mmol)添加至S-硫代乙酸(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)酯(441 mg, 2.1 mmol)於甲醇(12 mL)及水(3 mL)中之脫氣(N_2)溶液中。在環境溫度下在氮下攪拌混合物。45分鐘後，蒸發反應混合物，用10% HCl中和水性殘餘物，且用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(370 mg, 2.2 mmol, 100%產率)。

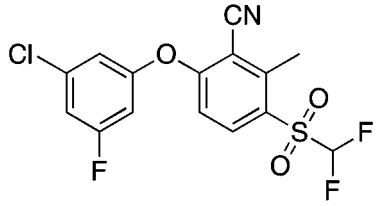
步驟D：**3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈：**在氮下，將氫氧化鉀(1862 mg, 33 mmol)添加至6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(370 mg, 2.2 mmol)及二乙基膦酸溴二氟甲基酯(886 mg, 3.3 mmol)於乙腈(6 mL)及水(6 mL)中之於乾冰/丙酮中冷卻之脫氣冷凍漿液中。將混合物升溫至環境溫度。20分鐘後，將反應混合物在MTBE與鹽水之間分配。用鹽水洗滌MTBE，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生黃色油狀物。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用0%至40% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲得淡黃色油狀3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol, 50%產率)。

步驟E：**3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈：**將3-氯過苯甲酸(740 mg, 3.3 mmol)添加至3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加3-氯過苯甲酸(246 mg, 1.1 mmol)，且將混合物回流加熱24小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及硫代硫酸鈉水溶液(1 M)之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用20%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲得白色固體狀3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(138 mg, 0.6

mmol, 50%產率)。

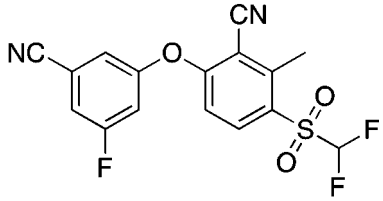
步驟F：**6-(3-氰基苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物31)**：將3-羥基苯甲腈(7.17 mg, 0.06 mmol)添加至3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(15 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫鈉(10 mg, 0.12 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。50分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀**化合物31** (18.4 mg, 0.05 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.48-7.47 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 2.98 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 374。

實例32



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物32)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 374

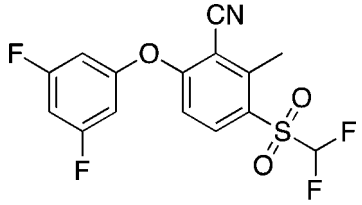
實例33



6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物33)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈

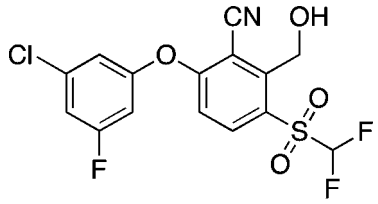
取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.26 (t, 1H), 2.90 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 365。

實例34



3-((二氟甲基)磺醯基)-6-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯甲腈(化合物34)：其係以與**實例31**、步驟F類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 6.24 (t, 1H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 358。

實例35



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(羥基甲基)苯甲腈(化合物35)

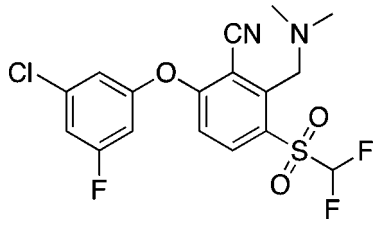
步驟A：**2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈**：將N-溴琥珀醯亞胺(24 mg, 0.14 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基苯甲腈(**化合物32**) (50.8 mg, 0.14 mmol)於四氯化碳(3 mL)中之溶液中。用AIBN (1.1 mg, 0.01 mmol)處理懸浮液且回流加熱9天，同時視需要添加額外N-溴琥珀醯亞胺及AIBN以驅動反應完成。最後，用二氯甲烷稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。獲

得白色固體狀2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(26.4 mg, 0.06 mmol, 43%產率)。

步驟B：**乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯：**用乙酸鉀(13.2 mg, 0.13 mmol)處理於DMF (0.50 mL)中之2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(12 mg, 0.03 mmol)。在環境溫度下攪拌溶液。30分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供殘餘物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(4.4 mg, 0.01 mmol, 38%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 451。

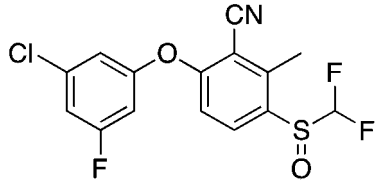
步驟C：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(羥基甲基)苯甲腈(化合物35)：**將氫氧化鋰水合物(0.85 mg, 0.02 mmol)添加至乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氰基-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(4.4 mg, 0.01 mmol)於甲醇(0.80 mL)及水(0.40 mL)中之溶液中。15分鐘後，用幾滴1M HCl處理反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色膜。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析。使用2 mm製備型TLC板完成進一步純化且用4:1二氯甲烷:己烷顯影4次，以獲得白色固體狀**化合物35** (1.0 mg, 0.003 mmol, 25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.26 (t, 1H), 5.60 (s, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-1] = 391。

實例36



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-((二甲基胺基)甲基)苯甲腈(化合物36)：將THF中之*N,N*-二甲胺(1.0 M, 0.02 mL, 0.02 mmol)添加至2-(溴甲基)-6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(10 mg, 0.02 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.07 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之冰冷溶液中。將混合物升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供殘餘物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀**化合物36** (4.1 mg, 0.01 mmol, 45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 419。

實例37



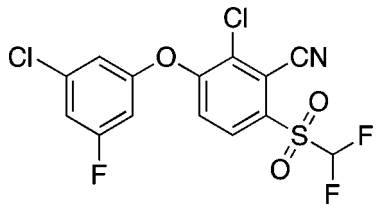
6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)亞磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物37)

步驟A：**(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃：**將3-氯過苯甲酸(740 mg, 3.3 mmol)添加至3-(二氟甲基硫基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(239 mg, 1.1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加3-氯過苯甲酸(246 mg, 1.1 mmol)，且將混合物回流加熱24小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀

釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及硫代硫酸鈉水溶液(1 M)之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用20%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀3-(二氟甲基磺醯基)-6-氟-2-甲基-苯甲腈(138 mg, 0.55 mmol, 50%產率)及無色玻璃狀(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃(28.7 mg, 0.12 mmol, 11%產率)。

步驟B：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)亞磺醯基)-2-甲基苯甲腈(化合物37)：**將3-氯-5-氟-酚(0.0022 mL, 0.0200 mmol)添加至(3-氰基-4-氟-2-甲基-苯基)-(二氟甲基)-氧離子基-銃(5.0 mg, 0.02 mmol)及碳酸鉀(4.4 mg, 0.03 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。75 min後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物37** (6.8 mg, 0.02 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.15 (t, 1H), 2.68 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 358。

實例38



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物38)

步驟A：**2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈：**向含有2-氯-3,6-二氟-苯甲腈(2.0 g, 11.5 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液之燒瓶充氮，於冰中冷卻，且用二水硫化鈉(944 mg, 12.1 mmol)處理。攪拌黃色懸浮液且緩慢升溫至環境溫度。45 min後，用1M NaOH稀釋反應混合物，用2份

二氯甲烷洗滌，用濃HCl酸化至pH 2，且用2份二氯甲烷萃取。用兩份鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生淡黃色蠟質固體狀2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈(1.44 g, 7.7 mmol, 67%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 186。

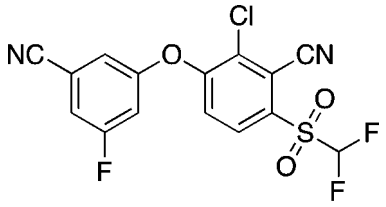
步驟B：**2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈：**在氮下，將二乙基膦酸溴二氟甲基酯(384 mg, 1.44 mmol)添加至2-氯-3-氟-6-硫基-苯甲腈(180 mg, 0.96 mmol)及氫氧化鉀(807 mg, 14.4 mmol)於乙腈(4 mL)及水(4 mL)中之於乾冰/丙酮中冷卻之脫氣冷凍漿液中。將混合物升溫至環境溫度。20 min後，將反應混合物在MTBE與鹽水之間分配。用鹽水洗滌MTBE，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生黃色油狀物。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色油狀2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(77 mg, 0.33 mmol, 34%產率)。

步驟C：**2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈：**將2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(77 mg, 0.33 mmol)及3-氯過苯甲酸(197 mg, 1.14 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液回流加熱過夜。再添加100 mg 3-氯過苯甲酸且繼續回流過夜。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供白色固體。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色蠟質固體狀2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈(68 mg, 0.25 mmol, 76%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 266。

步驟D：**(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物38)**：用碳酸氫鈉(6 mg, 0.07 mmol)處理2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯甲腈(10 mg, 0.04 mmol)及3-氯-5-氟-酚(0.004 mL, 0.04 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。在50℃下加熱混合物。3小時後，將

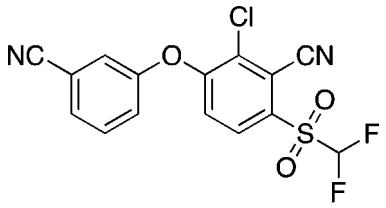
反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物38** (6.8 mg, 0.02 mmol, 46%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.41 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 413。

實例39



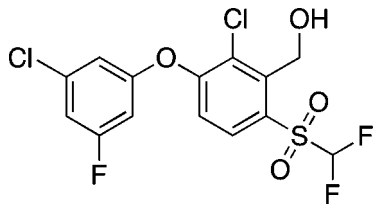
2-氯-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物39)：其係以與**實例38**、步驟D類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.43 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 404。

實例40



2-氯-3-(3-氰基苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物40)：其係以與**實例38**、步驟D類似之方式、使用3-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.41 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+18] = 386。

實例41



(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物41)

步驟A：**2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛：**將二異丁基氫化鋁溶液(1.18 mL, 1.18 mmol, 1M於庚烷中)添加至2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(200 mg, 0.84 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。1小時後，用約2 mL甲醇處理反應混合物，然後用2 mL 10% HCl處理。將此混合物攪拌1 h。濃縮混合物，且將水性殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供淡黃色油狀物。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛(124 mg, 0.5 mmol, 61%產率)。

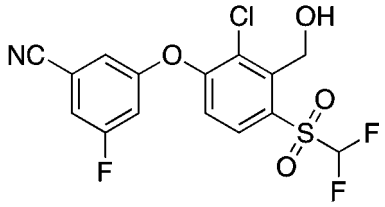
步驟B：**[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇：**將硼氫化鈉(29 mg, 0.77 mmol)添加至2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲醛(124 mg, 0.52 mmol)於甲醇(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物緩慢升溫至環境溫度。1.5小時後，用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應物並濃縮。將水性漿液在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生無色油狀[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(110 mg, 0.45 mmol, 88%產率)。

步驟D：**[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇：**將3-氯過苯甲酸(235 mg, 1.36 mmol)添加至[2-氯-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(110 mg, 0.45 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將瓶密封且在45℃下加熱。4.5小時後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、然後用水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供經固化之無色油狀物。在

Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色蠟質固體狀[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇(94 mg, 0.34 mmol, 76%產率)。

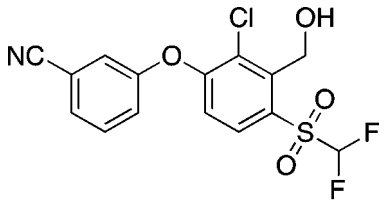
步驟E：**(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物41)**：將3-氯-5-氟-酚(0.004 mL, 0.04 mmol)添加至[2-氯-6-(二氟甲基磺醯基)-3-氟-苯基]甲醇(10 mg, 0.04 mmol)及碳酸氫鈉(6.12 mg, 0.07 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在80℃下加熱。3小時後，將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀**化合物41** (8.8 mg, 0.02 mmol, 60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 445。

實例42



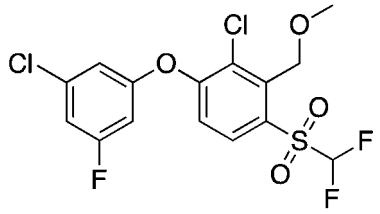
3-(2-氯-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物42)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 436。

實例43



3-(2-氯-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)苯甲腈(化合物43)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3-羥基-苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.22 (d, 2H), 2.71 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 418。

實例44



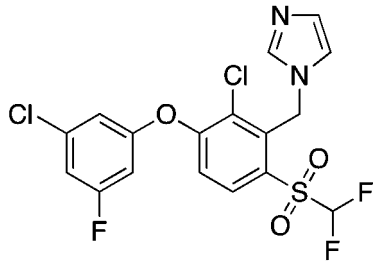
2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(甲氧基甲基)苯(化合物44)

步驟A：**甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯：**將甲烷磺醯氯(0.0039 mL, 0.05 mmol)添加至[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲醇(**化合物41**, 16.9 mg, 0.04 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.11 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之冰冷溶液。將混合物緩慢升溫至環境溫度。2小時後，用二氯甲烷稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯。

步驟B：**2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(甲氧基甲基)苯(化合物44)**：將25%甲醇鈉於甲醇中之溶液(0.01 mL, 0.04 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基

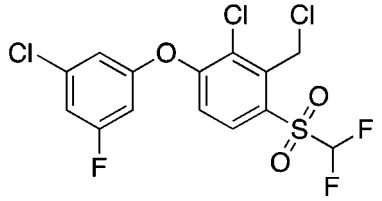
磺醯基)苯基]甲基酯(20 mg, 0.04 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。在50℃下加熱混合物。再添加甲醇中之一當量25%甲醇鈉。2小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀鹽水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色膜狀**化合物44** (0.9 mg, 0.002 mmol, 5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 445。

實例45



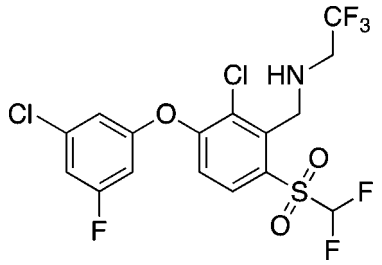
1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-1*H*-咪唑(化合物45)：將咪唑(15.8 mg, 0.23 mmol)添加至粗甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(37 mg, 0.08 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。在80℃下將混合物加熱1小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。濃縮含有1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-1*H*-咪唑之期望部分，以獲得無色玻璃狀**化合物45** (18.8 mg, 0.04 mmol, 54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (br d, 1H), 5.92 (t, 1H), 5.76 (d, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 451。

實例46



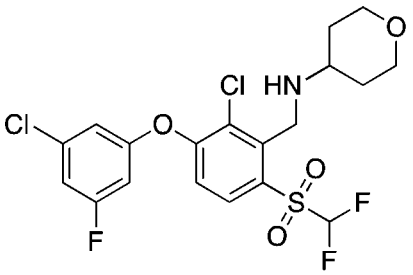
2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(氯甲基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物46)：其分離為**實例45**之副產物。獲得無色玻璃狀**化合物46** (1.7 mg, 0.004 mmol, 5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.26 (d, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 463。

實例47



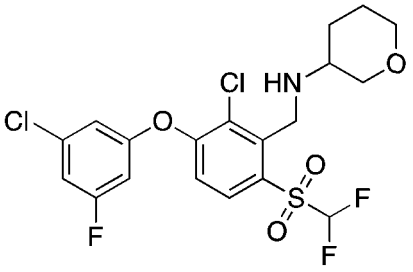
***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(化合物47)：**將2,2,2-三氟乙胺(8.68 mg, 0.09 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(28 mg, 0.06 mmol)及三乙胺(0.02 mL, 0.12 mmol)於瓶中之四氫呋喃(1 mL)中之溶液中。在80℃下將混合物加熱過夜。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物47** (28 mg, 0.06 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.50 (br s, 2H) 3.40-3.30 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 482。

實例48



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)四氫-2*H*-吡喃-4-胺(化合物48)**：將4-胺基四氫吡喃(0.02 mL, 0.2 mmol)添加至甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(23.8 mg, 0.05 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中。在60℃下加熱混合物。1.5小時後，將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物48** (15 mg, 0.03 mmol, 62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H) 3.48-3.40 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 484。

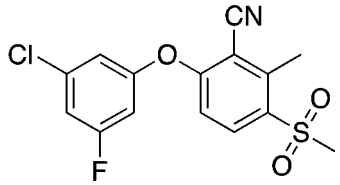
實例49



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)四氫-2*H*-吡喃-3-胺(化合物49)**：將甲烷磺酸[2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲基酯(20 mg, 0.04 mmol)添加至粗四氫吡喃-3-基胺(17 mg, 0.17 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。在50℃下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水

洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色玻璃。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得無色玻璃狀**化合物49** (14 mg, 0.03 mmol, 69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H) 3.78-3.71 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 484。

實例50



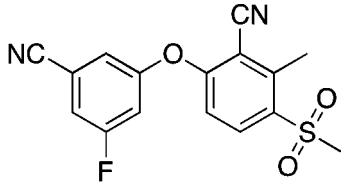
6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物50)

步驟A：**6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈：**將硫酸二甲酯(0.13 mL, 1.38 mmol)添加至碳酸鉀(273 mg, 1.97 mmol)及6-氟-2-甲基-3-硫基-苯甲腈(220 mg, 1.32 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中。在環境溫度下將此混合物攪拌10分鐘。將混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃褐色固體狀6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈(220 mg, 1.2 mmol, 92%產率)。

步驟B：**6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈：**將3-氯過苯甲酸(628 mg, 3.64 mmol)添加至6-氟-2-甲基-3-甲基硫基-苯甲腈(220 mg, 1.2 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在環境溫度下將溶液攪拌過夜。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合物、然後用水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(250 mg, 1.17 mmol, 97%產率)。

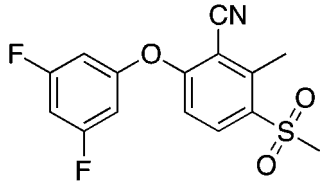
步驟C：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物50)**：將3-氯-5-氟酚(0.01 mL, 0.05 mmol)添加至碳酸氫鈉(7.9 mg, 0.09 mmol)及6-氟-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(10 mg, 0.05 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之溶液中。將瓶密封且在50℃下加熱。3小時後，將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物50** (7.7 mg, 0.02 mmol, 48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 338。

實例51



6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物51)：其係以與**實例50**、步驟C類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈取代3-氯-5-氟-酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 329。

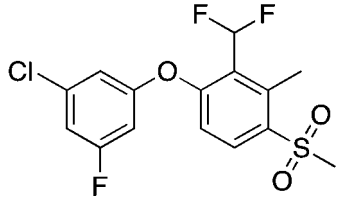
實例52



6-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物52)：其係以與**實例50**、步驟C類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟

酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 322。

實例53



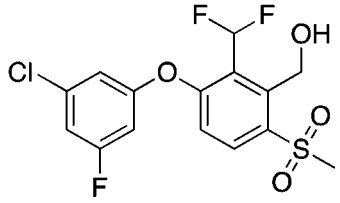
1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯(化合物53)

步驟A：**6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛：**將庚烷中之1M DIBAL (0.45 mL, 0.45 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲腈(**化合物50**) (109 mg, 0.32 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。30 min後，用1.5 mL甲醇處理反應混合物，然後用1.5 mL 10% HCl處理。攪拌1 h後，濃縮混合物，且將水性殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛(99.1 mg, 0.3 mmol, 90%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 444。

步驟B：**1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯(化合物53)：**將二乙基胺基三氟化硫(0.084 mL, 0.64 mmol)添加至6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-3-甲基磺醯基-苯甲醛(99.1 mg, 0.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。添加後，添加乙醇(0.001 mL, 0.01 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。經2天再添加二乙基胺基三氟化硫直至起始醛耗盡，如藉由LC/MS所測定。用二氯甲烷稀釋反應混合物，且用飽和$NaHCO_3$水溶液處理。用水、鹽水洗滌二氯甲烷層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管

柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物53** (65 mg, 0.18 mmol, 62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (t, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 363。

實例54



(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯基)甲醇(化合物54)

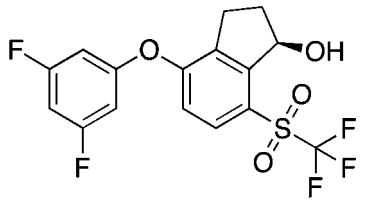
步驟A：**3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基苯：**將過氧化苯甲醯(1.84 mg, 0.01 mmol)添加至1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-4-甲基磺醯基-苯(**化合物53**) (55.5 mg, 0.15 mmol)及N-溴琥珀醯亞胺(27 mg, 0.15 mmol)於四氯化碳(4 mL)中之溶液中。將混合物回流加熱過夜，同時再添加過氧化苯甲醯及N-溴琥珀醯亞胺直至起始材料耗盡。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供無色油狀物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基苯(40.2 mg, 0.09 mmol, 60%產率)。

步驟B：**乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯：**用乙酸鉀(44 mg, 0.45 mmol)處理DMF (1.5 mL)中之3-(溴甲基)-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-甲基磺醯基-苯(40.2 mg, 0.09 mmol)。在環境溫度下將溶液攪拌20分鐘。　將反應混合物在

EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯(38 mg, 0.09 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 421。

步驟C：**(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯基)甲醇(化合物54)：**將氫氧化鋰水合物(11.3 mg, 0.27 mmol)添加至乙酸[3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-甲基磺醯基-苯基]甲基酯(38 mg, 0.09 mmol)於甲醇(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌10分鐘。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，獲得無色玻璃狀**化合物54** (25.2 mg, 0.07 mmol, 74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 5.27 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 425。

實例55



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物55)

步驟A：**4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮：**將甲基紫精水合物(22.6 mg, 0.09 mmol)及4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(320 mg, 1.76 mmol)溶解於瓶中之DMF (3 mL)中。將溶液於乾冰/丙酮中冷卻，且將三氟碘甲烷氣體(688 mg, 3.5 mmol)冷凝成冷卻溶液。添加三乙胺(0.34 mL, 2.46 mmol)且將瓶密封。在環境溫度下將此混合物攪拌過夜。將

反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(130 mg, 0.52 mmol, 30%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 281。

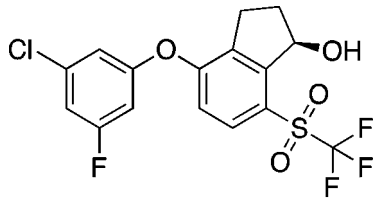
步驟B：**4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮：**將過碘酸鈉(457.8 mg, 2.14 mmol)添加至4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(130 mg, 0.71 mmol)及氯化釕(III)(4.44 mg, 0.02 mmol)於四氯化碳(2 mL)、乙腈(2 mL)及水(4 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(127 mg, 0.45 mmol, 63%產率)。

步驟C：**(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇：**向4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(127 mg, 0.45 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加甲酸(0.02 mL, 0.56 mmol)及三乙胺(0.07 mL, 0.5 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (5.7 mg, 0.01 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色油狀(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(115 mg, 0.4 mmol, 90%產率)。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯CF_3共振e.e. >93%。

步驟D：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物55)：**將3,5-二氟酚(8.66 mg, 0.07 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(17.2 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫鈉(10.17 mg, 0.12 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。在80℃下加

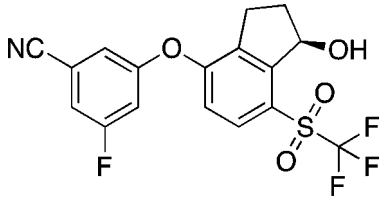
熱此溶液。2小時後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100%二氯甲烷:己烷梯度對此實施再層析，以獲得含有少量雜質之產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至35% EtOAc:己烷梯度對此實施再層析，以獲得無色油狀**化合物55** (6.5 mg, 0.02 mmol, 27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H) 2.47-2.28 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 393。

實例56



(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物56)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3,5-二氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H) 2.47-2.28 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 455。

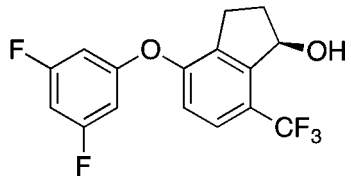
實例57



(*R*)-3-氟-5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物57)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用

3-氟-5-羥基苯甲腈取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H) 2.47-2.29 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 446。

實例58



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物58)

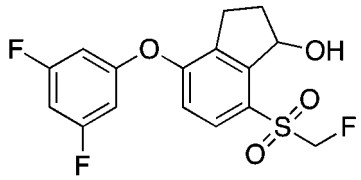
步驟A：**4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮：**用碘化銅(I) (1.66 g, 8.73 mmol)及2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯(2.78 mL, 21.8 mmol)處理7-溴-4-氟-二氫茚-1-酮(1.00 g, 4.37 mmol)於微波瓶中之DMF (15 mL)中之溶液。將瓶密封且在加熱浴中在100℃下加熱過夜。警告：壓力可能因釋放CO_2而升高。再添加1等份2,2-二氟-2-磺醯基乙酸甲酯及CuI，將瓶再密封，且再持續加熱24小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，且分離各層。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用10%至60%二氯甲烷:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得黃褐色固體狀4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮(209 mg, 0.96 mmol, 22%產率)。

步驟B：**(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇：**向4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-酮(209 mg, 0.96 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液添加甲酸(0.05 mL, 1.2 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.05 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (12.2 mg, 0.02 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發溶劑，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用5%至30% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得黃褐色固體狀(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇

(169 mg, 0.77 mmol, 80%產率)。甲氧基信號整合之莫雪酯分析(^{1}H NMR ($CDCl_3$))指示90%鏡像異構體過量。

步驟C：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物58)**：將3,5-二氟酚(13 mg, 0.10 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(三氟甲基)二氫茚-1-醇(21 mg, 0.10 mmol)及碳酸銫(46.6 mg, 0.14 mmol)於瓶中之DMF (0.5 mL)中之混合物中。將瓶密封且在135℃下加熱24小時。將反應混合物在EtOAc與0.3 M NaOH水溶液之間分配。用稀NaOH水溶液、水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用5%至30% EtOAc:己烷梯度對此實施再層析、然後在Biotage 12M RP管柱上使用20%至90%乙腈:水梯度再層析，以獲得無色油狀**化合物58** (2.4 mg, 0.007 mmol, 8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 2H), 5.53 (br s, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H) 2.25-2.18 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 329。

實例59



(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物59)

步驟A：**4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮**：將3-氯過苯甲酸(37 mg, 0.15 mmol)添加至4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(30 mg, 0.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷溶液中。5分鐘後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及1M硫代硫酸鈉之混合

物、水、鹽水洗滌兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供白色固體狀4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮(26 mg, 0.12 mmol, 80%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 213。

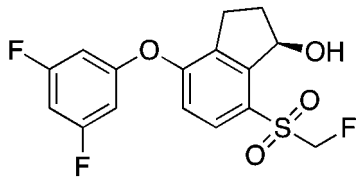
步驟B：**4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮：**將二乙基胺基三氟化硫(5.5 mL, 41.9 mmol)逐滴添加至4-氟-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-1-酮(1480 mg, 7 mmol)及三氯化銻(795 mg, 3.5 mmol)於二氯甲烷(140 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。3小時後，藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應混合物。用二氯甲烷稀釋混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產生4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(1550 mg, 7.24 mmol, 100%產率)。

步驟C：**4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮：**將3-氯過苯甲酸(5.35 g, 21.7 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(1550 mg, 7.24 mmol)於二氯甲烷(145 mL)中之溶液中。4.5小時後，再添加3-氯過苯甲酸(5.35 g, 21.7 mmol)。6.5小時後，將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用2份1M $Na_2S_2O_3$及飽和$NaHCO_3$水溶液之混合物、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供黃褐色固體。在Biotage 100 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對此實施層析，以獲得白色固體狀4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(700 mg, 2.84 mmol, 39%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 247。

步驟D：**4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇：**將4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(17.9 mg, 0.07 mmol)添加至硼氫化鈉(4.13 mg, 0.11 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應混合物。1.25小時後，用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應物並濃縮。將水性漿液在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(15.3 mg, 0.06 mmol, 85%產率)。

步驟E：**4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物59)**：將3,5-二氟酚(12.0 mg, 0.09 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(15.3 mg, 0.06 mmol)及碳酸氫銫(23.9 mg, 0.12 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中。在80℃下將混合物攪拌總共6小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得不純產物。在Biotage 12M RP管柱上使用20%至90% ACN:水梯度對此實施再層析，以獲得無色玻璃狀**化合物59** (1.7 mg, 0.005 mmol, 8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.41-5.14 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H) 2.27-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 403。

實例60



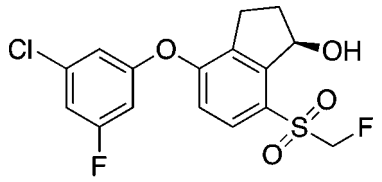
(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物60)

步驟A：**(1*R*)-4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇**：向4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(227 mg, 0.92 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加甲酸(0.04 mL, 1.15 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 1 mmol)。向反應混合物充氮，且一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (11.7 mg, 0.02 mmol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得在靜置時固化之無色油狀(1*R*)-4-氟

-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(230 mg, 0.93 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 293.0。^{19}FNMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯三氟甲基共振之鏡像異構體過量> 90%。

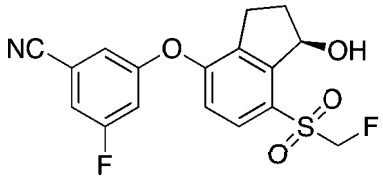
步驟B：**(*R*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物60)**：將3,5-二氟酚(15.7 mg, 0.12 mmol)添加至(1*R*)-4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(20 mg, 0.08 mmol)及碳酸氫鈉(20.3 mg, 0.24 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中。攪拌混合物且在80℃下加熱過夜，然後在100℃下加熱24小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至50% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物60** (10.5 mg, 0.03 mmol, 36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.42-5.13 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H) 2.27-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 403。

實例61



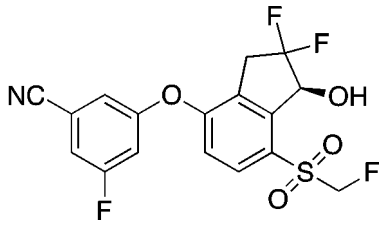
(*R*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物61)：其係以與**實例60**、步驟B類似之方式、使用3-氯-5-氟酚取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.42-5.13 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H) 2.28-2.19 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 419。

實例62



(*R*)-3-氟-5-((7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物62)：其係以與**實例60**、步驟B類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.44-5.12 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 410。

實例63



(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物63)

步驟A：**4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]**：將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(0.1 mL, 0.570 mmol)添加至4-氟-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(700 mg, 2.8 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(1.4 mL, 5.7 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之冷卻至-78℃之溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。5.5小時後，用三乙胺(1.58 mL, 11.4 mmol)驟冷反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與稀NaCl之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (630 mg, 2.2 mmol, 76%產率)。

步驟B：**3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈：**在110℃下，將碳酸氫鈉(108.5 mg, 1.29 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(85.0 mg, 0.62 mmol)及4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (150 mg, 0.52 mmol)於瓶中之DMF (3 mL)中之溶液加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得無色玻璃狀3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(101 mg, 0.25 mmol, 48%產率)。

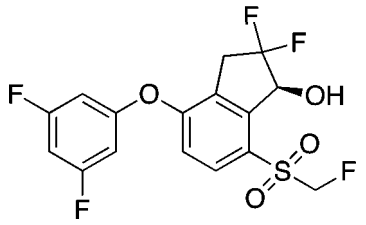
步驟C：**3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈：**將3-氟-5-[7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(101 mg, 0.25 mmol)添加至4-甲苯磺酸吡啶-1-鎓鹽(62.3 mg, 0.25 mmol)於瓶中之丙酮(6 mL)及水(0.75 mL)中之溶液中。將瓶密封且在85℃下加熱混合物。2.5小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(84.5 mg, 0.23 mmol, 94%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 364。

步驟D：**3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**將三氟乙酸(0.0036 mL, 0.05 mmol)添加至3-氟-5-[7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(84.5 mg, 0.23 mmol)及丁-1-胺(2.3 mL, 23.3 mmol)於苯(10 mL)中之溶液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器將混合物回流加熱5小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(99 mg, 0.24 mmol, 100%產率)。

步驟E：**3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(209 mg, 0.59 mmol)添加至3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-(氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(99 mg, 0.240 mmol)及硫酸鈉(33.6 mg, 0.24 mmol)於瓶中之乙腈(6 mL)中之溶液中。將瓶密封且在100℃下加熱6小時。用約1 mL 6 M HCl處理反應混合物並攪拌5分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得白色固體狀3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(37.2 mg, 0.09 mmol, 39%產率)。

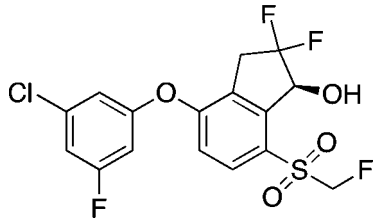
步驟F：**(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物63)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.19 mg, 0.002 mmol)添加至3-[2,2-二氟-7-(氟甲基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(37.2 mg, 0.09 mmol)、甲酸(0.0044 mL, 0.12 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.10 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之充氮溶液。在環境溫度下將此混合物攪拌3.5小時。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至40% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物63** (30.8 mg, 0.08 mmol, 82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.59-5.13 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 446。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於三氟甲基共振之莫雪酯分析89%之e.e.。

實例64



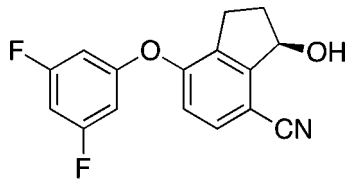
(*S*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物64)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 439。鏡像異構體過量 > 93%。

實例65



(*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物65)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.59-3.39 (m, 3H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 455。藉由莫雪酯分析測定之鏡像異構體過量：86%。

實例66



(*R*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物66)

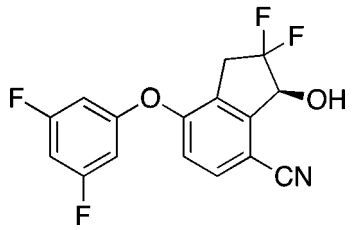
步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈：**在190℃下在微波中，將7-

溴-4-氟-二氫茚-1-酮(500 mg, 2.2 mmol)及氰化銅(254 mg, 2.8 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(11 mL)中之混合物加熱45分鐘。將反應混合物在水與EtOAc之間分配，經由矽藻土過濾，且用2份水、鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產生7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(300 mg, 1.7 mmol, 79%產率)。

步驟B：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈：**將3,5-二氟酚(48.0 mg, 0.370 mmol)添加至碳酸氫鈉(51.6 mg, 0.61 mmol)及7-氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(53.8 mg, 0.310 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中。在100℃下將混合物攪拌過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用稀NaOH水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(32.2 mg, 0.11 mmol, 37%產率)。

步驟C：**(*R*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物66)：**將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (13.4 mg, 0.020 mmol)添加至7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(30 mg, 0.11 mmol)、三乙胺(0.02 mL, 0.12 mmol)及甲酸(0.005 mL, 0.13 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮溶液中。在環境溫度下在氮下將混合物攪拌4小時且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物66** (27.2 mg, 0.09 mmol, 90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.52 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.56-5.51 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H) 2.60-2.50 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 286。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於莫雪酯三氟甲基共振之分析95%之e.e.。

實例67



(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物67)

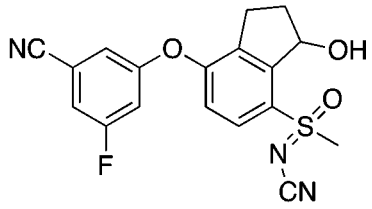
步驟A：**(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈：**連接Dean-Stark捕集器將7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(82.7 mg, 0.29 mmol)、丁-1-胺(2.87 mL, 29 mmol)及三氟乙酸(0.0044 mL, 0.058 mmol)於苯(20 mL)中之溶液回流加熱9小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物分配於EtOAc與稀$NaHCO_3$之間。EtOAc用鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，提供(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈(92 mg, 0.27 mmol, 93%產率)。

步驟B：**7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈：**將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子(diazonia)二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(239 mg, 0.68 mmol)添加至小瓶中之(*E,Z*)-3-丁基亞胺基-7-(3,5-二氟苯氧基)茚烷-4-甲腈(92 mg, 0.27 mmol)及硫酸鈉(38.4 mg, 0.270 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中。將小瓶密封且在100℃加熱6小時。冷卻後，用約1 mL 6 M HCl處理反應混合物且攪拌15分鐘。將反應混合物分配於EtOAc與水之間。EtOAc用鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。殘餘物在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度層析，獲得白色固體7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(29.8 mg, 0.09 mmol, 34%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 339。

步驟C：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-甲腈(化合物67)：**將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.2 mg,

0.002 mmol)添加至7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-茚烷-4-甲腈(29.8 mg, 0.09 mmol)、甲酸(0.004 mL, 0.12 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.100 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之充氮溶液中。混合物在環境溫度攪拌3.5小時。蒸發反應混合物，且殘餘物在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度層析，獲得蠟狀白色結晶固體**化合物67**(24.5 mg, 0.08 mmol, 82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.61-6.54 (m, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.54-3.30 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 368。^{19}F NMR ($CDCl_3$)顯示基於三氟甲基共振之莫雪酯分析50%之e.e.。

實例68



(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物68)

步驟A：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺：**將(二乙醯氧基碘)苯(902 mg, 2.8 mmol)添加至4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(500 mg, 2.55 mmol)及氰胺(128 mg, 3.1 mmol)於乙腈(25 mL)中之冰冷溶液中。在冰浴溫度下將反應混合物攪拌40分鐘，且升溫至環境溫度。6小時後，蒸發反應混合物。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供期望產物(600 mg, 2.5 mmol, 100%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 237。

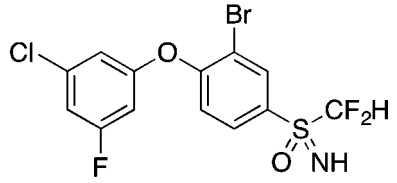
步驟B：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺：**將過碘酸鈉(271 mg, 1.27 mmol)添加至(*E,Z*)-*N*-((7-

氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺(100 mg, 0.42 mmol)及氯化釕(III)(2.63 mg, 0.013 mmol)於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌過夜。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供期望產物(100 mg; 0.4 mmol; 94%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 253。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺：**將碳酸氫鈉(60 mg, 0.71 mmol)添加至含有3-氟-5-羥基-苯甲腈(65 mg, 0.48 mmol)及*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(60 mg, 0.48 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液之瓶中。在70℃下將密封瓶加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用30%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得期望產物(3.0 mg; 0.008 mmol; 3%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 370。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物68)：**將硼氫化鈉(0.4 mg, 0.007 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(2.6 mg, 0.007 mmol)於甲醇(1 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌過夜。用飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以獲得**化合物68** (1.2 mg, 0.003 mmol, 46%產率)。*m/z* (LCMS ESI陽性) [M+H] = 372；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.86-5.80 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H)。

實例69



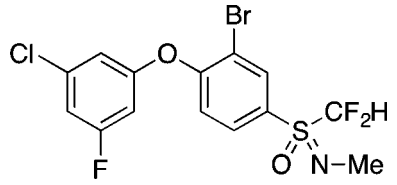
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物69)

步驟A：**2-溴-4-((二氟甲基)亞磺醯基)-1-氟苯**：向(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(530 mg, 2.06 mmol)於MeOH (10 mL)中之冷卻至0℃之溶液添加OXONE®(633.7 mg, 1.03 mmol)於8 mL水中之溶液。OXONE®溶液係以2份各自間隔15分鐘來添加。經2小時將所得懸浮液升溫至室溫。添加1毫升1 M硫代硫酸鈉溶液以驟冷任何剩餘氧化劑，然後藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。用90 mL水溶解剩餘殘餘物並用3 × 40 mL EtOAc萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之層析使用0-30% EtOAC/己烷作為溶析劑來達成純化，以獲得期望產物(100 mg, 18%產率)。

步驟B：**2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯**：用二乙醯氧基碘苯(236 mg, 0.73 mmol)處理2-溴-4-((二氟甲基)亞磺醯基)-1-氟苯(100 mg, 0.37 mmol)、2,2,2-三氟乙醯胺(83 mg, 0.73 mmol)、雙(銠(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)) (11 mg, 4 mol%)及氧化鎂(74 mg, 1.83 mmol)於1.7 mL二氯甲烷中之懸浮液，且攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮至乾燥，且然後再溶解於4 mL MeOH中。用K_2CO_3(5 mg)處理所得反應混合物並在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由二氧化矽上之層析使用50%-100% CH_2Cl_2/己烷作為溶析劑純化殘餘物，以獲得2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯(73 mg, 0.25 mmol, 69%產率)。LCMS ESI (+) m/z 288, 290 (M+H)。

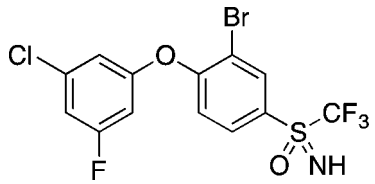
步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物69)**：將2-溴-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)-1-氟苯(35 mg, 0.12 mmol)及3-氯-5-氟酚(23 mg, 0.16 mmol)溶解於0.5 mL DMF中，且用碳酸銫(48 mg, 0.146 mmol)處理。將反應物加熱至90℃並保持1.5小時。將反應混合物傾倒至60 mL水中且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在二氧化矽上使用0-30% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物，以獲得澄清油狀**化合物69** (29 mg, 0.70 mmol, 58%產率)。LCMS ESI (+) m/z 414, 416, 418 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (m, 1 H), 6.16 (t, 1H), 3.35 (br s, 1H)。

實例70



***N*-甲基-2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(*S*-(二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物70)**：相繼用碳酸鉀(8.0 mg, 0.24 mmol)及碘甲烷(4 μL, 0.236 mmol)處理含有溶於DMF (0.5 mL)中之2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯亞胺基)苯(20 mg, 0.20 mmol)之燒瓶。在室溫下將所得懸浮液攪拌過夜。將粗殘餘物直接施加至使用10%-100% CH_3CN/水之純化用反相管柱，以獲得澄清油狀**化合物70** (1.0 mg, 5%產率)。LCMS ESI (+) m/z 428, 430, 432 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 2.98 (s, 3H)。

實例71



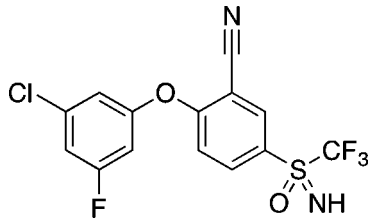
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯(化合物71)

步驟A：**1-氟-2-溴-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯**：在25℃下，向(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(530 mg, 1.93 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加OXONE®(592 mg, 0.96 mmol)於8 mL水中之溶液。OXONE®溶液係以2份各自間隔15分鐘來添加。將反應混合物加熱至50℃且攪拌過夜。添加1毫升1 M硫代硫酸鈉溶液以驟冷任何剩餘氧化劑。藉由在減壓下濃縮來移除揮發性溶劑。用60 mL水溶解殘餘物且用3 × 30 mL EtOAc萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在矽膠上使用0-20% EtOAC/己烷作為溶析劑(90 mg, 16%)純化粗殘餘物。

步驟B：**(3-溴-4-氟苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**：將1-氟-2-溴-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯之樣品(88 mg, 0.30 mmol)溶解於0.6 mL冷卻至0℃之發煙硫酸(20% SO_3)中，且用疊氮化鈉(21 mg, 0.32 mmol)處理。將樣品加熱至70℃並保持1.5小時(**警告：**可能爆炸，使用適當警告及保護性裝置)。由於如藉由LCMS判斷不完全轉化，故將反應混合物冷卻至0℃，且用另外一份疊氮化鈉(21 mg, 0.32 mmol)處理並再加熱。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至冰上，且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗合併之有機物，用20 mL鹽水沖洗，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。在二氧化矽上使用0-40% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物。將(3-溴-4-氟苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮分離為米色油狀物(54.6 mg, 0.18 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (-) m/z 304, 306 (M-H)。

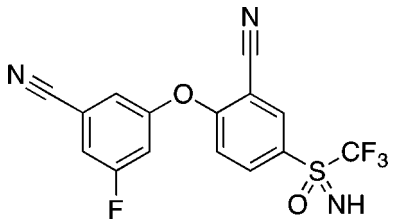
步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯：**其係以與製備**化合物69**之步驟C中所闡述類似之方式來製備。藉由二氧化矽上之層析使用0-15% EtOAc/己烷作為溶析劑純化，以獲得澄清油狀**化合物71** (45 mg, 0.10 mmol, 58%產率)。LCMS ESI (-) m/z 430, 432, 434 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.73 (m, 1 H), 3.65 (br s, 1H)。

實例72



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物72)：將2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯(23 mg, 0.05 mmol)、氯化鈀(II) (dppf)二氯甲烷加成物(16 mg, 0.02 mmol)及二氰基鋅(5 mg, 0.05 mmol)溶解於0.4 mL DMF中。藉由微波輻照將所得混合物加熱至170℃並保持30分鐘。藉由以於DMF中之溶液注射至反相管柱上使用30%-90% ACN/水作為溶析劑直接純化所得懸浮液，以獲得米色油狀**化合物72** (6.1 mg, 31%)。LCMS ESI (-) m/z 377, 379 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 1 H), 3.74 (br s, 1H)。

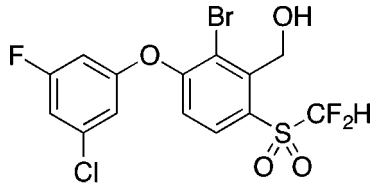
實例73



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物73)：將2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯亞胺基)苯

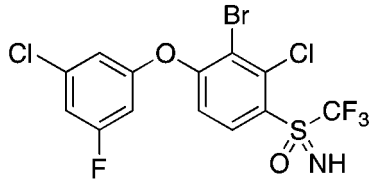
(22.7 mg, 0.05 mmol)、氯化鈀(II) (dppf)二氯甲烷加成物(16.3 mg, 0.020 mmol)及二氰基鋅(5 mg, 0.05 mmol)溶解於0.4 mL DMF中。藉由微波輻照將所得混合物加熱至170℃並保持30分鐘。藉由以於DMF中之溶液注射至反相管柱上使用30%-90% ACN/水作為溶析劑直接純化所得懸浮液，以獲得米色油狀**化合物73** (5.2 mg, 27%)。LCMS ESI (-) m/z 368 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, 1 H), 3.78 (br s, 1H)。

實例74



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物74)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。在反相上藉由注射DMF反應溶液直接純化反應混合物。使用40%-80% CH_3CN/水作為溶析劑，以獲得白色固體狀**化合物74** (22.3 mg, 0.05 mmol, 49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 462, 464, 466 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.25 (d, 2 H), 2.69 (t, 1H)。

實例75



(3-溴-2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮(化合物75)

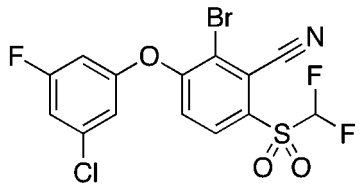
步驟A：**2-溴-1,3-二氯-4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯**：在25℃下，用3-氯過苯甲酸(92.8 mg, 0.41 mmol)處理2-溴-1,3-二氯-4-(三氟甲基

硫基)苯(135 mg, 0.41 mmol)於二氯甲烷(4.1 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌過夜。攪拌過夜後，再添加3-氯過苯甲酸(30.9 mg, 0.33當量)，且將反應物再攪拌2天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 N NaOH中，且用3 × 10 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**(3-溴-2,4-二氯苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ⁶-硫酮**：參見製備**化合物71**之步驟B。在二氧化矽上使用0 -> 25% EtOAc/己烷作為溶析劑純化粗殘餘物，以獲得期望產物(24.8 mg, 0.07 mmol, 17%產率)。LCMS ESI (+) m/z: 356, 358, 360。

步驟C：**(3-溴-2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ⁶-硫酮**：在室溫下，用碳酸鉀(325 mesh, 9.6 mg, 0.07 mmol)處理3-氯-5-氟-酚(10.2 mg, 0.070 mmol)及(3-溴-2,4-二氯苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ⁶-硫酮(24.8 mg, 0.07 mmol)於DMF (0.7 mL)中之溶液，且在85℃下攪拌直至藉由LCMS顯示反應完成(約1小時)。在反相上藉由注射DMF反應溶液直接純化反應混合物。使用30%-100% CH_3CN/水作為溶析劑。藉由二氧化矽上之層析使用40%-100% CH_2Cl_2/己烷達成再純化，以獲得玻璃固體狀**化合物75** (1.6 mg, 5%產率)。LCMS ESI (-) m/z 464, 466, 468 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H)。

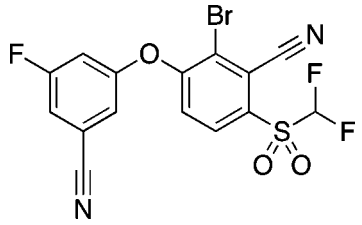
實例76



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物76)：其係藉由**化合物98**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS

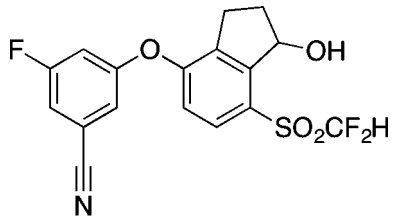
ESI (+) m/z 441, 443, 445 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.33 (t, 1H)。

實例77



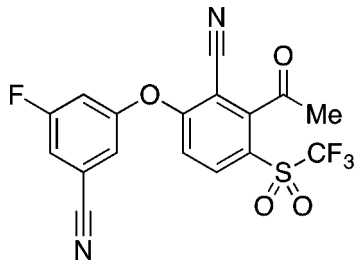
2-溴-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物77)：其係藉由**化合物98**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 432, 434 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.36 (t, 1H)。

實例78



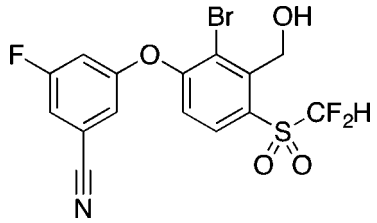
3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物78)：其係以與合成**化合物1**中之步驟G類似之方式、使用3-氟-5-羥基-苯甲腈作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 401 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.37 (t, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H)。

實例79



2-乙醯基-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物79)：用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(16.7 μL, 0.05 mmol)處理2-氯-6-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(10 mg, 0.025 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (1.8 mg, 0.003 mmol)於DMF (0.25 mL)中之溶液，且藉由微波輻照加熱至160 ℃並保持15分鐘。將反應混合物傾倒至10 mL水中並用3 × 15 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將粗殘餘物溶解於2 mL二噁烷中，且用10% HCl (1 mL)處理。添加濃HCl (1.5 mL)以驅動反應完成。藉由小心地添加飽和$NaHCO_3$來驟冷反應混合物。將反應混合物傾倒至20 mL鹽水中並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得米黃色油狀**化合物79** (1.1 mg, 11%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.79 (s, 3H)。

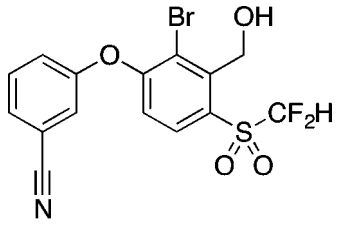
實例80



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物80)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。使用3-氟-5-羥基-苯甲腈作為酚組份來替代3-氯-5-氟-酚。LCMS

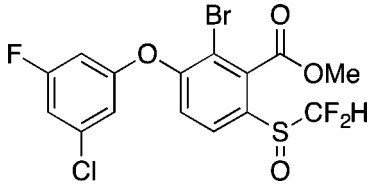
ESI (+) m/z 453, 455 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.25 (d, 2H), 2.69 (t, 1H)。

實例81



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-3-(羥基甲基)苯氧基)苯甲腈(化合物81)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。使用3-羥基-苯甲腈作為酚組份來替代3-氯-5-氟-酚。LCMS ESI (+) m/z 435, 437 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。

實例82



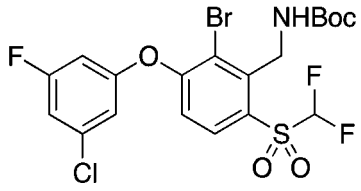
2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)亞磺醯基)苯甲酸甲酯(化合物82)

步驟A：**2-溴-6-((二氟甲基)亞磺醯基)-3-氟苯甲酸甲酯**. 其係藉由**化合物96**之製備中所描繪之類似程序組來製備。在二氧化矽上使用5%-25% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化(88 mg, 53%產率)。

步驟B：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)亞磺醯基)苯甲酸甲酯**. 參見**化合物69**之製備之步驟C。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷作為溶析劑純化，以獲得無色油狀**化合物82** (13.2 mg, 11%產率)。LCMS ESI (+) m/z 457, 459, 461 ($M+H$)；^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.04 (t, 3H)。

實例83



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物83)

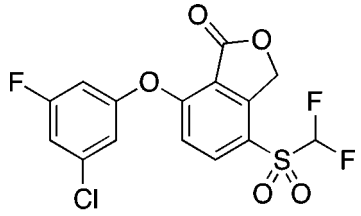
步驟A：**(2-溴-6-((二氟甲基)硫基)-3-氟苄基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備. 藉由**化合物98**之製備中所描繪之類似程序組製備2-溴-6-((二氟甲基)硫基)-3-氟苯甲腈。用二甲基硼氘化銨(46.6 μL, 0.48 mmol)處理2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯甲腈(45 mg, 0.16 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液，且在60℃下攪拌4小時。藉由添加1 mL MeOH及二噁烷中之0.8 mL 4 M HCl驟冷反應混合物。在室溫下將所得混合物攪拌15分鐘且在50℃下攪拌30分鐘。藉由添加2 mL飽和$NaHCO_3$驟冷反應混合物且然後在減壓下濃縮。使用10 mL 1:1 CH_2Cl_2/水溶解殘餘物。用碳酸第三丁氧基羰基酯第三丁基酯(34.8 mg, 0.16 mmol)處理兩相混合物且攪拌1小時。用$CHCl_3$中之3 × 15 mL 30%異丙基醇萃取反應混合物。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得期望產物(56 mg, 91%產率)。LCMS ESI (+) m/z 286, 288 [MH^+-CO_2-C_4H_8]。

步驟B：(2-溴-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-氟苄基)胺基甲酸第三丁基酯之製備。遵循與實例1中之步驟E類似之程序。LCMS ESI (+) m/z 362, 364 [MH^+-C_4H_8]。

步驟C：**(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺**

基甲酸第三丁基酯之製備：遵循與實例1中之步驟F類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以獲得透明膜狀**化合物83** (51 mg, 51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 488, 490, 492 [MH^+-C_4H_8]；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.62 (br t, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.95 (d, 2H), 1.45 (s, 9H)。

實例84



7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(化合物84)

步驟A：[2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇之製備. 遵循與實例1中之步驟D類似之程序。LCMS ESI (+) m/z 269, 271 (M+H-16)。

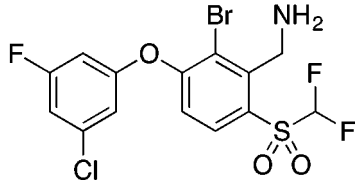
步驟B：4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮之製備. 用氰化銅(I) (19.1 mg, 0.21 mmol)處理[2-溴-6-(二氟甲基硫基)-3-氟-苯基]甲醇(51 mg, 0.18 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.8 mL)中之溶液，且藉由微波輻照在160℃下攪拌35分鐘。在反相上藉由注射反應溶液直接純化反應混合物。使用10%-70% CH_3CN/水作為溶析劑，以獲得4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(18 mg, 0.08 mmol, 43%產率)。LCMS ESI (+) m/z 235 (M+H)。

步驟C：4-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟異苯并呋喃-1(3*H*)-酮之製備. 在0℃下，用4-(二氟甲基硫基)-7-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(18 mg, 0.08 mmol)處理3-氯過苯甲酸(60.3 mg, 0.27 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌2天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 M NaOH中

且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，提供4-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(19 mg, 0.07 mmol, 92%產率)。LCMS ESI (-) m/z 265 (M-H)。

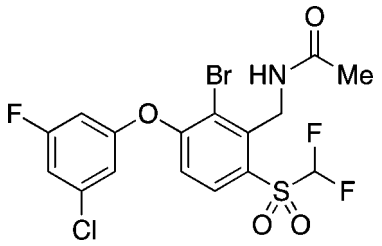
步驟D：**7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮**之製備：遵循與實例1之步驟F類似之程序。使用碳酸氫鈉替代碳酸鉀。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以獲得白色固體狀**化合物84** (21.7 mg, 78%產率)。LCMS ESI (+) m/z 393, 395 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.26 (t, 1H), 5.61 (d, 2H)。

實例85



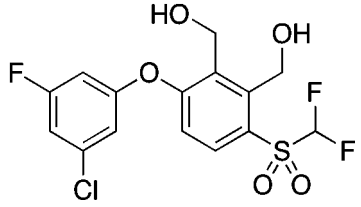
(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(化合物85)：在25℃下，用0.5 mL TFA處理(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯(49 mg, 0.09 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。使用15 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$溶解殘餘物，且傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$中。分離有機相，且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$進一步萃取水溶液。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得透明膜狀**化合物85** (35 mg, 87%產率)。LCMS ESI (+) m/z 444, 446, 448 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 4.45 (br s, 2H)。

實例86



***N*-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苄基)乙醯胺(化合物86)**：在25℃下，用乙酸酐(4.0 μL, 0.04 mmol)處理(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(15.4 mg, 0.03 mmol)及三乙胺(9.6 μL, 0.07 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌直至藉由LCMS顯示反應完成(約1小時)。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$中且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得白色固體狀**化合物86** (16.7 mg, 99%產率)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488, 490 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.05 (d, 2H), 2.00 (s, 3H)。

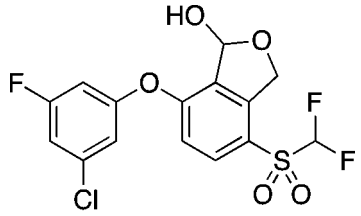
實例87



(3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((二氟甲基)磺醯基)-1,2-伸苯基)二甲醇(化合物87)：在0℃下，用氫化鋰鋁(1.0 M於THF中，0.1 mL, 0.10 mmol)處理7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(20 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由添加20%酒石酸鉀鈉溶液(1 mL)達成處理，攪拌20 min，且然後濃縮反應混合物以移除THF。將剩餘反應混合物傾倒至

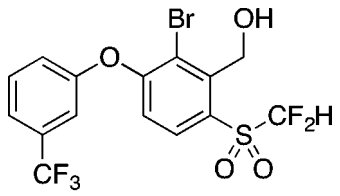
20 mL水中，並用3×10 mL異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得白色固體狀**化合物87** (10 mg, 49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 379, 381 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.46 (t, 1H), 5.18 (d, 2H), 5.01 (d, 2H), 3.01 (t, 1H), 2.76 (t, 1H)。

實例88



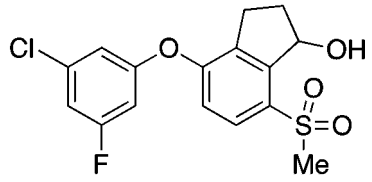
7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)-1,3-二氫異苯并呋喃-1-醇(化合物88)：在0℃下，用氫化鋰鋁(1.0 M於THF中，0.1 mL, 0.10 mmol)處理7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(20 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由添加20%酒石酸鉀鈉溶液(1 mL)達成處理，攪拌20分鐘，且然後濃縮反應混合物以移除THF。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL水中，並用3×10 mL異丙醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得透明固體狀**化合物88** (0.8 mg, 4%產率)。LCMS ESI (+) m/z 377, 379 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.33 (d, 1H)。

實例89



(2-溴-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)甲醇(化合物89)：其係藉由**化合物102**之製備中所描繪之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 478, 480 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 2.73 (t, 1H)。

實例90



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物90)

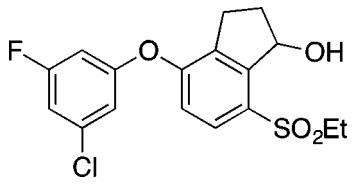
步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇**：在25℃下，用硼氫化鈉(25 mg, 0.67 mmol)處理4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(88 mg, 0.45 mmol)於甲醇(2.2 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌30分鐘。藉由添加1 mL水驟冷反應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。所得產物未經進一步純化即立即使用。LCMS ESI (+) m/z 181 (M+H-16)。

步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**：將4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(0.45 mmol)溶解於二氯甲烷(2.2 mL)中，且用3-氯過苯甲酸(301.5 mg, 1.35 mmol)處理。在25℃下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物傾倒至10 mL 1 N NaOH中且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥(35 mg, 34%產率)。所得產物未經進一步純化即

立即使用。LCMS ESI (+) m/z 213 (M+H-16)。

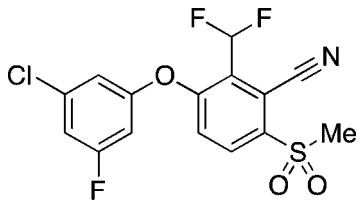
步驟C：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**：將4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(12 mg, 0.05 mmol)、3-氯-5-氟-酚(7.6 mg, 0.05 mmol)及碳酸氫銫(11.1 mg, 0.06 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之懸浮液加熱至145℃並保持4小時。將反應混合物傾倒至20 mL水中且用3×10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以獲得薄膜狀**化合物90** (4.9 mg, 26%產率)。LCMS ESI (+) m/z 339, 341 (M+H-16)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例91



4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-(乙基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物91)：遵循**化合物90**之製備之類似程序組。在步驟A中，用碘乙烷替代碘甲烷。在步驟F中，在反相上藉由注射反應溶液直接純化反應混合物。使用20%-80% CH_3CN/水作為溶析劑。LCMS ESI (+) m/z 353, 355 (M-OH)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.34 (t, 3H)。

實例92



3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物92)

步驟A：**2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯**：在0℃下，用二乙基胺基三氟化硫(7.17 mL, 54.3 mmol)處理2-溴-3,6-二氟-苯甲醛(5 g, 22.6 mmol)於二氯甲烷(113 mL)中之溶液。自所得反應混合物移除冰浴且在室溫下將其攪拌2小時。將反應混合物冷卻至0℃，且藉由小心地添加60 mL飽和$NaHCO_3$水溶液來驟冷(發生CO_2逸出)。將反應混合物劇烈攪拌30分鐘。再添加一份30 mL飽和$NaHCO_3$水溶液且將反應物再攪拌30分鐘。用3 × 40 mL CH_2Cl_2萃取反應混合物。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**2-(二氟甲基)-3,6-二氟苯甲腈**：用氰化銅(I) (2.45 g, 27.4 mmol)處理2-溴-3-(二氟甲基)-1,4-二氟-苯(5.12 g, 21.1 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(42 mL)中之溶液，且在180℃下攪拌1小時45分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用200 mL醚稀釋。經由矽藻土過濾所得懸浮液。將濾液傾倒至500 mL水中，分離，並用3 × 70 mL Et_2O進一步萃取。用50 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% CH_2Cl_2/己烷達成純化。產物為在高真空之延長暴露下可昇華之白色固體(3.0 g, 15.9 mmol, 76%產率)。

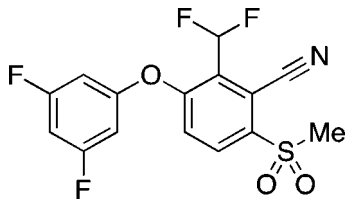
步驟C：**2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈**：在0℃下，向2-(二氟甲基)-3,6-二氟-苯甲腈(5.27 g, 27.9 mmol)於四氫呋喃(120 mL)中之溶液添加甲基硫基鈉(2.05 g, 29.3 mmol)。添加後，在0℃下將反應混合物攪拌8小時，且然後升溫至環境溫度過夜。添加水(50 mL)及

MTBE (100 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得黃色固體狀2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈(6 g, 27.6 mmol, 99%產率)，其未經純化即直接用於下一步驟中。另一選擇為，藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化。LCMS ESI (+) m/z 218 (M+H)。

步驟D：**2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈：**在56℃下，將2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基硫基-苯甲腈(6.3 g, 29 mmol)、Oxone® (53.56 g, 87.01 mmol)於乙腈(70 mL)及水(35 mL)中之懸浮液攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，藉由過濾移除固體且用MTBE (200 mL)洗滌。在減壓下自濾液移除揮發性溶劑。用MTBE (400 mL)萃取所得溶液，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將所得固體懸浮於2:1己烷/MTBE (150 mL)中且攪拌10分鐘。藉由過濾收集所得白色固體且乾燥，以獲得2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈(4.46 g,17.9 mmol, 62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 250 (M+H)。

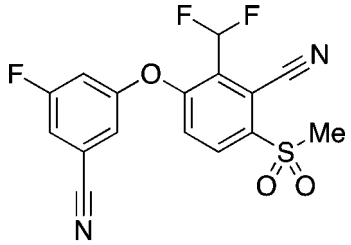
步驟E：**3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈：**在50℃下，將2-(二氟甲基)-3-氟-6-甲基磺醯基-苯甲腈(150 mg, 0.6 mmol)、3-氯-5-氟-酚(88.2 mg, 0.6 mmol)及碳酸氫銫(116.7 mg, 0.6 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液攪拌6小時。將反應混合物傾倒至含有1 mL 1 M NaOH之50 mL水中且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以獲得白色固體狀**化合物92** (121 mg, 53%產率)。LCMS ESI (+) m/z 393, 395 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.76 (m , 1H), 3.35 (s, 3H)。

實例93



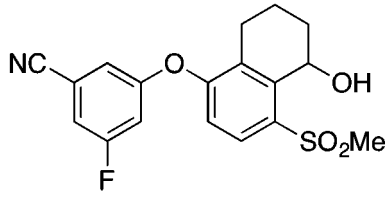
2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯氧基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物93)：該產物係以與合成**化合物92**中之步驟E類似之方式、使用3,5-二氟酚作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 377 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.80 (tt, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

實例94



3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-6-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物94)：該產物係以與合成**化合物92**中之步驟E類似之方式、使用3-氟-5-羥基苯甲腈作為酚組份來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 3.36 (s, 3H)。

實例95



3-氟-5-((5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈(化合物95)

步驟A：**8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮**：在反應之前發煙乾燥玻璃器具。用三氯化鋁(1173.4 mg, 8.8 mmol)處理8-溴-5-甲氧基-四氫萘-1-酮

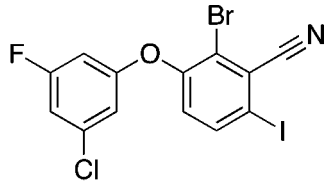
(510.2 mg, 2 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液，且在85℃下將所得懸浮液攪拌3.5小時。將反應混合物小心地傾倒至34 mL 10% HCl中且攪拌2小時。用22 mL CH_2Cl_2稀釋反應混合物且劇烈攪拌。經由矽藻土過濾混合物以移除黑色不溶性材料，以獲得8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮(198 mg粗產物)，其未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 241, 243 (M+H)。

步驟B：**3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈：**在150℃下，藉由微波輻照將3,5-二氟苯甲腈(211.2 mg, 1.52 mmol)、8-溴-5-羥基-四氫萘-1-酮(183 mg, 0.76 mmol)及碳酸氫銫(161.9 mg, 0.83 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(3.0 mL)中之懸浮液攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至40 mL水中並用3 × 20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，以獲得3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈(71.5 mg粗產物)。將產物分離為溴及脫溴衍生物之混合物且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 360, 362 (M+H)。

步驟C：**3-氟-5-((4-(甲基磺醯基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈：**將3-(8-溴-1-側氧基-四氫萘-5-基)氧基-5-氟-苯甲腈(51.5 mg, 0.14 mmol)、甲烷亞磺酸鈉鹽(16.1 mg, 0.16 mmol)及碘化銅(I) (136.2 mg, 0.7 mmol)於二甲基亞碸(1 mL)中之溶液加熱至100℃並保持30分鐘。在劇烈攪拌的同時用4 mL Et_2O稀釋反應混合物，且然後用2 mL水稀釋。經由矽藻土過濾所得懸浮液，且用Et_2O充分沖洗濾餅。將濾液傾倒至20 mL水中並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以獲得3-氟-5-((4-(甲基磺醯基)-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈(31.8 mg, 0.15 mmol, 62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-((5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)苯甲腈：**遵循與實例90之步驟C類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化以獲得薄膜狀**化合物95** (10 mg, 84%產率)。LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 2H)。

實例96



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-碘苯甲腈(化合物96)

步驟A：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲酸**之製備：合併2-溴-3-氟-苯甲酸(7.5 g, 34.3 mmol)與乙酸鈀(II) (384 mg, 1.7 mmol)、碘(8.7 g, 34.3 mmol)、二乙醯氧基碘苯(11.0 g, 34.3 mmol)及DMF (165 mL)。將所得懸浮液加熱至120℃並保持28小時，然後在環境溫度下攪拌40小時。濃縮反應物以移除大部分DMF，然後將殘餘物傾倒至0.1 M HCl (所得pH <3)中，且用Et_2O萃取。添加固體$Na_2S_2O_3$以消散一些碘色。分離後，用Et_2O (各自100 mL)將水溶液洗滌三次，然後用1M $Na_2S_2O_3$洗滌合併之有機層以移除剩餘紫色。用飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在真空下靜置後固化粗產物(8 g, 67%)。

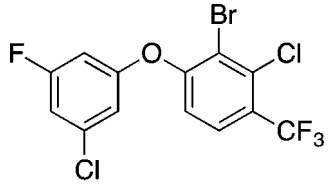
步驟B：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲醯胺**之製備：將2-溴-3-氟-6-碘苯甲酸(2.33 g, 6.76 mmol)溶解於THF (20 mL)中且冷卻至0℃。用DMF (10滴)、然後藉由逐滴添加亞硫醯氯(1.0 mL, 10.1 mmol)處理溶液，然後攪拌10分鐘。將反應物升溫至環境溫度並攪拌2小時。將混合物再冷

卻至0℃，且用濃氫氧化銨(5 mL)處理，並用浴將混合物升溫至環境溫度且攪拌過夜。在真空中濃縮混合物，然後再溶解於飽和$NaHCO_3$及乙酸乙酯中。分離各層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得白色固體(2.20 g, 94%)。

步驟C：**2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈**之製備：2-溴-3-氟-6-碘苯甲醯胺(10 g, 29 mmol)懸浮於磷醯氯(41 mL)，用三乙胺(12.2 mL, 87.2 mmol)處理，然後將混合物加熱至75℃並保持3小時。用浴將反應物冷卻至環境溫度且攪拌過夜。在真空中濃縮混合物以移除過量$POCl_3$，然後用冰及一些水處理半乾燥殘餘物。攪拌混合物直至冰融化且藉由過濾收集米黃色固體，用水洗滌並空氣乾燥(8.04 g，定量)。

步驟D：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-碘苯甲腈(化合物96)**之製備：合併2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈(25.2 mg, 0.08 mmol)與乙腈(0.25 mL)中之3-氯-5-氟酚(11 mg, 0.08 mmol)及325目碳酸鉀(13 mg, 0.09 mmol)。在Initiator®微波反應器中將混合物加熱至210℃並保持30分鐘。冷卻後，用Et_2O及水稀釋反應物，然後分離。用Et_2O洗滌水相且用10% Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在反相SiO_2上對粗產物實施層析，用MeCN/水之梯度溶析。在真空中濃縮自管柱溶析之第一材料，然後將殘餘物在水與乙酸乙酯之間分配。用飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得**化合物96** (10 mg, 27%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H)。

實例97



2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯(化合物97)

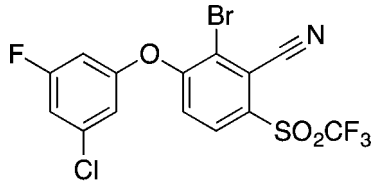
步驟A：**2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯**之製備：用碳酸銫(1.25 g, 3.9 mmol)處理1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(0.50 g, 1.9 mmol)，且於NMP (4 mL)中製成漿液。將懸浮液冷卻至0℃，且用溶於NMP (2 mL)中之3-氟-5-氯酚(282 mg, 1.9 mmol)處理。攪拌混合物，同時將冰浴升溫至環境溫度並保持14小時。用水及Et_2O稀釋反應混合物，然後分離。用Et_2O洗滌水溶液，且用10% Na_2CO_3、飽和NaCl將合併之有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，且在真空中將含有期望材料之部分濃縮成白色固體(125 mg, 17%)。

步驟B：**2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺**之製備：將2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯(110 mg, 0.30 mmol)溶解於95%乙醇(2 mL)中，且用氯化錫(II)五水合物(335 mg, 1.2 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持5小時，然後在環境溫度下攪拌55小時。在真空中濃縮混合物，然後再溶解於乙酸乙酯中中。用10% NaOH、水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成輕油(105 mg，定量)。

步驟C：**2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯(化合物97)**之製備：將2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺(102 mg, 0.30 mmol))溶解於二噁烷(0.7 mL)中，用濃HCl (0.7 mL)稀釋，然後冷卻至0℃。逐滴添加硝酸鈉(21 mg, 0.30 mmol)於水(50 μL)中之溶液，然後在添加後攪拌15分鐘。用溴化銅(I) (52 mg, 0.36 mmol)溶於6N HCl (0.34 mL)中之冷卻(0℃)溶液處理重氮中間體。將混合物攪拌15分鐘，然後升溫至60℃並保持16小時。用水及乙酸乙酯驟冷反應物，且自深色有機層分離水層。用飽和NH_4Cl、飽和NaCl將有機層洗

滌若干次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物97** (55 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H)。

實例98



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物98)

步驟A：**S-硫代乙酸(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)酯**之製備：將2-溴-3-氟-6-碘苯甲腈[**化合物96**，步驟C] (6.5 g, 19.9 mmol)及Xantphos (1.38 g, 2.39 mmol)懸浮於2:1甲苯/丙酮(80 mL)中。對混合物充氬，然後用叁(二亞苄基丙酮)二鈀(1.0 g, 1.1 mmol)及硫代乙酸鉀(2.84 g, 24.9 mmol)處理。在氬下密封混合物且加熱至70℃並保持3小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應物，用二氯甲烷洗滌剩餘固體，且在真空中濃縮濾液。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析。收集含有期望材料之所有部分(包括較高及較低R_f材料)，並濃縮成粗深棕色固體(4.0 g, 73%)。此材料未經進一步純化即使用。

步驟B：**2-溴-3-氟-6-巰基苯甲腈**之製備：將*S*-硫代乙酸(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)酯(4.0 g, 14.6 mmol)溶解於THF (130 mL)中，且向溶液充氬氣10分鐘。添加濃氫氧化銨(15M, 18 mL)，且向所得溶液再充5分鐘，然後攪拌40分鐘。在真空中濃縮反應混合物，然後再溶解於Et_2O及加10% NH_4OH之一些水中，以調節至pH 10。分離水層並用Et_2O洗滌兩次。用1M $KHSO_4$將水層調節至pH 2，然後用Et_2O萃取三次。用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，並在真空

中濃縮成黃褐色固體(1.92 g, 56%)。

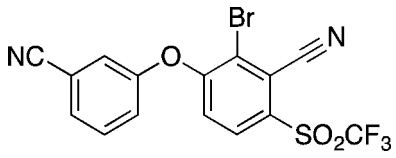
步驟C：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：將2-溴-3-氟-6-巰基苯甲腈(1.92 g, 8.3 mmol)溶解於DMF (11 mL)中，且用甲基紫精(213 mg, 0.83 mmol)及三乙胺(2.9 mL, 20.7 mmol)處理。將此溶液冷卻至-78℃，且將過量三氟碘甲烷氣體(18.5 g)冷凝成溶液。將反應容器密封，直接升溫至環境溫度且攪拌18小時。將反應物冷卻至-78℃，小心地打開，且藉由使氮劇烈流經溶液來移除揮發性試劑。將混合物傾倒至飽和NaCl中，用Et_2O稀釋並分離。用Et_2O將水相洗滌三次且用飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上純化粗產物，用乙酸乙酯及己烷之梯度溶析，以獲得2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(2.46 g，定量)。

步驟D：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：將2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(145 mg, 0.48 mmol)溶解於MeCN、CCl_4及水之混合物(1:1:2, 4.8 mL)中，然後添加氯化釕(III) (3 mg, 0.01 mmol)及過碘酸鈉(310 mg, 1.45 mmol)。在環境溫度下將懸浮液攪拌4小時。用二氯甲烷稀釋混合物且經由矽藻土墊過濾。分離濾液且用新鮮二氯甲烷洗滌水層。使合併之有機萃取物通過小Florisil®墊(用二氯甲烷預潤濕)。用二氯甲烷洗滌過濾介質，然後在真空中將合併之濾液濃縮成白色固體(145 mg，定量)。

步驟E：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物98)**之製備：合併2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(26 mg, 0.08 mmol)與乙腈(0.25 mL)中之碳酸氫鈉(13 mg, 0.16 mmol)，且將懸浮液冷卻至0℃。將3-氯-5-氟酚(11 mg, 0.08 mmol)於乙腈(0.25 mL)中之溶液逐滴添加至冷懸浮液中。在0℃下將混合物攪拌30分鐘，然後升溫至環境溫度並保持6小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合物，然後分離。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機層洗滌兩次，經

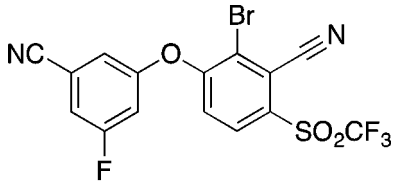
Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得自由流動之白色固體狀**化合物98** (22.7 mg, 62%)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 456, 458；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H)。

實例99



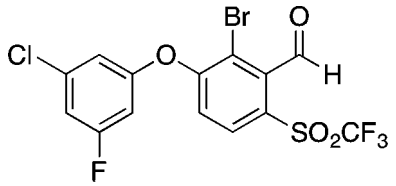
2-溴-3-(3-氰基苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物99)：其係以與**化合物98**、步驟E中所闡述類似之方式、利用3-羥基苯甲腈(52%)來製備。LCMS ESI (+) m/z (M+NH_4) 448, 450；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.11 (d, 1H)。

實例100



2-溴-3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物100)：其係以與實例98、步驟E中所闡述類似之方式、利用3-氟-5-羥基苯甲腈(>90%)來製備。LCMS ESI (+) m/z (M+NH_4) 466, 468；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (d, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H)。

實例101

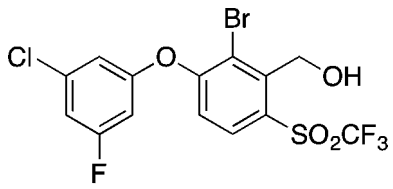


2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物101)

步驟A：**2-溴-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛**之製備：將2-溴-3-氟-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(500 mg, 1.5 mmol) [**化合物98**、步驟D]溶解於二氯甲烷(8 mL)中且冷卻至0℃。用二異丁基氫化鋁之溶液(1M於庚烷中，1.81 mL, 1.81 mmol)緩慢處理溶液，並在0℃下將混合物攪拌5小時。再逐滴添加二異丁基氫化鋁(1M於庚烷中，0.3 mL, 0.3 mmol)，且在0℃下將反應混合物再攪拌2小時。在0℃下藉由添加冷1N HCl (8 mL)驟冷反應物。將懸浮液升溫至環境溫度並攪拌1小時。藉由添加固體$NaHCO_3$來中和混合物，且過濾所得沈澱並用乙酸乙酯洗滌。分離濾液，用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得期望產物(458 mg, 90%)。

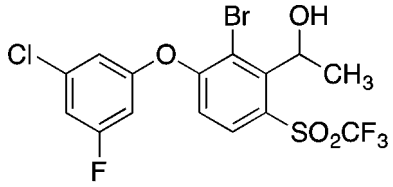
步驟B：**2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛**之製備：用碳酸氫鈉(230 mg, 2.73 mmol)及3-氯-5-氟-酚(210 mg, 1.44 mmol)處理2-溴-3-氟-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(458 mg, 1.37 mmol)，且將固體於乙腈(4 mL)中製成漿液，然後在50℃下將混合物攪拌20小時。在氮氣流中濃縮反應物，然後用水及乙酸乙酯稀釋。分離各層並用乙酸乙酯將水層洗滌三次。用10% K_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成淺黃色油狀物。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物101** (525 mg, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H)。

實例102



(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物102)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[**化合物101**] (16.5 mg, 0.04 mmol)溶解於95% EtOH (0.5 mL)中，且用硼氫化鈉(2.7 mg, 0.07 mmol)一次性處理。在環境溫度下將混合物攪拌3小時，用1N HCl (0.5 mL)驟冷，且在環境溫度下攪拌30分鐘。用Et_2O稀釋混合物且分離。用Et_2O洗滌水溶液，且用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將合併之有機物洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。於己烷/二氯甲烷中研磨粗固體且過濾所得固體，用己烷洗滌且空氣乾燥，以獲得**化合物102** (8 mg, 43%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.43 (s, 2H)。

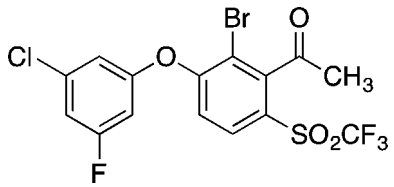
實例103



1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-醇(化合物103)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛[**化合物101**] (23 mg, 0.05 mmol)溶解於THF (0.2 mL)中，冷卻至0℃且用二甲基鋅之溶液(1M於庚烷中，0.22 mL, 0.22 mmol)逐滴處理。將混合物加熱至80℃並保持25小時。冷卻至環境溫度後，將混合物添加至冷1N HCl (1 mL)中。攪拌若干分鐘後，用飽和$NaHCO_3$將水層調節至pH 8-9。用Et_2O將水性懸浮液萃取三次。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，鏡Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對

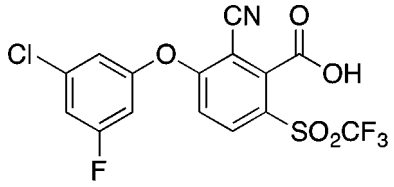
粗材料實施層析，用20:1己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得白色固體狀**化合物103** (8.7 mg, 36%)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 475, 477；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 1.81 (d, 3H)。

實例104



1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-酮(化合物104)：將1-[2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙-1-醇(10 mg, 0.02 mmol) [**化合物103**]溶解於二氯甲烷(0.2 mL)，且用戴斯-馬丁過碘烷(11.5 mg, 0.03 mmol)處理，且在環境溫度下將溶液攪拌45分鐘。用飽和$NaHCO_3$及10%硫代硫酸鈉水溶液稀釋反應物，然後攪拌10分鐘。用Et_2O將水溶液洗滌三次且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得半固體狀**化合物104** (11 mg，定量)。LCMS ESI (-) m/z (M-H) 473, 475；LCMS ESI (+) m/z (M+H) 474.8 / 476.7；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.94 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

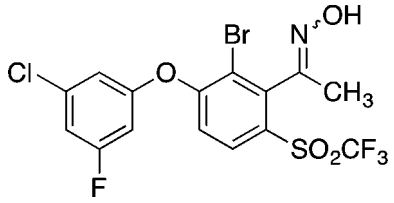
實例105



3-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氰基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(化合物105)：合併2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(44

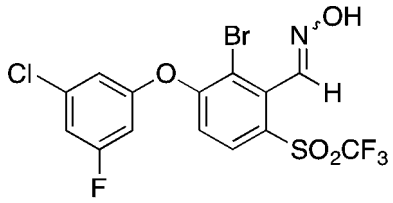
mg, 0.10 mmol) [**化合物101**]與NMP (0.5 mL)中之氰化銅(I) (8.6 mg, 0.1 mmol)，藉由氬氣鼓泡來吹掃，然後在Initiator®微波反應器中將混合物加熱至190℃並保持60分鐘。冷卻後，在氮氣流中移除大部分NMP。將殘餘物溶解於乙酸乙酯及水中。分離各層，且用水、飽和NaCl將有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得黃褐色固體狀**化合物105** (45%產率)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 424, 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, 1H), 7.84 (brd s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H)。

實例106



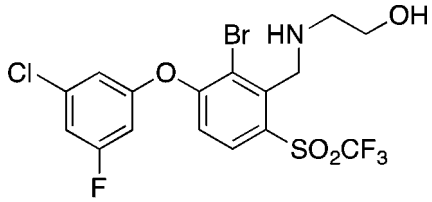
1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)乙-1-酮肟(化合物106)：合併羥基胺鹽酸鹽(16 mg, 0.23 mmol)與乙酸鈉(18.6 mg, 0.23 mmol)，且添加1-[2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙酮[**化合物104**] (45 mg, 0.09 mmol)溶於95% EtOH (0.9 mL)中之溶液，然後在環境溫度下將所得混合物攪拌16小時。使用氮氣流移除溶劑，且用1M Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋殘餘物。分離各相且用乙酸乙酯洗滌水溶液。用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成無色膜，以獲得淺黃色油狀**化合物106** (44 mg，定量)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 492, 494；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95-7.94 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 2.70 (s, 3H)。

實例107



2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛肟(化合物107)：將羥基胺鹽酸鹽(5.8 mg, 0.08 mmol)添加至乙酸鈉(6.8 mg, 0.08 mmol)及2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛**[化合物101]** (16 mg, 0.03 mmol)於95% EtOH (0.5 mL)中之懸浮液中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，然後用1M Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋。分離各層後，用乙酸乙酯洗滌水溶液且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得無色膜狀**化合物107** (23 mg，定量)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H)。

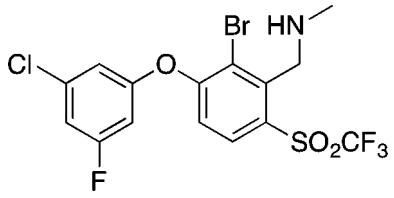
實例108



2-((2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苄基)胺基)乙-1-醇(化合物108)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛**[化合物101]** (10 mg, 0.02 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.1 mL)中，且用乙醇胺(1.4 μL, 0.02 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(14 mg, 0.06 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。藉由逐滴添加10% HCl驟冷混合物直至混合物保持酸性(pH<2)。將此混合物攪拌1小時，然後用飽和$NaHCO_3$再調節至pH 8-9且用Et_2O及水稀釋。分離後，用Et_2O將水溶液洗滌兩次。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌

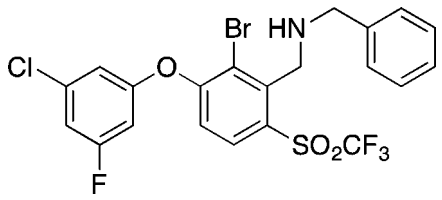
合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物108** (3 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 506, 508；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.97 (t, 2H)。

實例109



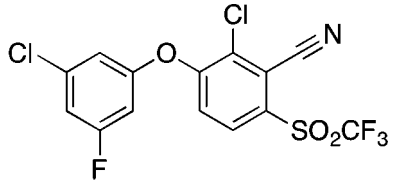
1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-*N*-甲基甲胺(化合物109)：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(30 mg, 0.06 mmol) [**化合物101**]溶解於原甲酸三甲酯(0.3 mL)中，且用甲胺鹽酸鹽(4.4 mg, 0.07 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(17 μL, 0.06 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用MeOH (0.25 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(41 mg, 0.19 mmol)處理混合物且攪拌3天。用硼氫化鈉(10 mg)處理反應物，且在環境溫度下攪拌過夜。將混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加10% HCl驟冷直至混合物保持酸性(pH<2)。將此混合物攪拌1小時，用飽和$NaHCO_3$再調節至pH 8-9，然後用Et_2O及水稀釋。分離後，用Et_2O將水溶液洗滌兩次。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物109** (2 mg, 7%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

實例110



***N*-苄基-1-(2-溴-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲胺(化合物110)**：將2-溴-3-(3-氯-5-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基磺醯基)苯甲醛(44 mg, 0.10 mmol) [**化合物101**]溶解於1,2-二氯乙烷(0.4 mL)中，且用苄基胺(11 μL, 0.10 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(61 mg, 0.29 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時，且使用氮氣流移除溶劑。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀**化合物110** (14.8 mg, 27%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 552, 554；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.96 (s, 2H)。

實例111



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物111)

步驟A：**2-氯-3-氟-6-巰基苯甲腈**之製備：向DMF (38 mL)中之2-氯-3,6-二氟-苯甲腈(7.35 g, 42.4 mmol)充氮氣5分鐘，冷卻至0℃，且用硫化鈉(3.47 g, 44.5 mmol)處理。在0℃下將黃色懸浮液攪拌45分鐘。用二氯甲烷及1M NH_4OH稀釋反應物。分離後，用二氯甲烷洗滌水溶液。用10% $KHSO_4$將水溶液調節至pH 2，然後用二氯甲烷萃取兩次。用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮至淺黃色油狀物(6.1 g, 75%)。

步驟B：**2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：將2-氯-3-

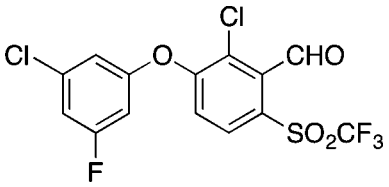
氟-6-巯基苯甲腈(6.1 g, 32 mmol)溶解於DMF (42 mL)中，且用甲基紫精(0.42 g, 1.6 mmol)處理。將此懸浮液冷卻至-78℃，用三乙胺(11.3 mL, 81 mmol)處理，然後將三氟碘甲烷氣體(5.2 g)冷凝成溶液。將反應容器密封，且將混合物直接升溫至環境溫度並攪拌14小時。小心地打開反應容器，然後藉由使氮劇烈流入溶液中來移除揮發性試劑。將混合物傾倒至飽和NaCl中，用Et_2O稀釋並分離。用Et_2O將水相洗滌三次且用飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色油狀物(4.9 g)。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。獲得淺黃色油狀期望產物(3.0 g, 37%)。

步驟C：**2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：將2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(0.38 g, 1.5 mmol)溶解於MeCN、CCl_4及水之混合物(體積比1:1:2, 15 mL)中，且添加氯化釕(III) (9.1 mg, 0.04 mmol)。一次性添加過碘酸鈉(0.94 g, 4.4 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌4小時。用二氯甲烷稀釋混合物且經由矽藻土墊過濾。分離濾液且用新鮮二氯甲烷洗滌水溶液。使合併之萃取物通過Florisil®墊(用二氯甲烷預潤濕)。用二氯甲烷洗滌墊，然後在真空中將合併之無色濾液溫和地濃縮成深色油狀物。在SiO_2上對粗產物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。獲得在靜置時形成白色固體之輕油狀產物(145 mg, 33%)。

步驟D：**2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：合併2-氯-3-氟-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(1.08 g, 3.75 mmol)與乙腈(10 mL)中之碳酸氫鈉(573 mg, 6.82 mmol)，且將懸浮液冷卻至0℃。將3-氯-5-氟-酚(0.5 g, 3.4 mmol)添加至懸浮液中，並將混合物升溫至環境溫度且攪拌60小時。用10% Na_2CO_3及乙酸乙酯稀釋反應物，然後分離。用10% Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$將有機層洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用

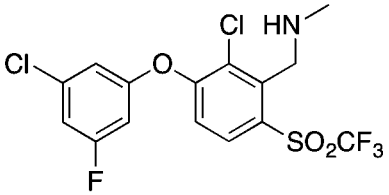
乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物111** (339 mg, 21%)。LCMS ESI (+) m/z ($M+NH_4$) 431, 433；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H)。

實例112



2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物112)：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈[**化合物111**] (339 mg, 0.82 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且冷卻至-20℃。用庚烷中之1M二異丁基氫化鋁(0.9 mL, 0.9 mmol)逐滴處理溶液並在-20℃下攪拌90分鐘，然後升溫至0℃且攪拌90分鐘。在0℃下藉由逐步添加10% HCl (約3 mL)驟冷反應物，然後在0℃下將混合物攪拌30分鐘。用二氯甲烷及水稀釋混合物，然後分離。用二氯甲烷洗滌水溶液，且用水、半飽和$NaHCO_3$洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗材料實施層析，用己烷/乙酸乙酯之梯度溶析。收集早期溶析之產物並濃縮，以獲得無色油狀**化合物112** (67 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.43 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H)。

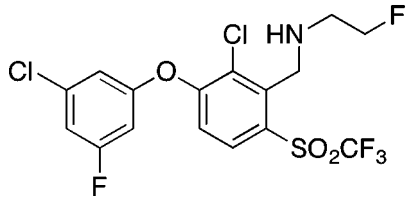
實例113



1-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-*N*-甲基

甲胺(化合物113)：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛[**化合物112**] (20 mg, 0.05 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.15 mL)中，且用甲胺鹽酸鹽(3.6 mg, 0.05 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(9.2 μL, 0.05 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg, 0.14 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用10% HCl驟冷混合物且攪拌20分鐘。用飽和$NaHCO_3$中和酸，然後用二氯甲烷及水稀釋懸浮液。分離後，用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且用半飽和$NaHCO_3$、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對殘餘物實施層析，用己烷/乙酸乙酯之步進梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物113** (9 mg, 41%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 432, 434；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

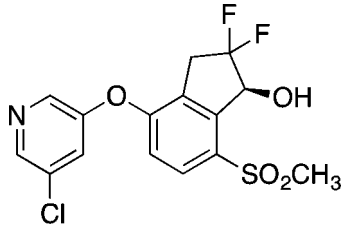
實例114



***N*-(2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-2-氟乙-1-胺(化合物114)**：將2-氯-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-6-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛[**化合物112**] (20 mg, 0.05 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(0.15 mL)中，且用2-氟乙胺鹽酸鹽(5.2 μL, 0.05 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg, 0.14 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌18小時。用10% HCl驟冷混合物且攪拌20分鐘。用飽和$NaHCO_3$中和酸，然後用二氯甲烷及水稀釋。分離後，用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且用半飽和$NaHCO_3$、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對殘餘物實施層析，用己烷/乙酸乙酯之步進梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物114** (5.9 mg, 25%)。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 464,

466；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H)。

實例115



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物115)

步驟A：**4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將3-氯-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)吡啶[以與實例8、步驟B中所闡述類似之方式、利用3-氯-5-羥基吡啶製備] (340 mg, 0.89 mmol)溶解於6:1丙酮/水(4.4 mL)中，且用對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(22.4 mg, 0.090 mmol)處理。在密封瓶中將混合物加熱至82℃並保持18小時。冷卻反應物並在氮氣流中濃縮。將所得固體再溶解於乙酸乙酯中，且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將有機相洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成白色固體(300 mg，定量)。

步驟B：**(*E*,*Z*)-正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(300 mg, 0.89 mmol)溶解於苯(10 mL)中，且用丁基胺(1.67 mL, 16.9 mmol)及三氟乙酸(0.03 mL, 0.44 mmol)處理，然後經由Dean-Stark捕集器將混合物回流2.5小時。藉由^{1}H NMR跟蹤反應之進展。冷卻反應混合物並在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯及飽和$NaHCO_3$中，然後分離。用飽和$NaHCO_3$、飽和

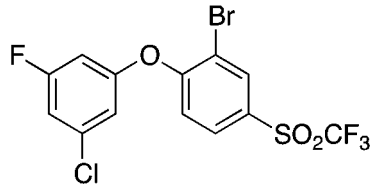
NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黏性殘餘物(355 mg)。此材料之^{1}H NMR顯示存在兩種亞胺異構體。

步驟C：**4-((5-氯吡啶(定量)-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用硫酸鈉(542 mg, 3.8 mmol)處理(*E,Z*)-正丁基-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(150 mg, 0.38 mmol)，然後溶解於無水MeCN (4.8 mL)中。用Selectfluor® (338 mg, 0.95 mmol)處理懸浮液。用氬沖洗燒瓶及冷凝器且在氬下加熱至82℃並保持5.5小時，然後在環境溫度下攪拌9小時。用濃鹽酸(0.95 mL, 11.4 mmol)處理混合物，且在環境溫度下攪拌20分鐘。在真空中濃縮全部混合物以移除揮發性溶劑。用乙酸乙酯及水稀釋所得懸浮液，然後分離。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成固體。在SiO_2上純化粗材料，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。收集期望材料並濃縮成白色固體(91 mg, 63%)。

步驟D：**(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：將4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(89 mg, 0.24 mmol)溶解於二氯甲烷(1.1 mL)中，用三乙胺(0.07 mL, 0.48 mmol)及甲酸(0.03 mL, 0.7 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.5 mg)溶於二氯甲烷(1.1 mL)中之冷溶液處理溶液。將反應混合物轉移至冰箱，且在4℃下靜置60小時。在真空中濃縮混合物且在SiO_2上層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。在真空中將產物濃縮成無色油狀物。將油狀物溶解於二氯甲烷及己烷中且再濃縮，以獲得白色固體狀**化合物115** (64 mg, 70%)。立體純度為>95% ee，如藉由莫雪酯分析所測定。LCMS ESI (+) m/z (M+H) 376, 378；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50-8.49 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.43 (t,

1H), 6.93 (d, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.22 (s, 3H)。

實例116



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物116)

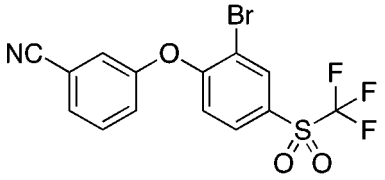
步驟A：**(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下，將三氟碘甲烷(2.84 g, 14.5 mmol)冷凝成含有3-溴-4-氟苯硫醇(1.00 g, 4.8 mmol)、甲基紫精(118 mg, 0.48 mmol)及Et_3N (1.68 mL, 12.1 mmol)於DMF (6.4 mL)中之溶液。用帶螺紋之鐵氟龍(Teflon)蓋快速蓋住密封管口且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫且攪拌39小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開，傾倒至鹽水(20 mL)中，用Et_2O (5 × 40 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。在矽膠(50 g SNAP, 16 CV, 1%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(1.2 g, 90%產率)。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(2.80 g, 13.1 mmol)一次性添加至MeCN (10 mL)/CCl_4 (10 mL)/H_2O (20 mL)中之(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(1.20 g, 4.4 mmol)及$RuCl_3$ (22.6 mg, 0.11 mmol)中，且攪拌2小時。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 2%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置時變成白色固體之無色澄清油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(1.14 g, 85%)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物116)**之製備：將碳酸銫(358 mg, 1.1 mmol)一次性添加至NMP (3.0 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(307 mg, 1.0 mmol)及3-氯-

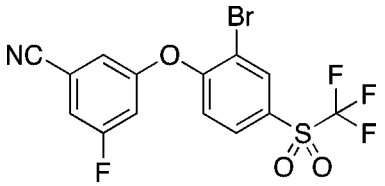
5-氟酚(161 mg, 1.1 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物116** (389 mg, 90%產率)。LCMS ESI (-) m/z 431 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.93-6.91 (m, 1 H), 6.78-6.74 (m, 1 H)。

實例117



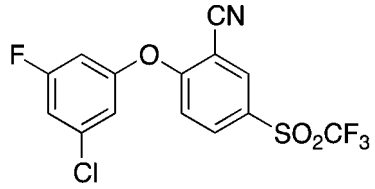
3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)苯甲腈(化合物117)：將碳酸銫(38.0 mg, 0.12 mmol)添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(30.0 mg, 0.10 mmol)及3-羥基苯甲腈(14.0 mg, 0.12 mmol)中，且然後升溫至50℃並保持5小時。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV)上純化，用20%-100% MeCN/水溶析，提供白色油狀**化合物117** (35.6 mg, 0.09 mmol, 90%產率)。LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H)。

實例118



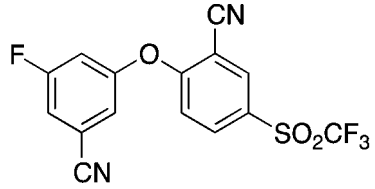
3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物118)：將碳酸銫(46.0 mg, 0.14 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(40.0 mg, 0.13 mmol)及3-氟-5-羥基苯甲腈(20.0 mg, 0.14 mmol)中，且然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物118** (50 mg, 0.12 mmol, 91%產率)。LCMS ESI (-) m/z 422 (M-H)。

實例119



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物119)：在氮下，將$Pd(PPh_3)_4$ (14.4 mg, 0.013 mmol)一次性添加至NMP (1.0 mL)中之$Zn(CN)_2$ (8.8 mg, 0.08 mmol)及2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(54.0 mg, 0.13 mmol)中，然後抽真空且用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃並保持4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用1%-24% EtOAc/己烷溶析，提供澄清油狀**化合物119** (28.4 mg, 0.08 mmol, 60%)。LCMS ESI (-) m/z 379 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.16-7.13 (m, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.03-7.01 (m, 1 H), 6.88-6.85 (m, 1 H)。

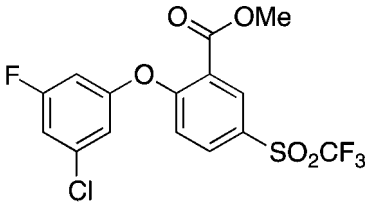
實例120



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物120)：在氮下，將四(三苯基膦)鈀(0) (12.8 mg, 0.01 mmol)一次性添加至NMP (1.0 mL)中之$Zn(CN)_2$ (7.8 mg, 0.07 mmol)及3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(47 mg, 0.11 mmol)中，然後抽真空且用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃並保持6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在反相矽膠

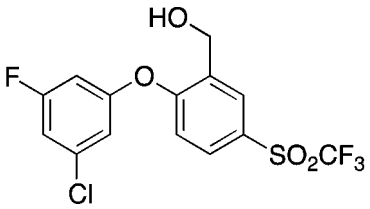
(12+M, 20%-100% MeCN/水，14 CV)上純化粗產物，然後在矽膠(10 g SNAP, 5%-40% EtOAc/己烷，14 CV)上純化，提供在靜置時形成白色固體之澄清油狀**化合物120** (10 mg, 0.03 mmol, 24%產率)。LCMS ESI (-) m/z 369 (M-H)。

實例121



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸甲酯(化合物121)：將三乙胺(106 μL, 0.76 mmol)逐滴添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(110 mg, 0.25 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.7 mg, 0.025 mmol)及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(10.5 mg, 0.025 mmol)於DMF (1.5 mL)及MeOH (1.0 mL)中之已經一氧化碳飽和之混合物中。然後在一氧化碳氣球下將反應混合物升溫至80℃並保持3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(25+M, 20%-100% MeCN/水，16 CV)上純化，提供無色澄清油狀**化合物121** (47 mg, 45%產率)。LCMS ESI (-) m/z 411 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (d, 1 H), 8.10-8.07 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.91-6.90 (m, 1 H), 6.77-6.73 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

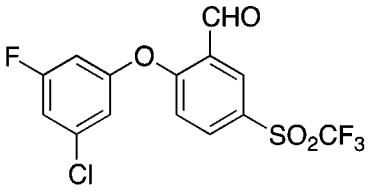
實例122



(2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(化合物122)：在0℃下，將DIBAL (1 M於庚烷中，174 μL, 0.17 mmol)逐滴添加至CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯

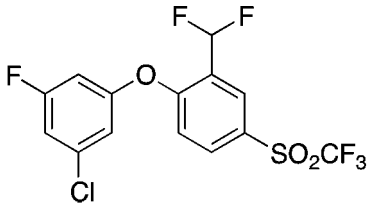
甲酸甲酯(24 mg, 0.06 mmol)中，且攪拌1小時。藉由小心地添加丙酮(0.5 mL)來驟冷過量DIBAL。用水(2 mL)稀釋混合物，用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-55% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀**化合物122** (16 mg, 0.04 mmol, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)。

實例123



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(化合物123)：將戴斯-馬丁過碘烷(20 mg, 0.05 mmol, 1.5當量)一次性添加至溶於冰冷CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之(2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯基)甲醇(12 mg, 0.03 mmol, 1.0當量)中，且攪拌40分鐘。用1:1飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (2 mL)驟冷反應物，用CH_2Cl_2 (2 × 5 mL)萃取，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 7%-60% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供澄清油狀**化合物123** (11 mg, 92%產率)。

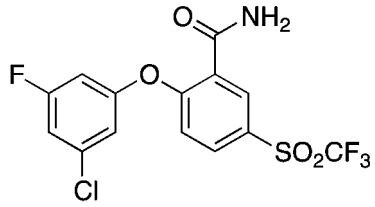
實例124



1-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-(二氟甲基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物124)：在室溫下，將(二乙基胺基)三氟化硫(10 mg, 0.08 mmol)添加至二氯甲烷(0.2 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醛(5.0 mg, 0.01 mmol)中，且在密封燒瓶中攪拌4.5天。用飽和$NaHCO_3$ (1 mL)驟冷反應物，用MTBE (3 × 3 mL)萃取，用鹽水(3 mL)

洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀**化合物124** (4.0 mg, 0.01 mmol, 75%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35-8.34 (m, 1 H), 8.09-8.05 (m, 1 H), 7.17-6.90 (m, 4 H), 6.82-6.78 (m, 1 H)。

實例125



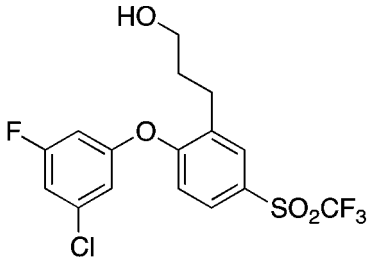
2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醯胺(化合物125)

步驟A：**2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸**之製備：將氫氧化鋰單水合物(46 mg, 1.1 mmol, 10當量)一次性添加至4:1 THF/水(1.25 mL)中之2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸甲酯(45 mg, 0.11 mmol, 1.0當量)中，且在室溫下攪拌6小時。用4 N HCl (4 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化殘餘物，以提供白色黏性泡沫狀2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(27.8 mg, 64%產率)。

步驟B：**2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲醯胺(化合物125)**之製備：在室溫下，將*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物、(HATU) (42.0 mg, 0.11 mmol)一次性添加至2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((三氟甲基)磺醯基)苯甲酸(22.0 mg, 0.055 mmol)、NH_4Cl (6.0 mg, 0.11 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(29 μL, 0.165 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中，然後在密封反應瓶中攪拌16小時。直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物125** (15.4 mg, 70%產率)。LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, 1

H), 8.07-8.04 (m, 1 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.15-7.12 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.02-7.01 (m, 1 H), 6.86-6.83 (m, 1 H), 6.01 (br s, 1 H)。

實例126



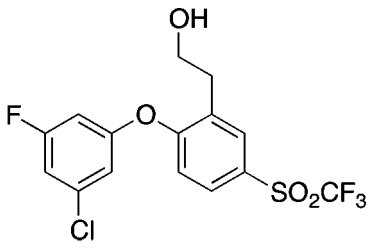
3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-1-醇(化合物126)

步驟A：**2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下在配備有隔片之微波瓶中在氮下，藉由注射器將烯丙基(三丁基)錫烷(0.13 mL, 0.43 mmol)添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(116 mg, 0.27 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (30.9 mg, 0.03 mmol)於DMF (2 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為微波蓋且在氮氣層下密封。然後在微波反應器中將反應混合物升溫至160℃並保持30分鐘。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物，用MTBE (10 mL)洗滌，然後與飽和KF (10 mL)一起攪拌30分鐘。分離各相，用MTBE (3 × 10 mL)萃取水溶液，然後用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 0-25% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供澄清油狀2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(95 mg, 0.24 mmol, 90%產率)。

步驟B：**3-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-1-醇(化合物126)**之製備：在室溫下，將9-硼雜二環[3.3.1]壬烷(0.4 M於THF中，0.25 mL, 0.10 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.50 mL)中之2-烯丙基-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(26.0 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌18小時。將反應混合物冷卻至-10℃，然後添加1 N

NaOH (1 mL)及30% H_2O_2 (100 μL)且攪拌1小時。用EtOAc (3 × 5 mL)萃取反應物，用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 12%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色油狀**化合物126** (6.0 mg, 0.015 mmol, 22%產率)。LCMS ESI (-) m/z 457 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1 H), 3.74-3.60 (m, 2 H), 2.91-2.87 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H), 1.40-1.37 (m, 1 H)。

實例127



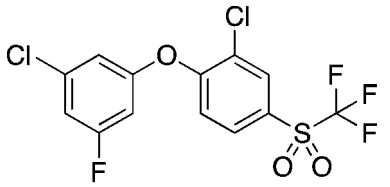
2-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙醇(化合物127)

步驟A：**1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯**之製備：在室溫下在氮下，將三丁基(乙烯基)錫烷(0.05 mL, 0.17 mmol)添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯(64 mg, 0.15 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (17 mg, 0.01 mmol)於微波瓶中之DMF (1 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封反應瓶。然後在微波反應器中將反應混合物升溫至160℃並保持45分鐘。直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗混合物，提供黃色油狀1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯(40 mg, 0.1 mmol, 67%產率)。

步驟B：**2-[2-(3-氯-5-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]乙醇(化合物127)**之製備：在室溫下，將9-硼雜二環[3.3.1]壬烷(0.4 M於THF中，0.8 mL, 0.32 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.20 mL)中之1-(3-

氯-5-氟-苯氧基)-4-(三氟甲基磺醯基)-2-乙烯基-苯(38.0 mg, 0.10 mmol)中。將反應混合物攪拌20小時。然後將反應混合物小心地添加至冰水(10 mL)、MTBE (10 mL)、3 N NaOH (0.5 mL)及30% H_2O_2 (100 μL)中，且攪拌30分鐘。用MTBE (3 × 10 mL)萃取混合物，用鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-40% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀**化合物127** (9.0 mg, 0.02 mmol, 22%產率)。LCMS ESI (-) m/z 397 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 6.74-6.70 (m, 1 H), 3.98-3.93 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 1.50-1.47 (m, 1 H)。

實例128



2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物128)

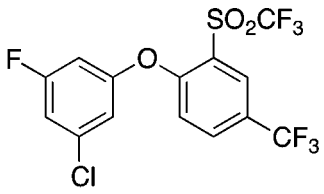
步驟A：**(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下，將三氟碘甲烷(2.17 g, 11.1 mmol)冷凝成3-氯-4-氟苯硫醇(0.6 g, 3.7 mmol, 1.0當量)、甲基紫精(95 mg, 0.37 mmol, 0.1當量)及Et_3N (1.3 mL, 9.2 mmol, 2.5當量)於DMF (5.0 mL)中之溶液。將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫並攪拌60小時。將反應混合物冷卻至-78℃且小心地打開，傾倒至鹽水(20 mL)中，用Et_2O (5 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中使用低溫水浴濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 1%-10% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(600 mg)，其立即用於下一反應中。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，

將過碘酸鈉(1.80 g, 8.4 mmol, 3.23當量)一次性添加至MeCN (6 mL)/CCl_4 (6 mL)/H_2O (12 mL)中之(3-氯-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷(600 mg, 2.6 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (13.5 mg, 0.065 mmol, 0.025當量)中，且攪拌2小時。過濾反應混合物，用CH_2Cl_2 (30 mL)沖洗濾餅，然後用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用1%-20% EtOAc/己烷溶析，提供在冷卻至-78℃後變成白色固體之無色澄清油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(530 mg, 55%產率，經過2個步驟)。

步驟C：**2-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物128)**之製備：將碳酸銫(41.0 mg, 0.126 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-氯-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(30.0 mg, 0.11 mmol)及3-氟-5-氯酚(18.0 mg, 0.13 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化混合物，提供澄清油狀**化合物128** (41.6 mg, 0.13 mmol, 94%產率)。LCMS ESI (-) m/z 387 (M-H)。

實例129



1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物129)

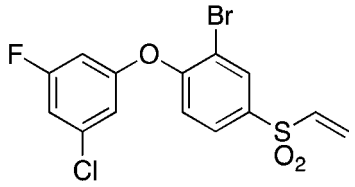
步驟A：**(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)硫烷**之製備：在室溫下在Ar下，向配備有隔片、攪拌棒及甲基紫精(60 mg, 0.24 mmol, 0.1當量)之壓力容器添加DMF (3.0 mL)、2-氯-5-(三氟甲基)苯硫醇(500 mg, 2.4 mmol, 1.0當量)及Et_3N (819 µL, 5.9 mmol, 2.5當量)。然後將反

應混合物冷卻至-78℃，其中沿容器之冷卻壁(通氣至起泡器)經由配備有針之tygon管添加CF_3I (1.38 g, 7.1 mmol)。然後將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封反應容器並升溫至室溫，在此溫度下將其攪拌18小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開。然後將容器之內容物傾倒至水(10 mL)中，用Et_2O (5 × 10 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用5%-40% EtOAc/己烷溶析，提供淡黃色液體狀(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)硫烷(450 mg, 68%產率)。

步驟B：**1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.03 g, 4.8 mmol, 3.0當量)一次性添加至1/1/2 MeCN/CCl_4/H_2O (8 mL)中之(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(三氟甲基)碸(450 mg, 1.6 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (3.3 mg, 0.02 mmol, 0.01當量)中，且劇烈攪拌15小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV)上純化粗產物，用2%-30% EtOAc/己烷溶析，提供白色固體狀1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(426 mg, 85%產率)。

步驟C：1-**(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物129)**之製備：將碳酸鉀(31 mg, 0.221 mmol, 1.5當量)添加至苯(2.0 mL)中之1-氯-4-(三氟甲基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯(46 mg, 0.147 mmol, 1.0當量)及3-氯-5-氟酚(32 mg, 0.221 mmol, 1.5當量)中，然後升溫至回流過夜。將反應物冷卻至室溫並在真空中濃縮。在反相管柱(12+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，產生白色固體狀**化合物129** (39.4 mg, 63%產率)。LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39-8.38 (m, 1 H), 7.98-7.95 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.08-7.05 (m, 1 H), 6.95-6.94 (m, 1 H), 6.80-6.77 (m, 1 H)。

實例130



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(乙烯基磺醯基)苯(化合物130)

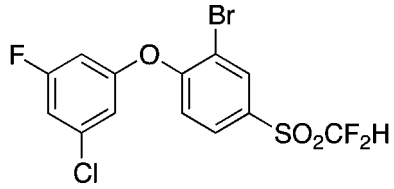
步驟A：**乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯**之製備：在室溫下，將碳酸氫鈉(609 mg, 7.24 mmol, 3.0當量)一次性添加至1:1二噁烷/水(14.0 mL)中之3-溴-4-氟苯硫醇(500 mg, 2.42 mmol, 1.0當量)及2-溴乙酸乙酯(807 mg, 4.83 mmol, 2.0當量)中，然後在氮下攪拌62小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物，用EtOAc (3 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。粗乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯未經純化即用於下一反應中。

步驟B：**乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯**之製備：藉由添加漏斗經10分鐘將MeOH (12.0 mL)中之粗乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)硫基)乙酯(709 mg, 2.4 mmol, 1.0當量)逐滴添加至水(12.0 mL)中之Oxone® (3.28 g, 5.3 mmol, 2.2當量)中，然後再攪拌2小時。過濾反應混合物，用MTBE (4 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 10%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置後緩慢變成白色固體之澄清油狀乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯(530 mg, 67%，經過2個步驟)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(乙烯基磺醯基)苯(化合物130)**之製備：將碳酸銫(48 mg, 0.15 mmol, 1.2當量)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之乙酸2-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)乙酯(40 mg, 0.12 mmol, 1.0當量)及3-氯-5-氟酚(22 mg, 0.15 mmol, 1.2當量)中，然後升溫至50 ℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV,

7%-60% EtOAc/己烷)上純化，提供澄清油狀**化合物130** (9.5 mg, 20%產率)。LCMS ESI (-) m/z 389 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1 H), 7.83-7.80 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.97-6.94 (m, 1 H), 6.82-6.81 (m, 1 H), 6.70-6.64 (m, 2 H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H)。

實例131



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物131)

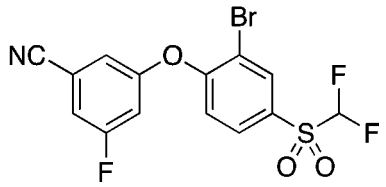
步驟A：**(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將(溴二氟甲基)膦酸二乙基酯(2.58 g, 9.66 mmol)一次性添加至3-溴-5-氟苯硫醇(1.00 g, 4.8 mmol)及KOH (5.42 g, 96.6 mmol)於MeCN (24.0 mL)及水(24.0 mL)中之脫氣混合物中。立即移除冷卻浴並在室溫下將混合物攪拌30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應物，用MTBE (4 × 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(1.24 g)直接用於下一反應中。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.80 (m, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.80 (t, 1H)。

步驟B：**2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(2.58 g, 12.06 mmol)一次性添加至MeCN (10 mL)/CCl_4 (10 mL)/H_2O (20 mL)中之(3-溴-4-氟苯基)(二氟甲基)硫烷(1.24 g, 4.83 mmol)及$RuCl_3$ (25 mg, 0.12 mmol)中，且攪拌2小時。過濾反應混合物，用二氯甲烷洗滌濾餅，然後用鹽水(30 mL)洗滌有機濾液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 5%-40% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供在靜置後變成白色固體之無色澄清

油狀2-溴-1-氟-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(1.16 g, 83%產率，經過2個步驟)。

步驟C：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(化合物131)**之製備：將碳酸銫(358 mg, 1.1 mmol)一次性添加至NMP (3.0 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(289 mg, 1.0 mmol)及3-氯-5-氟酚(161 mg, 1.1 mmol)，然後升溫至50℃且攪拌2小時45分鐘。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物131** (369 mg, 89%產率)。LCMS ESI (-) m/z 413 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1 H), 7.89-7.87 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.04-7.00 (m, 1 H), 6.90-6.89 (m, 1 H), 6.75-6.72 (m, 1 H), 6.21 (t, 1 H)。

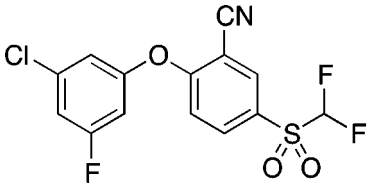
實例132



3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物132)

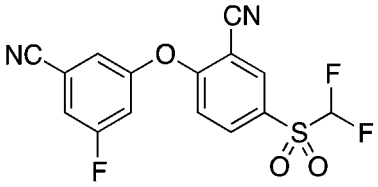
3-(2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(化合物132)之製備：將碳酸銫(76.0 mg, 0.23 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(61.0 mg, 0.21 mmol)及3-氟-5-羥基苯甲腈(32.0 mg, 0.23 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌2.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物132** (76 mg, 0.19 mmol, 88%產率)。LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1 H), 7.95-7.93 (m, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.24 (t, 1 H)。

實例133



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物133)：在氮下，將四(三苯基膦)鈀(0) (15.6 mg, 0.014 mmol)一次性添加至NMP (0.6 mL)中之$Zn(CN)_2$ (9.5 mg, 0.08 mmol)及2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((二氟甲基)磺醯基)苯(56.0 mg, 0.14 mmol)中。將燒瓶抽真空並用氮回填五次。然後將反應混合物升溫至100℃且保持22小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，用Et_2O (4 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在反相矽膠(12+M, 15%-100% MeCN/水，14 CV)上純化粗產物，提供淡黃色固體狀**化合物133** (4.6 mg, 0.01 mmol, 9%產率)。LCMS ESI (-) m/z 360 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.26 (t, 1 H)。

實例134



2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物134)

步驟A：**2-氟-5-甲醯基苯甲腈**之製備：藉由添加漏斗經20分鐘將CH_2Cl_2 (24.0 mL)中之3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯(5.00 g, 22.77 mmol, 1.0當量)逐滴添加至PPh_3 (17.91 g, 68.30 mmol, 3.0當量)於CH_2Cl_2 (24.0 mL)及DMF (1.3 mL)中之冰冷溶液中，然後在室溫下攪拌60小時。用1 N HCl (50 mL)稀釋混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取，然後濃縮。添加MTBE (200 mL)，藉由過濾移除Ph_3PO，用MTBE (150 mL)

沖洗濾餅，且合併有機物並濃縮。在矽膠(100 g SNAP, 14 CV, 12%-80% CH_2Cl_2/己烷)上純化，提供白色鬆散固體狀2-氟-5-甾基苯甲腈(2.90 g, 83%產率)。

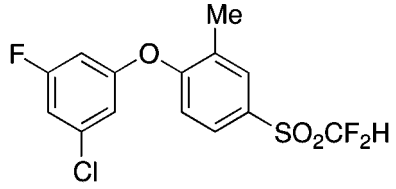
步驟B：**5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將(溴二氟甲基)膦酸二乙基酯(1.66 g, 6.2 mmol, 2.0當量)一次性添加至2-氟-5-甾基苯甲腈(475 mg, 3.1 mmol, 1.0當量)及KOH (3.48 g, 62 mmol, 20.0當量)於MeCN (15.0 mL)及水(15.0 mL)中之脫氣混合物中。立即自冷卻浴移除反應物，且在室溫下攪拌30分鐘。用水(10 mL)稀釋混合物，用MTBE (4 × 20 mL)萃取，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈(630 mg)直接用於下一反應中。

步驟C：**5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.66 g, 7.8 mmol, 2.5當量)一次性添加至1:1:2 MeCN/CCl_4/水(30 mL)中之5-((二氟甲基)硫基)-2-氟苯甲腈(630 mg, 3.1 mmol, 1.0當量)及$RuCl_3$ (16 mg, 0.078 mmol, 0.025當量)中，且攪拌1小時。過濾反應物，用CH_2Cl_2 (30 mL)洗滌濾餅，用CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，經由3 cm Florisil®墊過濾並濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 7%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色固體狀5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈(528 mg, 72%產率，經過2個步驟)。

步驟D：**2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-5-((二氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物134)**之製備：將碳酸銫(70.0 mg, 0.22 mmol)一次性添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-4-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟苯(46.0 mg, 0.20 mmol)及5-((二氟甲基)磺醯基)-2-氟苯甲腈(30.0 mg, 0.22 mmol)中，然後升溫至50℃且攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物**

134 (44.8 mg, 0.13 mmol, 65%產率)。LCMS ESI (-) m/z 351 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.26 (t, 1 H)。

實例135



1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯(化合物135)

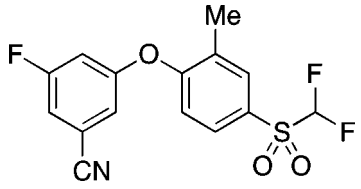
步驟A：**4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯**之製備：在-78℃下在氮下，藉由注射器將二乙基膦酸溴二氟甲基酯(1.88 g, 7.0 mmol)添加至4-氟-3-甲基-苯硫醇(500.0 mg, 3.5 mmol)及氫氧化鉀(3.95 g, 70.33 mmol)於乙腈(15 mL)及水(15 mL)中之脫氣混合物中。然後立即將反應混合物升溫至室溫並劇烈攪拌30分鐘。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯原樣用於下一反應中。

步驟B：**4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.51 g, 7.0 mmol)一次性添加至四氯化碳(8 mL)/乙腈(8 mL)/水(16 mL)中之4-(二氟甲基硫基)-1-氟-2-甲基-苯(676 mg, 3.52 mmol)及氯化釕(III)(18.25 mg, 0.09 mmol)中，且攪拌3小時。過濾混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯(480 mg, 2.14 mmol, 61%產率)。

步驟C：**1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯(化合物135)**之製備：在室溫下，將碳酸銫(80 mg, 0.25 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯

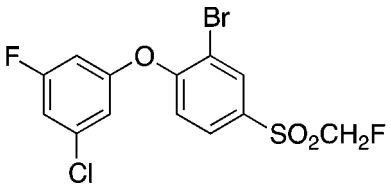
(50 mg, 0.22 mmol)及3-氯-5-氟-酚(36 mg, 0.25 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供棕色油狀**化合物135** (43.6 mg, 0.12 mmol, 53%產率)。LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 1 H), 7.80-7.77 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.98-6.95 (m, 1 H), 6.84-6.83 (m, 1 H), 6.69-6.65 (m, 1 H), 6.19 (t, 1 H), 2.39 (s, 3 H)。

實例136



3-[4-(二氟甲基磺醯基)-2-甲基-苯氧基]-5-氟-苯甲腈(化合物136)：在室溫下，將碳酸銫(8- mg, 0.25 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之4-(二氟甲基磺醯基)-1-氟-2-甲基-苯(50 mg, 0.22 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(34 mg, 0.25 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物136** (27 mg, 0.08 mmol, 34%產率)。LCMS ESI (-) m/z 340 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.85-7.82 (m, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.03-6.98 (m, 1 H), 6.21 (t, 1 H), 2.39 (s, 3 H)。

實例137



2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((氟甲基)磺醯基)苯(化合物137)

步驟A：**(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷**之製備：在-5℃下在氮下，將溶於CH_2Cl_2 (1.8 mL)中之(二乙基胺基)三氟化硫(1.46 mL, 11.1 mmol)逐滴添加至1-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯(1.0 g, 6.3 mmol)及$SbCl_3$ (43 mg, 0.190 mmol)於CH_2Cl_2 (32 mL)中之溶液中，然後攪拌14小時，同時逐步升溫至室溫。藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$ (10 mL)小心地驟冷反應混合物，攪拌30分鐘，用CH_2Cl_2 (2 × 30 mL)萃取，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 5%-50% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供黃色油狀(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷(748 mg, 74%產率)。

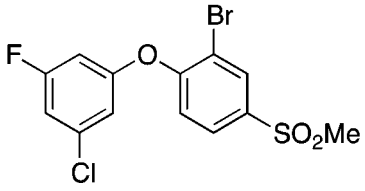
步驟B：**1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在劇烈攪拌的同時，將MeOH (20.0 mL)中之(氟甲基)(4-氟苯基)硫烷(748 mg, 4.7 mmol)逐滴添加至Oxone®(6.32 g, 10.3 mmol)於水(20.0 mL)中之冰冷溶液中。然後將反應混合物升溫至室溫且再攪拌14小時。藉由過濾移除固體，用鹽水(50 mL)稀釋濾液，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供澄清油狀1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯。

步驟C：**2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯**之製備：在室溫下經30分鐘，將N-溴琥珀醯亞胺(228 mg, 1.28 mmol)分兩等份添加至H_2SO_4 (1.2 mL)中之1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(205 mg, 1.07 mmol)中，然後攪拌過夜。將反應混合物傾倒至冰上，用二氯甲烷(4 × 10 mL)萃取，用3 N NaOH (10 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃

縮。在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供白色固體狀2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(217 mg, 75%產率)。

步驟D：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((氟甲基)磺醯基)苯(化合物137)**之製備：將碳酸銫(47 mg, 0.144 mmol)添加至NMP (0.5 mL)中之2-溴-1-氟-4-((氟甲基)磺醯基)苯(30 mg, 0.11 mmol)及3-氯-5-氟酚(21 mg, 0.144 mmol)，然後升溫至100℃並保持1小時。將混合物冷卻至室溫，然後在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物137** (31.7 mg, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, 1 H), 7.89-7.86 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.00-6.97 (m, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.69 (m, 1 H), 5.17 (d, 2 H)。

實例138



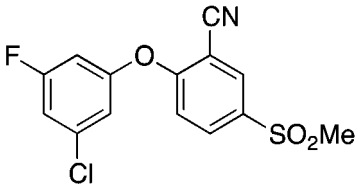
2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(化合物138)

步驟A：**2-溴-1-氟-4-(甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下經30分鐘，將N-溴琥珀醯亞胺(579 mg, 3.25 mmol, 1.1當量)分兩等份添加至濃H_2SO_4 (3.0 mL)中之1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(515 mg, 2.96 mmol)中，且攪拌6小時。將混合物小心地傾倒至冰及水(10 mL)上，用CH_2Cl_2 (4 × 15 mL)萃取，用3 N NaOH (10 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 6%-50% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，以提供白色固體狀2-溴-1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(530 mg, 71%產率)。

步驟B：**2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(化合物138)**之製備：將碳酸銫(176 mg, 0.54 mmol)添加至NMP (2.0 mL)中之2-溴-

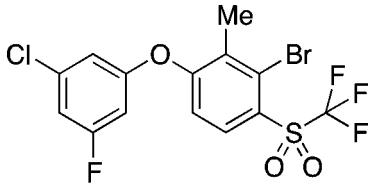
1-氟-4-(甲基磺醯基)苯(114 mg, 0.45 mmol)及3-氯-5-氟酚(79 mg, 0.54 mmol)中，然後升溫至50℃並保持20小時。在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗反應混合物，提供白色固體狀**化合物138**(113 mg, 66%產率)。LCMS ESI (-) m/z 377 (M-H)。

實例139



2-(3-氯-5-氟苯氧基)-5-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物139)：將氰化銅(I) (11 mg, 0.126 mmol)一次性添加至2-溴-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-(甲基磺醯基)苯(40 mg, 0.105 mmol)於微波瓶中之NMP (0.4 mL)中之溶液中，密封，然後在微波反應器中升溫至190℃並保持30分鐘。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(12+M, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物139** (9 mg, 25%產率)。LCMS ESI (-) m/z 370 ($M+HCO_2^-$)，^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.28 (m, 1 H), 8.09-8.06 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 2 H), 6.97-6.96 (m, 1 H), 6.83-6.79 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H)。

實例140



3-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物140)

步驟A：**2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯**之製備：在室溫下，藉由添加漏斗經10分鐘將1,3-二溴-2-甲基-苯(5.5 mL, 40 mmol)逐滴添加至氯磺酸(10 mL, 150 mmol)中，且攪拌2小時，然後升溫至40℃並再攪拌2小時。將混合物小心地傾倒至水/冰(250 mL)中且藉由過濾收集灰白色

固體，用水洗滌，然後在真空下乾燥。粗2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯(13.3 g, 91%)未經進一步純化即使用。

步驟B：**2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇**之製備：經20分鐘，將2,4-二溴-3-甲基-苯磺醯氯(5 g, 14.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液逐滴添加至三苯基膦(8.28 g, 31.57 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及DMF (1.2 mL)中之冰冷溶液中。經4小時將反應混合物逐步升溫至室溫。用1 N HCl (30 mL)驟冷混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由將粗產物攪拌於MTBE (100 mL)中來移除Ph_3PO，且然後過濾。濃縮濾液。在矽膠(50 g SNAP, 14 CV, 0-20% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色固體狀2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇(1.7 g, 5.7 mmol, 40%產率)。

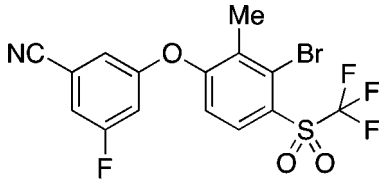
步驟C：**1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯**之製備：在-78℃下在壓力容器中，經由通氣至起泡器之隔片將三氟碘甲烷(1.77g, 9.0 mmol)冷凝成2,4-二溴-3-甲基-苯硫醇(850 mg, 3.0 mmol)、三乙胺(1.05 mL, 7.5 mmol)及甲基紫精水合物(77.5 mg, 0.3 mmol)於DMF (8.2 mL)中之脫氣溶液。然後用帶螺紋之鐵氟龍蓋快速密封反應容器且在室溫下攪拌24小時。用Et_2O (50 mL)稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，用Et_2O (3 × 30 mL)反萃取水相，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。粗1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯未經進一步純化即用於下一反應中。

步驟D：**1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.34g, 6.3 mmol)一次性添加至乙腈(7 mL)/四氯化碳(7 mL)/水(14 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1 g, 2.9 mmol)及氯化釕(III)(14.8 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌16小時。過濾混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供白色固體狀1,3-二

溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(660 mg, 1.7 mmol, 60%產率)。

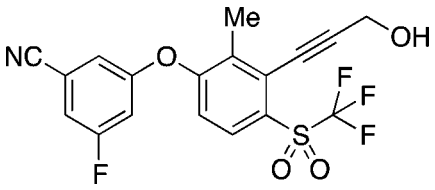
步驟E：**3-溴-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物140)**之製備：在室溫下，將碳酸氫銫(183 mg, 0.94 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(3.5 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(328 mg, 0.86 mmol)及3-氯-5-氟-酚(138 mg, 0.94 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供**化合物140** (140 mg, 0.3 mmol, 35%產率)。LCMS ESI (-) m/z 445 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.68 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H)。

實例141



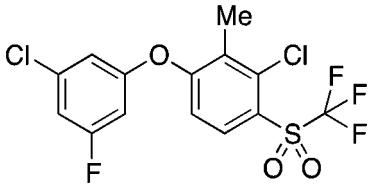
3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(化合物141)：在室溫下，將碳酸銫(51.2 mg, 0.16 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中之1,3-二溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(100.0 mg, 0.26 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(35.9 mg, 0.26 mmol)中，然後用帶螺紋之蓋密封反應瓶。然後將反應混合物升溫至50℃且在此溫度下持續攪拌，直至藉由LC-MS所判斷完成反應(20小時)。將混合物冷卻至室溫，然後直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供無色油狀**化合物141** (71 mg, 0.15 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (+) m/z 438 (M+H)。

實例142



3-氟-5-[3-(3-羥基丙-1-炔基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物142)：在氮流下，將碘化銅(I) (4.4 mg, 0.02 mmol)及二氯鈀三苯基磷烷(8.2 mg, 0.01 mmol)添加至3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(51 mg, 0.12 mmol)、三乙胺(0.16 mL, 1.16 mmol)及丙炔基醇(0.02 mL, 0.30 mmol)於DMF (0.90 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封。然後將反應混合物升溫至100℃並保持20小時。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供棕色油狀**化合物142** (4.7 mg, 0.01 mmol, 10%產率)。LCMS ESI (-) m/z 412 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.99 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.96-1.91 (m, 1 H)。

實例143



3-氯-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物143)

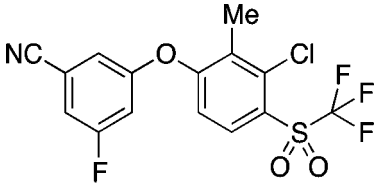
步驟A：**1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯**之製備：在-78℃下在壓力容器中，將三氟碘甲烷(3.6g, 18.3 mmol)冷凝成2,4-二氯-3-甲基-苯硫醇(1.18 g, 6.1 mmol)、三乙胺(2.1 mL, 15.3 mmol)及甲基紫精水合物(157 mg, 0.6 mmol)於DMF (8.2 mL)中之脫氣溶液。然後用帶螺紋之鐵氟龍蓋快速密封反應容器且在室溫下攪拌24小時。用Et_2O (50 mL)稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，用Et_2O (3 × 30

mL)反萃取水溶液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。假設定量產率，1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1.59 g, 6.1 mmol, 99.6%產率)未經進一步純化即用於下一反應中。

步驟B：**1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(3.26 g, 15.2 mmol)一次性添加至乙腈(15 mL)/四氯化碳(15 mL)/水(30 mL)中之1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基硫基)苯(1.59 g, 6.1 mmol)及氯化釕(III) (31.6 mg, 0.15 mmol)中，且攪拌16小時。過濾反應混合物，用水(20 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮，提供白色固體狀1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(1.2 g, 4.1 mmol, 67%產率，經過2個步驟)。

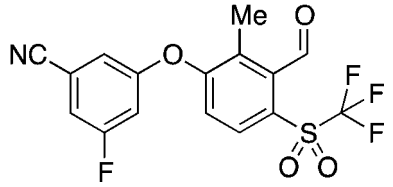
步驟C：**3-氯-1-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(化合物143)**之製備：在室溫下，將碳酸銫(71 mg, 0.22 mmol)一次性添加至1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(70 mg, 0.24 mmol)及3-氯-5-氟-酚(32 mg, 0.22 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1 mL)中之溶液中，且攪拌45分鐘，升溫至50℃並攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物143** (67 mg, 0.16 mmol, 72%產率)。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.88-6.86 (m, 1 H), 6.72-6.69 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H)。

實例144



3-氟-5-[3-氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物144)：在室溫下，將碳酸銫(71 mg, 0.22 mmol)一次性添加至1,3-二氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯(70 mg, 0.24 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(30 mg, 0.22 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1 mL)中之溶液中，且攪拌45分鐘，升溫至50℃並攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 30%-100% MeCN/水)上純化，提供稍微不純之產物，在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-26% EtOAc/己烷)上進一步純化該產物，提供白色固體狀**化合物144** (33 mg, 0.08 mmol, 36%產率)。LCMS ESI (-) m/z 392 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.94-6.91 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H)。

實例145



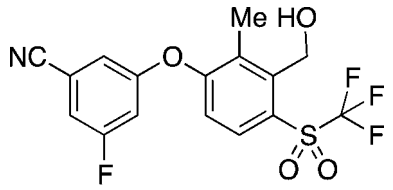
3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物145)

步驟A：**3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈**之製備：在室溫下，將三丁基(乙烯基)錫烷(300 μL, 1.0 mmol)添加至3-[3-氯-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(250 mg, 0.63 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (45 mg, 0.06 mmol)於DMF (3.6 mL)中之脫氣混合物中。然後將微波瓶抽真空並用氮回填三次。將隔片快速更換為卷邊蓋，密封，然後在微波反應器中將反應物升溫至160℃並保持30分鐘。冷卻至室溫後，立即用MTBE (5 mL)及飽和KF (10 mL)稀釋反應混合物，然後攪拌30分鐘。用MTBE (3×10 mL)萃取水層，用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 2%-50% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供無色澄清油狀3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈(179 mg, 0.46 mmol, 73%產率)。

步驟B：**3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物145)**之製備：在室溫下，藉由注射器將四側氧基鐵(0.07 mL, 0.01 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.9 mL)及水(0.3 mL)中之3-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-3-乙烯基-苯氧基]苯甲腈(85 mg, 0.22 mmol)及過碘酸鈉(142 mg, 0.66 mmol)中，然後攪拌過夜。用水(5 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3x10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, % EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物145** (50 mg, 0.13 mmol, 59%產率)。LCMS ESI (-) m/z 386 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.62 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。

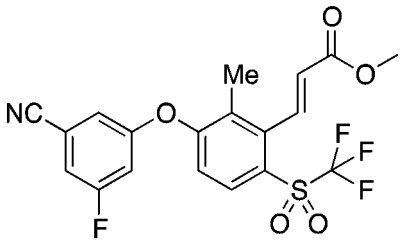
實例146



3-氟-5-[3-(羥基甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物146)：在室溫下，將硼氫化鈉(2 mg, 0.05 mmol)一次性添加至甲醇(0.4 mL)中之粗3-氟-5-[3-甲醯基-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(5 mg, 0.01 mmol)中，且攪拌5分鐘。用1滴1 N HCl驟冷反應物，用水(5 mL)稀釋，用EtOAc (3×5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (25% EtOAc/己烷)純化粗產物，提供澄清油狀**化合物146** (2 mg, 0.005 mmol, 40%產

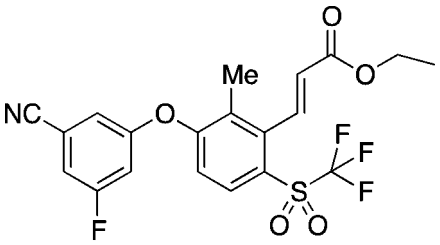
率)。LCMS ESI (-) m/z 434 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 4.99 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。

實例147



(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(化合物147)：將三乙胺(0.06 mL, 0.45 mmol)及DMF (1 mL)添加至配備有攪拌棒之反應瓶中之3-[3-溴-2-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(65 mg, 0.15 mmol)中，然後抽真空並用氮回填三次。添加丙-2-烯酸甲酯(0.07 mL, 0.74 mmol)及二-μ-氯雙[5-羥基-2-[1-(羥基亞胺基)乙基)苯基]-鈀二聚體(8.7 mg, 0.01 mmol)。將隔片快速更換為卷邊蓋且密封。將反應混合物升溫至120℃並保持16小時。冷卻至室溫後，經由釉料過濾混合物，且直接在反相矽膠(25+M, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供澄清油狀**化合物147** (38 mg, 0.08 mmol, 54%產率)。LCMS ESI (-) m/z 442 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H)。

實例148



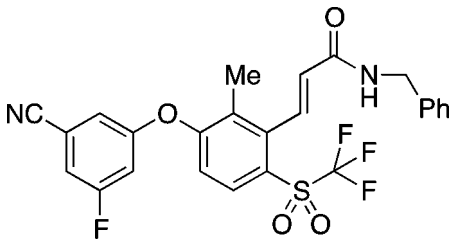
(*E*)-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯

酸乙酯(化合物148)

步驟A：**(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸**之製備：在室溫下，將氫氧化鋰單水合物(66.31 mg, 1.58 mmol)一次性添加至四氫呋喃(1 mL)及水(1 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(140 mg, 0.32 mmol)中，然後攪拌2小時。用1 N HCl (1 mL)驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(120 mg, 0.28 mmol, 88%產率)未經進一步純化即使用。

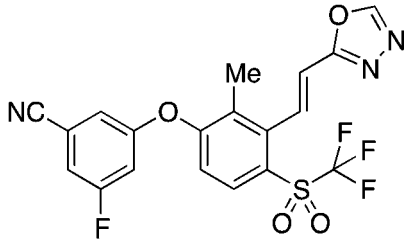
步驟B：**(*E*)-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯酸乙酯(化合物148)**之製備：在室溫下，將[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU) (14.7 mg, 0.04 mmol)一次性添加至DMF (0.20 mL)中之(E)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(11 mg, 0.03 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(6.6 mg, 0.05 mmol)及乙醇(5.9 mg, 0.13 mmol)中。將反應混合物攪拌2小時，然後直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供黃色油狀**化合物148** (6.7 mg, 0.015 mmol, 57%產率)。LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H)。

實例149



(*E*)-N-苄基-3-(3-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-甲基-6-((三氟甲基)磺醯基)苯基)丙烯醯胺(化合物149)：在室溫下，將[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU, 13.3 mg, 0.03 mmol)一次性添加至DMF (0.2 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(10 mg, 0.02 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(6 mg, 0.05 mmol)及苄基胺(5 mg, 0.05 mmol)中。將反應混合物攪拌13小時。直接在反相管柱(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供**化合物149** (5.1 mg, 0.01 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) m/z 519 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.39-7.29 (m, 5 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.06-6.02 (m, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 2.33 (s, 3 H)。

實例150



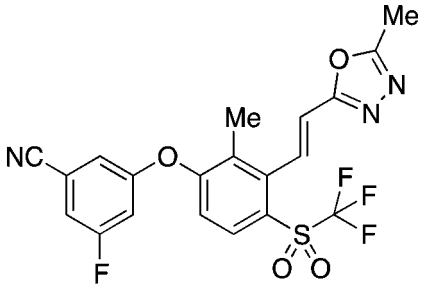
3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物150)

步驟A：**(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼**之製備：在0℃下，將氯甲酸異丁酯(17μL, 0.13 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(1.2 mL)中之(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯酸(50 mg, 0.12 mmol)及

三乙胺(49 μL, 0.35 mmol)中，且攪拌1小時。在0℃下添加肼單水合物(28.25 μL, 0.5800 mmol)且再攪拌2小時。用水(2 mL)稀釋反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，然後粗產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物150)**之製備：將對甲苯磺酸單水合物(2 mg, 0.01 mmol)添加至(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼(23 mg, 0.05 mmol)於原甲酸三乙酯(460 μL, 3.0 mmol)中之充分攪拌溶液中，然後將反應混合物升溫至90℃，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。然後直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化反應混合物，提供**化合物150** (21 mg, 0.05 mmol, 89%產率)。LCMS ESI (+) m/z 454 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.19-7.18 (m, 1 H), 7.10-7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 2.42 (s, 3 H)。

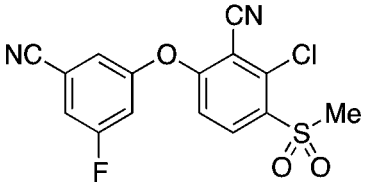
實例151



3-氟-5-[2-甲基-3-[(*E*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙烯基]-4-(三氟甲基磺醯基)苯氧基]苯甲腈(化合物151)：將對甲苯磺酸單水合物(1.7 mg, 0.01 mmol)添加至(*E*)-3-[3-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-甲基-6-(三氟甲基磺醯基)苯基]丙-2-烯醯肼(20 mg, 0.05 mmol)於原乙酸三乙酯(400 μL, 2.2 mmol)中之充分攪拌溶液中，然後後反應混合物升溫至90

℃，直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。將混合物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。直接在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化反應混合物，提供**化合物151** (1.3 mg, 0.003 mmol, 6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 468 (M+H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.18-7.17 (m, 1 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)。

實例152



2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物152)

步驟A：**3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯**之製備：將2-溴-1,3-二氯-苯(5.0 g, 22.1 mmol)緩慢添加至氯磺酸(6.68 mL, 66 mmol)中。添加後，在82℃下將混合物攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，在劇烈攪拌的同時，將混合物添加緩慢至冰水(200 mL)中。藉由過濾收集所形成之固體且乾燥，以獲得固體狀3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯(5.9 g, 18.2 mmol, 82%產率)。

步驟B：**3-溴-2,4-二氯-苯硫醇**之製備：在0℃下，將CH_2Cl_2 (80 mL)中之3-溴-2,4-二氯-苯磺醯氯(24.3 g, 74.9 mmol)添加至CH_2Cl_2 (80 mL)中之三苯基膦(58.94 g, 225 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(5.8 mL, 75 mmol)中。添加後，將混合物升溫至環境溫度且攪拌2小時。添加鹽酸(1 N, 80 mL)及CH_2Cl_2 (50 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將所得固體懸浮於1:5 MTBE/己烷(200 mL)中且攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體且用100 mL 1:5己烷/MTBE洗滌。用1 N碳酸鉀溶液(3×50 mL)萃取濾液。用MTBE (2×50 mL)萃取合併之水層。用1 N HCl將水溶液酸化至pH約5，且用MTBE

(200 mL)萃取。用鹽水洗滌有機物，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用1:1己烷/ CH_2Cl_2溶析，以獲得固體狀3-溴-2,4-二氯-苯硫醇(17.6 g, 68 mmol, 91%產率)。

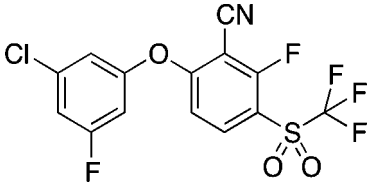
步驟C：**2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯**之製備：在環境溫度下，將碘甲烷(1.45 mL, 23.3 mmol)添加至3-溴-2,4-二氯-苯硫醇(2.0 g, 7.8 mmol)及碳酸鉀(2.14 g, 15.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。添加水(20 mL)及乙酸乙酯(30 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用1:1己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯(2.08 g, 7.6 mmol, 98%產率)。

步驟D：**2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈**之製備：在190℃下在微波中，將2-溴-1,3-二氯-4-甲基硫基-苯(2.08 g, 7.7 mmol)及氰化銅(I)(0.82 g, 9.2 mmol)於NMP (14 mL)中之混合物攪拌30分鐘。冷卻至環境溫度後，添加水(30 mL)及MTBE (50 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用溶析15:1己烷/乙酸乙酯，以獲得固體狀2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈(1.2 g, 5.5 mmol, 71%產率)。

步驟E：**2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈**之製備：在環境溫度下，將過碘酸鈉(1.87 g, 8.7 mmol)添加至乙腈(10 mL)、四氯化碳(10 mL)及水(22 mL)之混合物中之2,6-二氯-3-甲基硫基-苯甲腈(0.76 g, 3.5 mmol)及氯化釕(III)(0.02 g, 0.09 mmol)中。在環境溫度下將反應混合物攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾混合物且用MTBE (30 mL)洗滌。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用15:1己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈(0.3 g, 1.2 mmol, 34%產率)。

步驟F：**2-氯-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-(甲基磺醯基)苯甲腈(化合物152)**之製備：將3-氟-5-羥基-苯甲腈(27.41 mg, 0.2 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之溶液逐滴添加至2,6-二氯-3-甲基磺醯基-苯甲腈(50.0 mg, 0.2 mmol)及碳酸銫(39 mg, 0.12 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.5 mL)中之冰冷混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌兩小時，然後升溫至50℃並保持16小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物152** (38 mg, 0.1 mmol, 51%產率)。LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 3.30 (s, 3 H)。

實例153



6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物153)

步驟A：**3-溴-2,6-二氟苯甲腈**之製備：在0℃下，用NBS (7.0 g, 29.5 mmol)處理2,6-二氟苯甲腈(5.0 g, 36 mmol)於濃硫酸(25 mL)中之溶液，且在環境溫度下攪拌24小時。將冰(約100 g)添加至反應混合物中。融化後，用MTBE (100 mL)萃取混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用5:1至1:2己烷/乙酸乙酯溶析，以獲得固體狀3-溴-2,6-二氟苯甲腈(5.5 g, 70%產率)及固體狀3-溴-2,6-二氟苯甲醯胺(2.1 g, 25%)二者。

步驟B：**2,6-二氟-3-巰基苯甲腈**之製備：在102℃下，將3-溴-2,6-二氟苯甲腈(4.4 g, 20 mmol)、硫代乙酸鉀(2.88 g, 25 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.555 g, 0.61 mmol)及Xantphos (0.70 g, 1.2 mmol)於p-二噁

烷(30 mL)中之混合物攪拌15小時。冷卻至環境溫度後，添加28%氫氧化銨水溶液(12.3 g, 202 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。添加水(50 mL)及2:1 MTBE/己烷(200 mL)。分離水層，用1 N HCl酸化至pH約5，且用MTBE (50 mL)萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用3:1己烷/CH_2Cl_2溶析，以獲得固體狀2,6-二氟-3-巯基苯甲腈(0.74 g, 21%)。

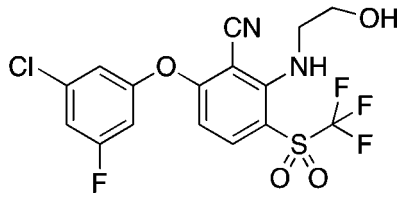
步驟C：**2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈**之製備：在-78℃下在密封管中，將三氟碘甲烷(2.29 g, 11.7 mmol)冷凝成2,6-二氟-3-巯基苯甲腈(0.50 g, 2.9 mmol)、甲基紫精(75 mg, 0.29 mmol)及Et_3N (1.0 mL, 7.3 mmol)於DMF (4.0 mL)中之脫氣溶液。將隔片快速更換為帶螺紋之鐵氟龍蓋且嚴格密封。然後將反應混合物升溫至室溫並攪拌60小時。將反應混合物冷卻至-78℃並小心地打開，傾倒至鹽水(10 mL)中，用Et_2O (5 × 20 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，經由4 cm Florisil®塞過濾並在真空中濃縮。粗2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(698 mg)未經純化即用於下一反應中。

步驟D：**2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將過碘酸鈉(1.56 g, 7.3 mmol)一次性添加至MeCN (7 mL)/CCl_4 (7 mL)/水(14 mL)中之粗2,6-二氟-3-((三氟甲基)硫基)苯甲腈(698 mg, 2.92 mmol)及$RuCl_3$ (15 mg, 0.073 mmol)中，然後劇烈攪拌2小時。用水(20 mL)稀釋混合物，用CH_2Cl_2 (4 × 25 mL)萃取，用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-60% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供白色固體狀2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(560 mg, 71%產率，經過2個步驟)。

步驟E：**6-(3-氯-5-氟苯氧基)-2-氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(化合物153)**之製備：將碳酸氫鈉(17 mg, 0.2 mmol)一次性添加至

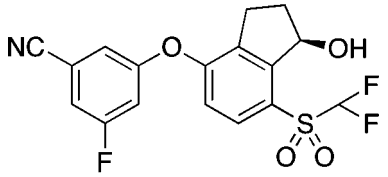
MeCN (0.5 mL)中之3-氯-5-氟酚(15 mg, 0.1 mmol)及2,6-二氟-3-((三氟甲基)磺醯基)苯甲腈(27.6 mg, 0.1 mmol)中，然後在室溫下攪拌1.5小時，然後升溫至50℃且再攪拌7小時。濃縮混合物，然後在反相矽膠(12+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供白色固體狀**化合物153** (14 mg, 35%產率)。LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 6.94-6.92 (m, 1 H), 6.80-6.77 (m, 1 H)。

實例154



6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-(2-羥基乙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(化合物154)：向反應瓶中之6-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯甲腈(30 mg, 0.08 mmol)添加乙醇胺(20 mg, 0.33 mmol)，然後添加THF (100 μL)。將反應瓶密封，然後將反應混合物升溫至50℃並保持18小時。藉由製備型TLC直接純化反應混合物，用80% Et_2O/己烷溶析，提供黃色油狀**化合物154** (12 mg, 0.026 mmol, 34%產率)。LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.91-6.88 (m, 1 H), 6.74-6.73 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 1 H), 3.95-3.91 (m, 2 H), 3.44-3.40 (m, 2 H), 1.71-1.69 (m, 1 H)。

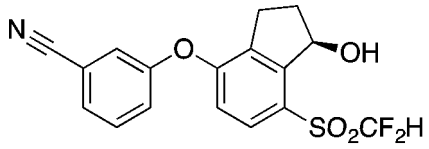
實例155



3-[(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物155)之製備：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟

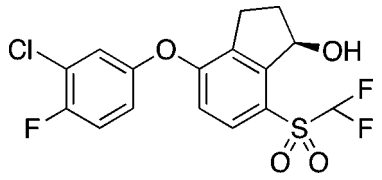
G中使用3-氟-5-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) m/z 428 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.37 (t, 3 H), 5.68-5.65 (m, 1 H), 3.20-3.11 (m, 2 H), 2.94-2.87 (m, 1 H), 2.51-2.41 (m, 1 H), 2.31-2.25 (m, 1 H)。

實例156



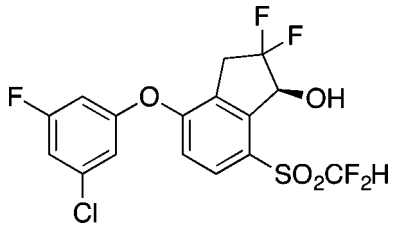
3-[(1*R*)-7-(二氟甲基磺醯基)-1-羥基-二氫茚-4-基]氧基苯甲腈(化合物156)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-羥基苯甲腈替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) m/z 410 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1 H), 7.56-7.54 (m, 2 H), 7.39-7.30 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 1 H), 6.38 (t, 1 H), 5.68-5.66 (m, 1 H), 3.22-3.13 (m, 2 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.50-2.41 (m, 1 H), 2.32-2.22 (m, 1 H)。

實例157



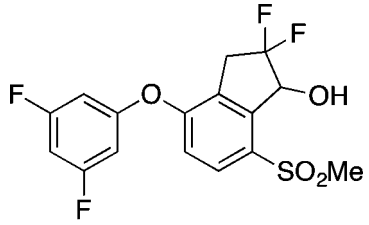
(1*R*)-4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(化合物157)：其係以與**實例1**中所闡述類似之方式、在步驟G中使用3-氯-4-氟-酚替代3-氯-5-氟-酚來製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為98%。LCMS ESI (-) 437 ($M+HCO_2^-$)。

實例158



(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-醇(化合物158)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.51 mg, 0.08 mmol)於CH_2Cl_2 (0.20 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-酮(17 mg, 0.04 mmol)、三乙胺(11 μL, 0.08 mmol)及甲酸(4.5 μL, 0.12 mmol)於CH_2Cl_2 (0.20 mL)中之冰冷溶液中。然後將反應瓶置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 5%-50% EtOAc/己烷)上純化粗反應混合物，提供**化合物158** (8 mg, 0.02 mmol, 46%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為91%。LCMS ESI (-) 473 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.94-6.93 (m, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 6.43 (t, 1 H), 5.52-5.48 (m, 1 H), 3.64-3.43 (m, 2 H), 3.29 (s, 1 H)。

實例159



4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物159)

步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將*S*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(50 g, 199 mmol)、95%乙醇(690 mL)及3 N NaOH溶液(398 mL, 1.6 mol)之攪拌混合物回流加熱30分鐘。冷卻後，使用冰浴將反應混合物冷卻至0℃。

將碘甲烷(16 mL, 259 mmol)逐滴添加至反應混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌1小時，且然後在減壓下濃縮以移除EtOH。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H)。

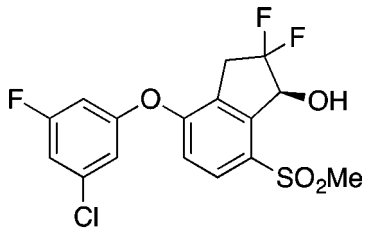
步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，將Oxone®(117 g, 191 mmol)於水(580 mL)中之溶液逐滴添加至4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(來自步驟A之粗製物，17 g, 86.6 mmol)於甲醇(580 mL)中之懸浮液中。在添加期間溫度稍微升高。在環境溫度下將反應混合物攪拌5小時。藉由過濾移除殘餘固體且用EtOAc洗滌。在真空中自濾液移除有機物。用EtOAc (3×)萃取殘餘物，用鹽水洗滌且乾燥。用二氯甲烷(2×)進一步萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將所得固體與EtOAc/己烷(1:5)一起研磨，以獲得白色固體狀4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16.8 g)。濃縮母液且藉由矽膠上之急驟層析(10%-80% EtOAc於己烷中)純化，以提供額外4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2.30 g，經合併為19.1 g, 96%)。LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在氮下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(4.8 mL, 26.6 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(19.1 g, 83.6 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(28.5 mL, 116 mmol)於二氯甲烷(310 mL)中之冷卻至-78℃之溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。6小時後，用三乙胺(46.6 mL, 334 mmol)驟冷反應物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與鹽水之間分配。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。將二氯甲烷添加至殘餘物中，此使

得形成固體。藉由過濾收集所沈澱產物，用50%二氯甲烷/己烷洗滌且空氣乾燥，以提供4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (9.95 g)。濃縮濾液且藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化，以獲得額外4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (4.58 g，經合併為14.5 g, 64%)。LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H)。

步驟D：**4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物159)**之製備：在室溫下，將硼氫化鈉(3.03 mg, 0.08 mmol)一次性添加至甲醇(0.5 mL)中之4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(15.0 mg, 0.04 mmol，遵循實例8中之程序自4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]製備)中，且攪拌5分鐘。用1 N HCl (1 mL)驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物159** (9 mg, 0.024 mmol, 60%產率)。LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.74-6.68 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 2 H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例160



(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(化合物160)

步驟A：**4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-**

2,1'-茚烷]之製備：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(320 mg, 1.65 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(4.4 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (300 mg, 1.1 mmol)及3-氯-5-氟-酚(242 mg, 1.65 mmol)中，用氮沖洗，然後用卷邊蓋密封。在160℃下使用微波加熱將反應混合物加熱2小時。再添加$CsHCO_3$ (100 mg)，且將反應物加熱至160℃並再保持30分鐘。直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化粗產物，提供4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (303 mg, 0.76 mmol, 69%產率)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮**之製備：在室溫下，將對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(191 mg, 0.76 mmol)一次性添加至4'-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (303 mg, 0.76 mmol)於丙酮(4 mL)/水(1 mL)中之溶液中，然後升溫至回流並保持5小時。在真空中濃縮反應物，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化，提供4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(263 mg, 0.74 mmol, 97%產率)。

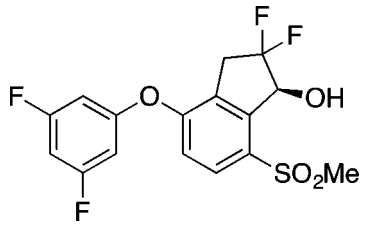
步驟C：**正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞胺**之製備：在室溫下，將丁-1-胺(2.93 mL, 29.65 mmol)添加至苯(10 mL)中之4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(263 mg, 0.74 mmol)及三氟乙酸(11.35 μL, 0.15 mmol)中。藉由Dean-Stark裝置將反應物升溫至回流並保持4小時，同時共沸移除水，然後冷卻至室溫並在真空中濃縮。用水(10 mL)稀釋殘餘物，用萃取MTBE (3 × 10 mL)，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物未經純化即立即用於下一步驟中。

步驟D：**4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮**之製備：將Selectfluor® (654 mg, 1.85 mmol)添加至乙腈(8 mL)中之

粗正丁基-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞胺(303 mg, 0.74 mmol)及硫酸鈉(157 mg, 1.1 mmol)中，然後升溫至回流並保持6小時。將反應物冷卻至室溫，添加濃HCl (1 mL, 12 mmol)且將混合物攪拌15分鐘。用水(10 mL)稀釋溶液，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(200 mg, 0.5 mmol, 69%產率)。

步驟E：**(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(化合物160)**之製備：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.1 mg, 0.0017 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(68 mg, 0.17 mmol)、三乙胺(48.4 μL, 0.35 mmol)及甲酸(19.7 μL, 0.52 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之冰冷溶液中。將反應器密封，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物160** (60 mg, 0.15 mmol, 87%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90-7.87 (m, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1 H), 5.61-5.57 (m, 1 H), 3.57-3.37 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

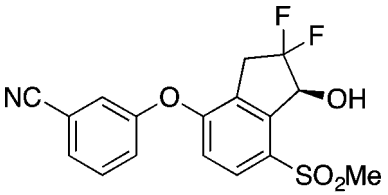
實例161



(*S*)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物161)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-

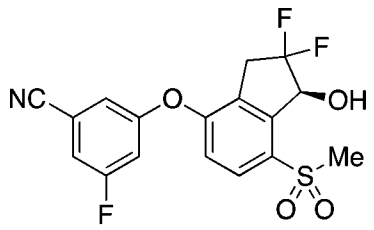
DPEN] (0.85 mg, 0.01 mmol)於CH_2Cl_2 (0.6 mL)中之冰冷溶液添加至4-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(50 mg, 0.13 mmol，根據**實例8**中之程序及**160**製備)、三乙胺(37 μL, 0.27 mmol)及甲酸(15 μL, 0.40 mmol)於CH_2Cl_2 (0.60 mL)中之冰冷溶液中，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物161** (37 mg, 0.1 mmol, 73%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>96%。LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.74-6.68 (m, 1 H), 6.62-6.58 (m, 2 H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例162



3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基苯甲腈(化合物162)：藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1.2 mg, 0.02 mmol)於CH_2Cl_2 (0.9 mL)中之冰冷溶液添加至3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基苯甲腈(70 mg, 0.19 mmol，以與**實例8**中之程序類似之方式及**160**製備)、三乙胺(53.7 μL, 0.39 mmol)及甲酸(21.8 μL, 0.58 mmol)於CH_2Cl_2 (0.9 mL)中之冰冷溶液中，然後置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物162** (56 mg, 0.15 mmol, 78%產率)。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。LCMS ESI (-) 410 ($M+HCO_2^-$)。

實例163



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物163)

步驟A：**4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]**之製備：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(142 mg, 0.73 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(1.5 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (100 mg, 0.37 mmol)及3-溴-5-氟-酚(105 mg, 0.55 mmol)中。用氮沖洗燒瓶，然後用卷邊蓋密封。將反應物加熱至150℃並保持7小時，冷卻至環境溫度，然後直接在反相矽膠(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化，提供4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (118 mg, 0.26 mmol, 72%產率)。

步驟B：**3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**之製備：在氮下，將二氯[1;1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(784 mg, 0.97 mmol)快速添加至4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (4.3 g, 9.7 mmol)、氰化鋅(1.14 g, 9.7 mmol)及鋅粉(761 mg, 11.6 mmol)於DMF (60 mL)中之脫氣混合物中。然後將反應混合物升溫至110℃並保持2小時。冷卻後，經由矽藻土墊過濾混合物。用水(100 mL)稀釋濾液，用MTBE (5 × 100 mL)萃取，用鹽水(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(100 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，然後在矽膠上(25 g Ultra SNAP, 14 CV, 0-20%二氯甲烷/EtOAc)再純化，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚

烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(3.77 g, 9.7 mmol, 100%產率)。

步驟C：**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(354 mg, 1.4 mmol)一次性添加至3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(550 mg, 1.4 mmol)於丙酮(6 mL)/水(2 mL)中之溶液中，且然後升溫至回流直至反應完成。在真空中濃縮混合物，然後在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化，提供3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(450 mg, 1.3 mmol, 92%產率)。

步驟D：**3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：在室溫下，將丁-1-胺(5.15 mL, 52 mmol)添加至苯(10 mL)中之3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(450 mg, 1.3 mmol)及三氟乙酸(19.96 μL, 0.26 mmol)中，然後藉由Dean-Stark裝置升溫至回流，同時共沸移除水。藉由^{1}HNMR監測反應之進展。在完成時，將反應物冷卻至室溫，然後在真空中濃縮。用水(10 mL)稀釋殘餘物，用MTBE (3 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈未經純化即立即用於下一步驟中。

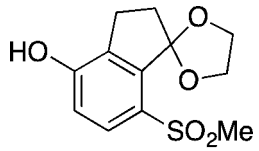
步驟E：**3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：將Selectfluor® (1.15 g, 3.25 mmol)添加至乙腈(10 mL)中之粗3-[(*E,Z*)-1-丁基亞胺基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(520 mg, 1.3 mmol)及硫酸鈉(369 mg, 2.6 mmol)中，然後升溫至回流並保持6小時。將反應物冷卻至室溫，添加濃HCl (1.0 mL, 12 mmol)且攪拌15分鐘。用水(10 mL)稀釋混合物，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP, 14 CV, 20%-100% EtOAc/己烷)上純化殘餘

物，提供3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(437 mg, 1.2 mmol, 88%產率)。

步驟F：**(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物163)**之製備：在氮下，藉由注射器將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (40.7 mg, 0.06 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之冰冷溶液添加至3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(2.44 g, 6.4 mmol)、三乙胺(1.78 mL, 12.8 mmol)及甲酸(724 μL, 19.2 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之冰冷溶液中。將反應物於4℃冰箱中放置16小時。將混合物濃縮至10 mL，然後直接在矽膠(25 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10%-50% EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物163** (2.15 g, 5.6 mmol, 87%產率)。藉由對掌性HPLC測定鏡像異構體過量(98%)。(*S*)-鏡像異構體之滯留時間：1.93分鐘；(*R*)-鏡像異構體之滯留時間：2.32分鐘。LCMS ESI (-) 428 ($M+HCO_2^-$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

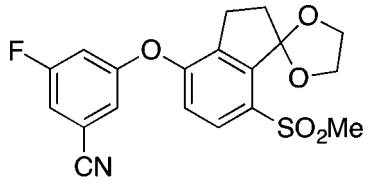
合成**3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**之替代性方案：在室溫下在配備有攪拌棒之微波反應瓶中，將碳酸氫銫(320.48 mg, 1.65 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(4.4 mL)中之4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (300 mg, 1.1 mmol)及3-氟-5-羥基-苯甲腈(227 mg, 1.65 mmol)中，用氮沖洗，然後用卷邊蓋密封。在微波反應器中將反應混合物加熱至160℃並保持2小時。再添加$CsHCO_3$ (100 mg)，且在160℃下在微波反應器中將混合物加熱30分鐘。直接在反相管柱(25+M, 14 CV, 20%-100% MeCN/水)上純化混合物，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(104 mg, 0.26 mmol, 24%產率)。

3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈之替代性製備



7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇

步驟A：**7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇**之製備：在氮下，藉由注射器將氫氧化鈉(3 M, 62.4 mL, 187.3 mmol)添加至4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (25.5 g, 93.6 mmol)於DMSO (280 mL)中之溶液中，然後將混合物升溫至75℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(5小時)。將反應混合物冷卻至室溫，然後傾倒至冰冷的0.7 M $KHSO_4$ (255 mL)中，用飽和$NaHCO_3$調節至pH 5-6，然後用EtOAc (5 × 300 mL)萃取。用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇(24.6 g, 97%產率)。LCMS ESI (+) m/z 271 (M+H)。



3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈

步驟B：**3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將碳酸銫(6.33 g, 19.4 mmol)一次性添加至3,5-二氟苯甲腈(5.4 g, 38.85 mmol)及7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-醇(3.50 g, 13 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(45 mL)中之溶液中。在氮下將反應混合物升溫至110℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(3小時)。用3 N NaOH (10 mL)及水(20 mL)

稀釋反應混合物，用EtOAc (5 × 30 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 10%-80% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供3-氟-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(3.70 g, 9.5 mmol, 73%產率)。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)。

合成**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之替代性方案：

步驟A：**2-羥基-5-(甲基硫基)苯甲醛**之製備：在環境溫度下，向4-甲基硫基酚(50 g, 357 mmol)、對甲醛(72.3 g, 2407 mmol)及無水氯化鎂(50.9 g, 535 mmol)於乙腈(500 mL)中之懸浮液添加三乙胺(186 mL, 1337 mmol)。添加後，在60℃下將反應混合物攪拌5小時。冷卻至0℃後，緩慢添加1 N HCl直至兩相分離(約1.5 L)。添加MTBE (700 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，用1:1己烷/二氯甲烷溶析，以獲得半固體狀2-羥基-5-甲基硫基-苯甲醛(50.5 g, 300 mmol, 84%產率)。

步驟B：**3-(2-羥基-5-(甲基硫基)苯基)丙酸**之製備：在0℃下，將三乙胺(2.5 mL, 17.8 mmol)緩慢添加至甲酸(1.55 mL, 41.0 mmol)中。然後添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.84 g, 12.9 mmol)，隨後添加2-羥基-5-甲基硫基-苯甲醛(2.0 g, 11.9 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(4 mL)中之溶液。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時，且然後在100℃下將其攪拌6小時。冷卻至環境溫度後，添加水(100 mL)，且用3N NaOH將pH調節至pH約9。添加乙酸乙酯(50 mL)。分離水層，然後用飽和硫酸氫鉀酸化至pH約3。用MTBE (50 mL)萃取此水層。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用1:1己烷/乙酸乙酯純化所獲得之殘餘物，以獲得固體

狀3-(2-羥基-5-甲基硫基-苯基)丙酸(1.67 g, 7.9 mmol, 66%產率)。

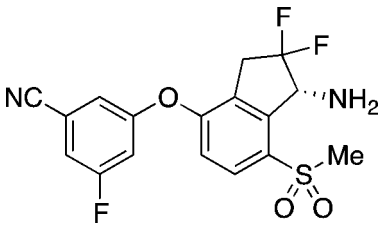
步驟C：**3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸**之製備：在105℃下，將3-(2-羥基-5-甲基硫基-苯基)丙酸(2.14 g, 10 mmol)、3,5-二氟苯甲腈(3.51 g, 25 mmol)及碳酸銫(9.85 g, 30 mmol)於環丁碸(36 mL)及*s*-丁醇(4 mL)中之懸浮液攪拌4小時。冷卻至環境溫度後，添加水(100 mL)及MTBE (100 mL)。分離液體層，用飽和硫酸氫鉀酸化至pH約3-4且用MTBE萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。添加水(50 mL)且在環境溫度下將混合物攪拌30分鐘。藉由過濾收集所得固體並在真空下乾燥。將所過濾固體懸浮於3:1己烷/MTBE (約20 mL)中，且在環境溫度下攪拌30分鐘。藉由過濾收集固體，用己烷洗滌且乾燥，以獲得固體狀3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸(2.9 g, 8.8 mmol, 87%產率)。

步驟D：**3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：向3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸(8.44 g, 25.5 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液添加1滴DMF，然後添加草醯氯(2.62 mL, 30.6 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除揮發性溶劑。添加二氯甲烷(20 mL)。將所得混合物緩慢添加至三氯化鋁(6.79 g, 50.0 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之懸浮液。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0℃。緩慢添加1 N HCl水溶液(20 mL)，然後添加水(50 mL)及二氯甲烷(100 mL)。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得固體狀3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.98 g, 25.5 mmol, 100%產率)。

步驟E：**3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**之製備：在環境溫度下，將3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.98 g, 25.5 mmol)、Oxone® (53.6 g, 87 mmol)於乙腈

(40 mL)及水(20 mL)中之懸浮液將攪拌18小時。藉由過濾移除固體且用二氯甲烷(40 mL)洗滌。在減壓下移除有機物。添加丙酮(20 mL)及水(40 mL)。在環境溫度下將所得懸浮液攪拌30分鐘。藉由過濾收集固體且乾燥，以獲得固體狀3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(7.3 g, 21 mmol, 83%產率)。

實例164



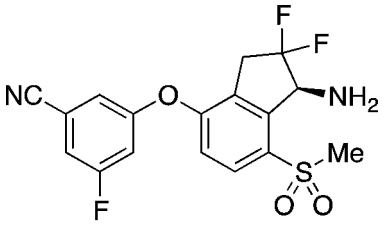
3-[(1*R*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物164)

步驟A：**(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：在室溫下在氮下，將乙醇鈦(54.98 μL, 0.26 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(1 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(40 mg, 0.1 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14 mg, 0.12 mmol)中，然後升溫至45℃並保持8小時。然後將反應混合物冷卻至0℃，然後添加硼氫化鈉(4 mg, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，用水(0.2 mL)驟冷反應混合物，藉由過濾移除固體，且用EtOAc (20 mL)洗滌，並在真空中濃縮濾液。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol, 47%產率)。

步驟B：**3-[(1*R*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物164)**之製備：在室溫下，將氯化氫(4.0 M溶液

於二噁烷中，103 μL, 0.41 mmol)一次性添加至(*S*)-N-((*R*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg, 0.04 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液中，然後攪拌30分鐘。用飽和$NaHCO_3$ (1 mL)小心地驟冷反應物，用EtOAc (3×5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-80% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供白色泡沫狀**化合物164** (11 mg, 0.03 mmol, 70%產率)。LCMS ESI (+) 383 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93-7.91 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.97-4.93 (m, 1 H), 3.55-3.37 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H)。

實例165



3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物165)

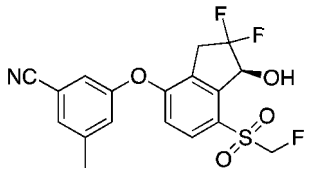
步驟A：**(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：在室溫下在氮下，將乙醇鈦(49.5 μL, 0.24 mmol)逐滴添加至四氫呋喃(0.8 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(30 mg, 0.08 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(11 mg, 0.09 mmol)中，然後升溫至45℃並保持8小時。在室溫下用水(0.1 mL)驟冷反應物，藉由過濾移除固體，用EtOAc (20 mL)洗滌且在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-

二氫-1H-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol, 63%產率)。

步驟B：**(*R*)-N-((*S*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之製備：將硼氫化鈉(5.6 mg, 0.15 mmol)一次性添加至(*R*)-N-[4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(24 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之冰冷溶液中，然後攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。用水(1 mL)驟冷，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 18%-100% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，提供(*R*)-N-((*S*)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7 mg, 0.01 mmol, 29%產率)。

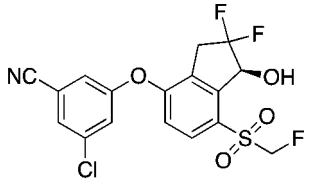
步驟C：**3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物165)**之製備：在室溫下，將氯化氫(4.0 M溶液於二噁烷中，0.2 mL, 0.8 mmol)逐滴添加至(*R*)-N-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7 mg, 0.01 mmol)於甲醇(0.2 mL)中之溶液中，然後攪拌30分鐘。藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$ (2 mL)小心地驟冷反應物，用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 15%-100% EtOAc/己烷)上純化粗產物，提供**化合物165** (2.3 mg, 0.006 mmol, 42%產率)。LCMS ESI (+) 383 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93-7.91 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.97-4.93 (m, 1 H), 3.55-3.37 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H)。

實例166



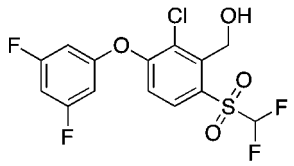
(*S*)-3-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-甲基苯甲腈(化合物166)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-羥基-5-甲基苯甲腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 442；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.16 (br d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.59-3.44 (m, 3H)。鏡像異構體過量如藉由莫雪酯分析所測定為95%。

實例167



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物167)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-羥基苯甲腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 462；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.58-5.12 (m, 3H), 3.62-3.38 (m, 3H)。鏡像異構體過量如藉由莫雪酯分析所測定為95%。

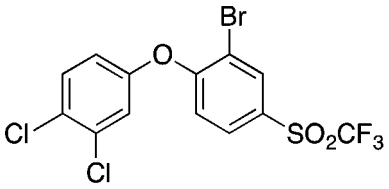
實例168



(2-氯-6-((二氟甲基)磺醯基)-3-(3,5-二氟苯氧基)苯基)甲醇(化合物168)：其係以與**實例41**、步驟E類似之方式、使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟-酚來製備。*m/z* (ES-API陰性) [M-H+46] = 429；^{1}HNMR (400

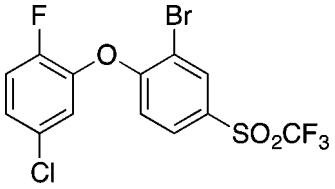
MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.47 (t, 1H), 5.21 (d, 2H), 2.70 (t, 1H)。

實例169



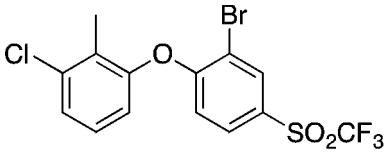
2-溴-1-(3,4-二氯苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物169)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,4-二氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (m, 2H)。

實例170



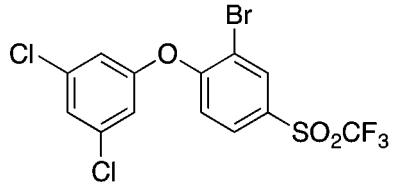
2-溴-1-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物170)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氯-2-氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 6.90 (d, 1H)。

實例171



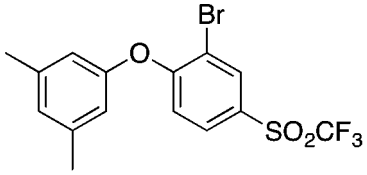
1-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-3-氯-2-甲苯(化合物171)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3-氯-2-甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.40 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.13 (s, 3H)。

實例172



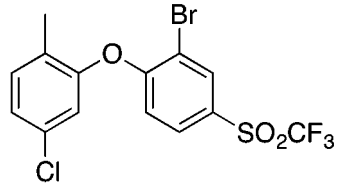
2-溴-1-(3,5-二氯苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物172)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.04 (m, 3H)。

實例173



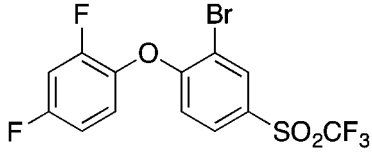
2-溴-1-(3,5-二甲基苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物173)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)。

實例174



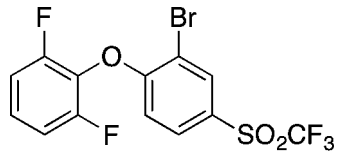
2-溴-1-(5-氯-2-甲基苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物174)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氯-2-甲基酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 2.16 (s, 3H)。

實例175



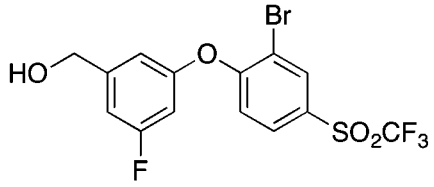
2-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-1,3-二氟苯(化合物175)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用3,5-二氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, 1H)。

實例176



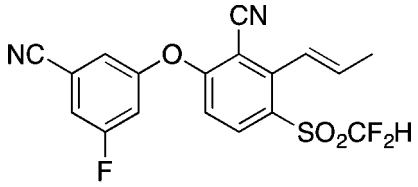
2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物176)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用2,6-二氟酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, 1H)。

實例177



(3-(2-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯氧基)-5-氟苯基)甲醇(化合物177)：其係以與**實例116**類似之方式、在步驟C中使用5-氟-3-(羥基甲基)酚取代3-氯-5-氟酚來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 1.83 (t, 1H)。

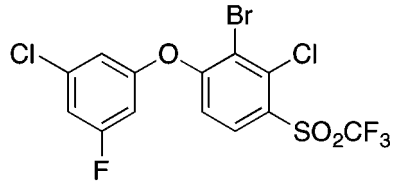
實例178



(*E*)-6-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((二氟甲基)磺醯基)-2-(丙-1-烯-1-基)苯甲腈(化合物178)：在環境溫度下在配備有隔片之微波瓶中在氮

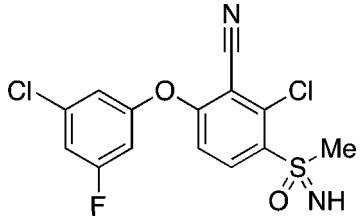
下，藉由注射器將烯丙基(三丁基)錫烷(0.08 mL, 0.25 mmol)添加至2-氯-6-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-(二氟甲基磺醯基)苯甲腈(**化合物30**, 48 mg, 0.12 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (14 mg, 0.01 mmol)於DMF (0.6 mL)中之脫氣混合物中。將隔片快速更換為微波蓋且在氮氣層下密封。然後在160℃下在微波反應器中將反應混合物加熱30分鐘。冷卻至環境溫度後，經由矽藻土過濾反應混合物。用MTBE (10 mL)洗滌濾液且然後與飽和KF溶液(10 mL)一起攪拌30分鐘。分離有機相。用MTBE萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(2%-5% EtOAc/己烷)純化粗產物，提供白色固體狀**化合物178** (46 mg, 94%)。LCMS ESI (-) m/z 391 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 2.08-2.06 (m. 1H)。

實例179



2-溴-3-氯-1-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-((三氟甲基)磺醯基)苯(化合物179)：其係以與用於**化合物28**之程序類似之方式省略步驟C來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H)。

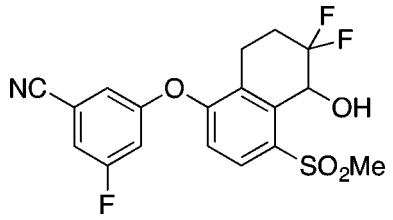
實例180



2-氯-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯甲腈(化合物

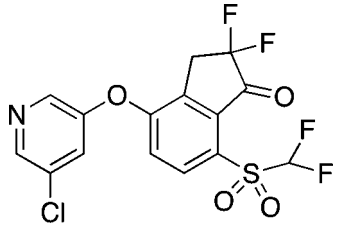
180)：其係藉由針對**化合物69**及**152**之製備所闡述之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (br s, 1H)。

實例181



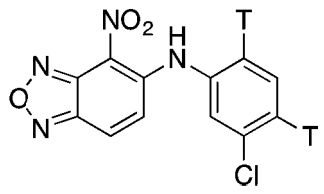
3-((6,6-二氟-5-羥基-4-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物181)：其係藉由針對**化合物8**之製備所闡述之類似程序組來製備。LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H)。

實例182



4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物182)：其係以**實例25**、步驟D製備。

實例183

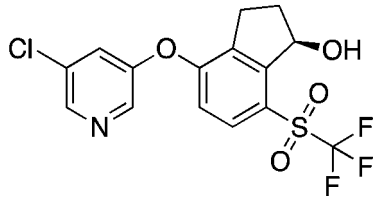


N-(3-氯苯基-4,6-t2)-4-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-胺(化合物183)

步驟A：3-氯苯-4,6-t_2-胺之合成：在室溫下，將3-氯-4,6-二碘苯胺(100 mg)溶解於甲醇(3 mL)中且添加三乙胺(0.1 mL)，並使用50Ci氚氣經受過夜氚化。藉由將粗反應混合物溶解於甲醇(3 mL)中且在真空下乾燥移除不穩定氚。不穩定移除係以一式兩份來進行。藉由製備型TLC (矽膠，1000μ)使用己烷:乙酸乙酯:AcOH (85:14:1)純化粗氚化材料。用乙酸乙酯溶析產物條帶，以獲得3-氯苯-4,6-t_2-胺(產量 = 600 mCi，放射性化學純度為>98%)。

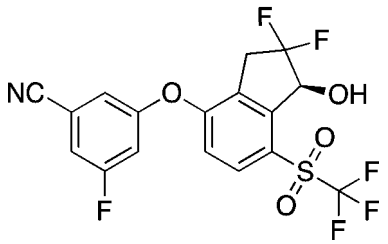
步驟B：**化合物183**之合成：在60℃下，將5-氯-4-硝基-2,1,3-苯并噁二唑(20 mg, 0.1 mmol)、3-氯苯-4,6-t_2-胺(600 mCi)及Cs_2CO_3 (65 mg, 0.20 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌混合物加熱1 h。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC在ACE-5 C18半製備型管柱，250 × 10 mm, 100Å上純化殘餘物。使用水中之0.1% TFA/乙腈(35:65)實施等梯度溶析，以獲得**化合物183** (478 mCi, 80%)。

實例184



(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物184)：其係以與**實例55**、步驟D類似之方式、使用3-氯-5-羥基吡啶取代3,5-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.64-5.59 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H) 2.46-2.26 (m, 2H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 394。

實例185



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物185)

步驟A：**3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈：**將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物57**) (121 mg, 0.3 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。1小時後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(102 mg, 0.26 mmol, 85%產率)。

m/z (ES-API陽性) [M+H] =400

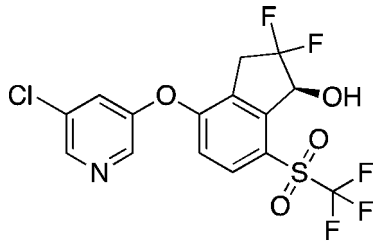
步驟B：***(E,Z)*-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈：**將三氟乙酸(0.0039 mL, 0.05 mmol)添加至3-氟-5-((1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(102 mg, 0.26 mmol)及丁-1-胺(1.26 mL, 12.8 mmol)於苯(15 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流加熱混合物。6小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生綠色膜狀(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(100 mg, 0.2 mmol, 86%產率)。

步驟C：**3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-**

1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(195 mg, 0.55 mmol)添加至粗(*E,Z*)-3-((1-(丁基亞胺基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(100 mg, 0.22 mmol)及硫酸鈉(31 mg, 0.22 mmol)於乙腈(8 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱5小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。用6 M HCl (1 mL)及水(1 mL)處理反應混合物且攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色油狀3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(55 mg, 0.13 mmol, 58%產率)。

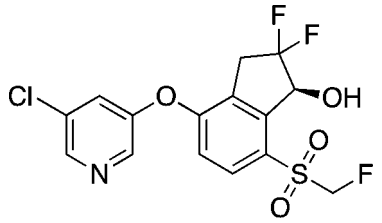
步驟D：**(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物185)：**將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.6 mg, 0.0025 mmol)添加至3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(55 mg, 0.13 mmol)、甲酸(0.006 mL, 0.16 mmol)及三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將瓶密封且在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供固化成白色固體之無色玻璃狀**化合物185** (45 mg, 0.1 mmol, 81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 2H), 3.36 (d, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 436。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為93% e.e.。

實例186



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物186)：其係以與**實例185**、步驟A-D類似之方式、使用(*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(**實例184**)取代3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物57**)來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.66-3.47 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 430。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為95% e.e.。

實例187



(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物187)：其係以與**實例63**、步驟B-F類似之方式、使用3-氯-5-羥基吡啶取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.93 (d, 1H),5.61-5.11 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 3.62-3.42 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 394。基於三氟甲基共振之莫雪酯分析為88% e.e.。

實例188

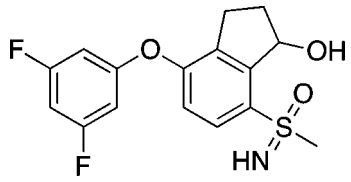
氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺及氯化釕(III) (13.2 mg, 0.06 mmol)於四氯化碳(10 mL)、乙腈(10 mL)及水(20 mL)中之混合物中。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。將反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(510 mg; 2. mmol; 96%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 253。

步驟C：***N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將硼氫化鈉(42 mg, 1.1 mmol)添加至*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(280 mg, 1.1 mmol)於甲醇(10 mL)中之冰冷溶液中。在冰浴中攪拌混合物。15分鐘後，用飽和NH_4Cl水溶液處理反應混合物且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以產生*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(290 mg, 1.14 mmol, 100%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 255。

步驟D：***N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將碳酸氫鈉(70 mg, 0.83 mmol)添加至3,5-二氟酚(81.2 mg, 0.62 mmol)及*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(100 mg, 0.42 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中。將瓶密封且在110℃下加熱過夜。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用飽和$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。用4:1 EtOAc:己烷進一步人工溶析，提供固化成黃褐色固體之琥珀色玻璃狀**化合物189** (103 mg, 0.28 mmol, 68%產率)。^1H NMR (400 MHz,

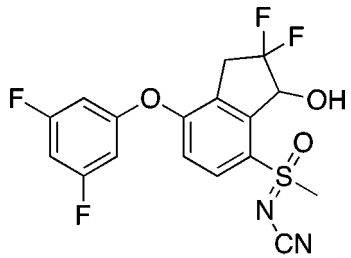
$CDCl_3$): δ 7.88-7.80 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.83-5.76 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 365。

實例190



(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(化合物190)：將三氟乙酸酐(0.02 mL, 0.16 mmol)添加至*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(**化合物189**, 10 mg, 0.03 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之冰冷溶液中。將混合物緩慢升溫至環境溫度。2小時後，蒸發混合物，溶解於甲醇(0.5 mL)中，且用碳酸鉀(19 mg, 0.14 mmol)處理，並在環境溫度下攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀**化合物190** (2.6 mg, 0.008 mmol, 28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.81 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 5.66-5.59 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 340。

實例191



_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物191)

步驟A：**_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(**化合物189**, 86 mg, 0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。30分鐘後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色玻璃狀_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(95 mg, 0.26 mmol, 100%產率)。_m/z_ (ES-API陽性) [M+H] = 363。

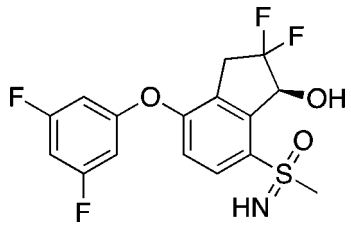
步驟B：**_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將三氟乙酸(0.004 mL, 0.05 mmol)添加至_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(95 mg, 0.26 mmol)及丁-1-胺(1.3 mL, 13 mmol)於苯(15 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器之將此溶液回流6小時，且在環境溫度下攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將深綠色殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(110 mg; 0.26 mmol; 100%產率)。

步驟C：**_N_-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(231 mg, 0.65 mmol)添加至_N_-((3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(109 mg, 0.26 mmol)及硫酸鈉(37 mg, 0.26 mmol)

於乙腈(8 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱8小時，且用6 M HCl (1 mL)及水(1 mL)處理，並攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供淡黃色玻璃狀*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(5.7 mg, 0.014 mmol, 5%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 399。

步驟D：*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(**化合物191**)：將硼氫化鈉(1.08 mg, 0.03 mmol)添加至*N*-((7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(5.7 mg, 0.01 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。在環境溫度下將混合物攪拌10分鐘。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用20%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色玻璃狀**化合物191** (3.5 mg, 0.009 mmol, 61%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98-7.91 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 5.73-5.63 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 5H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 401。

實例192



((*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫酮(化合物192)

步驟A：**(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞**

胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.452 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(**化合物190**, 69 mg, 0.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。15分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與1 M硫代硫酸鈉及飽和$NaHCO_3$水溶液之混合物之間分配。用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用80%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供期望酮產物。亦獲得期望產物與過碘烷之加成物(49 mg)。將加成物溶解於甲醇(3 mL)中，且用1 M HCl (10滴)處理。10分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀$NaHCO_3$之間分配 用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用80%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析。蒸發期望部分且與先前獲得之產物合併，以提供白色固體狀(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(36 mg, 0.11 mmol, 53%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] =338。

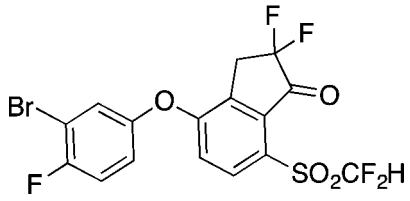
步驟B：**(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮：**將三氟乙酸(0.0013 mL, 0.02 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(27.9 mg, 0.08 mmol)及丁-1-胺(0.41 mL, 4.1 mmol)於苯(10 mL)中之溶液中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流混合物。6小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃色膜狀(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(32 mg, 0.08 mmol, 100%產率)。

步驟C：**(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-**

4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(72 mg, 0.2 mmol)添加至粗(3-(丁基亞胺基)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(32 mg, 0.08 mmol)及硫酸鈉(11.6 mg, 0.08 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物中。在80℃下將反應混合物加熱6小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。用6 M HCl (0.5 mL)及水(1 mL)處理混合物，且攪拌15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供淡黃色玻璃狀(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(13.7 mg, 0.04 mmol, 45%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] =374。

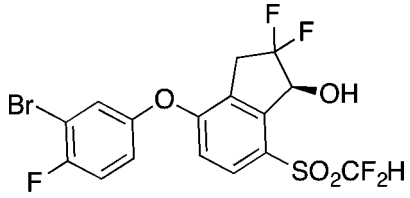
步驟D：**((*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(化合物192)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0.47 mg, 0.0007 mmol)添加至(7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫酮(13.7 mg, 0.037 mmol)、甲酸(0.0035 mL, 0.09 mmol)及三乙胺(0.01 mL, 0.07 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將混合物在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP管柱上使用40%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色膜狀**化合物192** (10 mg, 0.028 mmol, 76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96-7.89 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 3.57-3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H) 3.24-2.88 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] =376。

實例193



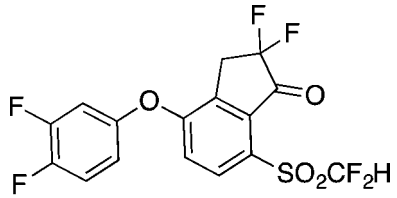
4-(3-溴-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物193)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用3-溴-4-氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 3.67 (t, 2H)。

實例194



(*S*)-4-(3-溴-4-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物194)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用**化合物193**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H): 517, 519；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.25 (d, 1H)。

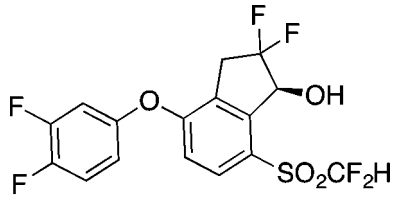
實例195



7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物195)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用3,4-二氟酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 7.32 (q, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.90 (t, 1H),

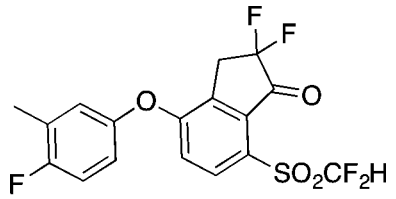
3.67 (t, 2H)。

實例196



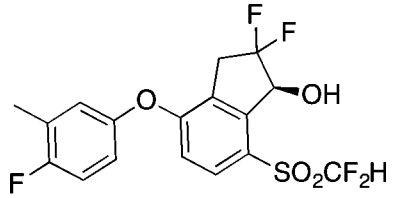
(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物196)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用**化合物195**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 457；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.41 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.27 (d, 1H)。

實例197



7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物197)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用4-氟-3-甲基酚來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 3.67 (t, 2H), 2.33 (m, 3H)。

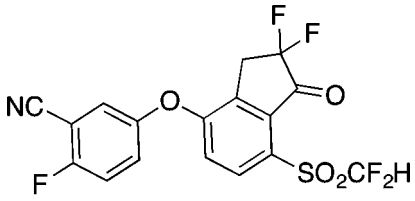
實例198



(*S*)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物198)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利

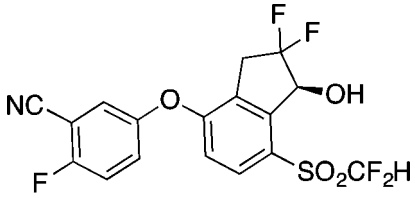
用**化合物197**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 452.9；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.25 (d, 1H), 2.31 (m, 3H)。

實例199



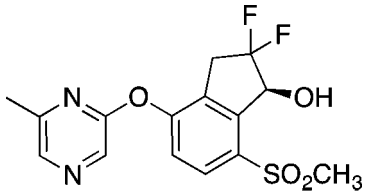
7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物199)：其係以與**實例25**、步驟A-D類似之方式、利用2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.68 (t, 2H)。

實例200



(*S*)-5-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-2-氟苯甲腈(化合物200)：其係以與**實例25**、步驟E類似之方式、利用**化合物199**來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 464；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.29 (d, 1H)。

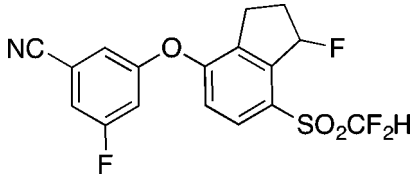
實例201



(*S*)-2,2-二氟-4-((6-甲基吡啡-2-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物201)：其係以與**實例163**中所概述程序類似之方

式、利用7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-醇及2-氯-6-甲基吡啩來製備。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.51-3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

實例202



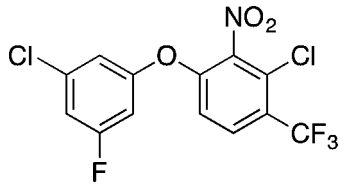
3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物202)

步驟A：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(如**實例25**、步驟A及B中所闡述來製備) (30 mg, 0.08 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.5 mL)中製成漿液，冷卻至0℃，且用硼氫化鈉(5.9 mg, 0.16 mmol)處理。在0℃下將混合物攪拌2小時。用10%檸檬酸驟冷反應混合物且用MTBE稀釋。分離後，用MTBE洗滌水層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成無色膜。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。分離無色膜狀3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(14.5 mg)。LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 428。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(14.5 mg, 0.04 mmol)溶解於二氯甲烷(0.2 mL)中且冷卻至0℃。用(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (7 μL, 0.05

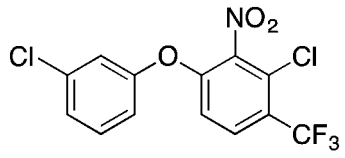
mmol)處理溶液並在0℃下攪拌30分鐘。再添加一等份(二乙基胺基)三氟化硫(3 μL, 0.025 mmol)，且在0℃下將混合物再攪拌1小時。用水驟冷反應物，用二氯甲烷稀釋並分離。用水將有機層洗滌兩次，用半飽和$NaHCO_3$洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2上對粗無色油狀物實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物202** (10.3 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.18 (brd s, 1H),7.08-7.03 (m, 2H), 6.64-6.47 (m, 1H), 6.34 (t, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H)。

實例203



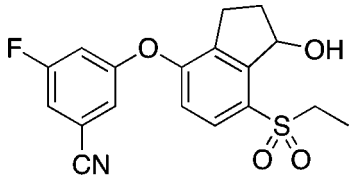
2-氯-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯(化合物203)：將1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(0.15 g, 0.6 mmol)溶解於乙腈(1.8 mL)中，且用碳酸氫鈉(0.10 g, 1.18 mmol)處理，然後用3-氯-5-氟酚(0.09 g, 0.6 mmol)及碳酸銫(383 mg, 1.2 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌9天。用氮氣流濃縮反應混合物，然後再溶解於Et_2O及水中。分離後，用Et_2O洗滌水溶液，然後用1M Na_2CO_3、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮成緩慢固化成白色固體之黃色油狀物。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀**化合物203**，在真空下將其過夜固化成自由流動之白色固體(35 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H)。

實例204



2-氯-4-(3-氯苯氧基)-3-硝基-1-(三氟甲基)苯1,3-二氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(化合物204)：其係以與用於**化合物203**之程序類似之方式、使用3-氯酚取代3-氯-5-氟酚來製備。LCMS ESI (-) m/z 350, 352, 354 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.91 (d, 1H)。

實例205



3-((7-(乙基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物205)

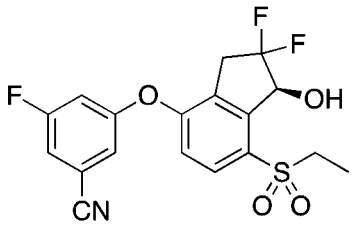
步驟A：**7-(乙基磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：其係以與實例159類似之方式、在步驟A中使用溴乙烷取代碘甲烷來製備。

步驟B：**3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：其係以與實例163類似之方式、使用7-(乙基磺醯基)-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]取代4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]來製備。

步驟C：**3-((7-(乙基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在環境溫度下，向3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(0.03 g, 0.083 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液添加硼氫化鈉(0.003 g, 0.83 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。添加水(50 mL)及二氯甲烷(20 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠

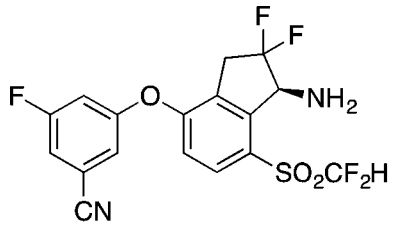
上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，以獲得固體狀**化合物205** (0.02 g, 67%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.36 (t, 3H)。

實例206



(*S*)-3-((7-(乙基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物206)：其係以與實例163類似之方式、在步驟D中使用3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LC-MS ESI (-) m/z 442 ($M+HCO_2$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (m, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.04 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.55-5.51 (m, 1 H), 3.61-3.27 (m, 5 H), 1.35 (t, 3 H)。

實例207



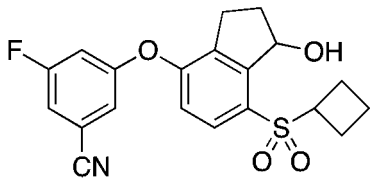
(*S*)-3-((1-胺基-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物207)

步驟A：用(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14 mg, 0.12 mmol)處理3-[7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(40 mg, 0.1 mmol)及乙醇鈦(IV) (60 μL, 0.3 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液，且藉由微波輻照加熱至90℃並保持30分鐘。然後將反

應混合物冷卻至環境溫度，用三乙醯氧基硼氫化鈉(31 mg, 0.14 mmol)處理且攪拌2小時。用1 mL鹽水驟冷反應混合物並將所得懸浮液劇烈攪拌10分鐘。用水沖洗濾液且用2×20 mL EtOAc萃取剩餘水相。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用0%-40% EtOAc/$CHCl_3$達成純化。將(*R*)-N-((S)-4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺分離為稍微不純之深綠色膜(11 mg, 0.02 mmol, 21%產率)。LCMS ESI (+) m/z 523 (M+H)。

步驟B：在25℃下，用氯化氫(4.0 M溶液於二噁烷中，0.2 mL, 0.81 mmol)處理N-[(1S)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)-2,2-二氟-二氫茚-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(來自步驟A之11 mg, 0.02 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌。3小時後，藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以獲得**化合物207** (4.4 mg, 0.01 mmol, 52%產率)。ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 1.91 (br s, 2H)。

實例208

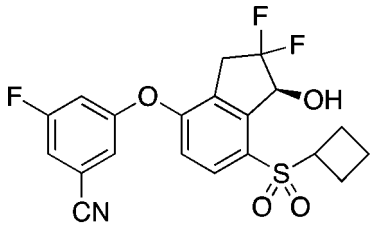


3-((7-(環丁基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物208)

步驟A：**7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，向4-氟-7-硫基-二氫茚-1-酮(2.5 g, 13.7 mmol)於DMSO (25 mL)中之溶液添加*t*-BuOK，且攪拌10分鐘。然後添加溴環丁烷(2.78 g, 20.6 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌過夜。將混合物傾倒至水中並用乙酸乙酯萃取。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮，其未經純化即直接用於下一步驟中。

步驟B：**3-((7-(環丁基磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物208)**之製備：其係以與**實例205**類似之方式、在步驟A中使用7-(環丁基硫基)-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代4-氟-7-(乙基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (m 1H), 2.26 (m, 3H), 2.06 (m, 2H)。

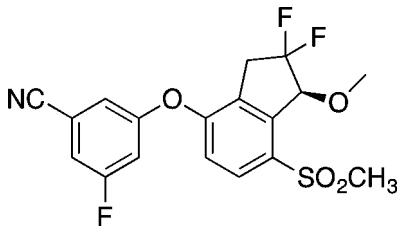
實例209



(*S*)-3-((7-(環丁基磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物209)：其係以與**實例163**類似之方式、在步驟D中使用3-((7-(環丁基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LC-MS ESI (-) m/z 468 (M+HCO_2)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.50-5.45 (m, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.55-3.34 (m, 2 H), 2.67-2.50 (m, 2 H), 2.29-2.17 (m, 2 H), 2.08-2.01

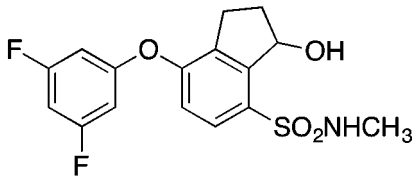
(m, 2 H)。

實例210



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-甲氧基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物210)：向(S)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**化合物163** (20 mg, 0.05 mmol)於DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液添加碳酸銫(34 mg, 0.1 mmol)及MeI (0.02 mL, 0.26 mmol)。在90℃下在氮下將反應混合物加熱16小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-35% EtOAc/己烷)純化殘餘物，提供白色固體狀**化合物210**(6 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z 398 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.32 (m, 2H), 3.19 (s, 3H)。

實例211



7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物211)

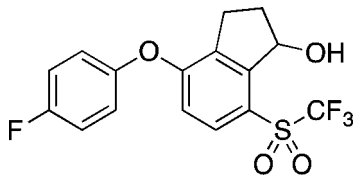
步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯**之製備：向*N*-氯琥珀醯亞胺(2.95 g, 22 mmol)、乙腈(18 mL)及2 N HCl (3.6 mL)於冰水浴中冷卻之混合物添加數小份*O*-*N*,*N*-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫

茚-4-基)酯(1.40 g, 5.5 mmol)以將溫度維持在5至10℃之間。將反應混合物於冷水浴中攪拌3小時。然後將反應混合物傾倒至半飽和鹽水中，並用二氯甲烷萃取。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 249, 251 (M+H)。

步驟B：**7-氟-N-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺**之製備：在0℃下在氮下，向7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯(520 mg, 2.1 mmol)及甲胺鹽酸鹽(169 mg, 2.5 mmol)於二氯甲烷(21 mL)中之攪拌混合物逐滴添加三乙胺(0.87 mL, 6.27 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌2小時。然後用二氯甲烷稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-氟-N-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(102 mg, 20%)。LCMS ESI (+) m/z 244 (M+H)。

步驟C：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺**之製備：其係以與用於**化合物17**之程序類似之方式來製備。LCMS ESI (-) m/z 354 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

實例212



4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物212)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧**

戊環]之製備：在-78℃下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(10.6 g, 47.8 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(27.0 g, 95.7 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(23.7 g, 114.8 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中。添加後，將反應混合物升溫至環境溫度。在環境溫度下保持2小時後，用三乙胺驟冷反應物且在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用水(2 × 200 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟管柱層析純化殘餘物，用己烷中之20%乙酸乙酯溶析，以獲得白色固體狀4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (25.0 g, 80%)。

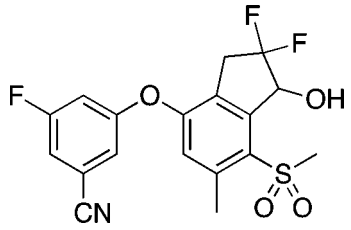
步驟B：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在環境溫度下，用碳酸銫(0.33 g, 1.0 mmol)處理4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (0.16 g, 0.5 mmol)及4-氟酚(0.056 g, 0.5 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(10 mL)中之溶液。在100℃下將反應物攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水洗滌合併之有機層，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用己烷中之20%乙酸乙酯溶析來純化殘餘物，以獲得油狀4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (0.12 g, 57%)。

步驟C：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在環境溫度下，向4'-(4-氟苯氧基)-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (0.12 g, 0.29 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液添加2 N HCl (2.0 mL)。在環境溫度下將反應物攪拌2小時。添加水(50 mL)及乙酸乙酯(25 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，以獲得

固體狀4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(0.09 g, 84%)。

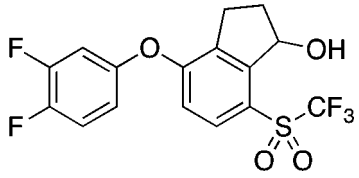
步驟D：**4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物212)**之製備：其係以與**實例205**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-((7-(乙基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 7.05-7.26 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H)。

實例213



3-((2,2-二氟-1-羥基-6-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物213)：其係以與**實例163**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.25 (m, 1H), 7.08及7.12 (m 1H), 6.98-7.04 (m 1H), 6.80 (s, 1H), 5.58及5.78 (m 1H), 3.69 (d, 1H), 3.20及3.23 (s, 3H), 3.08-3.47 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)。

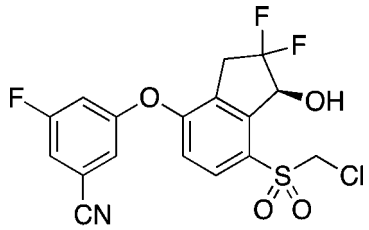
實例214



4-(3,4-二氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物214)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO):7.87 (d, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 3.04-3.31 (m, 1H), 2.87-2.95

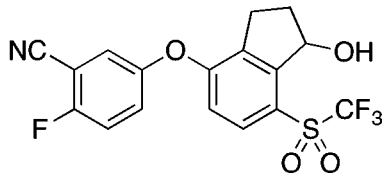
(m, 1H), 2.11-2.30 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H)。

實例215



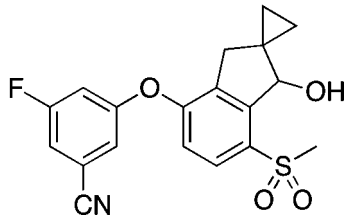
(*S*)-3-((7-((氯甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物215)：在製備**化合物163**之最後步驟中分離為少量雜質。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (d, 1H),5.63 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.21 (s, 1H)。

實例216



2-氟-5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物216)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (d. 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 5.64 (dd,1H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.00-3.04 (m 1H), 2.34-2.42 (m, 2H),

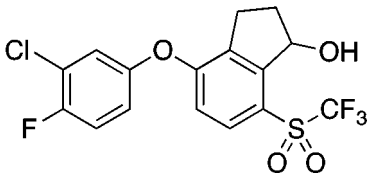
實例217



3-氟-5-((1'-羥基-7'-(甲基磺醯基)-1',3'-二氫螺[環丙烷-1,2'-茚]-4'-基)氧基)苯甲腈(化合物217)：在環境溫度下，向3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(0.1g, 0.29 mmol)及1, 2-二溴

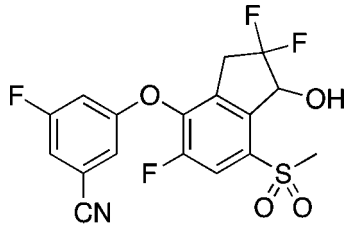
乙烷(0.04 mL, 0.43 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液添加60% NaH (17.34 mg, 0.72 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。添加甲醇(2 mL)，然後添加硼氫化鈉(21.9 mg, 0.58 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時。添加水(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上使用2:1己烷/乙酸乙酯急驟層析純化殘餘物，獲得固體狀**化合物217** (0.01 g, 0.025 mmol, 9%產率)。LCMS ESI (-) 418 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 3.20 (m, 5H), 2.60 (d, 1H), 1.18-1.32 (m, 2H), 0.68-0.87 (m, 2H)。

實例218



4-(3-氯-4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物218)：其係以與**實例212**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.63 (m 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 2.96-3.05 (m 1H), 2.29-2.46 (m, 2H)。

實例219



3-氟-5-((2,2,5-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物219)

步驟A：**5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛**之製備：在室溫下經20分鐘，向

4-溴-2-氟-酚(10 g, 52.4 mmol)於三氟乙酸(50 mL)中之溶液分三份添加六亞甲基四胺(14.7 g, 105 mmol)。在室溫下將混合物攪拌20分鐘，且然後加熱至90℃並在90℃下攪拌13小時。將反應混合物冷卻至室溫。在室溫下相繼添加水(60 mL)及50%硫酸水溶液(30 mL)，且在室溫下將混合物攪拌2小時。用乙酸乙酯萃取所得混合物。用1 N鹽酸溶液、鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鎂)，過濾並在減壓下濃縮。添加乙醇(20 mL)且在室溫下將混合物攪拌30分鐘。過濾所得混合物。用乙醇洗滌所收集之固體且乾燥，以獲得5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(7.0 g, 61%)。

步驟B：**3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸**之製備：其係在步驟B中以與3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-甲基硫基-苯基]丙酸之合成類似之方式來製備。

步驟C：**3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯**之製備：在室溫下，向3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸(3.0 g, 7.85 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液添加濃H_2SO_4 (0.01 mL)。將反應物加熱至70℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至室溫後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，以獲得固體狀3-(5-溴-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(2.2 g, 71%)。

步驟D：**3-(5-(乙醯基硫基)-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯**之製備：在100℃下在密封管中，將3-[5-溴-2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-苯基]丙酸甲酯(2.2 g, 5.6 mmol), CH_3COSK (0.95 g, 8.3 mmol) , $Pd_2(dba)_3$ (0.51 g, 0.56 mmol)及Xantphos (0.48 g, 0.83 mmol)於甲苯(40 mL)及丙酮(20 mL)中之混合物攪拌5小時。冷卻至室溫後，藉由過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上急驟層析

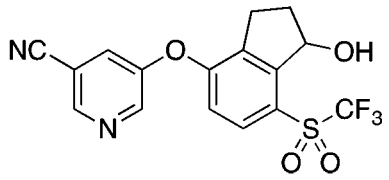
純化殘餘物，獲得3-(5-(乙醯基硫基)-2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(1.0 g, 46%)。

步驟E：**3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸甲酯**之製備：在室溫下，向3-[5-乙醯基硫基-2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-苯基]丙酸甲酯(1.0 g, 2.55 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液添加Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.83 mmol)。1小時後，添加MeI (0.72 g, 5.11 mmol)，且在室溫下將反應物再攪拌2小時。添加水及二氯甲烷且分離有機層，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化所獲得之殘餘物，以獲得固體狀3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸甲酯(0.6 g, 64%)。

步驟F：**3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸**之製備：在室溫下，向3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-5-甲基硫基-苯基]丙酸甲酯(0.60 g, 1.65 mmol)於甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液添加LiOH (0.079 g, 3.3 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。藉由1N HCl將其酸化至pH約3並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得3-(2-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-氟-5-(甲基硫基)苯基)丙酸(0.4 g, 69%)。

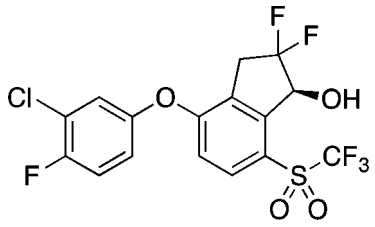
步驟G：**3-氟-5-((2,2,5-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物219)**之製備：其係以與**實例163**類似之方式來製備。^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.38 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H)。

實例220



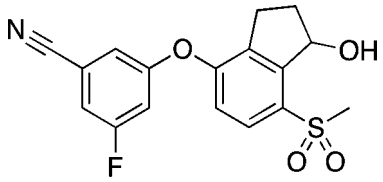
5-((1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物220)：其係以與**實例212**類似之方式製備。

實例221



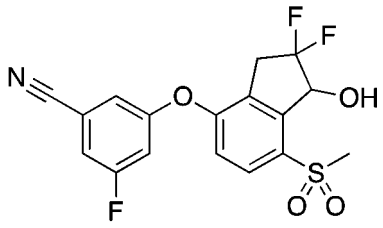
(*S*)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物221)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 445, 447 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 1 H), 7.28-7.22 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.43-5.39 (m, 1 H), 3.64-3.47 (m, 2 H), 3.26 (d, 1 H)。

實例222



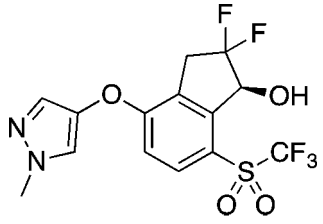
3-氟-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物222)：在室溫下，將硼氫化鈉(6.6 mg, 0.17 mmol)一次性添加至3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(20.0 mg, 0.06 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液，然後攪拌15分鐘。用水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，以提供**化合物222** (11 mg, 0.032 mmol, 55%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 392 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 5.71-5.68 (m, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.84-2.76 (m, 1 H), 2.52-2.43 (m, 1 H), 2.27-2.19 (m, 1 H)。

實例223



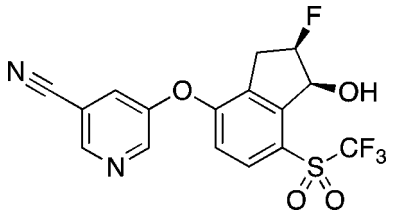
3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物223)：在室溫下，將硼氫化鈉(40 mg, 1.1 mmol)一次性添加至甲醇(5 mL)中之3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(200 mg, 0.52 mmol)中。將反應混合物攪拌10分鐘，用1 N HCl驟冷，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP, 14 CV, 20%-80%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，以提供白色泡沫狀**化合物223** (146 mg, 0.38 mmol, 73%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 428 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

實例224



(*S*)-2,2-二氟-4-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物224)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (+) *m/z* 399 (M+H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 5.42-5.38 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.59-3.52 (m, 2 H), 3.21 (d, 1 H)。

實例225



5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物225)

步驟A：**5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：將碳酸銫(1.93 g, 5.94 mmol)一次性添加至1-甲基-2-吡咯啶酮(15 mL)中之4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (775 mg, 2.38 mmol)及3-氰基-5-羥基吡啶(371 mg, 3.1 mmol)中，然後升溫至100℃並保持90分鐘。用水稀釋反應混合物，用甲基第三丁基醚萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈未經進一步純化即使用。LC-MS ESI (+) *m/z* 427 (M+H)。

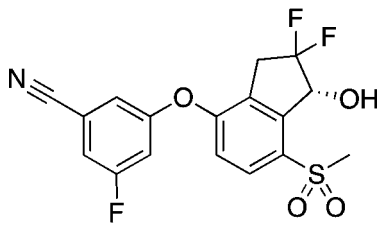
步驟B：**5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：在室溫下，將濃HCl (3.24 mL, 9.38 mmol)添加至丙酮(15 mL)中之5-[7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基吡啶-3-甲腈(1.0 g, 2.35 mmol)中，且攪拌4小時。用飽和$NaHCO_3$驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(25 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(737 mg, 1.93 mmol, 82%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 (M+H)。

步驟C：**5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈**之製備：在室溫下，將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (499 mg, 1.4 mmol)一次性添加至2-丙醇

(10 mL)中之5-[1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(269 mg, 0.7 mmol)中，然後升溫至回流直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。用水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中乾燥。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(260 mg, 0.65 mmol, 92%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 399 (M-H)。

步驟D：**5-[(1S,2R)-2-氟-1-羥基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(化合物225)**之製備：將氯{[(1R,2R)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯胺基}(對異丙基甲苯)釕(II) (2.1 mg, 0.007 mmol)一次性添加至5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(130 mg, 0.32 mmol)、三乙胺(91 μL, 0.65 mmol)及甲酸(37 μL, 0.97 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之冰冷混合物中，然後用鐵氟龍蓋密封且置於4℃冰箱中過夜。直接在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化反應混合物，提供**化合物225** (112 mg, 0.28 mmol, 86%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 401 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.64-5.59 (m, 1 H), 5.46-5.31 (m, 1 H), 3.36-3.27 (m, 2 H), 3.19 (d, 1 H)。

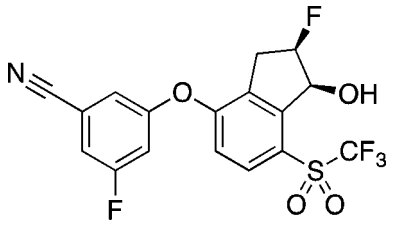
實例226



(*R*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物226)：其係以與合成**化合物163**之步驟F類似之方式，使用氯{[(1*S*,2*S*)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯

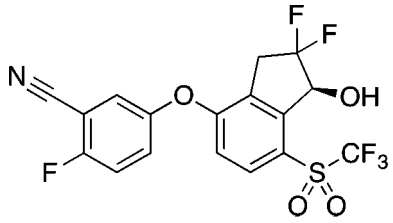
胺基}(對異丙基甲苯)釕(II)取代氯{[(1*R*,2*R*)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯胺基}(對異丙基甲苯)釕(II)來製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 428 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

實例227



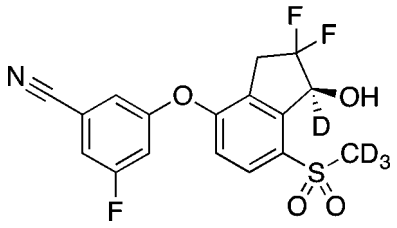
3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物227)：其係以與**化合物225**、步驟A-D類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 464 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.11-7.08 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.62-5.58 (m, 1 H), 5.40-5.27 (m, 1 H), 3.40-3.26 (m, 2 H), 3.20 (d, 1 H)。

實例228



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-2-氟苯甲腈(化合物228)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI *m/z* 436 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.42-7.30 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 3.32 (d, 1 H)。

實例229



3-[(1*S*)-1-氚代-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氚代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物229)

步驟A：**2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛**之製備：在0℃下，向4-(三氚代甲基硫基)酚(13.9 g, 77.4 mmol)及對甲醛(13.9g, 464 mmol)於乙腈(55 mL)中之懸浮液添加氯化鎂(11.8g, 124 mmol)，然後添加三乙胺(27 mL, 193 mmol)。然後在油浴中將反應混合物升溫至68℃直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(2.5小時)。將黃色反應混合物冷卻至0℃，然後藉由逐滴添加1 N HCl (60 mL)驟冷，且用甲基第三丁基醚(3 × 60 mL)萃取。藉由過濾移除固體。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。分離殘餘物並用甲基第三丁基醚洗滌，且然後在真空中乾燥，提供2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛。在矽膠(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 5%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化母液中之剩餘粗材料，提供黃色固體狀2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛。

步驟B：**2-側氧基-6-(三氚代甲基硫基)吡烯-3羧酸**之製備：在環境溫度下，向2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯甲醛(4.65 g, 27 mmol)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(3.91 g, 27 mmol)於95%乙醇(70 mL)中之溶液添加水(210 mL)中之磷酸三鉀(0.58 g, 2.7 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1小時(稍微放熱)。用1 N HCl將反應混合物酸化至pH約3-4。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且然後用5:1己烷/甲基第三丁基醚洗滌並乾燥，以獲得黃色固體狀2-側氧基-6-(三氚代甲基硫基)吡烯-3-甲酸(5.95 g, 25 mmol, 92%產率)。

步驟C：**3-[2-羥基-5-(三氚代甲基硫基)苯基]丙酸**之製備：在0℃下，將三乙胺(8.3 mL, 60 mmol)緩慢添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)

中之甲酸(5.6 mL, 149 mmol)中。將混合物升溫至100℃ (內部)，然後分5份添加2-側氧基-6-(三氟代甲基硫基)吡烯-3-甲酸(5.95 g, 24.9 mmol) (約1.2 g/5分鐘)。添加後(約30分鐘)，在100℃ (內部)下將反應混合物攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，添加6N NaOH (49.74 mL, 149.2 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。添加甲基第三丁基醚(40 mL)。分離水層，用濃HCl酸化至pH約3-4，且用甲基第三丁基醚(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮，以獲得3-[2-羥基-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(4.8 g, 22.4 mmol, 90%產率)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

步驟D：**3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸**之製備：在72.6℃ (內部)下，將3-[2-羥基-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(4.82 g, 22.4 mmol)、3,5-二氟苯甲腈(6.23 g, 44.8 mmol)及碳酸銫(16.1 g, 49.3 mmol)於二甲基亞碸(22 mL)中之懸浮液攪拌7 h。冷卻至環境溫度後，添加水(50 mL)及MTBE (50 mL)。分離有機層，在攪拌的同時用1 N HCl將水層酸化至pH約3-4，並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS ESI (-) *m/z* 333 (M-H)。

步驟E：**3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氟代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將DMF (10 μL)添加至二氯甲烷(40 mL)中之3-[2-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-5-(三氟代甲基硫基)苯基]丙酸(7.48 g, 22.4 mmol)中，然後添加草醯氯(2.1 mL, 24.6 mmol)。將反應混合物攪拌2.5小時，然後逐滴添加至二氯甲烷(40 mL)中之三氯化鋁(5.97 g, 44.7 mmol)中，且攪拌1小時。然後將反應混合物冷卻至0℃，用1 N HCl (20 mL)逐滴驟冷，且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用飽和

$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(30 mL)洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，經由矽膠墊過濾，用1:1二氯甲烷/甲基第三丁基醚洗滌並在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於2:1乙腈/水(35 mL)中且攪拌30分鐘，過濾，用2:1 MeCN/水(10 mL)洗滌且然後在真空中乾燥，提供3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(5.0 g, 15.8 mmol, 71%產率，經過兩個步驟)。LC-MS ESI (+) *m/z* 317 (M+H)。

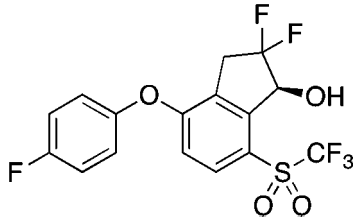
步驟F：**3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**之製備：在室溫下，將Oxone® (21.4 g, 34.8 mmol)一次性添加至3-氟-5-[1-側氧基-7 (三氘代甲基硫基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(5.0 g, 15.8 mmol)於乙腈(50 mL)及水(25 mL)之混合物中之懸浮液中。將反應混合物攪拌過夜。藉由過濾移除固體，然後在真空中移除乙腈。將殘餘物懸浮於水(25 mL)中且攪拌30分鐘。用水(100 mL)沖洗所得固體，用甲基第三丁基醚(50 mL)洗滌，且然後在真空中乾燥，提供黃色固體狀3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(4.8 g,13.8 mmol, 87%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 349 (M+H)。

步驟G：**3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**之製備：在室溫下，將3-甲氧基丙-1-胺(913 μL, 9.0 mmol)添加至環己烷(40 mL)及甲苯(40 mL)之混合物中之3-氟-5-[1-側氧基-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(2.6 g, 7.5 mmol)及2,2-二甲基丙酸(76 mg, 0.75 mmol)中，且然後經由Dean-Stark捕集器升溫至回流並保持3小時，同時共沸移除水。將反應混合物冷卻至室溫，經由釉料過濾，且然後在真空中濃縮，以獲得粗3-氟-5-[(1*E/Z*)-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈。在60℃下，藉由注射器將3-氟-5-[(1*E/Z*)-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-(三氘代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(3.13 g, 7.5

mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液逐滴添加至乙腈(40 mL)中之Selectfluor® (6.6 g, 18.7 mmol)及硫酸鈉(2.12 g, 14.9 mmol)中，然後攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(1小時)。將反應混合物冷卻至室溫，並用50 mL水稀釋。添加濃HCl (2.5 mL, 30 mmol)，且將反應混合物攪拌1小時。在真空中移除乙腈，然後過濾固體，用水、甲基第三丁基醚洗滌，且然後在真空中乾燥，提供3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(2.2 g, 5.7 mmol, 77%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 402 ($M+NH_4^+$)。

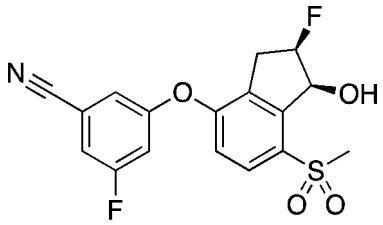
步驟H：**3-[(1*S*)-1-氟代-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物229)**之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (58 mg, 0.09 mmol)一次性添加至3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟代甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(3.53 g, 9.17 mmol)、三乙胺(2.56 mL, 18.4 mmol)及氟代氟代甲酸酯(1.09 mL, 27.6 mmol)之冰冷溶液中。用具有柔軟氣球之橡膠隔片密封反應燒瓶且置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物直至剩餘約10 mL溶劑，然後直接在矽膠(25 g SNAP Ultra, 14 CV, 10%-60% EtOAc/己烷)上純化，提供**化合物229**，藉由溶解於回流95%乙醇(10 mL)中進一步純化該化合物，然後在攪拌的同時緩慢冷卻至室溫，以獲得白色結晶固體(2.44 g, 6.3 mmol, 69%產率)。LC-MS ESI (-) *m/z* 432 ($M+HCO_2^-$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H)。

實例230



(*S*)-2,2-二氟-4-(4-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物230)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 411 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1 H), 7.19-7.08 (m, 4 H), 6.83 (d, 1 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.65-3.49 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H)。

實例231



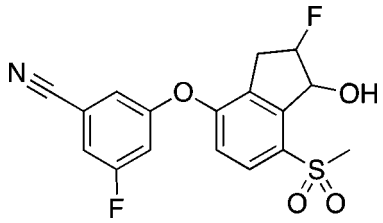
3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物231)

步驟A：3-**氟-5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在室溫下，將Selectfluor® (18.1 g, 51 mmol)一次性添加至甲醇(300 mL)中之3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(11 g, 31.9 mmol)中，且然後升溫至回流並保持24小時。將反應混合物冷卻至室溫，且過濾。用乙酸乙酯洗滌固體，然後在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用1 N HCl及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供淺黃色泡沫狀3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈，其未經進一步純化即使用。LC-MS ESI (+) *m/z* 364 (M+H)。

步驟B：3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(**化合物231**)之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (203 mg, 0.32 mmol)一次性添加至3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(11.6 g, 31.8 mmol)、三乙胺(8.9 mL, 63.7 mmol)及甲酸(3.6 mL, 95.5 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之冰冷溶液中。用配備有柔軟氣球之隔片密封反應燒瓶，且置

於4℃冰箱中過夜。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$中，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮直至剩餘約25 mL溶劑。約50%的材料在管柱(100 g SNAP Ultra, 14 CV, 15%-80%乙酸乙酯/己烷)之頂部沈澱。移除固體且純化吸附於管柱上之材料。將所沈澱材料溶解於250-300 mL溫二氯甲烷中，然後在矽膠塞上純化，用50%乙酸乙酯/己烷、然後60%乙酸乙酯/己烷溶析，提供灰白色固體狀**化合物231** (9.65 g, 26.4 mmol, 83%產率，經過兩個步驟)。藉由對掌性HPLC測定鏡像異構體過量(>99% ee)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.21-7.20 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 5.46-5.33 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27-3.05 (m, 2 H)。

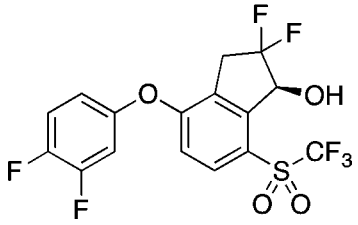
實例232



3-氟-5-((2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物232)：在室溫下，將硼氫化鈉(5.2 mg, 0.14 mmol)一次性添加至甲醇(0.5 mL)中之3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(25 mg, 0.07 mmol)中，且攪拌直至如藉由LC-MS所判斷完成反應。在真空中濃縮反應混合物，用水稀釋，用甲基第三丁基醚萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供呈順式異構體形式之**化合物232** (14 mg, 0.04 mmol, 56%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.21-7.20 (m, 1 H), 7.12-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 5.46-5.33 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H),

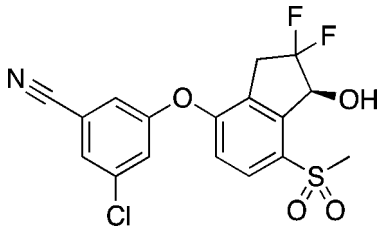
3.27-3.05 (m, 2 H)。

實例233



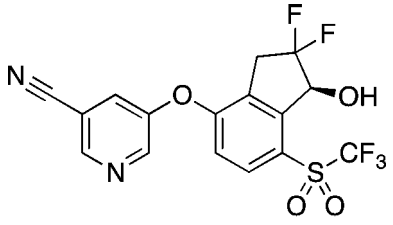
(*S*)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物233)：其係以與**化合物185**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 429 (M-H)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1 H), 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 1 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 5.42 (dd, 1 H), 3.64-3.47 (m, 2 H), 3.22 (d, 1 H)。

實例234



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物234)：其係以與合成**化合物163**之步驟A-F類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 444 (M+HCO_2^-)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.52-7.51 (m, 1 H), 7.32-7.31 (m, 1 H), 7.25-7.24 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.62-5.58 (m, 1 H), 3.56-3.35 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H)。

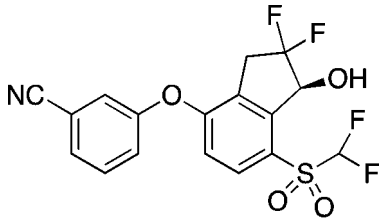
實例235



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-

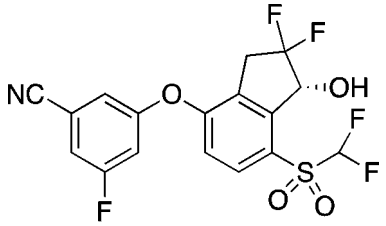
基)氧基)菸腈(化合物235)：其係以與**化合物163**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (-) *m/z* 419 (M-H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.75-7.74 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.45 (dd, 1 H), 3.64-3.48 (m, 2 H), 3.31 (d, 1 H)。

實例236



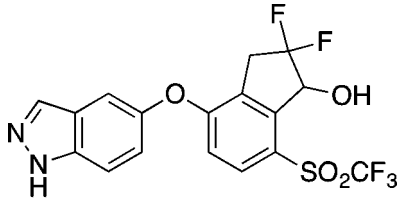
(*S*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物236)：其係以與**化合物15**之合成類似之方式製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.63-5.45 (m, 2H), 3.37 (d, 1H)。

實例237



(*R*)-3-((7-((二氟甲基)磺醯基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物237)：其係以與**化合物15**之合成類似之方式製備，只是使用RuCl(對異丙基甲苯)[(*S,S*)-Ts-DPEN]替代RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN]。對掌性HPLC滯留時間：2.19分鐘。

實例238



4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物238)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**：在-78℃下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(10.6 g,47.8 mmol)逐滴添加至4-氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(27 g, 95.7 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(23.7 g, 115 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中。將反應混合物升溫至室溫。2小時後，則用三乙胺驟冷反應物且蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc (500 mL)中並用2 × 200 mL水洗滌有機層，然後用1 × 500 mL飽和鹽水溶液洗滌。分離有機層，乾燥($NaSO_4$)，並濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析純化殘餘物，用己烷中之20% EtOAc溶析，以獲得白色固體狀4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (2.1 g, 6.4 mmol, 55%產率)。

步驟B：**5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑**：將碳酸氫鈉(64.4 mg, 0.77 mmol)添加至含有DMF (2.5 mL)中之4-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (100 mg, 0.31 mmol)及1*H*-吲唑-5-醇(61.7 mg, 0.46 mmol)之瓶中。在80℃下將密封瓶加熱總共10.5小時。用水稀釋反應混合物且藉由真空過濾收集所得固體。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對固體實施層析，以提供5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(59 mg, 0.133 mmol, 43%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+1] =441。

步驟C：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將鹽酸(6 M, 0.066 mL, 0.4 mmol)添加至5-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(59 mg, 0.13 mmol)於丙酮(3.0 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中。在50℃下

攪拌混合物。3.5小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀$NaHCO_3$水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供淡黃色膜狀4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(48 mg, 0.12 mmol, 91%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 397。

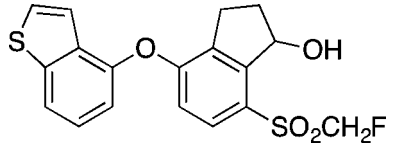
步驟D：**(*E/Z*)-4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**：將2,2-二甲基丙酸(2.5 mg, 0.024 mmol)添加至4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(48 mg, 0.12 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(0.03 mL, 0.3 mmol)於甲苯(4 mL)及環己烷(4 mL)中之混合物中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流反應混合物。5小時後，蒸發冷卻之反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

步驟E：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(Selectfluor®, 106 mg, 0.3 mmol)添加至含有(*E*/Z)-4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(56 mg, 0.12 mmol)及硫酸鈉(43 mg, 0.30 mmol)於乙腈(5 mL)中之燒瓶中。在60℃下加熱此混合物。30分鐘後，添加1M鹽酸(0.36 mL, 0.36 mmol)。將反應混合物攪拌20分鐘，且然後在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(31 mg, 0.073 mmol, 61%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 433。

步驟F：**4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物238)**：將硼氫化鈉(1.6 mg, 0.043 mmol)添

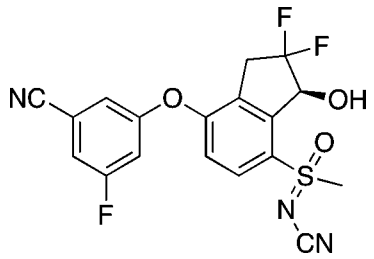
加至4-((1*H*-吲唑-5-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(18 mg, 0.043 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。10分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀**化合物238** (18 mg, 0.042 mmol, 98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435.

實例239



4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物239)：將硼氫化鈉(0.45 mg, 0.01 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4.1 mg, 0.01 mmol) (實例242，步驟B)於甲醇(2 mL)中之溶液中。20分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供**化合物239** (3.6 mg, 0.009 mmol, 87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.38-5.12 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H) 3.07-2.99 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+甲酸] = 459。

實例240



_N_-((_S_)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物240)

步驟A：**_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將碳酸氫鈉(79.3 mg, 0.94 mmol)添加至3-氟-5-羥基-苯甲腈(86.27 mg, 0.63 mmol)及N-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(80 mg, 0.31 mmol) (實例189，步驟C)於DMF (3 mL)中之溶液中。將瓶密封且在100℃下加熱整個週末。將反應混合物在EtOAc與稀NaOH水溶液之間分配。用水、兩份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25M反相管柱上使用20%至90% ACN:水梯度對殘餘物實施層析，以提供_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(80 mg, 0.21 mmol, 69%產率)。_m/z_ (ES-API陽性) [M+H] = 372。

步驟B：**_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(200 mg, 0.54 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。10分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與硫代硫酸鈉水溶液及飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(174 mg, 0.47 mmol, 88%產率)。_m/z_ (ES-API陽性)

[M+H] = 370。

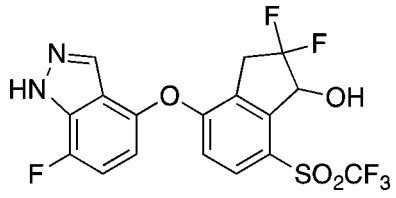
步驟C：**(*E/Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將三甲基乙酸(9.4 mg, 0.09 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(170 mg, 0.46 mmol)及3-甲氧基丙基胺(0.12 mL, 1.2 mmol)於環己烷(7 mL)及甲苯(7 mL)中之混合物中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流加熱混合物。1小時後，蒸發反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**：將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (406 mg, 1.15 mmol)添加至(*E/Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(202 mg, 0.46 mmol)及硫酸鈉(162 mg, 1.15 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物中。在70℃下加熱混合物。3.5小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，吸附在矽膠上，且在Biotage 25 g SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷梯度實施層析，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(48 mg, 0.118 mmol, 26%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 406。

步驟E：***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物240)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.020 mmol)添加至*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(49 mg, 0.120 mmol)、三乙胺(0.022 mL, 0.16

mmol)及甲酸(0.01 mL, 0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶於4℃冰箱中放置整個週末。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析以提供固體，將該固體與氯仿一起研磨兩次，以提供藉由對掌性層析之93% d.e.之呈單一非鏡像異構體形式之**化合物240** (8.6 mg, 0.021 mmol, 18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 408。

實例241



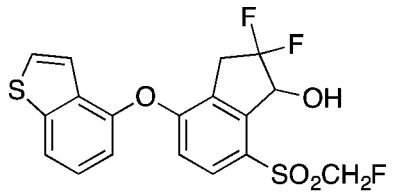
2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物241)

步驟A：**2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(129 mg, 0.36 mmol)添加至含有乙腈(5 mL)中之(*E/Z*)-4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(68 mg, 0.15 mmol) (實例243，步驟C)及硫酸鈉(52 mg, 0.36 mmol)之燒瓶中。在70℃下將反應混合物加熱6小時，然後在室溫下攪拌過夜。添加鹽酸(1 M, 0.44 mL, 0.440 mmol)。將所得混合物攪拌20分鐘，且在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚

-1-酮(9 mg, 0.02 mmol, 14%產率)；*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 449；4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(12 mg, 0.03 mmol, 19%產率)，*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 431；及2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(10 mg, 0.023 mmol, 16%產率)；*m/z* (ES-API陰性) [M-H] = 449。

步驟B：**2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物241)**：將硼氫化鈉(0.76 mg, 0.020 mmol)添加至2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(9 mg, 0.02 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。1小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用0%至50% EtOAc:二氯甲烷梯度對殘餘物實施層析，以提供無色膜狀**化合物241** (3.4 mg, 0.0075 mmol, 38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+1] = 453。

實例242



4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物242)

步驟A：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**：將碳酸氫鈉(51 mg, 0.6 mmol)添加至含有DMF (1.5 mL)中之4'-氟-7'-(氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]

(70 mg, 0.24 mmol) (實例63，步驟A)及苯并噻吩-4-醇(65 mg, 0.43 mmol)之瓶中。將瓶密封且在110℃下加熱9.5小時，然後在室溫下攪拌。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP管柱上使用10%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環](62 mg, 0.15 mmol, 61%產率)。

步驟B：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將4-甲苯磺酸吡啶-1-鎓鹽(43 mg, 0.17 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環](62 mg, 0.15 mmol)於瓶中之丙酮(4 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中。將瓶密封且在80℃下加熱5小時。蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 12+M反相管柱上使用20%至80% ACN:水梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(27 mg, 0.072 mmol, 49%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 377。

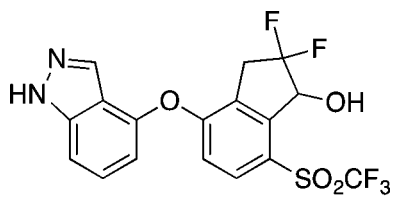
步驟C：**(*E/Z*)-4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**：將2,2-二甲基丙酸(2.21 mg, 0.02 mmol)添加至含有4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(27 mg, 0.072 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(0.01 mL, 0.11 mmol)於甲苯(3 mL)及環己烷(3 mL)之混合物中之懸浮液的燒瓶中。使用所連接之Hickman蒸餾器回流此混合物。5小時後，蒸發反應混合物且粗產物以原樣用於下一步驟中。

步驟D：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**：將1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]

辛烷雙(四氟硼酸鹽)(63 mg, 0.18 mmol)添加至含有乙腈(3 mL)中之粗(*E/Z*)-4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-7-((氟甲基)磺醯基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺(32 mg, 0.07 mmol)及硫酸鈉(25 mg, 0.18 mmol)之瓶中。將瓶密封且在80℃下加熱過夜。用水(1 mL)及HCl (6 M, 0.5 mL)處理反應混合物，攪拌15分鐘，且將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g SNAP Ultra管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4 mg, 0.01 mmol, 14%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+H_2O] = 430。

步驟E：**4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物242)**：將硼氫化鈉(0.5 mg, 0.012 mmol)添加至4-(苯并[*b*]噻吩-4-基氧基)-2,2-二氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(4 mg, 0.012 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中。20分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供**化合物242** (3.6 mg, 0.009 mmol, 87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.61-5.11 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+甲酸] = 459。

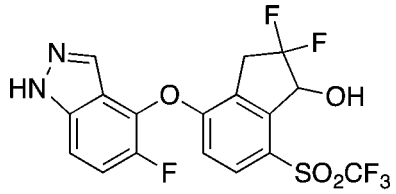
實例243



4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物243)：其係以與針對**化合物241**所闡述類似之方式

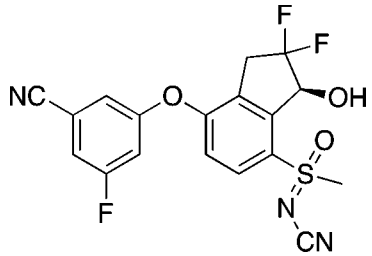
製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.45 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435。

實例244



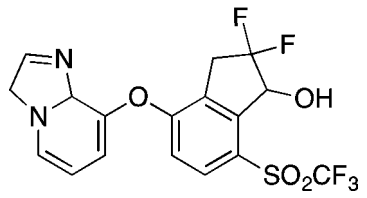
2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物244)：其係以與針對**化合物241**所闡述類似之方式製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.36 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 453。

實例245



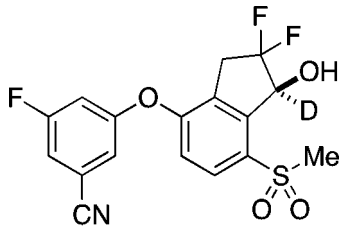
***N*-((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物245)**：藉由對掌性層析判斷以69%純度分離(經**化合物240**污染)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 408。

實例246



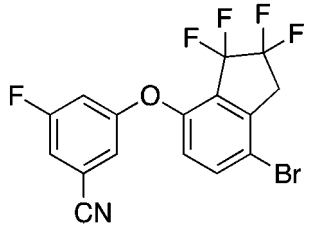
4-((3,8a-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物246)：其係以與**實例238**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇取代1H-吲唑-5-醇來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.43 (d, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 435。

實例247



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基-1-*d*)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物247)：其係以與**實例229**類似之方式製備。*ee*經相應莫雪酯之^{19}F NMR分析測定為>99%。對掌性HPLC管柱上之滯留時間：2.05 min。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.24 (s, 3H)。

實例248



3-((7-溴-2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物248)

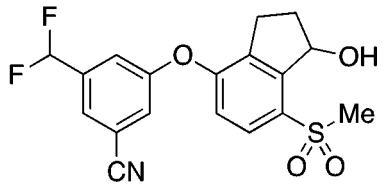
步驟A：**3-(4-溴-3-甲醯基苯氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：用磷酸三鉀(1.90 g, 8.95 mmol)處理2-溴-5-羥基-苯甲醛(1.50 g, 7.46 mmol)及3,5-二氟苯甲腈(3.11 g, 22.4 mmol)於二甲基亞碸(15.5 mL)中之溶液，且攪拌在100℃下過夜。將反應混合物傾倒至150 mL水中，並用3 × 30 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-10% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-(4-溴-3-甲醯基苯氧基)-5-氟苯甲腈(1.06 g, 44%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 320, 322。

步驟B：**3-(4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-(4-溴-3-甲醯基-苯氧基)-5-氟-苯甲腈(317.0 mg, 0.99 mmol)、氯二氟乙酸鈉(452.9 mg, 2.97 mmol)及三苯基膦(259.7 mg, 0.99 mmol)於DMF (4.95 mL)中之溶液加熱至90℃並保持30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，且傾倒至中30 mL水中，並用3 × 20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-15% EtOAc/己烷達成純化，以提供微黃色油狀3-(4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基)-5-氟苯甲腈(273 mg, 78%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.93 (dt, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H)。

步驟C：**3-((7-溴-2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在180℃下經30分鐘，藉由逐滴添加氯二氟乙酸鈉(353 mg, 2.3 mmol)於二甘醇二甲醚(無水，1.2 mL)中之溶液來處理3-[4-溴-3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基]-5-氟-苯甲腈(273 mg, 0.77 mmol)於二甘醇二甲醚(無水，0.8 mL)中之溶液。在180℃下將反應混合物加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至20 mL水中，且用3×20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，

並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-15% EtOAc/己烷達成純化，以提供澄清油狀**化合物248** (34.4 mg, 11%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 402, 404；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.50 (t, 2H)。

實例249



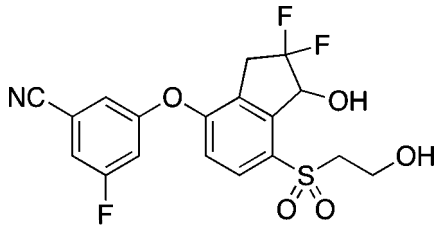
3-(二氟甲基)-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物249)

步驟A：**3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將3-(二氟甲基)-5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(以與**實例**162類似之方式製備) (18 mg, 0.043 mmol)溶解於2 mL THF中，且用1 mL 1 M HCl處理。在室溫下將所得溶液攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 10 mL EtOAc萃取。用沖洗合併之有機層10 mL鹽水，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(11.1 mg, 69%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 378。

步驟B：**3-(二氟甲基)-5-((1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物249)**之製備：在0℃下，用硼氫化鈉(1 mg, 0.03 mmol)處理3-(二氟甲基)-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(11 mg, 0.03 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL水及0.25 mL飽和NH_4Cl驟冷反

應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL 0.5 M NaOH中，並用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽層析使用25%-70% EtOAc/己烷、然後藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟12+M管柱，20%-70% CH_3CN/水)純化，獲得白色固體狀**化合物249** (5.4 mg, 48%)。LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 397；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.81 (ddd, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H)。

實例250



3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((2-羥基乙基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物250)

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈：**向3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.0 g, 51.1 mmol)於甲酸(68 mL)中之懸浮液逐滴添加於水中之30%過氧化氫溶液(3.6 mL, 56.2 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。添加水(300 mL)，並將反應混合物攪拌15分鐘。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌，且在真空中乾燥，以獲得3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.1 g, 96%)。LCMS ESI (+) m/z 330 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈：**在

環境溫度下在氮下，將三氟乙酸酐(57.8 mL, 416 mmol)逐滴添加至3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(16.1 g, 48.9 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌5小時。然後在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH (50 mL)及Et_3N (50 mL)中，且在環境溫度下攪拌30分鐘。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物在甲基第三丁基醚與1 N NaOH之間分配。分離水層，且藉由逐滴添加3 N HCl將pH調節至3-4。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮，以獲得3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(8.6 g, 59%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 298 (M-H)。

步驟C：**3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**在環境溫度下，將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(300 mg, 1.00 mmol)、碳酸銫(653 mg, 2.00 mmol)、2-溴乙氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(0.32 mL, 1.5 mmol)及1-甲基-2-吡咯啶酮(10 mL)之混合物攪拌30分鐘。然後將混合物在甲基第三丁基醚與水之間分配。用甲基第三丁基醚萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以提供3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(272 mg, 59%)。LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H)。

步驟D：**3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**將過碘酸鈉(259 mg, 1.21 mmol)添加至3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(222 mg, 0.49 mmol)及氯化釕(III) (2.5 mg, 0.01 mmol)於乙腈(0.30 mL)/四氯化碳(0.30 mL)/水(0.60 mL)中之攪拌溶液中。反應混合物在環境溫度攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體且用

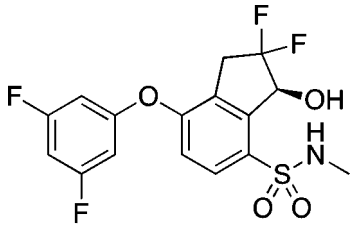
EtOAc沖洗。分離有機層。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物藉由在矽膠上急驟層析(10%-35% EtOAc/己烷)純化，提供白色固體3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(202 mg, 85%)。LCMS ESI (+) m/z 490 (M+H)。

步驟E：**3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**經由Dean-Stark捕集器將3-[7-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(111 mg, 0.230 mmol)、3-甲氧基丙-1-胺(0.070 mL, 0.68 mmol)、2,2-二甲基丙酸(2.3 mg, 0.020 mmol)、甲苯(0.7 mL)及環己烷(0.7 mL)之混合物回流加熱並共沸移除水歷4小時。冷卻至環境溫度後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(2 mL)中。相繼添加硫酸鈉(64 mg, 0.45 mmol)及Selectfluor® (211 mg, 0.570 mmol)。將反應混合物回流加熱1小時。冷卻至環境溫度後，將1 N HCl (0.91 mL, 0.91 mmol)添加至反應物中。反應混合物在環境溫度攪拌過夜。然後將反應物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用水及鹽水洗，乾燥並濃縮。殘餘物藉由在矽膠上急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化，獲得3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(68 mg, 73%)。LCMS ESI (-) m/z 410 (M-H)。

步驟F：**3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((2-羥基乙基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物250)：**在環境溫度，向3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(10 mg, 0.020 mmol)於甲醇(0.4 mL)中之溶液添加硼氫化鈉(1.4 mg, 0.040 mmol)。攪拌30分鐘後，藉由水驟冷反應物。將混合物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗，乾燥並濃縮。殘餘物藉由在矽膠上急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化，獲得

化合物250 (5 mg, 50%)。LCMS ESI (+) m/z 414 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 4.00-4.16 (m, 2 H), 3.30-3.74 (m, 4 H)。

實例251

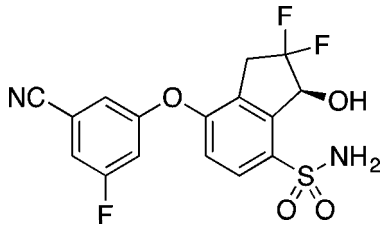


(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物251)

步驟A：**7-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**其係以與實例18中所闡述類似之方式、使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(**化合物11**)替代4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-7-(二氟甲基磺醯基)二氫茚-1-醇(**化合物17**)來製備。LCMS ESI (+) m/z 354 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物251)：**其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 392 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 5.62 (d, 1H), 5.04-4.96 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.64 (d, 3H)。

實例252



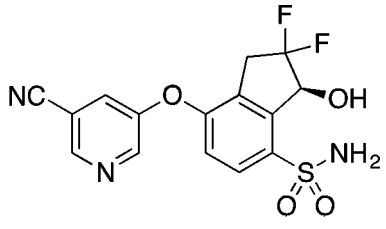
(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物252)

步驟A：**7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**其係以與**實例211**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用氨於二噁烷中之溶液取代甲胺鹽酸鹽來製備。LCMS ESI (+) m/z 230 (M+H)。

步驟B：**7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：**其係以與**實例8**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮來製備。LCMS ESI (+) m/z 274 (M+H)。

步驟C：**(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物252)：**其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]來製備。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.50-3.32 (m, 2H)。

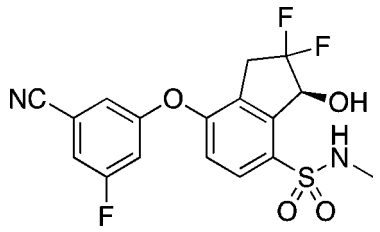
實例253



(*S*)-7-((5-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物253)：其係以與**實例15**中所闡述類似之方式、在步驟

A中使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]且使用5-羥基菸腈取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 368 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (d, 2H), 3.50-3.24 (m, 2H)。

實例254



(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物254)

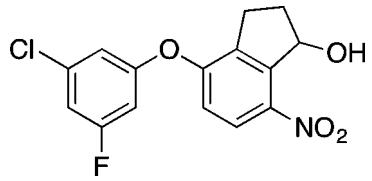
步驟A：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯：**將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(0.91 g, 3.0 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-氯琥珀醯亞胺(1.62 g, 12.2 mmol)於乙腈(4 mL)及2 M HCl (2 mL)中之懸浮液中，同時使用冰浴將內部溫度維持在15℃以下。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時，且然後在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥，並在真空中濃縮，以獲得粗7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 366 (M+H)。

步驟B：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**其係以與**實例211**中所闡述類似之方式、在步驟B中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯取代7-氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯氯來製備。LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H)。

步驟C：**(*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-*N*-甲基-2,3-**

二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物254)：其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-*N*-甲基-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 399 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.58-3.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。

實例255

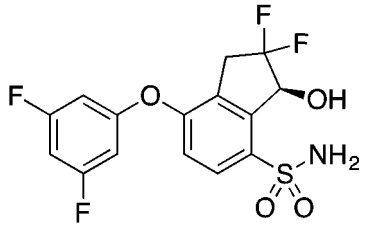


4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物255)

步驟A：**7-硝基茚烷-1,4-二醇**：其係以與**實例17**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用4-羥基-7-硝基-二氫茚-1-酮取代7-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-二氫茚-1-酮來製備。LCMS ESI (-) m/z 194 (M-H)。

步驟B：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物255)**：將(3-氯-5-氟-苯基)硼酸(670 mg, 3.84 mmol)、4 Å分子篩(1 g)、7-硝基茚烷-1,4-二醇(250 mg, 1.28 mmol)及乙酸銅(233 mg, 1.28 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌5分鐘。逐滴添加三乙胺(0.45 mL, 3.2 mmol)，且在環境溫度下在空氣氣氛下將反應混合物攪拌36小時。過濾反應混合物。將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(5%-25% EtOAc/己烷)純化產物，以獲得**化合物255** (72 mg, 17%)。LCMS ESI (-) m/z 322 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H)。

實例256

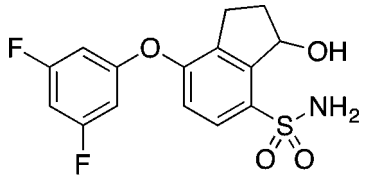


(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物256)

步驟A：**7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**其係以與**實例15**步驟A至B中所闡述類似之方式、使用7'-氟螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺取代7'-(二氟甲基磺醯基)-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]且使用3,5-二氟酚取代3-氟-5-羥基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 340 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-7-(3,5-二氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物256)：**其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.62-6.52 (m, 2H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.29 (br s, 2H), 3.56-3.34 (m, 2H)。

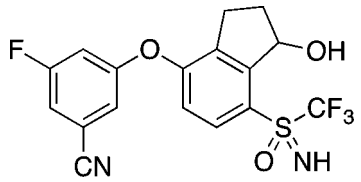
實例257



7-(3,5-二氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-磺醯胺(化合物257)：其係以與**實例25**中所闡述類似之方式、在步驟F中使用7-(3,5-二氟苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-[2,2-二氟-7-(2-羥基乙基磺醯基)-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI

(-) m/z 340 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H)。

實例258



3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物258)

步驟A：**4-氟-7-((三氟甲基)亞磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用Oxone® (430 mg, 0.70 mmol)處理4-氟-7-(三氟甲基硫基)二氫茚-1-酮(350 mg, 1.4 mmol)於甲醇(7.0 mL)及水(5.6 mL)中之溶液。將所得懸浮液加熱至60℃並保持18小時。6小時後，再添加一份Oxone® (215 mg, 0.35 mmol)。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至40 mL水中，且用3 × 20 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用(360 mg, 96%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 267。

步驟B：***N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺**之製備：在-20℃下，用三氟甲磺酸酸酐(57 μL, 0.34 mmol)處理4-氟-7-(三氟甲基亞磺醯基)二氫茚-1-酮(60 mg, 0.23 mmol)及2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-4-甲基-吡啶(23.1 mg, 0.11 mmol)於乙腈(0.29 mL, 5.63 mmol)中之懸浮液，且在-20℃下保持過夜(藉由儲存在冰箱中)。然後自冰箱取出反應混合物且立即藉由添加0.5 mL水驟冷。將所得混合物攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並

用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% EtOAc/己烷達成純化，以提供灰白色固體狀*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺(33 mg, 48%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 308。

步驟C：**N-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺**之製備：用過碘酸鈉(57 mg, 0.27 mmol)處理*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(三氟甲基)-λ^4-亞硫基)乙醯胺(33 mg, 0.11 mmol)及氯化釕(III)(0.6 mg, 0.0027 mmol)於水(1.0 mL)、四氯化碳(1.0 mL)及乙腈(1.0 mL)之混合物中之溶液，且在60℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液驟冷。將混合物攪拌10分鐘並然後傾倒至20 mL水中，且用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-70% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(20 mg, 58%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 324。

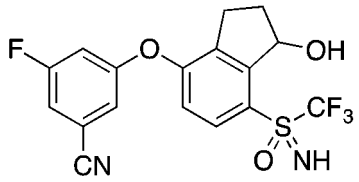
步驟D：**乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯**及*N*-**((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺**之製備：在0℃下，用硼氫化鈉(1.2 mg, 0.031 mmol)處理*N*-((7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(20 mg, 0.062 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL水及0.5 mL飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，並用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使

用10%-50% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(9.0 mg, 45%)及白色固體狀*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(6.7 mg, 33%)。乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 326；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (dd, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.15 (dt, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 326；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.06-2.97 (dd, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

步驟E：**3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物258)**之製備：在90℃下，將乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(9.0 mg, 0.028 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(3.8 mg, 0.028 mmol)及碳酸氫銫(5.4 mg, 0.028 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液攪拌3小時。將反應混合物傾倒至50 mL水中，且用3 × 20 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供中間體乙酸酯衍生物：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443。將產物殘餘物溶解於0.5 mL乙腈中，且用水中之1.0 mL 22.5% HCl處理。將反應混合物攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，且用3 × 10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物258** (3.7 mg, 33%)。

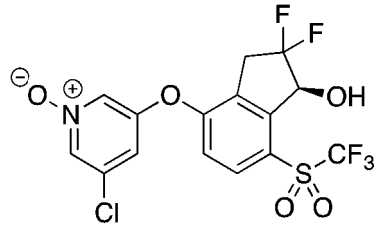
LCMS ESI (-) (M-H) m/z 399；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.18 (dt, 1H), 2.96 (ddd, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H)。滯留時間 = 5.55 min (長HPLC方法)。

實例259



3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物259)：3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈係以與**實例258**步驟E類似之方式、使用*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺(在**實例258**步驟D中製備)取代乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯來製備。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷: LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443純化中間體乙酸酯。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物259** (0.6 mg, 7%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 399；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.13 (dt, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H)。滯留時間 = 5.27 min (長HPLC方法)。

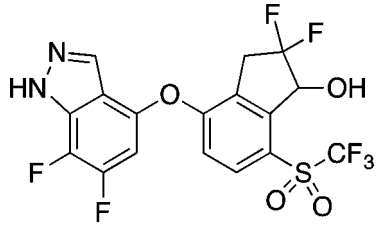
實例260



(*S*)-3-氯-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-

茚-4-基)氧基)吡啶1-氧化物(化合物260)：用3-氯過苯甲酸(77%, 9.8 mg, 0.040 mmol)處理(*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(14 mg, 0.032 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液，且在45℃下攪拌8小時。再添加一份3-氯過苯甲酸(77%, 4.9 mg, 0.020 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌2天。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液之20 mL 1:1混合物中，且用3×10 mL 30%異丙基醇/$CHCl_3$萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用50%-100% EtOAc/己烷達成純化，以產生白色固體狀**化合物260** (8.5 mg, 60%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 446, 448；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H)。

實例261



4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物261)

步驟A：**6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1H-吲唑**之製備：在90℃下，將4'-氟-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (151 mg, 0.46 mmol)、6-氟-1*H*-吲唑-4-醇(47 mg, 0.31 mmol)及碳酸銫(150 mg, 0.77 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物攪拌1小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至60%)純化殘餘物，以獲得6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二

氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(141 mg, 0.31 mmol，定量產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 459。

步驟B：**4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在室溫下，用濃HCl (37%, 0.06 mL, 0.31 mmol)處理6-氟-4-((7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)-1*H*-吲唑(141 mg, 0.31 mmol)於丙酮(3 mL)及水(0.5 mL)中之溶液。在55℃下將反應混合物加熱2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至80%)純化殘餘物，以產生4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16 mg, 0.039 mmol, 12%產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 415。

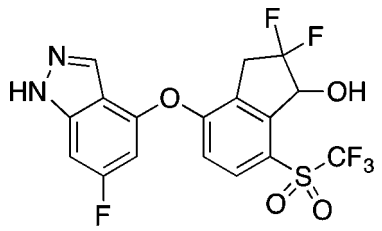
步驟C：**(*E,Z*)-正丁基-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**之製備：向4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(16 mg, 0.04 mmol)於苯(15 mL)中之溶液添加丁基胺(0.5 mL)，且然後添加三氟乙酸(0.1 mL)。使用Dean-Stark捕集器回流反應物，同時移除水。約1.5小時後，再添加丁基胺(0.5 mL)及三氟乙酸(0.1 mL)。將反應物再回流2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：**4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**及**2,2-二氟-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在80℃下，將**(*E,Z*)-正丁基-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞胺**(來自步驟C之粗製物)、硫酸鈉(100 mg)及

Selectfluor® (34 mg, 0.1 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後，添加濃HCl (0.15 mL)。將所得混合物攪拌20分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，用EtOAc及水稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析使用EtOAc/己烷(30%)純化殘餘物，以獲得2,2-二氟-4-((6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(1 mg, 0.002 mmol, 12%產率)，LCMS ESI (+) (M+H) m/z 451及4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2 mg, 0.004 mmol, 6%產率)，LCMS ESI (+) (M+H) m/z 469。

步驟E：**4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物261)**之製備：在室溫下，向4-((6,7-二氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2 mg, 0.004 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mg, 0.47 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。藉由製備型TLC使用EtOAc/己烷(60%)直接純化反應混合物，以獲得**化合物261** (0.6 mg, 0.001 mmol, 30%產率)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 471；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 -7.87 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.25 (m, 1H)。

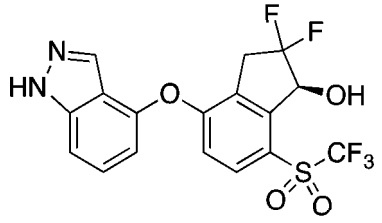
實例262



2,2-二氟-4-((6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物262)：其係以與**實例261**之步驟E中所闡述類

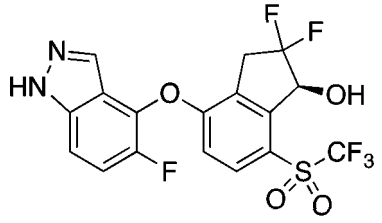
似之方式來製備。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 -7.88 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.26 (br s, 1H)。

實例263



(S)-4-((1*H*-吲唑-4-基)氧基)-2,2-二氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(化合物263)：在0℃下，向2,2-二氟-4-(1*H*-吲唑-4-基氧基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-1-酮(43 mg, 0.1 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液添加三乙胺(55 μL, 0.39 mmol)、甲酸(22 μL, 0.58 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (20 mg, 0.32 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由製備型TLC使用60% EtOAc/己烷(60%)、然後藉由反相管柱層析使用乙腈/水(20%至80%)純化反應混合物，以獲得**化合物263** (2.5 mg, 0.006 mmol, 6%產率)。對掌性HPLC滯留時間：1.82分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H)。

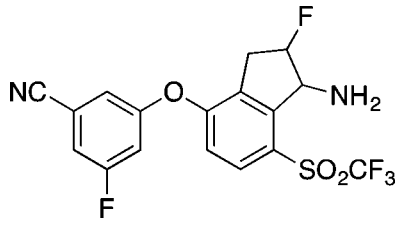
實例264



(S)-2,2-二氟-4-((5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物264)：其係以與針對**化合物263**所闡述類似之方式製備。對掌性HPLC滯留時間：1.78分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.84 (d,

1H), 7.13 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.68-3.69 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H)。

實例265



3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體1 (化合物265)

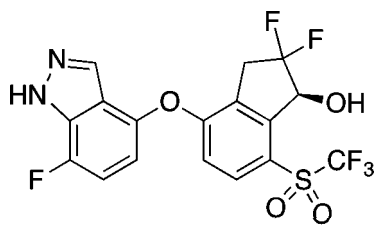
步驟A：***N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**之非鏡像異構體1：在環境溫度下在氮下，向3-氟-5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(150 mg, 0.36 mmol)及(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(52 mg, 0.43 mmol)於四氫呋喃(3.6 mL)中之攪拌混合物逐滴添加乙醇鈦(226 μL, 1.08 mmol)。將反應混合物升溫至60℃且攪拌過夜。冷卻至環境溫度後，添加水。藉由過濾移除固體且用EtOAc洗滌。分離濾液之有機相，用鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得期望產物，藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟，25+M管柱，10%-95% CH_3CN/水)進一步純化該產物，以提供*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體1 (74 mg, 40%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

步驟B：**(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：**在-78℃下在氮下，向*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體1 (59 mg, 0.11

mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(17 mg, 0.45 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌10分鐘，且然後藉由添加水來驟冷。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈兩種非鏡像異構體之混合物形式之(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(46 mg, 78%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

步驟C：**3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體1 (化合物265)**：在環境溫度下，向實例265步驟B之(*S*)-*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(46 mg, 0.09 mmol)於甲醇(0.6 mL)中之攪拌溶液添加二噁烷中之4 N HCl (0.44 mL, 1.8 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，且然後在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈主要產物形式之**化合物265** (33 mg, 90%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 5.44-5.26 (m, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 3.40-3.24 (m, 2 H), 1.95 (br s, 2H)。

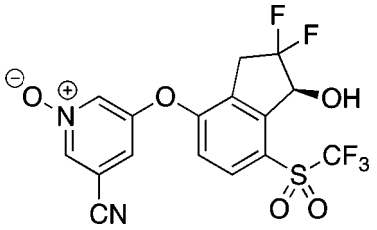
實例266



(*S*)-2,2-二氟-4-((7-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物266)：其係以與**化合物263**類似之方式製

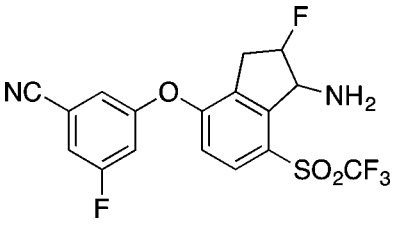
備。對掌性HPLC滯留時間：1.81分鐘。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H)。

實例267



(*S*)-3-氰基-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)吡啶1-氧化物(化合物267)：其係以與**化合物260**類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用40%-90% EtOAc/己烷達成純化，以提供米黃色固體狀**化合物267** (1.4 mg, 9%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 435；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.25 (d, 1H)。

實例268



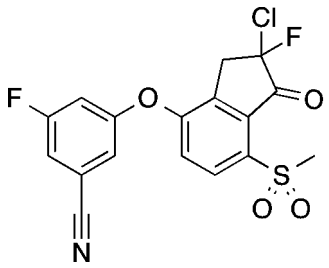
3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體2 (化合物268)

步驟A：***N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2**：在環境溫度下在氮下，向3-氟-5-[2-氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(150 mg, 0.36 mmol)及(*R*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞

磺醯胺(65 mg, 0.54 mmol)於甲苯(3.6 mL)中之攪拌混合物逐滴添加乙醇鈦(301 μL, 1.44 mmol)。將反應混合物升溫至60℃且攪拌過夜。冷卻至環境溫度後，添加水。藉由過濾移除固體且用EtOAc洗滌。分離濾液之有機相，用鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以提供呈較小極性之非鏡像異構體形式之*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2 (102 mg, 54%)。LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H)。

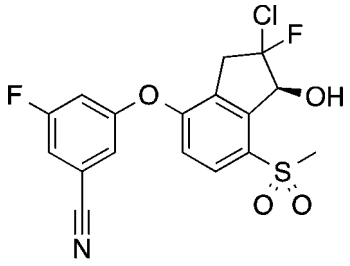
步驟B：**3-((1-胺基-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之非鏡像異構體2 (化合物268)：**在環境溫度下在氮下，向*N*-(4-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構體2 (102 mg, 0.2 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(30 mg, 0.78 mmol)。將反應混合物攪拌10分鐘，且然後藉由添加水來驟冷。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (1.3 mL)中，且在環境溫度下將二噁烷中之4 N HCl (0.98 mL, 3.9 mmol)逐滴添加至反應混合物中。將反應物攪拌30分鐘，且然後在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物268** (15 mg, 18%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.22 (br s, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.25-5.12 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 3.52-3.46 (m, 1 H), 3.29-3.18 (m, 1H), 1.73 (br s, 2H)。

實例269



3-((2-氯-2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物269)：在氮下，將三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(60 μL, 0.33 mmol)添加至3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(來自步驟A，化合物231) (100 mg, 0.28 mmol)及三乙胺(46 μL, 0.33 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之冰冷溶液中，然後攪拌1.5 h。一次性添加固體狀N-氯琥珀醯亞胺(44 mg, 0.33 mmol)，並攪拌反應混合物直至如藉由LC-MS所判斷完成反應(1小時)。用水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在矽膠(10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20%-100%乙酸乙酯/己烷)上純化殘餘物，提供**化合物269** (54 mg, 0.14 mmol, 42%產率)。LC-MS ESI (+) *m/z* 398/400 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23-8.21 (m, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.10 (m, 1 H), 3.97-3.78 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H)。

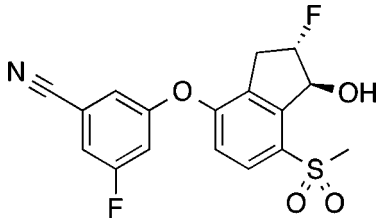
實例270



3-(((1*S*)-2-氯-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物270)：其係以與**化合物163**之合成類似之方式製備。**化合物270**分離為非鏡像異構體之不可分離混合物。ESI (+) *m/z* 417/419 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95-7.91 (m, 1

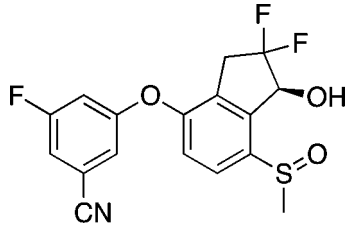
H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 5.80-5.78 (m, 0.5 H), 5.65-5.61 (m, 0.5 H), 3.81-3.55 (m, 3.5 H), 3.25 (s, 1.5 H), 3.24 (s, 1.5 H)。

實例271



3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物271)：根據**化合物231**之製備、步驟B分離為次要產物。LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 7.05-7.00 (m, 2 H), 5.62-5.56 (m, 1 H), 5.44-5.29 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.49-3.35 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.17-3.06 (m, 1 H)。

實例272



3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物272)

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈：**將3-氯過苯甲酸(734 mg, 3.19 mmol)添加至3-氟-5-(7-甲基硫基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1000 mg, 3.19 mmol) (實例163)於二氯甲烷(30 mL)中之冰冷溶液中。5分鐘後，用DCM稀釋反應混合物且用2份飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液混合物、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發，以提供淡黃色固體狀3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-

側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1030 mg, 3.13 mmol, 98%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 330。

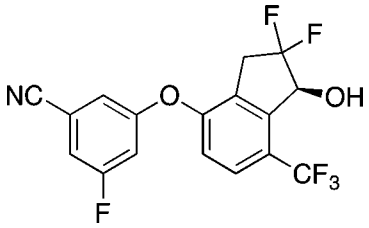
步驟B：**(*E,Z*)-3-氟-5-[1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈：**將三甲基乙酸(64 mg, 0.63 mmol)添加至3-氟-5-(7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(1030 mg, 3.13 mmol)及3-甲氧基丙胺(1.6 mL, 15.6 mmol)於甲苯(30 mL)及環己烷(20 mL)中之懸浮液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器回流加熱混合物。5小時後，蒸發反應混合物且殘餘物以原樣使用。

步驟C：**3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈：**將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (2769 mg, 7.82 mmol)添加至粗(*E,Z*)-3-氟-5-[1-(3-甲氧基丙基亞胺基)-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(1252 mg, 3.13 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中。在70℃下攪拌反應混合物。1 h後，用1M HCl (9.38 mL, 9.38 mmol)處理冷卻之反應混合物，攪拌15分鐘，且蒸發。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 50 g SNAP管柱上使用30%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(430 mg, 1.18 mmol, 38%產率)。(ES-API陽性) [M+H] =366。

步驟D：**3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-甲基亞磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物272)：**將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.2 mg, 0.01 mmol)添加至3-(2,2-二氟-7-甲基亞磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(108 mg, 0.27 mmol)、甲酸(0.04 mL, 1.09 mmol)及三乙胺(0.1 mL, 0.68 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃冰箱中保持過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用60%至100% EtOAc:己烷梯度對殘

餘物實施層析，以提供**化合物272** (85 mg, 0.23 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 3.49-3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 3H)。(ES-API陽性) [M+1] = 368。

實例273



3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物273)

步驟A：**7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮**：將1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (1970 mg, 5.6 mmol)添加至碘(1721 mg, 6.8 mmol)於乙腈(100 mL)中之冰冷溶液中。在0℃下將所得溶液攪拌幾分鐘，然後添加4-甲氧基二氫茚酮(1000 mg, 6.17 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物。3小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀硫代硫酸鈉水溶液之間分配。用飽和硫代硫酸鈉水溶液、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮(1310 mg, 4.6 mmol, 74%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 289。

步驟B：**4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮**：將三甲基氯化銨(1260 mg, 13.2 mmol)添加至氯化鋁(3638 mg, 27.3 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷懸浮液中。在冰中攪拌此黃色懸浮液。緩慢升溫至室溫3小時後，將所得液體添加至7-碘-4-甲氧基-二氫茚-1-酮(1310 mg, 4.55 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中。反應混合物變成深棕色。在50℃下將燒瓶加熱過夜。在攪拌的同時將混合物吸取至40 mL 1M HCl中。用兩份

EtOAc萃取黃褐色懸浮液。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以產生4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮(1260 mg, 4.6 mmol，定量產率)。(ES-API陰性) [M-H] = 273。

步驟C：**7-碘茚烷-1,4-二醇**：將硼氫化鈉(345 mg, 9.1 mmol)添加至4-羥基-7-碘-二氫茚-1-酮(1250 mg, 4.6 mmol)於甲醇(100 mL)中之冰冷溶液中。再添加硼氫化鈉直至LC/MS顯示完成還原。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀HCl之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發以提供7-碘茚烷-1,4-二醇(1230 mg, 4.5 mmol, 98%產率)。(ES-API陰性) [M-H] = 275, 311。

步驟D：**3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：將碳酸鉀(300 mg, 2.2 mmol)添加至含有7-碘茚烷-1,4-二醇(200 mg, 0.72 mmol)及3,5-二氟苯甲腈(151 mg, 1.1 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液之瓶中。在110℃下將密封瓶加熱過夜。用稀NaCl水溶液處理冷卻之反應混合物，且用2份EtOAc萃取。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(180 mg, 0.46 mmol, 63%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 378。

步驟E：**3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：將戴斯-馬丁過碘烷(192 mg, 0.45 mmol)添加至3-氟-5-(1-羥基-7-碘-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(180 mg, 0.46 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。15分鐘後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與硫代硫酸鈉水溶液及飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供無色膜狀3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(170 mg, 0.43 mmol, 95%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 394。

步驟F：**(*E,Z*)-3-氟-5-[7-碘-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈：**將三甲基乙酸(8.83 mg, 0.090 mmol)添加至3-氟-5-(7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(170 mg, 0.430 mmol)及3-甲氧基丙基胺(0.22 mL, 2.16 mmol)於甲苯(10 mL)及環己烷(5 mL)中之懸浮液中。使用所連接之Dean-Stark捕集器將混合物回流加熱過夜。蒸發反應混合物，且殘餘物原樣用於下一步驟中。

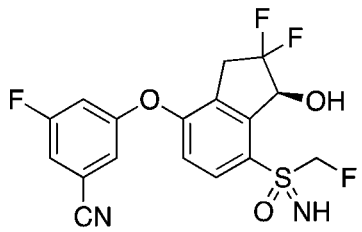
步驟G：**3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈：**用硫酸鈉(122 mg, 0.86 mmol)處理1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (381 mg, 1.1 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液，且加熱至70℃。向此溶液逐滴添加粗(*E,Z*)-3-氟-5-[7-碘-1-(3-甲氧基丙基亞胺基)二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(200 mg, 0.43 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液。1小時後，用1M HCl (1.29 mL, 1.29 mmol)處理冷卻之反應混合物，且在環境溫度下攪拌10分鐘。濃縮反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 25 g ultra SNAP管柱上使用5%至50% EtOAc:DCM對殘餘物實施層析，以提供3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(73 mg, 0.17 mmol, 39%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 430。

步驟H：**3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**將2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯(0.089 mL, 0.7 mmol)添加至含有DMF (3 mL)中之3-(2,2-二氟-7-碘-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(60 mg, 0.14 mmol)及碘化銅(I) (53 mg, 0.28 mmol)之瓶(配備有氮填充之氣球)中。在100℃下將密封瓶加熱4小時。將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用5%至50% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供3-[2,2-二氟-1-側氧

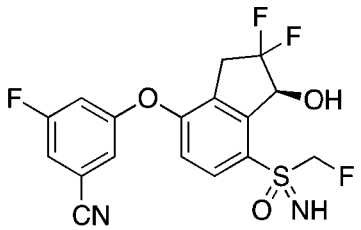
基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(29 mg, 0.078 mmol, 56%產率)。(ES-API陽性) [M+H] = 372。

步驟I：**3-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物273)**：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.0082 mmol)添加至3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(29 mg, 0.078 mmol)、甲酸(0.0117 mL, 0.31 mmol)及三乙胺(0.027 mL, 0.195 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃冰箱中保持過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用5%至60% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供藉由對掌性HPLC分析為98% e.e.之**化合物273** (25 mg, 0.066 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 3.51-3.28 (m, 2H), 2.76 (br s, 1H)。*m/z* (ES-API陰性) [M+甲酸酯-H] = 418。

實例274及275



化合物 **274**



化合物 **275**

3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物274)及**3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之異構體2 **(化合物275)**

步驟A：**(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺**之製備：**3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**係以與**實例272**及**59**類似之方

式製備。用雙[銠(α,α,α′,α′-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (14.3 mg, 0.019 mmol)處理3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(620 mg, 1.87 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(1140 mg, 2.8 mmol)、氧化鎂(302 mg, 7.48 mmol)及氰胺(157 mg, 3.74 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液。將容器密封且在25℃下攪拌3 h。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮，且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 372。

步驟B：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**之製備：用過碘酸鈉(1.19 g, 5.58 mmol)處理(*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-亞硫基)氰胺(691 mg, 1.87 mmol)及氯化釕(III)(9.7 mg, 0.047 mmol)於水(18.6 mL)、四氯化碳(18.6 mL)及乙腈(18.6 mL)之混合物中之溶液，且在25℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加20 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液來驟冷。將混合物攪拌10分鐘且然後傾倒至40 mL水中，並用3 × 30 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(630 mg, 87%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 388。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)-2,2,2-三氟乙醯胺**之製備：在25℃下，用三氟乙酸酐(0.10 mL, 0.73 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(94 mg, 0.24 mmol)於二氯甲烷(4.9 mL)中之溶液，且攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物，且所得固體在高真空下乾燥1小時後未經進一步純化即使用。LCMS ESI (-) (M-H) m/z 457。

步驟D：**(*E,Z*)-3-氟-5-((7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：用3-甲氧基丙-1-胺(74 μL, 0.72 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)-2,2,2-三氟乙醯胺(110 mg, 0.24 mmol)及2,2-二甲基丙酸(4.9 mg, 0.048 mmol)於甲苯(2.4 mL)及環己烷(2.4 mL)之混合物中之溶液。為反應容器配備Hickman蒸餾器及回流冷凝器，且在104℃下加熱2.5 h。藉由取出等份反應混合物並將其添加至含有過量$NaBH_4$之MeOH溶液中來達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 436。

步驟E：**3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：用1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮陽離子二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(213 mg, 0.60 mmol)處理(*E,Z*)-3-氟-5-((7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(104 mg, 0.24 mmol)及硫酸鈉(85 mg, 0.60 mmol)於乙腈(2.4 mL)中之溶液，且在70℃下攪拌2 h。用1 mL 10% HCl水溶液處理反應混合物並攪拌20分鐘。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-65% EtOAc/己烷達成純化，以獲得米黃色固體狀3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(21 mg, 21%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399。

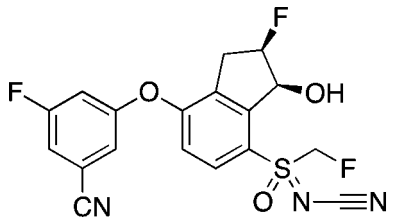
步驟F：**3-(((1*S*)-2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((2,2-二氟-7-(*S*-(氟甲基)磺醯亞胺基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(20.5

mg, 0.052 mmol)於二氯甲烷(2.1 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(5.8 μL, 0.15 mmol)及三乙胺(14.3 μL, 0.10 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.0 mg, 3 mol%)添加至反應混合物中。將反應容器密封且在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供兩種異構體。

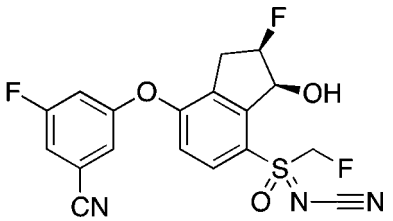
異構體1 (化合物274)之數據：3.7 mg (18%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.28 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.37 (dd, 1H), 5.24 (dd, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.57-3.34 (m, 2H), 3.20 (br d, 1H)。

異構體2 (化合物275)之數據：8.4 mg (41%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.39 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.27 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H)。

實例276及277



化合物 **276**



化合物 **277**

N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物276)**及N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-**

基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物277)

步驟A：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：用Accufluor® (171 mg, 0.27 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(103 mg, 0.27 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之溶液，且加熱至84℃並保持3小時。再添加一份Accufluor® (171 mg, 0.27 mmol)，且將反應混合物再加熱3小時。將反應混合物傾倒至40 mL水中，並用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-55% EtOAc/己烷純化殘餘物，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(51 mg, 47%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 406。

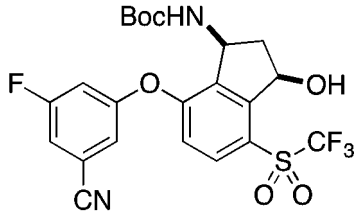
步驟B：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：將*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(50.6 mg, 0.125 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(14.1 μL, 0.375 mmol)及三乙胺(34.6 μL, 0.250 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (2.4 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下保持過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用15%-55% EtOAc/己烷(25 g Biotage Ultra)純化，提供兩種異構體。

異構體1 (化合物276)之數據：5.8 mg (11%產率)；HPLC滯留時

間(長方法) = 4.46 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.92 (dd, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.65 (dd, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 3.43-3.18 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H)。

異構體2 (化合物277)之數據：7.8 mg (15%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.58 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.56-5.39 (m, 1H), 3.45-3.22 (m, 2H), 3.12 (t, 1H)。

實例278



(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物278)

步驟A：**3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：二芳基醚起始材料、4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]係以與實例212、步驟A-B類似之方式、使用3-溴-5-氟酚取代4-氟酚來製備。向4'-(3-溴-5-氟-苯氧基)-7'-(三氟甲基磺醯基)螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (930 mg, 1.87 mmol)及*N*-溴琥珀醯亞胺(399 mg, 2.24 mmol)於四氯化碳(12.5 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用過氧化苯甲醯(91 mg, 0.37 mmol)處理。為反應容器配備回流冷凝器。用氮將冷凝器沖洗5分鐘。然後將容器密封，置於氮氣氛下，且在88℃下攪拌1天。再添加一份過氧化苯甲醯(91 mg, 0.37 mmol)，且將反應物再加熱一天。將反應混合物傾倒至10 mL 1 M NaOH中並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。

用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-70% CH_2Cl_2/己烷達成純化，以提供3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (448 mg, 42%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 575, 577, 579。

步驟B：**3-疊氮基-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：在25℃下，用疊氮化鈉(50.6 mg, 0.78 mmol)處理3-溴-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (448 mg, 0.78 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至40 mL水中，且用3×15 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M-N_2+H) m/z: 510, 512。

步驟C：**4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺**之製備：在25℃下，用三甲基膦溶液(約1.0 M於THF中，1.5 mL, 1.5 mmol)處理3-疊氮基-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (675 mg, 1.25 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)及水(0.4 mL)之混合物中之溶液，且攪拌30分鐘。在此時間期間觀察到氣體逸出。將反應混合物加熱至60℃並保持2 h。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。在高真空下將所得殘餘物乾燥過夜。藉由二氧化矽上之層析使用1%-9% MeOH/CH_2Cl_2 + 1% NH_4OH達成純化，以提供4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺(630 mg, 98%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 512, 514。

步驟D：**(4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在25℃

下，用焦碳酸二-第三丁基酯(30.5 mg, 0.14 mmol)處理4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-胺(65 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液，且攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。產物殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 610, 612。

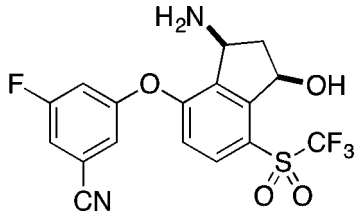
步驟E：**(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在壓力管中，將(4-(3-溴-5-氟苯氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-基)胺基甲酸第三丁基酯之樣品(77 mg, 0.13 mmol)溶解於乙酸(1.0 mL)、四氫呋喃(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中。將反應混合物密封且加熱至80℃並保持14小時。LCMS分析指示相對清潔之反應，且其中主要係期望產物之形成、未反應之起始材料及相應Boc去保護材料。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘殘餘物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$中，且用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於3 mL CH_2Cl_2中，且用焦碳酸二-第三丁基酯(13.8 mg, 0.063 mmol)處理。將混合物攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。藉由二氧化矽上之層析使用5%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 70%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 566, 568。

步驟F：**(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯**之製備：在25℃下，用硼氫化鈉(3.3 mg, 0.088 mmol)處理(7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-側氧基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.088 mmol)於甲醇(2.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。藉由添加0.5 mL飽和NH_4Cl水溶液驟冷反應混合物，且攪拌5分鐘。藉由在

減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL水中，且用3×10 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供透明固體膜狀(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(25 mg, 50%)。LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 568, 570。

步驟G：**(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(化合物278)**之製備：向(順式-7-(3-溴-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(20.5 mg, 0.036 mmol)及氰化鋅(4.6 mg, 0.04 mmol)於DMF (0.36 mL)中之溶液充氮3分鐘。然後在連續氮流下，相繼用二氯[1;1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(2.9 mg, 10 mol%)及鋅粉(2.8 mg, 0.043 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至110℃並保持4小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物278** (13.4 mg, 72%)。LCMS ESI (-) ($M+Cl^-$) m/z: 551, 553；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 5.12 (br d, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.22 (d, 1H), 1.35 (s, 9H)。

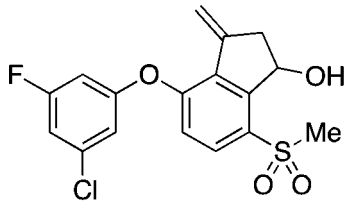
實例279



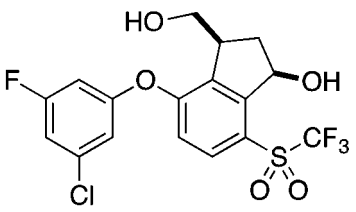
3-((順式-3-胺基-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-

基)氧基)-5-氟苯甲腈(化合物279)：在25℃下，用三氟乙酸(0.5 mL)處理(順式-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-4-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(10.5 mg, 0.020 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥以提供**化合物279** (6.5 mg, 77%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 417；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.16 (dt, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.35-1.95 (m, 4H)。

實例280及281



化合物 **280**



化合物 **281**

4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)及**(1*R*,3*S*)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)**

步驟A：**3,7-二溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：用*N*-溴琥珀醯亞胺(1.99 g, 11.2 mmol)處理7'-溴-4'-氟-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (2.55 g, 9.34 mmol)及AIBN (23 mg, 0.14 mmol)於四氯化碳(65 mL)中之溶液。向所得混合物充氮5分鐘。將反應容器密封且加熱至80℃並保持3小時。將反應混合物傾倒至50 mL水中，並用3 × 30 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, 1H), 6.98 (dt, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 2.91-2.88 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H)。

步驟B：**7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈**之製備：用氰化鈉(501 mg, 10.2 mmol)處理3,7-二溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環] (3.27 g, 9.3 mmol)於DMF (9.3 mL)中之溶液，且在60℃下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至150 mL水中且用3 × 50 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈(750 mg, 27%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 298, 300。

步驟C：**4-溴-7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲酸**之製備：用濃HCl水溶液(1.9 mL)處理7-溴-4-氟-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-3-甲腈(166 mg, 0.56 mmol)於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之溶液，且在105℃下攪拌1小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將剩餘反應混合物傾倒至20 mL水中，且用3 × 15 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 273, 275。

步驟D：**順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：用硼烷二甲基硫複合物(504 μL, 5.3 mmol)處理4-溴-7-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-甲酸(581 mg, 2.1 mmol)於四氫呋喃(10.6 mL)中之溶液。在70℃下將所得混合物攪拌1小時。冷卻反應混合物並再添加一份硼烷二甲基硫複合物(504 μL, 5.3 mmol)。將反應混合物加熱至80℃並保持2小時。冷卻至室溫後，藉由小心地逐滴添加水驟冷反應混合物。停止起泡後，立即將反應混合物傾倒至20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用$CHCl_3$中之4 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二

氧化矽上之層析使用15%-80% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(210 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (dd, 1H), 6.87 (dt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.00 (d, 1H)。

步驟E：**順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：向順式-7-溴-4-氟-3-(羥基甲基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(195 mg, 0.75 mmol)及二乙酸鈀(5.0 mg, 0.022 mmol)及(*R*)-Josiphos (12.3 mg, 0.022 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2.0 mL)中之溶液充氮3分鐘。然後在連續氮流下用甲硫醇鈉(78.5 mg, 1.12 mmol)處理反應混合物。將容器密封且加熱至110℃持續2天。將反應混合物傾倒至20 mL水中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(31 mg, 18%)。LCMS ESI (+) (M+Na) m/z 251。

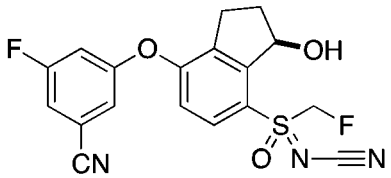
步驟F：**順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：在25℃下，用3-氯過苯甲酸(82 mg, 0.33 mmol)處理順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(31 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2.7 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至10 mL 1M NaOH水溶液中，且用$CHCl_3$中之3 × 10 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用40%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(23 mg, 66%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 261。

步驟G：**4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)**及**順式-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)**之製備：用碳酸氫銫(21 mg, 0.11 mmol)處理順式-4-氟-3-(羥基甲基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(23 mg, 0.089 mmol)及3-氯-5-氟酚(13 mg, 0.089 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(0.9 mL)中之溶液，且在145℃下攪拌4小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用30%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物280** (1.3 mg, 4%)、薄膜狀**化合物281** (3.2 mg, 9%)。

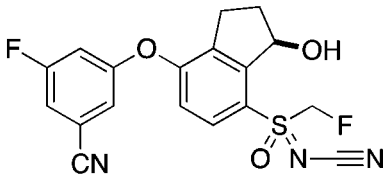
4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-亞甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物280)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 369, 371；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.74 (dt, 1H), 5.97 (t, 1H), 5.68 (dt, 1H), 5.41 (t, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H)。

順式-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-3-(羥基甲基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物281)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 387, 389；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.70 (dt, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.24-4.06 (br m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (ddd, 1H), 2.66-2.48 (br m, 1H), 2.12 (d, 1H)。

實例282及283



化合物 **282**



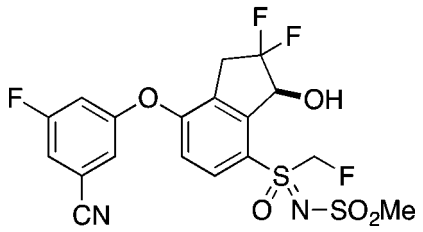
化合物 **283**

_N_-(((_R_)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物282)及**_N_-(((_R_)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-羥基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物283)**：將_N_-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1_H_-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(85 mg, 0.22 mmol)於二氯甲烷(2.2 mL)溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(25 μL, 0.66 mmol)及三乙胺(31 μL, 0.44 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (4.2 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3×15 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-45% EtOAc/CH_2Cl_2達成純化，以提供兩種異構體。

異構體1 (化合物282)之數據：17.9 mg (21%)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.75 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.08 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.98 (dd, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.49 (dd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H)。

異構體2 (化合物283)之數據：14 mg (16%)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.69 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.06 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.61 (dd, 1H), 3.15 (ddd, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.89 (ddd, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例284



***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(化合物284)**

步驟A：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：**3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**係以與**實例272**及**59**類似之方式製備。用雙銥(α,α,α′,α′-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (12 mg, 5 mol%)處理3-氟-5-((7-((氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(106 mg, 0.32 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(196 mg, 0.48 mmol)、氧化鎂(52 mg, 1.28 mmol)及甲烷磺醯胺(61 mg, 0.64 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液。將容器密封且在25℃下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物，濃縮，且未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 425。

步驟B：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：用過碘酸鈉(257 mg, 1.2 mmol)處理*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)-λ^4-亞硫基)甲烷磺醯胺(170 mg, 0.4 mmol)及氯化釕(III) (2.1 mg, 0.01 mmol)於水(2.0 mL)、四氯化碳(2.0 mL)及乙腈(2.0 mL)之混合物中之溶液，且在60℃下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$溶液來驟冷。將混合物攪拌10分鐘，且然後傾倒至20 mL水中，並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-65% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-

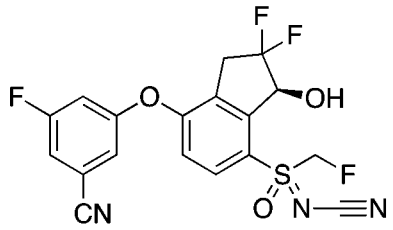
(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(110 mg, 62%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 441。

步驟C：**(*E,Z*)-*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：其係以與**實例274**之步驟D中所闡述類似之方式上述，只是使用1.5當量3-甲氧基丙胺。藉由取出等份反應混合物且將其添加至含有過量$NaBH_4$之MeOH溶液中來達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 514。

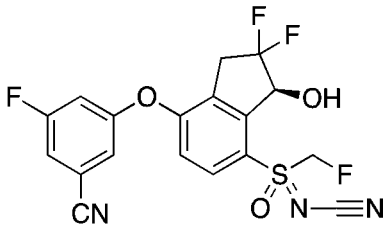
步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺**之製備：其係以與**實例274**之步驟E中所闡述類似之方式實施。藉由二氧化矽上之層析使用25%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(54 mg, 47%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477。

步驟E：***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)甲烷磺醯胺(化合物284)**之製備：其係以與**實例274**之步驟F中所闡述類似之方式實施。藉由二氧化矽上之層析使用20%-55% EtOAc/己烷達成純化，以提供薄膜狀**化合物284** (24 mg, 44%)。HPLC滯留時間(長方法) = 4.82 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 479；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.97 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 5.60 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。

實例285及286



化合物 285



化合物 286

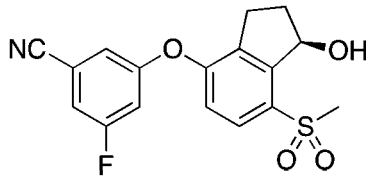
N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物285)**及N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物286)**

***N*-(((*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺**之製備：在自**實例275**、步驟B純化期間分離出少量兩種異構體。

異構體1 (化合物285)之數據：1.1 mg (2%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.91 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.61 (dd, 1H), 3.64-3.45 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H)。

異構體2 (化合物286)之數據：1.0 mg (2%產率)；HPLC滯留時間(長方法) = 4.89 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.14 (dt, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.66-3.48 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H)。

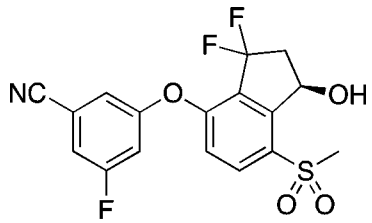
實例287



3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化

合物287)：其係以與**實例163**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (-) m/z 392 (M+ HCO_2^-)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.71-5.67 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)。

實例288



3-[(1*R*)-3,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物288)

步驟A：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向3-氟-5-[(1*R*)-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(1.05 g, 3.0 mmol)於DCM (29 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.369 g, 3.0 mmol)及三乙胺(0.84 mL, 6.1 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙醯氯(0.43 mL, 6.1 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.72 g, 61%)。LCMS ESI (-) m/z 434 (M+ HCO_2^-)。

步驟B：**乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(720 mg, 1.85 mmol)於四氯化碳(18 mL)之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(362 mg, 2.0 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(3 mg,

0.02 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(10%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(514 mg, 59%)及乙酸(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*R*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯之1: 2混合物(360 mg, 41%)。LCMS ESI (-) m/z: 512, 514 (M+ HCO_2^-)。

步驟C：**乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**向乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(423 mg, 0.9 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液添加碳酸銀(374 mg, 1.35 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用EtOAc稀釋混合物並經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-)。

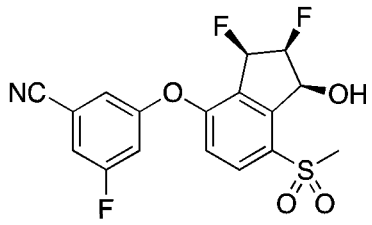
步驟D：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯：**向乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(366 mg, 0.9 mmol)於DCM (9 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(574 mg, 1.35 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯(320 mg, 88%)。LCMS ESI (-) m/z 402 (M-H)。

步驟E：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**在氮下，向含有乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧

基)-7-甲基磺醯基-3-側氧基-二氫茚-1-基]酯(109 mg, 0.27 mmol)及DCM (1.2 mL)之塑膠管添加4-(第三丁基)-2,6-二甲基苯基三氟化硫(115 mg, 0.46 mmol)。添加氟化氫吡啶(70%, 0.02 mL, 0.27 mmol)，且在環境溫度下將混合物攪拌4小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(10%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(97 mg, 84%)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟F：**[(1*R*)-3,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物288)：**在0℃下在氮下，向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(97 mg, 0.23 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之攪拌溶液添加0.5 N LiOH溶液(0.68 mL, 0.34 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌1小時。然後將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物288** (75 mg, 86%)。LCMS ESI (-) m/z 428 (M+HCO_2^-)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H)。

實例289



3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物289)

步驟A：**乙酸[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基**

-二氫茚-1-基]酯：向3-氟-5-[(1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(2.00 g, 5.47 mmol)於DCM (27 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.2 g, 1.64 mmol)及三乙胺(1.53 mL, 10.9 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙酸酐(1.00 mL, 10.9 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.95 g, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 408 (M+H)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**向乙酸[(1*S*,2*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.95 g, 4.79 mmol)於1,2-二氯乙烷(24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.94 g, 5.27 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(8 mg, 0.05 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱3小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.52 g, 65%)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H)。30%-50% EtOAc/己烷用進一步溶析，獲得較大極性之產物乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.583 g, 25%)。LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H)。

步驟C：**乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**向在步驟B中製備之乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸

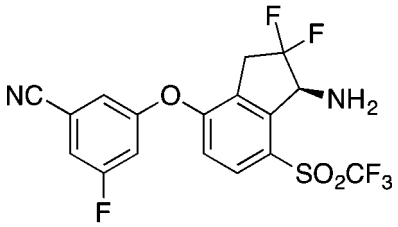
[(1*S*,2*S*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯之合併混合物(2.05 g, 4.22 mmol)添加1,2-二甲氧基乙烷(28 mL)及水(0.050 mL)，然後添加高氯酸銀水合物(1.42 g, 6.32 mmol)。在70℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50%)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.416 g, 23%)。LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$)。用60% EtOAc/己烷進一步溶析，獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.58 g, 32%)。LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$)。

步驟D：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**在-78℃下在氮下，向乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(416 mg, 0.98 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.26 mL, 2.0 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌15分鐘。藉由飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(310 mg, 74%)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)。

步驟E：**3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物289)**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H)；^1H

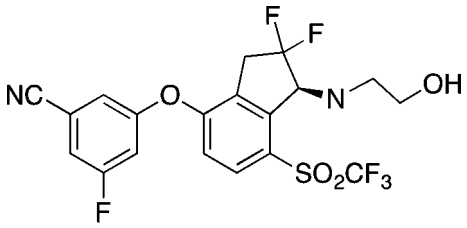
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.09-5.91 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.25-5.05 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (d, 1H)。

實例290



3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物290)：其係如**實例165**中所闡述、在步驟A中使用3-[2,2-二氟-1-側氧基-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈替代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 437 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.65-3.41 (m, 2H)。

實例291



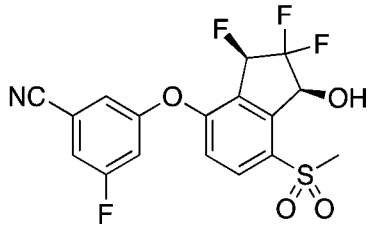
3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-(2-羥基乙基胺基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物291)

步驟A：**3-[(1S)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：向3-[(1*S*)-1-胺基-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(18 mg, 0.04 mmol)及2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙醛(36 mg, 0.21 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.4 mL)中之攪拌溶液添加$NaB(OAc)_3H$ (306

mg, 1.44 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(1*S*)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(7 mg, 29%)。LCMS ESI (+) m/z 595 (M+H)。

步驟B：**3-[(1*S*)-2,2-二氟-1-(2-羥基乙基胺基)-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物291)：**用異丙醇中之5 N HCl (0.07 mL, 0.35 mmol)將3-[(1*S*)-1-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙基胺基]-2,2-二氟-7-(三氟甲基磺醯基)二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(7 mg, 0.01 mmol)於DCM (0.2 mL)中之混合物處理1小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物291** (5 mg, 88%)。LCMS ESI (+) m/z 481 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.06 (t, 2H)。

實例292



3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)

步驟A：乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-

2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：向乙酸[(1*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.0 g, 2.35 mmol)於DCE (24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.46 g, 2.59 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(4 mg, 0.02 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱過夜。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗產物溶解於1,2-二甲氧基乙烷(11 mL)及水(0.11 mL)中。添加高氯酸銀水合物(0.35 g, 1.55 mmol)。在70℃下將反應混合物加熱過夜。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(39 mg, 9%產率)。LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$)。進一步溶析，獲得乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(80 mg, 18%)。LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯**：其係如**實例289**步驟D中所闡述、使用乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H)。

步驟C：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$)；^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.91-5.75 (m, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.25 (s, 3H)。

3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物292**)之替代性合成1

步驟A：**3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈**：在0℃下在氮下，向3-氟-5-(7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(1.0 g, 2.48 mmol)及三乙胺(2.07 mL, 14.9 mmol)於DCM (24.8 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.85 mL, 3.7 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗製物溶解於乙腈(25 mL)中。將Selectfluor® (1.14 g, 3.2 mmol)添加至反應混合物中。在環境溫度下將反應物攪拌1小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(0.81 g, 78%)。LCMS ESI (+) m/z 422 (M+H)。

步驟B：**3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：在0℃下在氮下，向3-氟-5-(2'-氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(455 mg, 1.08 mmol)及三乙胺(0.90 mL, 6.5 mmol)於DCM (11 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸[第三丁基(二甲基)矽基]酯(0.37 mL, 1.6 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將粗製物

溶解於乙腈(11 mL)中。添加Selectfluor® (612 mg, 1.73 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈(337 mg, 71%)。LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H)。

步驟C：**3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈：**在0℃下，將甲酸(0.087 mL, 2.3 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.21 mL, 1.5 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中。然後在氮下添加3-(2',2'-二氟-7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-5-氟-苯甲腈(337 mg, 0.77 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.5 mg, 0.01 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈(335 mg, 99%)。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈：**在-78℃下在氮下，向3-[(3'*S*)-2',2'-二氟-3'-羥基-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-5-氟-苯甲腈(285 mg, 0.650 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.17 mL, 1.3 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌30分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-

二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(248 mg, 87%)。LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H)。

步驟E：**3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈**：向3-氟-5-[(3'*R*)-2',2',3'-三氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基]氧基-苯甲腈(286 mg, 0.65 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加70%高氯酸(2 mL)。在環境溫度下將反應混合物攪拌3天。用EtOAc稀釋反應物，用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(145 mg, 56%)。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)。

步驟F：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)**：向3-氟-5-[(3*R*)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(144 mg, 0.36 mmol)於DCM (3.6 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.041 mL, 1.1 mmol)，然後添加三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)。用氮吹掃反應混合物。在氮下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.1 mg)。然後將反應瓶置於4℃冰箱中過夜。蒸發溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物292** (92 mg, 64%)。

3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(**化合物292**)之替代性合成2

步驟A：**3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈**：向3-氟-5-(7'-甲基磺醯基-3'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基-苯甲腈(500 mg, 1.24 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液添加4N HCl (3.1 mL, 12 mmol)。將反應物回流加熱2小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水

及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

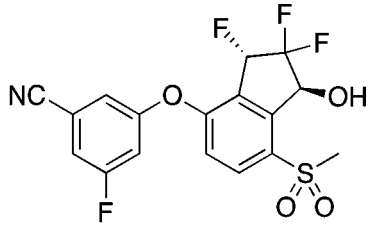
步驟B：**3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈**：在25℃下在氮下，向3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(來自步驟A之粗產物，445 mg, 1.24 mmol)於乙腈(12 mL)中之攪拌溶液添加無水碳酸鈉(289 mg, 2.72 mmol)。添加Selectfluor®(965 mg, 2.72 mmol)且在25℃下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(230 mg, 47%)。LCMS ESI (+) m/z 396 (M+H)。

步驟C：**3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈**：在0℃下，將甲酸(0.049 mL, 1.3 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。然後在氮下添加3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1,3-二側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈(170 mg, 0.43 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5.5 mg, 0.01 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(70 mg, 41%)及3-[(1*S*,3*R*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(65 mg, 38%)。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)。

步驟D：**3-氟-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物292)**：在-78℃下在氮下，向3-[(1*S*,3*S*)-2,2-

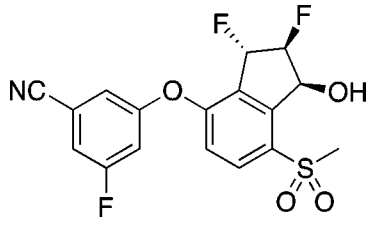
二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(70 mg, 0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.058 mL, 0.44 mmol)。將反應混合物升溫至-20℃且攪拌1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物292** (31 mg, 44%)。

實例293



3-氟-5-[(1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物293)：其係以與**實例292**步驟B至C中所闡述類似之方式、在步驟B中使用乙酸[(1*S*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.07-5.90 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.26 (s, 3H)。

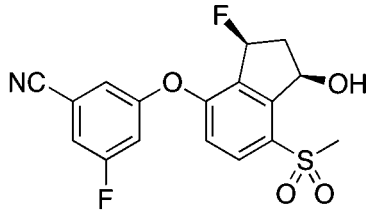
實例294



3-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-二氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-

5-氟-苯甲腈(化合物294)：其係以與**實例289**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.30-6.12 (m, 1H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.46-5.27 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.27 (s, 3H)。

實例295



3-氟-5-[(1*R*,3*S*)-3-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物295)

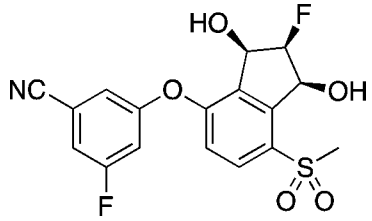
步驟A：**乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**其係如**實例288**步驟C中所闡述、使用乙酸[(1*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*,3*R*)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-)。

步驟B：**乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯：**在0℃下在氮下，向乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(306 mg, 0.75 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.2 mL, 1.5 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌30分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析

(20%-40% EtOAc/已烷)純化殘餘物，以獲得呈較小極性產物形式之乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(144 mg, 47%)及呈較大極性產物形式之乙酸[(1*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(82 mg, 27%)。

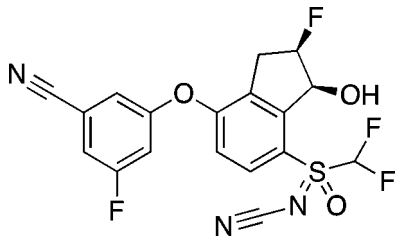
步驟C：**3-氟-5-[(1*R*,3*S*)-3-氟-1-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物295)**：其係如**實例288**步驟F中所闡述、使用乙酸[(1*R*,3*S*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 383 ($M+NH_4^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.09-5.79 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H)。

實例296



3-氟-5-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(化合物296)：其係以與**實例288**步驟F中所闡述類似之方式、使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯取代乙酸[(1*R*)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (+) m/z 399 ($M+NH_4^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.29 (s, 3H)。

實例297



***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體1 (化合物297)**

步驟A：**3-氟-5-((7-甲硫基-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在氮下，將3-氟-5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈及3-氟-5-((7-(甲基亞磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈之混合物(約1:2比率)溶解於二氯甲烷(100 mL)中。在環境溫度下逐滴添加三氟乙酸酐(21.1 mL, 152 mmol)。約2小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH (25 mL)中。在氮下緩慢添加三乙胺(25 mL, 179 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘，然後在真空中濃縮。將殘餘物在1 N NaOH與MTBE之間分配並分離水層。將水溶液冷卻至0℃且使用10% $KHSO_4$將pH調節至3-4。用乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和NaCl洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。粗產物未經延遲即用於後續烷基化中。LCMS ESI (+) m/z 300 (M+H)。

步驟B：**3-((7-((二氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-氟-5-(1-側氧基-7-硫基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(4.54 g, 15.2 mmol)溶解於乙腈(54 mL)中，且用KOH (17.0 g, 303 mmol)於水(54 mL)中之溶液處理。用氬吹掃混合物，冷卻至-20℃，然後用二乙基膦酸溴二氟甲基酯(5.4 mL, 30.4 mmol)處理。將所得混合物升溫至環境溫度並攪拌2小時。溫和地濃縮混合物以移除MeCN，然後添加MTBE及水(各自約50-70 mL)。分離各層。在冰浴中冷卻水層且用10% $KHSO_4$調節至pH 3-4。用MTBE/乙酸乙酯(1:1，約

200 mL)處理水溶液並分離。用乙酸乙酯萃取水溶液，然後用水、飽和$NaHCO_3$、水、飽和NaCl、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥，且然後在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對殘餘物實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得粉乳色固體狀期望產物(約650 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 50 g)上使用氯仿對混合部分實施再層析，以獲得期望產物(0.87 g，合併產率為29%)。LCMS ESI (+) m/z 350 (M+H)。

步驟C：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)-λ⁴-亞硫基)氰胺**之製備：用雙銨(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯丙酸)] (100 mg, 0.13 mmol)處理3-((7-((二氟甲基)硫基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(573 mg, 1.64 mmol)、雙(第三丁基羰基氧基)碘苯(1330 mg, 3.28 mmol)、氧化鎂(264 mg, 6.56 mmol)及氰胺(138 mg, 3.28 mmol)於二氯甲烷(22 mL)中之溶液。在環境溫度下將反應物攪拌90分鐘。經由矽藻土過濾反應物，用二氯甲烷洗滌並在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)。

步驟D：***N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-(二氟甲基)-λ⁴-亞硫基]氰胺(638 mg, 1.64 mmol)溶解於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)之混合物中。用三氯化釕(III) (6.8 mg, 0.03 mmol)處理此溶液，然後用過碘酸鈉(1.05 g, 4.92 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌14小時。再添加三氯化釕(III) (6.8 mg, 0.03 mmol)及過碘酸鈉(1.05 g, 4.92 mmol)且再持續攪拌24小時。用二氯甲烷及半飽和硫代硫酸鈉溶液稀釋非均質混合物且攪拌1小時，然後經由矽藻土墊過濾。用二氯甲烷洗滌水層。用稀硫代硫酸鈉、水洗滌合併之有機層，然後經Na_2SO_4乾燥並在

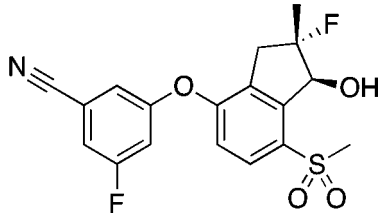
真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析，以提供期望產物(304 mg)。LCMS ESI (+) m/z 406 (M+H)。

步驟E：***N*-(((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺**之製備：用氧化鋁上之[1-氟-4-羥基-1,4-二氮陽離子二環[2,2,2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (Accufluor® 50 wt%)處理氰基-[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-(二氟甲基)-側氧基-λ⁶-亞硫基]銨(136 mg, 0.33 mmol)於乙腈(3.8 mL)中之溶液，且在回流下攪拌9小時，然後使用浴冷卻並攪拌過夜。使用氮氣流移除溶劑。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)使用乙酸乙酯/己烷之梯度上對粗材料實施層析，以提供期望產物(78 mg)。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H)。

步驟F：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物297)**之製備：將*N*-(((*R*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(78 mg, 0.18 mmol) (含有來自先前反應之一些*N*-((7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺)溶解於異丙醇(0.9 mL)中，且用三乙胺(0.05 mL, 0.37 mmol)、甲酸(0.02 mL, 0.55 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.2 mg, 0.002 mmol)處理。在環境溫度下將反應混合物攪拌14小時。在氮流中濃縮反應混合物，然後在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度層析。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g Ultra)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度再純化，提供**化合物297** (2.7 mg)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.23 (t, J = 54 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.71-5.63 (m,

1H), 5.56-5.52 (m, 0.5H), 5.43-5.39 (m, 0.5H), 3.59 (t, 1H), 3.46-3.18 (m, 2H)。

實例298



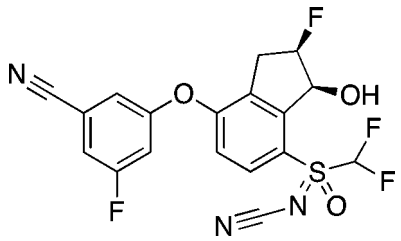
3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物298)

步驟A：**3-氟-5-((2-氟-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將3-氟-5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(192 mg, 0.53 mmol)溶解於DMF (1.5 mL)中，且用碳酸銫(343 mg, 1.06 mmol)處理。添加碘甲烷(0.16 mL, 2.6 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌60小時。向反應混合物充氮氣若干分鐘，然後用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)稀釋。經由紙過濾懸浮液，且然後用水稀釋濾液並溫和地混合。緩慢分離後，用水、飽和NaCl將有機層洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮(315 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析，以獲得無色油狀期望產物(61 mg)。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物298)**之製備：將3-氟-5-(2-氟-2-甲基-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(61 mg, 0.16 mmol)懸浮於二氯甲烷(1.2 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(0.05 mL, 0.32 mmol)、甲酸(0.02 mL, 0.48 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.03 mg, 0.002 mmol)處理。在0℃下將反應混合物攪拌20小時。藉由暴露於氮氣流下來移除溶劑。藉由製備型TLC使用2%

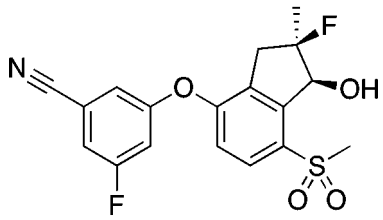
MeOH /二氯甲烷純化殘餘物，以獲得**化合物298** (8.6 mg)。LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22 Hz, 3H)

實例299



***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(二氟甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺之異構體2 (化合物299)**：其係如**實例297**中所闡述來製備(2.2 mg)。LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.01 (t, J = 53 Hz, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 0.5H), 5.43-5.39 (m, 0.5H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H)

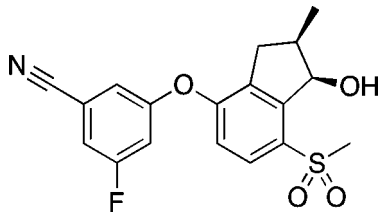
實例300



3-氟-5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物300)：其係如**實例298**中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.99 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.32

(s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 1.70 (d, 3H)

實例301



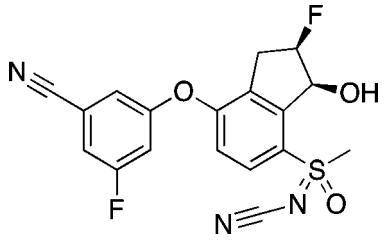
3-氟-5-(((1*R*,2*R*)-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物301)

步驟A：**3-氟-5-((2-甲基-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將二異丙胺(0.28 mL, 2.0 mmol)於THF (2 mL)中之溶液冷卻至0℃，且用n-BuLi (2.26 M於己烷中，0.83 mL, 1.9 mmol)處理，然後攪拌15分鐘。在高真空下自混合物移除溶劑，同時將燒瓶維持在0℃下。將所得白色固體溶解於新鮮THF (1.8 mL)中。將此溶液逐滴添加至含有3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(500 mg, 1.45 mmol)溶於THF (2 mL)及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(1 mL)之冷卻至-40℃之混合物中之溶液的燒瓶中。在-40℃下將深色溶液攪拌30分鐘，然後添加碘甲烷(0.13 mL, 2.0 mmol)。使用浴將混合物升溫至環境溫度且攪拌10小時。將深色反應混合物冷卻至0℃，且傾倒至冷10% $KHSO_4$中且攪拌若干分鐘。添加乙酸乙酯。使用固體$NaHCO_3$將水溶液之pH調節至約8，且分離各層。用乙酸乙酯洗滌水層且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度對粗材料實施層析。分離白色固體狀期望材料(55 mg)。LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H)。

步驟B：**3-氟-5-(((1*R*,2*R*)-1-羥基-2-甲基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物301)**之製備：將3-氟-5-(2-甲基-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈(26 mg, 0.07 mmol)懸

浮於異丙醇(0.2 mL)中，且用三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)、甲酸(0.01 mL, 0.22 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.46 mg, 0.001 mmol)處理。在環境溫度下將反應混合物攪拌14小時。再添加二氯甲烷(約100 μL)。用新鮮三乙胺(0.02 mL, 0.14 mmol)、甲酸(0.01 mL, 0.22 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.46 mg, 0.001 mmol)處理反應混合物，且在環境溫度下持續攪拌4小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，且然後在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用乙酸乙酯/己烷之梯度實施層析，以獲得**化合物301** (19 mg)。LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.97 (dt, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)。

實例302



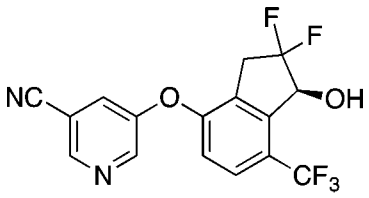
***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫基)氰胺(化合物302)**

步驟A：**[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺(250 mg, 0.69 mmol)溶解於MeOH (3 mL)中，且用Selectfluor® (365 mg, 1.03 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持24小時。再添加新鮮MeOH (3 mL)，然後添加Selectfluor® (365 mg, 1.03 mmol)，並將混合物再加熱30小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合物且然後分離。用水、飽和

$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得棕色固體(297 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上使用10%乙酸乙酯於二氯甲烷中之梯度對粗材料實施層析，以獲得呈異構體混合物形式之期望產物(17 mg)。LCMS ESI (-) m/z 432 ($M+HCOO^-$)。

步驟B：***N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-2-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞硫基)氰胺(化合物302)**之製備：將[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(17 mg, 0.04 mmol)溶解於二氯甲烷(0.14 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(12 μL, 0.09 mmol)及甲酸(5 μL, 0.13 mmol)處理。將含有溶於二氯甲烷(0.14 mL)中之RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.28 mg, 0.0004 mmol)之單獨溶液冷卻至0℃，且然後添加至第一溶液中。將反應混合物轉移至冰箱(4℃)並靜置120小時。在氮氣流中濃縮反應混合物，且然後在硫下在SiO_2上使用己烷/乙酸乙酯之步進梯度(3:1, 3:2, 1:1, 2:3)實施層析，以獲得呈異構體混合物形式之**化合物302** (8.8 mg)。LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 0.5H), 5.40-5.37 (m, 0.5H), 3.50 (d, J = 42 Hz, 3H), 3.39-3.11 (m, 3H)。

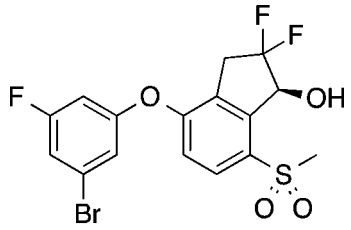
實例303



5-[(1S)-2,2-二氟-1-羥基-7-(三氟甲基)二氫茚-4-基]氧基吡啶-3-甲腈(化合物303)：其係以與針對**化合物273**所闡述類似之方式、在步驟D中使用5-氟菸腈取代3,5-二氟苯甲腈來製備。產物經對掌性HPLC分

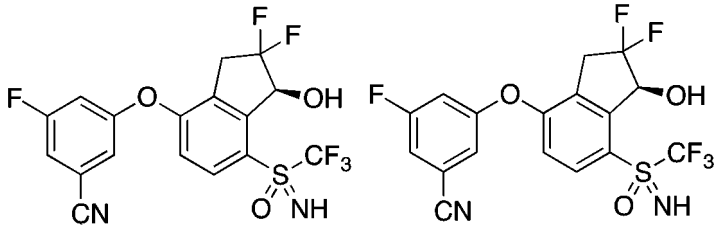
析測定具有98% e.e.。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 357。

實例304



(*S*)-4-(3-溴-5-氟苯氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物304)：其係以與**化合物163**之合成類似之方式製備。LC-MS ESI (+) *m/z* 437, 439 ($M+H^+$)；^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 5.61-5.56 (m, 1 H), 3.57-3.36 (m 3 H), 3.22 (s, 3 H)。

實例305及306



化合物 **305**　　化合物 **306**

3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物305)及**3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體2 (化合物306)**

步驟A：**(7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮**之製備：在25℃下，用22.5% HCl水溶液(3.6 mL)處理*N*-((7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(側氧基)(三氟甲基)-λ^6-亞硫基)乙醯胺及

乙酸4-氟-7-(S-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯(469 mg, 1.44 mmol)於乙腈(7.2 mL)中之混合物，且在25℃下攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用$CHCl_3$中之3×20 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物殘餘物未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 284。

步驟B：**3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在90℃下，將(7-氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ^6-硫酮(428 mg, 1.5 mmol)、3-氟-5-羥基-苯甲腈(207 mg, 1.5 mmol)及碳酸氫銫(322 mg, 1.66 mmol)於DMF (6.0 mL)中之溶液攪拌4.5小時。再添加40 mg碳酸氫銫且將反應混合物再加熱1小時。將反應混合物傾倒至60 mL水中，且用3×20 mL Et_2O萃取。用20 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(171 mg, 28%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401。

步驟C：**3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：在0℃下，用戴斯-馬丁過碘烷(217 mg, 0.51 mmol)處理3-氟-5-((1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(171 mg, 0.43 mmol)於二氯甲烷(8.5 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫並保持2小時。再添加40 mg戴斯-馬丁過碘烷以驅動反應完成。再攪拌2小時後，藉由添加10 mL飽和$Na_2S_2O_3$水溶液及10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應混合物。將所得兩相攪拌10分鐘。將反應混合物傾倒至20 mL水中，並用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過

濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(123 mg, 72%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399。

步驟D：**(*E*,*Z*)-3-氟-5-((1-((3-甲氧基丙基)亞胺基)-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：用2,2-二甲基丙酸(8 mg, 0.08 mmol)處理3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(52.5 mg, 0.13 mmol)及3-甲氧基丙-1-胺(61 μL, 0.59 mmol)於甲苯(2.6 mL)及環己烷(2.6 mL)之混合物中之溶液。為反應容器配備Hickman蒸餾器及回流冷凝器且加熱至104℃並保持2.5 h。藉由取出等份反應混合物且將其添加至含有$NaBH_4$之MeOH溶液中達成LCMS分析。LCMS指示經由亞胺還原形成胺。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 472。完成後，立即藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。產物殘餘物未經進一步純化即使用。

步驟E：**3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：遵循如**實例274**之步驟E中所闡述類似之程序。藉由二氧化矽上之層析使用10%-35% EtOAc/己烷達成純化，以獲得3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(32 mg, 56%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435。

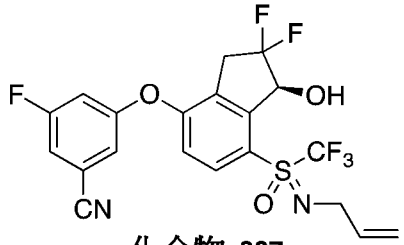
步驟F：**3-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(32 mg, 0.074 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(8.3 μL, 0.22 mmol)及三乙胺(20.4 μL, 0.15 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對

異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.4 mg, 3 mol%)。將反應容器密封且在4℃下保持過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 20 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-40% EtOAc/己烷作為溶析劑達成純化，以提供兩種異構體。

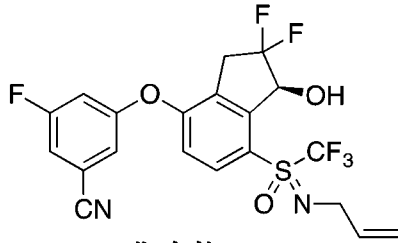
異構體1 (化合物305)之數據：12 mg (38%產率)；對掌性HPLC滯留時間= 2.25 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H)。

異構體2 (化合物306)之數據：17 mg (52%)；對掌性HPLC滯留時間= 2.08 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.59 (ddd, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H)。

實例307及308



化合物 **307**



化合物 **308**

3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體1 (化合物307)及**3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈之異構體2 (化合物308)**

步驟A：**3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：在25℃下，用

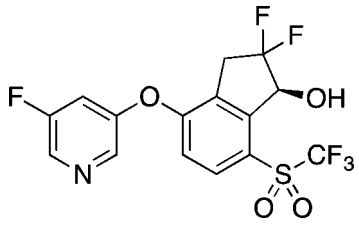
碳酸銫(46.3 mg, 0.14 mmol)處理3-氟-5-((1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(25.7 mg, 0.064 mmol)及Selectfluor® (50.3 mg, 0.14 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌。1小時後，將烯丙基碘化物(7.1 μL, 0.077 mmol)及碳酸銫(23.1 mg, 0.071 mmol)添加至反應混合物中。將所得混合物攪拌1小時，且然後傾倒至30 mL水中並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%->35% EtOAc/己烷達成純化，以提供3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(4.5 mg, 16%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 475。

步驟B：**3-(((1*S*)-7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈**之製備：將3-((7-(*N*-烯丙基-*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,2-二氟-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(4.5 mg, 0.01 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液冷卻至0℃，且充氮5分鐘。在此時間期間相繼添加甲酸(1.1 μL, 0.029 mmol)及三乙胺(2.6 μL, 0.019 mmol)。完成充氮後，立即在連續氮流下添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.2 mg, 3 mol%)。將反應容器在4℃下儲存過夜。將反應混合物傾倒至10 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用3 × 10 mL CH_2Cl_2萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用5%-25% EtOAc/己烷達成純化，以提供兩種異構體。

異構體1 (化合物307)之數據：滯留時間(對掌性HPLC) = 3.50 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.04-5.93 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 2H), 5.21 (dq, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H)。

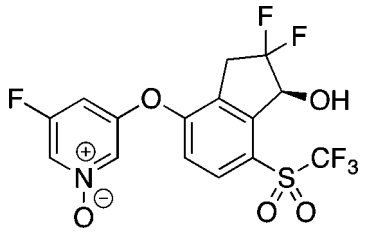
異構體2 (化合物308)之數據：滯留時間(對掌性HPLC) = 3.05 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.98 (ddt, 1H), 5.58 (dd, 1H), 5.34 (dq, 1H), 5.19 (dq, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H)。

實例309



(*S*)-2,2-二氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物309)：其係以與**實例212**中所闡述類似之方式來製備。藉由二氧化矽上之層析使用5%-35% EtOAc/己烷達成純化，以提供米黃色油狀**化合物309** (430 mg, 99%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 414；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.26 (dt, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.42 (d, 1H)。

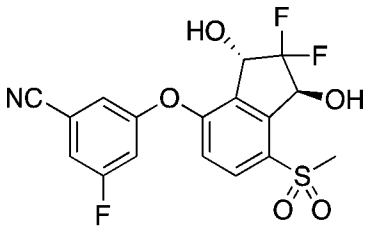
實例310



(*S*)-3-((2,2-二氟-1-羥基-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氫羥基)-5-氟吡啶1-氧化物(化合物310)：將(*S*)-2,2-二氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-((三氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(324 mg, 0.78 mmol)及尿素過氧化氫(155 mg, 1.65 mmol)於乙腈(7.9 mL)中之溶液冷卻至0℃，且用三氟乙酸酐(217 μL, 1.57 mmol)處理。15分鐘後，

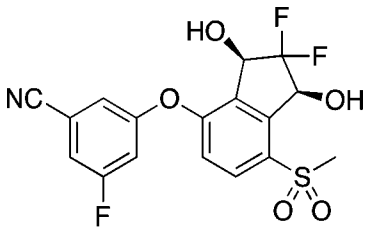
移除冰浴且將反應物攪拌1小時。藉由添加3 mL飽和$Na_2S_2O_3$水溶液驟冷反應物。將所得兩相混合物攪拌15分鐘且然後傾倒至20 mL水中，並用$CHCl_3$中之4×15 mL 30%異丙基醇萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用70%-100% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀**化合物310** (310 mg, 92%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 430；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.08 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.90 (dt, 1H), 5.43 (dd, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.62-3.41 (m, 2H)。

實例311



3-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物311)：其係如**實例292**替代性合成2步驟C中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.71 (m, 1H)。

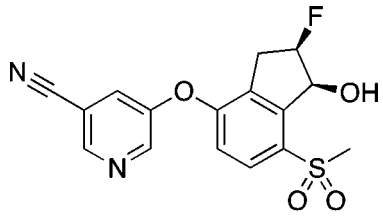
實例312



3-[(1*S*,3*R*)-2,2-二氟-1,3-二羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-4-基]氧基-5-氟-苯甲腈(化合物312)：其係如**實例292**替代性合成2步驟C中所闡述來製備。LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

8.05 (d, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.73 (d, 1H)。

實例313



5-(((1S,2R)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物313)

步驟A：**4-氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將S-N,N-二甲基硫代胺基甲酸(7-氟-3-側氧基-二氫茚-4-基)酯(10 g, 37 mmol)懸浮於95%乙醇(140 mL)中，且用4 M氫氧化鈉水溶液(79 mL, 320 mmol)處理，然後將混合物加熱至回流並保持30分鐘。將反應物冷卻至0℃且用碘甲烷(3.2 mL, 51.5 mmol)逐滴處理，並在0℃下將混合物攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，且然後將殘餘物在乙酸乙酯與水之間分配。分離後，用乙酸乙酯洗滌水溶液且合併有機層。用水、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl將乙酸乙酯洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成深色固體(7.1 g)。在SiO_2上對粗材料實施層析，用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得深色固體(5.9 g)。LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H)。

步驟B：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將4-氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(5.9 g, 30 mmol)溶解於MeOH (200 mL)中，且用Oxone® (40.8 g, 66.3 mmol)溶於水(200 mL)中之溶液逐滴處理反應物。在環境溫度下將混合物攪拌20小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌固體，且在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯將水性濾液萃取三次，然後用飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真

空中濃縮成黃褐色固體(9.43 g)。LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H)。

步驟C：**4-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]**之製備：將4-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(6.58 g, 28.8 mmol)及三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(9.9 mL, 40.4 mmol)溶解於二氯甲烷(105 mL)中，冷卻至-78℃，然後用三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(1.67 mL, 9.23 mmol)逐滴處理反應物。添加後，在不使用浴的情況下將反應混合物升溫至環境溫度，且攪拌4.5小時。在環境溫度下藉由添加三乙胺(16.1 mL, 115 mmol)驟冷反應物，且在真空中濃縮反應混合物。將深色殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用半飽和NaCl洗滌。用乙酸乙酯洗滌水溶液且用水、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以獲得深色殘餘物。將黏性半固體懸浮於3:1己烷/乙酸乙酯(250 mL)中且攪拌1小時。藉由過濾收集深色固體，用3:1己烷/乙酸乙酯洗滌且空氣乾燥成淺綠色固體(4.66 g)。濃縮濾液其與丙酮(約25 mL)一起研磨，並攪拌20分鐘。用約一等份己烷稀釋混合物，然後過濾。用9:1己烷/乙酸乙酯洗滌固體且空氣乾燥，以獲得更淺綠色固體狀額外產物(1.1 g)。LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H)。

步驟D：**5-((7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-[1,3]二氧戊環]-4-基)氧基)菸腈**之製備：合併4'-氟-7'-甲基磺醯基-螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷] (2.0 g, 7.4 mmol)與NMP (14 mL)中之3-氰基-5-羥基吡啶(1.06 g, 8.8 mmol)，且用磷酸三鉀(4.68 g, 22 mmol)一次性處理溶液。將反應物加熱至120℃並保持14小時。將混合物冷卻至環境溫度，然後用乙酸乙酯(50-70 mL)稀釋，且經由釉料過濾移除未溶解之固體，並用乙酸乙酯再洗滌。用等體積之水稀釋濾液。此導致在混合物中形成一些深色固體。添加25%異丙醇/二氯甲烷再溶解固體，且分離各層。用水、飽和NaCl將有機層洗滌五次，經Na_2SO_4乾燥，然後濃縮成深色固體(1.15 g)。在SiO_2 (Biotage SNAP 50 g)上對粗材料實施層

析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將期望產物濃縮成淺粉色固體(0.50 g)。LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H)。

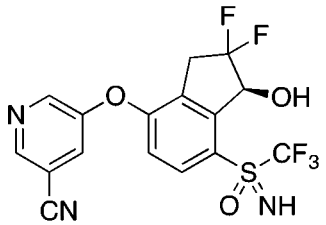
步驟E：**5-((7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：將5-(7'-甲基磺醯基螺[1,3-二氧戊環-2,1'-茚烷]-4'-基)氧基吡啶-3-甲腈(0.5 g, 1.3 mmol)於丙酮(6 mL)中製成漿液，且用10% HCl水溶液(2.3 mL, 6.7 mmol)處理。在環境溫度下將溶液攪拌1小時。使用飽和$NaHCO_3$將反應混合物調節至pH 8，然後在真空中濃縮以移除丙酮。藉由過濾收集所得固體且空氣乾燥(0.44 g)。LCMS ESI (+) m/z 329.1 (M+H)。

步驟F：**5-((2-氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：將5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基吡啶-3-甲腈(0.44 g, 1.3 mmol)溶解於MeOH (4 mL)中，且用Selectfluor® (760 mg, 2.2 mmol)處理。將混合物加熱至回流並保持40小時。添加乙腈(2 mL)且再持續加熱7小時。在環境溫度下將混合物攪拌過夜，然後用水、乙酸乙酯及二氯甲烷稀釋。過濾懸浮液且用乙酸乙酯洗滌固體。在真空中濃縮濾液，然後用丙酮(2 mL)及10% HCl (2 mL)處理殘餘水，且升溫至50℃並保持30分鐘。使用固體$NaHCO_3$將混合物調節至pH 8，然後在真空中濃縮。用乙酸乙酯將所得水溶液洗滌兩次，且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成淺黃色油狀物(447 mg)。在SiO_2 (Biotage SNAP 25 g)上對粗材料實施層析，且用MeOH/二氯甲烷之梯度溶析。將期望材料濃縮成黃色膜(274 mg)。LCMS ESI (-) m/z 345.0 (M-H)。

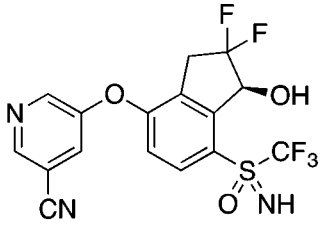
步驟G：**5-(((1*S*,2*R*)-2-氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物313)**之製備：將5-(2-氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基吡啶-3-甲腈(274 mg, 0.79 mmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，冷卻至0℃，然後用三乙胺(0.22 mL, 1.6 mmol)、甲酸(0.09

mL, 2.4 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (5 mg, 0.01 mmol)處理。在0℃下將反應混合物靜置15小時。濃縮混合物且在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上層析，並用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀**化合物313** (120 mg)。LCMS ESI (+) m/z 349 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75-8.72 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 0.5H), 5.38-5.34 (m, 0.5H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

實例314及315



化合物 **314**



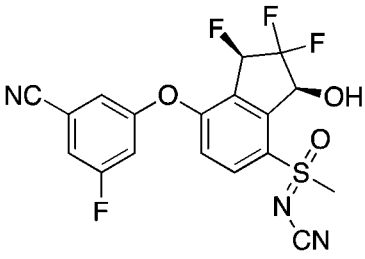
化合物 **315**

5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物314)及**5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物315)**：其係以與**實例163**、步驟F中所闡述類似之方式、使用5-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈取代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。5-((2,2-二氟-1-側氧基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈係以與**實例305**及**306**類似之方式製備。

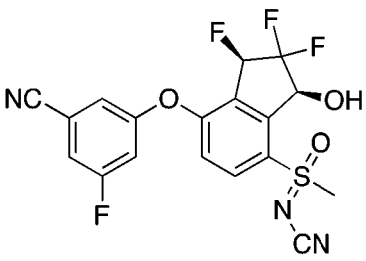
5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物314)之數據：滯留時間HPLC (長方法) = 4.46 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.73-4.70 (m s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H)。

5-(((1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-7-(*S*-(三氟甲基)磺醯亞胺基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物315)之數據：滯留時間HPLC (長方法) = 4.17 min；LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.65-3.43 (m, 2H)。

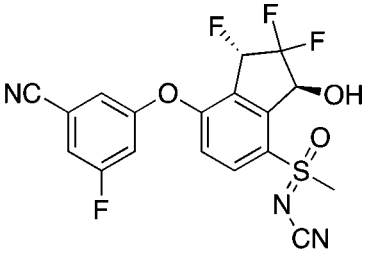
實例316、317及318



化合物 **316**



化合物 **317**



化合物 **318**

[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物316)、[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物317)及[[(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318)

步驟A：**2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：將二乙基胺基三氟化硫(0.089 mL, 0.67 mmol)添加至2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(139 mg, 0.56 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。1小時後再添加二乙基胺基三氟化硫以容許反應完成。用$NaHCO_3$水溶液小心地處理混合物，且在EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供橙色油狀2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(120 mg, 0.48 mmol, 86%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 250。

步驟B：**[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫**

基]氮胺之製備：將(二乙醯氧基碘)苯(170 mg, 0.53 mmol)添加至2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(120 mg, 0.48 mmol)及氮胺(24 mg, 0.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。用雙銠(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (3.6 mg, 0.0048 mmol)處理反應混合物且升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀硫代硫酸鈉水溶液之間分配。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供棕色泡沫狀[甲基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氮胺(100 mg, 0.35 mmol, 72%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] =309。

步驟C：**[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺**之製備：將氯化釕(III) (1.4 mg, 0.007 mmol)添加至[甲基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氮胺(100 mg, 0.34 mmol)及過碘酸鈉(221 mg, 1.0 mmol)於四氯化碳(4 mL)、乙腈(4 mL)及水(8 mL)之混合物中之冰冷混合物中。在冰浴中劇烈攪拌混合物。45分鐘後，用二氯甲烷稀釋反應混合物且用稀硫代硫酸鈉水溶液洗滌。用鹽水洗滌二氯甲烷，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺(70 mg, 0.23 mmol, 66%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] =325。

步驟D：**[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氮胺**之製備：將碳酸氫銫(88.6 mg, 0.46 mmol)添加至3-氟-5-羥基-苯甲腈(40.7 mg, 0.3 mmol)及[甲基-側氧基-[1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氮胺(70 mg, 0.23 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物。25分鐘後，將反應混合物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用2份鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。

在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用20%至80% EtOAc:己烷梯

度對殘餘物實施層析，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(35.5 mg, 0.084 mmol, 37%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 442。

步驟E：**[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物316)、[[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物317)及[[(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318)**之製備：將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.6 mg, 0.0025 mmol)添加至[[7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(35.5 mg, 0.084 mmol)、甲酸(0.013 mL, 0.34 mmol)及三乙胺(0.029 mL, 0.21 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之充氮冰冷溶液中。將燒瓶密封且在4℃下保持過夜。蒸發反應混合物且藉由Biotage ultra SNAP管柱上之層析使用EtOAc:己烷梯度純化殘餘物，以提供3種異構體。

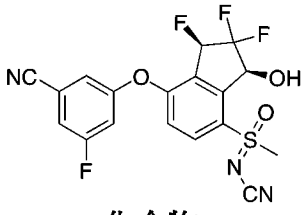
異構體1 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物316; 1.9 mg; 0.0045 mmol; 5%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (dd, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.00 (dd, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

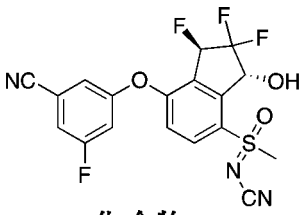
異構體2 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物317; 3.4 mg; 0.008 mmol; 10%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.09 (d,

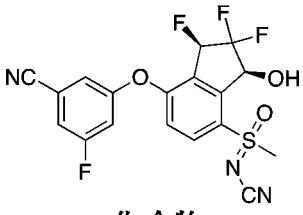
1H), 5.90 (dd, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

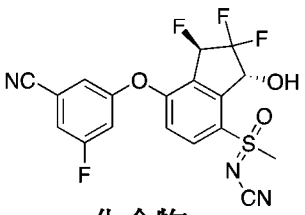
[[(1S,3S)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物318; 3.4 mg; 0.008 mmol; 10%產率)之數據：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (dd, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.08-5.84 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.54 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 426。

實例319、320、321及322


化合物 319


化合物 320


化合物 321


化合物 322

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物319)；[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物320)；[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物321)；及[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ⁶-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物322)

步驟A：**(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：在0℃下，向(3*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(966 mg, 4.39 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用甲硫醇鈉(354 mg, 5.05 mmol)處理。移除冰浴且在環境溫度下攪拌反應混合物。2小時後，蒸發反應混合物且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用另外2份

EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 100 g SNAP管柱上使用10%至60% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供黃色固體狀(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(870 mg, 3.51 mmol, 80%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 249。

步驟B：**(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮**之製備：將二乙基胺基三氟化硫(0.08 mL, 0.6 mmol)添加至(3*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。再添加少量二乙基胺基三氟化硫且持續攪拌。1小時後，用$NaHCO_3$水溶液小心地處理混合物，攪拌10分鐘，並濃縮。將水性漿液在EtOAc與稀$NaHCO_3$水溶液之間分配。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供黃色半結晶固體狀(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(99 mg, 0.4 mmol, 98%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 250。

步驟C：**[甲基-[(1R)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氰胺非鏡像異構體**之製備：將雙銨(α,α,α',α'-四甲基-1,3-苯二丙酸)] (3.05 mg, 0.004 mmol)添加至(3*R*)-2,2,3,4-四氟-7-甲基硫基-二氫茚-1-酮(100 mg, 0.4 mmol)、氰胺(33.6 mg, 0.8 mmol)及(二乙醯氧基碘)苯(155 mg, 0.48 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度。1小時後，蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g ultra SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氰胺之兩種異構體(異構體A：59.5 mg, 0.21 mmol, 51%產率，*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 309；異構體B：39.2 mg, 0.135 mmol, 34%產率，*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 309)。

步驟D：**[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氰胺**之製備：(與步驟C之單獨異構體平行反應) 將氯化釕(III) (0.85 mg, 0.004 mmol)添加至[甲基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^4-亞硫基]氰胺之異構體A (59.5 mg, 0.21 mmol)及過碘酸鈉(131 mg, 0.62 mmol)於四氯化碳(3 mL)、乙腈(3 mL)及水(6 mL)中之冰冷混合物中。在冰中劇烈攪拌混合物。移除冰浴，並將混合物升溫至環境溫度。1.5小時後，用EtOAc稀釋反應混合物且用稀硫代硫酸鈉溶液洗滌。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發，以提供[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體A (55.2 mg, 0.18 mmol, 88%產率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 325。[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體B係以類似方式製備。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 325。

步驟E：**[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺**之製備：(與步驟D之每一異構體平行反應) 在環境溫度下，將[甲基-側氧基-[(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體A (47.7 mg, 0.16 mmol)添加至碳酸氫銫(45 mg, 0.23 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。將混合物攪拌10分鐘，然後添加至3-氰基-5-羥基吡啶(24.3 mg, 0.2 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。蒸發反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與稀NaCl水溶液之間分配。用一份EtOAc再萃取水層。用鹽水洗滌合併之EtOAc，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在Biotage 10 g ultra SNAP管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷對殘餘物實施層析，以提供白色固體狀[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體A (52 mg, 0.13 mmol, 82%產

率)。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 425。[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體B係以類似方式製備。*m/z* (ES-API陽性) [M+H+18] = 425。

步驟F：**[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物319)；[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物320)；[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物321)；及[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺(化合物322)**之製備(與步驟E之每一異構體平行反應) 將RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (2.44 mg, 0.0038 mmol)添加至[[(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體A (52 mg, 0.13 mmol)、甲酸(0.019 mL, 0.51 mmol)及三乙胺(0.045 mL, 0.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷充氮溶液中。將燒瓶密封且在4℃下儲存過夜。蒸發反應混合物，且在Biotage 25 g SNAP ultra管柱上使用50%至100% EtOAc:己烷梯度對殘餘物實施層析，以提供2種異構產物。

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物319)之數據：(25.5 mg, 0.062 mmol, 49%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.95 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體1 (化合物320)之數據：(8.1

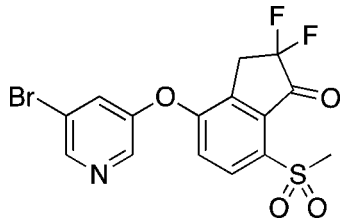
mg, 0.02 mmol, 16%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.96-8.95 (m, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.51-6.31 (m, 2H), 5.90-5.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

化合物321及**322**係以類似方式來合成。

[[(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物321)之數據：(12.1 mg, 0.03 mmol, 40%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.97-8.96 (m, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.68-5.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

[[(1*R*,3*R*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-二氫茚-4-基]-甲基-側氧基-λ^6-亞硫基]氰胺之異構體2 (化合物322)之數據：(4.9 mg, 0.012 mmol, 16%產率)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.95-8.94 (m, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.50-6.28 (m, 2H), 5.90-5.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)；*m/z* (ES-API陽性) [M+H] = 409。

實例323



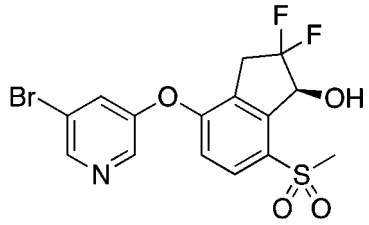
4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(化合物323)

步驟A：**4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係以與**實例313**、步驟D及E中所闡述類似之方式、使用5-溴吡啶-3-醇取代3-氰基-5-羥基吡啶來製備。LCMS ESI (-) m/z

380, 382 (M-H)。

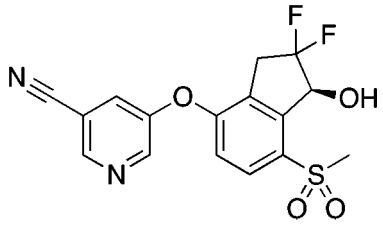
步驟B：**4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：其係以與**實例163**、步驟D及E中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 418, 420 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.65-8.63 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

實例324



(*S*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物324)：其係以與**實例163**、步驟F中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,2-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-(2,2-二氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-5-氟-苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.91-7.87 (d, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 6.95-6.9` (d, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 3H), 3.23 (s, 3H)。

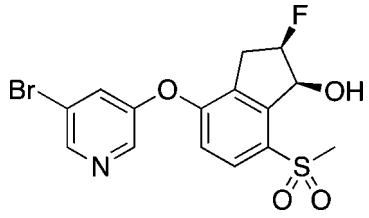
實例325



(*S*)-5-((2,2-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物325)：合併(1*S*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,2-二氟-7-

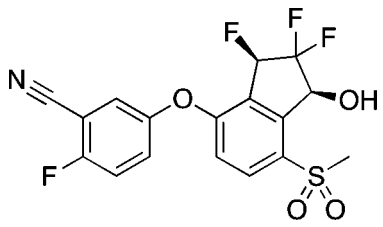
甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.028 g, 0.066 mmol)與無水DMF (0.25 mL)中之鋅粉(7.3 mg, 0.11 mmol)及氰化鋅(11 mg, 0.093 mmol)，然後向懸浮液充氬若干分鐘。用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(2.7 mg, 0.003 mmol)處理溶液，且向混合物再充若干分鐘，然後在微波反應器中加熱至100℃並保持3小時，然後在環境溫度下靜置過夜。經由矽藻土過濾反應物，且用DMF洗滌所過濾固體，然後用乙酸乙酯洗滌。在氮氣流中將濾液濃縮成橙色殘餘物。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對粗材料實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得白色固體狀**化合物325** (17 mg)。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76-8.75 (m, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 3H)。

實例326



(1*S*,2*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物326)：其係以與**實例231**中所闡述類似之方式、使用4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備，以提供**化合物326**。LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57-8.56 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 0.5H), 5.38-5.34 (m, 0.5H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.38-3.09 (m, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例327



2-氟-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈(化合物327)

步驟A：**4,7-二氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮**之製備：在25℃下，用三乙胺(11.7 mL, 84.3 mmol)處理3,6二氟苯二甲酸酐(4.25 g, 23.1 mmol)、3-側氧基丁酸第三丁基酯(4.29 mL, 25.9 mmol)及乙酸酐(21.0 mL, 221.6 mmol)之溶液，且在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加10%鹽酸(65 mL, 211 mmol)來處理。完成添加後，立即移除冰浴並在環境下將混合物攪拌10分鐘。然後將混合物加熱至75℃並保持10分鐘。在此時間期間觀察到氣體逸出。懸浮液緩慢打散以形成澄清紅色混合物。將反應混合物傾倒至100 mL水中，且用3 × 50 mL CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$乾燥合併之有機物，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經進一步純化即使用。

步驟B：**2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮**之製備：用碳酸鈉(5.38 g, 50.7 mmol)處理未經純化之4,7-二氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(4.2 g, 23.1 mmol)於乙腈(100 mL)中之在25℃水浴中冷卻之溶液。添加Selectfluor® (17.97 g, 50.7 mmol)，且在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除揮發物且將殘餘物傾倒至100 mL 0.1% HCl中，並用3 × 50 mL EtOAc萃取。用40 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析使用1:1己烷/乙酸乙酯純化殘餘物，以獲得固體狀2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(3.5 g, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (t, 2H)。

步驟C：**(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在

0℃下，向2,2,4,7-四氟-1*H*-茚-1,3(2*H*)-二酮(3.48 g, 16.0 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液添加甲酸(600 μL, 16.0 mmol)及三乙胺(1.55 mL, 11.2 mmol)。向所得混合物充氮5分鐘，且然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(S,S)-Ts-DPEN] (203.6 mg, 0.32 mmol)。將反應容器密封且置於4℃冰箱中靜置18小時。將反應混合物傾倒至40 mL 1 N HCl中。分離CH_2Cl_2層且且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層。用Na_2SO_4乾燥合併之有機物，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析使用25% EtOAc/己烷純化殘餘物，以獲得油狀(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(2.9 g, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (ddd, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.44 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H)。

步驟D：**(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，向(*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(966 mg, 4.39 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液充氮5分鐘，且用甲硫醇鈉(353.7 mg, 5.05 mmol)處理。移除冰浴，且在環境溫度下將反應混合物攪拌2小時。蒸發反應混合物，且將殘餘物在40 mL EtOAc與40 mL水之間分配。用2 × 40 mL EtOAc進一步萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且蒸發。在二氧化矽上使用10%-60% EtOAc/己烷對殘餘物實施層析，以提供黃色固體狀(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(870 mg, 80%)。LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H)。

步驟E：**(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(400 mg, 1.6 mmol)溶解於MeOH (10 mL)中，且用Oxone® (2.18 g, 3.55 mmol)溶於水(10 mL)中之溶液逐滴處理反應物。在環境溫度下將混合物攪拌14小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌固體，且在真空中濃縮濾液。用3 × 30 mL EtOAc萃取水性濾液，且然後用飽和

NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成黃色固體，其未經進一步純化即使用(467 mg)。LCMS ESI (+) m/z 281.1 (M+H)。

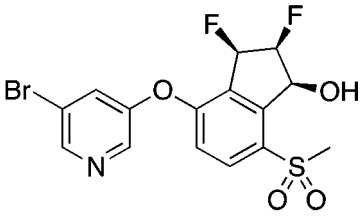
步驟F：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：將(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(450 mg, 1.6 mmol)溶解於二氯甲烷(16 mL)中，冷卻至0℃，且用二乙基胺基三氟化硫(0.32 mL, 2.4 mmol)逐滴處理，且在0℃下將混合物攪拌2小時，然後將全部均質反應混合物置於冰箱中過夜。用二乙基胺基三氟化硫(0.32 mL, 2.4 mmol)再處理反應物且在0℃下持續攪拌6小時。用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)處理冷反應物且劇烈攪拌20分鐘。用二氯甲烷再稀釋混合物，且分離各層。用二氯甲烷再萃取水溶液，且經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，並在真空中濃縮成黃色固體。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra)上對粗材料實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將期望材料濃縮成淡黃色固體(258 mg)。LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H)。

步驟G：**(*R*)-2-氟-5-((2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈**之製備：將(3R)-2,2,3,4-四氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-酮(0.066 g, 0.24 mmol)及2-氟-5-羥基苯甲腈(35 mg, 0.26 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且用碳酸氫銫(59 mg, 0.31 mmol)處理。在環境溫度下將混合物攪拌3小時。在氮流中濃縮反應物以移除大部分DMF，然後再溶解於二氯甲烷中。在SiO_2 (Biotage SNAP)上對粗材料實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。將產物濃縮成無色油狀物(97 mg)。LCMS ESI (+) m/z 400.1 (M+H)。

步驟H：**2-氟-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)苯甲腈化合物327)**之製備：將2-氟-5-[(3R)-2,2,3-三氟-7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基]氧基-苯甲腈(0.097 g,

0.24 mmol)懸浮於二氯甲烷(1.6 mL)中，冷卻至0℃，且用三乙胺(0.068 mL, 0.49 mmol)、甲酸(0.027 mL, 0.73 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.5 mg, 0.002 mmol)處理。在0℃下在冰箱中將反應混合物攪拌14小時。在氮氣流中濃縮混合物，然後在SiO_2 (Biotage SNAP)上實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以提供灰白色固體狀**化合物327** (26 mg)。LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-8.06 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.95-5.91 (m, 0.5H), 5.81-5.78 (m, 0.5H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。

實例328



(1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物328)

步驟A：**(1*S*,2*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇**之製備：其係以與實例313、步驟D-G中所闡述類似之方式、在步驟D中使用5-溴吡啶-3-醇取代3-氰基-5-羥基吡啶來製備。LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H)。

步驟B：**(1*S*,2*R*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將(1*S*,2*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.88 g, 2.2 mmol)溶解於二氯甲烷(21 mL)中，用4-二甲基胺基吡啶(80 mg, 0.66 mmol)及三乙胺(0.61 mL, 4.4 mmol)處理，然後冷卻至0℃。用乙酸酐(0.41 mL, 4.4 mmol)逐滴處理混合物，然後升溫至環境溫度且攪拌2小時。用二氯甲烷再稀釋混合物且用水、1N $KHSO_4$、水、半飽和$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4

乾燥並在真空中濃縮成白色固體(0.97 g)。LCMS ESI (+) m/z 444, 446 (M+H)。

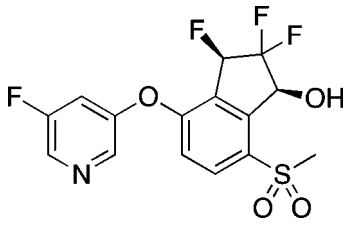
步驟C：**(1*S*,2*S*)-乙酸3-溴-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.97 g, 2.2 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(13 mL)中，且用剛剛重結晶之N-溴琥珀醯亞胺(427 mg, 2.4 mmol)及偶氮雙異丁腈(36 mg, 0.22 mmol)處理。將反應混合物置於氬氣氛下，且加熱至80℃並保持30分鐘。以30分鐘間隔再添加兩份新鮮的偶氮雙異丁腈(36 mg, 0.22 mmol)。100分鐘後，冷卻反應物並在真空中濃縮。用二氯甲烷溶解殘餘物，用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮成橙色殘餘物。此粗混合物異構體(1.1 g)未經進一步純化即使用。LCMS ESI (+) m/z 522, 524, 526 (M+H)。

步驟D：**(1*S*,2*R*,3*S*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2-氟-3-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*S*)-3-溴-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(1.1 g, 2.1 mmol)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(15 mL)及水(0.07 mL)中，且用高氯酸銀水合物(710 mg, 3.2 mmol)處理溶液。將混合物加熱至70℃並保持1.5小時。冷卻反應物，用己烷稀釋，然後用乙酸乙酯稀釋，且經由矽藻土過濾。在真空中將濾液濃縮成不溶性殘餘物。將油性固體溶解於乙酸乙酯/二氯甲烷中，並濃縮至粉末狀Na_2SO_4上。將無水負載置於經20%乙酸乙酯/己烷預平衡之管柱頂部，且在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 100 g)上實施層析，用MeOH/二氯甲烷之梯度溶析。將來自第一管柱之混合部分濃縮成黃色油狀物且在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 25 g)上再層析，並用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色油狀物(33 mg)。LCMS ESI (+) m/z 460, 462 (M+H)。

步驟E：**(1*S*,2*S*,3*R*)-乙酸4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基酯**之製備：將乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2-氟-3-羥基-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.053 g, 0.12 mmol)溶解於二氯甲烷(1.2 mL)中，冷卻至0℃，且用二乙基胺基三氟化硫(0.023 mL, 0.17 mmol)逐滴處理，然後在0℃下攪拌1小時。自冰浴移除混合物且升溫至環境溫度並保持30分鐘，然後將反應物再冷卻至0℃，用飽和$NaHCO_3$ (5 mL)處理並劇烈攪拌20分鐘。用二氯甲烷再稀釋混合物並分離。用二氯甲烷將水溶液洗滌兩次，且經Na_2SO_4乾燥合併之有機層並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g)上對粗產物實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析，以獲得無色膜(47 mg)。LCMS ESI (+) m/z 462, 464 (M+H)。

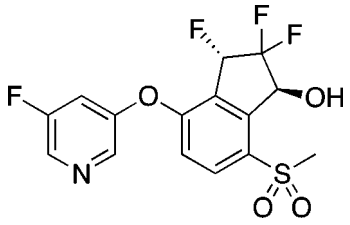
步驟F：**(1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-2,3-二氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物328)**之製備：將乙酸[(1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-基]酯(0.046 g, 0.10 mmol)溶解於THF/MeOH (1:1, 1.25 mL)中，冷卻至0℃，且用含有水(0.65 mL)中之氫氧化鋰水合物(7.9 mg, 0.20 mmol)之溶液處理。在0℃下將反應物攪拌90分鐘。在0℃下用10%檸檬酸將反應物驟冷至pH 4，然後添加飽和$NaHCO_3$達到pH 8。用乙酸乙酯將水溶液萃取三次且用飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌合併之有機物，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。在SiO_2 (Biotage SNAP 10 g)上對粗材料實施層析且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。藉由LCMS分析各部分，且合併含有純產物之彼等並在真空中濃縮，以獲得白色膜狀**化合物328** (28 mg)。LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63-8.61 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.13-6.11 (m, 0.5H), 5.99-5.97 (m, 0.5H), 5.86-5.82 (m, 1H), 5.24-5.04 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H)。

實例329



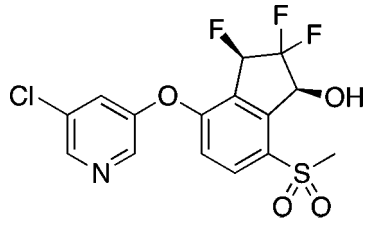
(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物329)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氟吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.96-5.93 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 0.5H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。

實例330



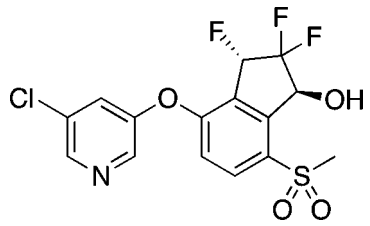
(1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物330)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氟吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49-8.46 (m, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.12-6.08 (m, 0.5H), 5.99-5.95 (m, 0.5H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.26 (s, 3H)。

實例331



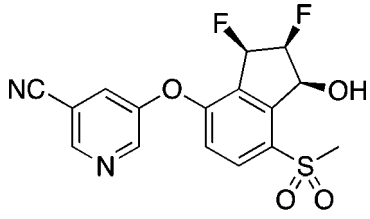
(1*S*,3*R*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物331)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氯吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.96-5.92 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 0.5H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)。

實例332



(1*S*,3*S*)-4-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-2,2,3-三氟-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(化合物332)：其係以與**實例327**中所闡述類似之方式、在步驟C中使用5-氯吡啶-3-醇取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.12-6.08 (m, 0.5H), 5.98-5.94 (m, 0.5H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.26 (s, 3H)。

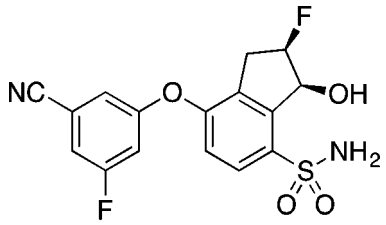
實例333



5-(((1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物333)：合併(1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-溴-3-吡啶基)氧基]-2,3-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(0.015 g, 0.035 mmol)與無水DMF (0.25 mL)中之鋅粉(4.0 mg, 0.06 mmol)及氰化鋅(5.9 mg, 0.05

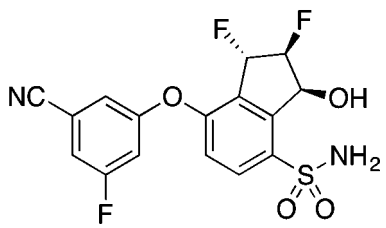
mmol)，然後向懸浮液充氬若干分鐘。用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(1.4 mg, 0.0018 mmol)處理溶液，且向混合物再充若干分鐘，然後在微波反應器中加熱至150℃並保持2小時。在氮氣流中移除溶劑。在SiO_2 (Biotage SNAP 10)上對殘餘物實施層析，且用乙酸乙酯/己烷之梯度溶析。濃縮期望材料以提供白色固體狀**化合物333** (8.5 mg)。LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.88-8.86 (m, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.21-6.18 (m, 0.5H), 6.07-6.04 (m, 0.5H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.36-5.29 (m, 0.5H), 5.25-5.16 (m, 0.5H), 5.07-5.04 (m, 1H), 3.33 (s, 3H)。

實例334



(2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物334)：其係以與**實例231**中所闡述類似之方式、在步驟A中使用7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺取代3-氟-5-(7-甲基磺醯基-1-側氧基-二氫茚-4-基)氧基-苯甲腈來製備。LCMS ESI (-) m/z 365 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 5.40-5.18 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H)。

實例335



(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化

合物335)

步驟A：**乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯：**向(2*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(0.115 g, 0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲基胺基)吡啶(0.012 g, 0.097 mmol)及三乙胺(0.090 mL, 0.64 mmol)。在0℃下在氮下逐滴添加乙酸酐(0.061 mL, 0.64 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(0.111 g, 77%)。LCMS ESI (-) m/z 449 (M-H)。

步驟B：**乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯：**向乙酸[(1*S*,2*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(111 mg, 0.25 mmol)於DCE (2.7 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(66 mg, 0.37 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(0.8 mg, 0.005 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱3小時。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(30-75% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(144 mg)。LCMS ESI (-) m/z 527/529 (M-H)。

步驟C：**乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯及乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯：**向乙酸[(1*S*,2*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-3-溴-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-二氫茚-1-基]酯(0.144 g, 0.272 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(0.90 mL)及水

(0.090 mL)中之攪拌溶液添加高氯酸銀水合物(0.092 g, 0.41 mmol)。在70℃下將反應混合物攪拌30分鐘。冷卻後，用EtOAc稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(30%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯，藉由C18反相急驟層析(Biotage Isolera One單元，C18急驟)使用20%-60% CH_3CN/水進一步純化，提供乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(0.032 g, 25%)。LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H)。使用60%-80% EtOAc/己烷進一步溶析矽膠管柱，獲得乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(0.023 g, 18%)。LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H)。

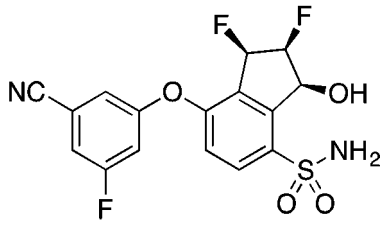
步驟D：**乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯：**在-78℃下在氮下，向乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯(23 mg, 0.050 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.013 mL, 0.099 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌15分鐘。藉由飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得乙酸[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯(20 mg, 87%)。LCMS ESI (-) m/z 467 (M-H)。

步驟E：***N*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙醯胺：**在0℃下在氮下，向乙酸(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,3-二氟-二氫茚-1-基]酯(20

mg, 0.043 mmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之攪拌溶液添加0.5 *N* LiOH溶液(0.26 mL, 0.13 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌3小時。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 425 (M+H)。

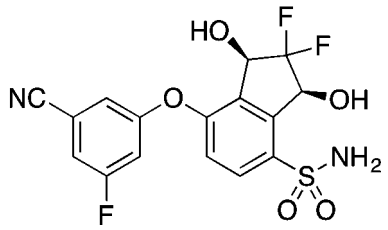
步驟F：**(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物335)**：向*N*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-二氫茚-4-基]磺醯基乙醯胺(18 mg, 0.042 mmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之攪拌溶液添加3 *N* HCl (0.084 mL, 9.2 mmol)。將反應混合物回流加熱12小時。冷卻後，將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物335** (8 mg, 49%)。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.30-6.11 (m, 1H), 5.80 (t, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H)。

實例336



(1*R*,2*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2-二氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物336)：其係以與**實例323**中所闡述類似之方式、在步驟D中使用乙酸[(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯替代乙酸[(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(乙醯基胺磺醯基)-4-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2-氟-3-羥基-二氫茚-1-基]酯來製備。LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H)。

實例337



(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物337)

步驟A：7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：向7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(2.80 g, 8.1 mmol)於DCM (54 mL)中之攪拌溶液添加三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(2.78 mL,11.3 mmol)。將反應混合物冷卻至-78℃。在氮下逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基矽基酯(0.58 mL, 3.2 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度。攪拌2小時後，再添加三甲基(2-三甲基矽基氧基乙氧基)矽烷(1.40 mL, 5.60 mmol)，且在環境溫度下將反應物再攪拌1小時。逐滴添加三乙胺(3.38 mL, 24.3 mmol)。攪拌10分鐘後，在減壓下濃縮反應物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.41 g, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 389 (M-H)。

步驟B：**1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：**向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.41 g, 3.61 mmol)於DCE (24 mL)中之攪拌溶液添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.707 g, 3.97 mmol)及2,2'-偶氮雙異丁腈(0.006 g, 0.04 mmol)。在80℃下將反應混合物攪拌30分鐘。冷卻後，用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.19 g,

70%)。LCMS ESI (+) m/z 467, 469 (M-H)。

步驟C：**7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-羥基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：**向1'-溴-7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.19 g, 2.54 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(21 mL)及水(7 mL)中之攪拌溶液添加碳酸二銀(1.05 g, 3.8 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。用EtOAc稀釋混合物並經由矽藻土過濾。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 405 (M-H)。

步驟D：**7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺：**向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-羥基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(1.03 g, 2.53 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(1.61 g, 3.80 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(0.460 g, 45%)。LCMS ESI (-) m/z 403 (M-H)。

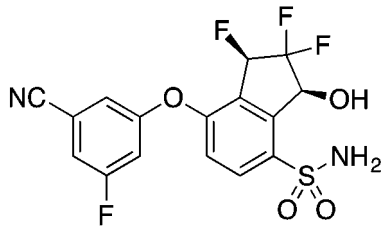
步驟E：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**向7'-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1'-側氧基-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-茚烷]-4'-磺醯胺(250 mg, 0.620 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液添加4 *N* HCl (1.55 mL, 6.18 mmol)。在60℃下將反應物加熱1小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI (-) m/z 359 (M-H)。

步驟F：**7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**在環境溫度下在氮下，向7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,3-二側氧

基-茚烷-4-磺醯胺(223 mg, 0.620 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鈉(144 mg, 1.36 mmol)。添加Selectfluor® (482 mg, 1.36 mmol)且在25℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺(161 mg, 66%)。LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H)。

步驟G：**(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物337)：**在0℃下，將甲酸(0.092 mL, 2.4 mmol)緩慢添加至三乙胺(0.227 mL, 1.63 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。然後在氮下添加7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二側氧基-茚烷-4-磺醯胺(161 mg, 0.410 mmol)，隨後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (7.8 mg, 0.012 mmol)。將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。用DCM稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(43 mg, 26%)。LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H)。進一步溶析，提供**化合物337** (26 mg, 16%)。LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.06 (d, 1H)。

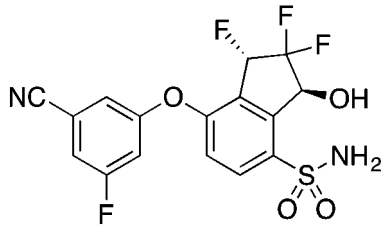
實例338



(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯

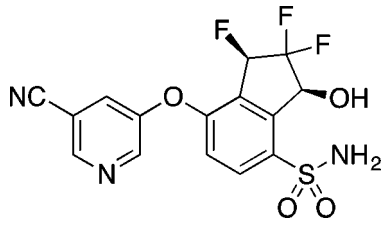
胺(化合物338)：在-78℃下在氮下，向(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺(43 mg, 0.11 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.028 mL, 0.21 mmol)。將反應混合物升溫至0℃且攪拌1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中。添加異丙醇中之5 N HCl (0.3 mL)。將反應混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物338** (16 mg, 37%)。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.82-5.65 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H)。

實例339



(1*S*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物339)：標題化合物係以與**實例338**中所闡述類似之方式自(1*R*,3*S*)-7-(3-氰基-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-1,3-二羥基-茚烷-4-磺醯胺製備。LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.05 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.19-6.02 (m, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H)。

實例340



(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物340)

步驟A：(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮：在0℃下在氮下，向(3*S*)-2,2,4,7-四氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(250 mg, 1.14 mmol)及碳酸銫(555 mg, 1.7 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌混合物逐滴添加苄基硫醇(0.15 mL, 1.3 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(350 mg, 95%)。LCMS ESI (+) m/z 342 ($M+NH_4^+$)。

步驟B：**(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮：**在0℃下在氮下，向(3*S*)-7-苄基硫基-2,2,4-三氟-3-羥基-二氫茚-1-酮(350 mg, 1.08 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加(二乙基胺基)三氟化硫(DAST) (0.228 mL, 1.73 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌5小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。將混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(5%-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮(210 mg, 60%)。LCMS ESI (-) m/z 325 (M-H)。

步驟C：**(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**在0℃下，向(3*R*)-7-苄基硫基-2,2,3,4-四氟-二氫茚-1-酮(290 mg, 0.89 mmol)於乙酸(9 mL)及水(1 mL)中之攪拌懸浮液添加*N*-氯琥珀醯亞胺(356 mg, 2.67 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌2小時。將反應物

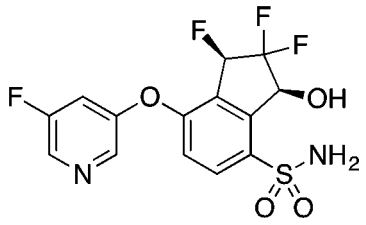
在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。將粗製物溶解於DCM (3 mL)中，且在0℃下在氮下逐滴添加至0.5 *N*氨於二噁烷之攪拌溶液(8.9 mL, 4.4 mmol)中。將反應混合物攪拌15分鐘，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物在EtOAc與水之間分配。相繼用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(142 mg, 56%)。LCMS ESI (+) m/z 284 (M+H)。

步驟D：**(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：**在60℃下，將(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(66 mg, 0.23 mmol)、3-氰基-5-羥基吡啶(42 mg, 0.35 mmol)及碳酸氫銫(59 mg, 0.3 mmol)於NMP (2.3 mL)中之混合物加熱1小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(19 mg, 21%)。LCMS ESI (-) m/z 382 (M-H)。

步驟E：**(1*R*,3*S*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物340)：**在氮下，向(1*R*)-7-[(5-氰基-3-吡啶基)氧基]-1,2,2-三氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(19 mg, 0.05 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.0056 mL, 0.15 mmol)及三乙胺(0.014 mL, 0.10 mmol)，然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (0.6 mg, 0.001 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物340** (7 mg, 37%)。LCMS ESI (-) m/z 384

(M-H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.04-5.86 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H)。

實例341



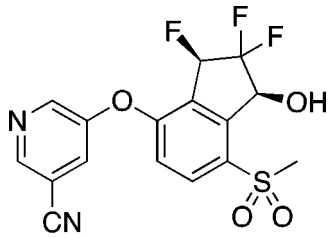
(1*R*,3*S*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物341)

步驟A：(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺：在60℃下，將(1*R*)-1,2,2,7-四氟-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(70 mg, 0.25 mmol), 3-氟-5-羥基吡啶(42 mg, 0.37 mmol)及碳酸氫銫(62 mg, 0.32 mmol)於NMP (1.2 mL)中之混合物加熱8小時。冷卻後，將反應混合物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(30%-70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(28 mg, 30%)。LCMS ESI (-) m/z 375 (M-H)。

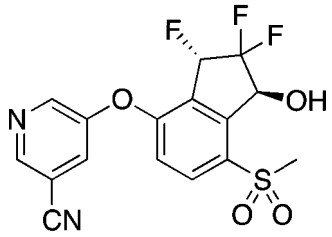
步驟B：**(1*R*,3*S*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-羥基-茚烷-4-磺醯胺(化合物341)：**在氮下，向(1*R*)-1,2,2-三氟-7-[(5-氟-3-吡啶基)氧基]-3-側氧基-茚烷-4-磺醯胺(28 mg, 0.070 mmol)於DCM (0.7 mL)中之攪拌溶液添加甲酸(0.0084 mL, 0.22 mmol)及三乙胺(0.021 mL, 0.15 mmol)，然後添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (1 mg, 0.002 mmol)。然後將燒瓶置於4℃冰箱中過夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急驟層析(20%-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以獲得**化合物341** (12 mg, 43%)。LCMS ESI (-) m/z 377 (M-H)；

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.03-5.85 (m, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H)。

實例342及343



化合物 **342**



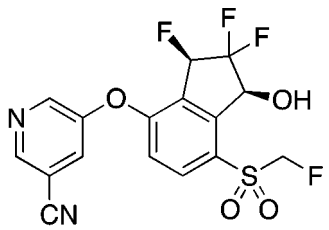
化合物 **343**

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物342)及5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物343)：其係以與**實例327**、步驟C-H類似之方式、在步驟C中使用RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN]取代RuCl(對異丙基甲苯)[(S,S)-Ts-DPEN]且在步驟G中使用3-氰基-5-羥基吡啶取代2-氟-5-羥基苯甲腈來製備。

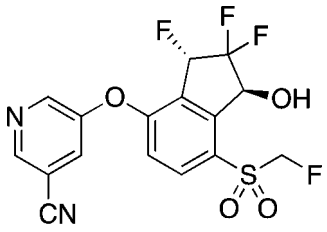
5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物342)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.26 (s, 3H)。

5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物343)之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385；^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8.89 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 3.31 (s, 3H)。

實例344及345



化合物 344



化合物 345

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物344)及**5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物345)**

步驟A：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，用二乙基胺基三氟化硫(390 μL, 2.92 mmol)處理(*S*)-2,2,4-三氟-3-羥基-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(402 mg, 1.62 mmol)於二氯甲烷(16.2 mL)中之溶液。自所得反應混合物移除冰浴，且在室溫下將反應混合物攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將殘餘物懸浮於30 mL EtOAc中，冷卻至0℃，且藉由添加20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液來驟冷。將反應混合物劇烈攪拌30分鐘，且然後用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。產物未經純化即使用。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 251。

步驟B：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：在0℃下，用Selectfluor® (584.3 mg, 1.65 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-(甲基硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(393 mg, 1.57 mmol)於乙腈(15.7 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌2小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 20 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-30% EtOAc/己烷達成純化，以提供黃色油狀(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(153 mg, 36%)。LCMS ESI (+) (M-F) m/z 249。

步驟C：**(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮**之製備：用Oxone® (252.5 mg, 0.41 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)硫基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(91.8 mg, 0.34 mmol)於甲醇(3.4 mL)及水(3.4 mL)之混合物中之溶液。將所得懸浮液加熱至60℃過夜。再添加Oxone® (252.5 mg, 0.41 mmol)，且將反應混合物再加熱6小時。藉由在減壓下濃縮來移除揮發物。將反應混合物傾倒至100 mL水中，並用3 × 25 mL EtOAc萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用10%-40% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(73 mg, 71%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 301。

步驟D：**(*R*)-5-((2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈**之製備：用碳酸氫銫(28.6 mg, 0.15 mmol)處理(*R*)-2,2,3,4-四氟-7-((氟甲基)磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(36.9 mg, 0.12 mmol)及3-氰基-5-羥基吡啶(14.8 mg, 0.12 mmol)於DMF (1.2 mL)中之溶液，且在35℃下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至30 mL水中，並用3 × 10 mL Et_2O萃取。用10 mL鹽水沖洗合併之有機物，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由二氧化矽上之層析使用20%-60% EtOAc/己烷達成純化，以提供固體狀(*R*)-5-((2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(43.4 mg, 88%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H+H_2O)。

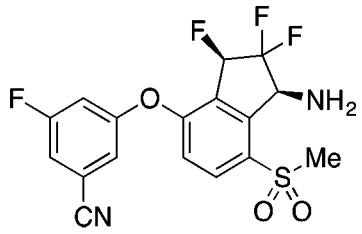
步驟E：**5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物344)**及**5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-三氟-7-((氟甲基)磺醯基)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)氧基)菸腈(化合物345)**之製備：其係以與實例327、步驟H類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用20%-45% EtOAc/己烷達成純化，以提供**化合物344** (27.3 mg,

59%)及**化合物345** (4.2 mg, 9%)。

化合物344之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.31 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H)。

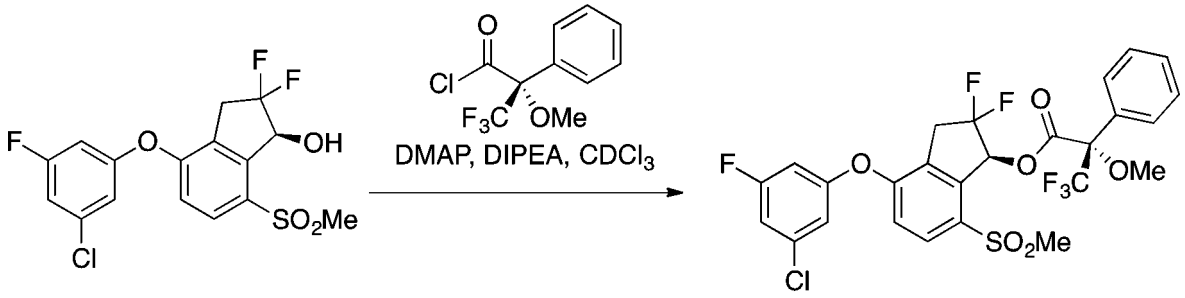
化合物345之數據：LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403；^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8.93 (dd, 1H), 8.90 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.39 (ddd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.80 (ddd, 1H), 5.61 (dd, 1H)。

實例346



(1*S*,3*R*)-2,2,3-三氟-4-(3-氟-5-(亞胺基甲基)苯氧基)-7-(甲基磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(化合物346)：其係以與**實例265**類似之方式製備。藉由二氧化矽上之層析使用10%-65% EtOAc/己烷達成純化，以提供白色固體狀化合物346 (10.2 mg, 86%)。LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (dd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.82 (br d, 2H)。

實例347：莫雪酯分析



莫雪酯分析通常係藉由在NMR管中製備非鏡像異構體酯來實

施。典型實例：將4-(二甲基胺基)吡啶(0.56 mg, 0.0046 mmol)添加至NMR管中之$CDCl_3$ (0.5 mL)中之(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(1.8 mg, 0.0046 mmol)及(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯(1.74 mg, 0.0069 mmol)中，然後添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.18 mg, 0.0092 mmol)。將反應混合物輕微振盪2分鐘，然後藉由^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析來測定相應醇之*ee*。診斷峰對於^{1}HNMR介於5.70 ppm-5.50 ppm之間且對於^{19}F-NMR介於-68 ppm至-75 ppm之間。大於95% *ee*之化合物通常具有一組對應於莫雪酯觀察到之峰以及對應於過量(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯之峰。

替代性程序：向配備有攪拌棒之反應瓶以該順序添加(1*S*)-4-(3-氯-5-氟-苯氧基)-2,2-二氟-7-甲基磺醯基-二氫茚-1-醇(3.6 mg, 0.0092 mmol)、DMAP (1.12 mg, 0.0092 mmol)、$CDCl_3$ (1.0 mL)、(2*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯氯(3.48 mg, 0.0138 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.36 mg, 0.0184 mmol)，然後將混合物攪拌24小時。可取出一等份用於^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析來測定相應醇之*ee*或可用水稀釋反應混合物，用二氯甲烷(2 × 3 mL)萃取，用飽和$NaHCO_3$ (2 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。然後藉由^{19}FNMR及/或^{1}HNMR分析粗混合物來測定相應醇之*ee*。

實例348：HIF-2α鄰近閃爍分析(SPA)

總分析體積為呈以下構形之約100 μL：於100% DMSO中之2 μL化合物、含有蛋白質及探針之88 μL緩衝液及10 μL SPA磁珠。將化合物稀釋於由具有自100 μM至5 nM之3倍化合物稀釋之10點劑量反應組成的靠模板中。在96孔板上運行分析，其中一個管柱(稱為高信號對照)含有不具化合物之DMSO，且另一管柱(稱為低信號對照)不含蛋白質。在化合物析出之前，製備由25 mM TRIS (pH 7.5) (Sigma)、150 mM NaCl (Sigma)、15%甘油(Sigma)、0.15% BSA (Sigma)、0.001%

Tween-20 (Sigma)、150 nM**化合物183**及100 nM HIF-2α HIS標籤-PASB結構域組成之緩衝溶液，且平衡30分鐘。然後將所測試之化合物平鋪於96孔白色透明底微孔板-96 SPA板(Perkin Elmer)中。然後向化合物添加88 μL緩衝溶液，用塑膠蓋覆蓋板，且然後用鋁箔覆蓋，置於振盪器上且平衡1小時。平衡後，則將YSi Cu His標記之SPA磁珠之10 μL 2 mg/mL溶液(Perkin Elmer)添加至板之每一孔中，覆蓋且再平衡2小時。然後自振盪器移除板，置於1450 LSC及螢光計數器MicroBeta Trilux (Perkin Elmer)中來量測探針置換之程度。測定抑制%，且使用Dotmatics系統基於以下方程式計算IC_{50}值：抑制% = [(高對照 - 樣品)/ (高對照 - 低對照)]×100。

表1顯示鄰近閃爍分析(SPA)中化合物之IC_{50}。

表1. SPA中之化合物IC_{50}

化合物編號	平均SPA IC_{50} (μM)	SD
1	0.005	N/A
2	<0.005	N/A
3	0.34	0.03
4	3.3	N/A
5	0.90	0.08
6	<0.005	N/A
7b	3.8	N/A
7a	0.047	N/A
8	<0.005	N/A
9	<0.005	N/A
11	<0.005	N/A
12	9.8	N/A
13	6.6	N/A
14	5.2	N/A
15	0.008	0.003

16	0.98	N/A
17	0.058	0.059
18	0.12	N/A
19	38	N/A
20	1.1	1.04
21	0.14	0.023
22	0.49	N/A
23	6.6	N/A
24	0.92	N/A
25	0.029	0.02
26	<0.005	N/A
27	0.25	0.05
28	49.9	71
29	0.022	N/A
30	0.018	N/A
31	0.33	N/A
32	0.018	N/A
33	0.157	N/A
34	<0.005	N/A
35	5.7	2.3
36	17	N/A
37	6.7	N/A
38	0.071	N/A
39	0.23	N/A
40	0.52	N/A
41	0.067	N/A
42	0.28	N/A
43	0.42	N/A
44	6.8	3.8
45	6.1	1.4

46	0.4	0.16
47	9	N/A
48	0.92	N/A
49	13	N/A
50	0.078	N/A
51	2	N/A
52	0.046	N/A
53	0.33	N/A
54	0.15	N/A
55	<0.005	N/A
56	<0.005	N/A
57	0.015	N/A
58	<0.005	N/A
59	<0.005	N/A
60	<0.005	N/A
61	0.039	0.02
62	<0.005	N/A
63	<0.005	N/A
64	<0.005	N/A
65	<0.005	N/A
66	5	0.2
67	0.035	N/A
68	3.1	N/A
69	1.3	N/A
70	0.77	N/A
71	0.64	N/A
72	0.51	N/A
73	1.4	N/A
74	0.15	N/A
75	0.24	N/A

76	0.88	N/A
77	1.9	N/A
78	0.88	N/A
79	1.3	N/A
80	0.022	N/A
81	0.29	N/A
82	15	N/A
83	3.2	N/A
84	2.8	1.1
85	2.9	N/A
86	71	0.0003
87	8.8	N/A
88	14	N/A
89	1.4	0.02
90	0.23	N/A
91	0.28	N/A
92	0.037	N/A
93	0.17	N/A
94	0.13	0.011
95	3.6	N/A
96	3.1	N/A
97	2.2	N/A
98	0.015	0.011
99	0.17	N/A
100	0.094	N/A
101	0.026	N/A
102	0.12	N/A
103	0.30	N/A
104	0.27	N/A
105	12	N/A

106	1.0	N/A
107	0.16	N/A
108	5.8	2.7
109	2.1	0.012
110	1.6	0.32
111	0.015	0.008
112	0.04	0.007
113	2.3	N/A
114	1.1	N/A
115	0.35	N/A
116	0.15	N/A
117	0.21	N/A
118	0.16	N/A
119	0.071	N/A
120	0.34	N/A
121	16	N/A
122	1.7	N/A
123	0.032	N/A
124	0.038	N/A
125	8	N/A
126	5.8	N/A
127	2.8	N/A
128	0.15	N/A
129	2.2	N/A
130	5.5	N/A
131	0.31	N/A
132	0.31	N/A
133	0.50	N/A
134	0.45	0.17
135	0.37	N/A

136	0.23	N/A
137	0.56	N/A
138	4.0	N/A
139	2.6	N/A
140	0.029	0.019
141	0.065	N/A
142	13	1.3
143	0.02	N/A
144	0.044	N/A
145	0.074	N/A
146	0.073	0.06
147	0.11	0.07
148	0.22	N/A
149	5.7	N/A
150	1.3	N/A
151	1.1	N/A
152	0.32	0.25
153	0.23	N/A
154	11.7	0.54
155	0.02	N/A
156	0.073	N/A
157	0.29	N/A
158	<0.005	N/A
159	<0.005	N/A
160	<0.005	N/A
161	<0.005	N/A
162	0.084	N/A
163	0.0085	0.002
164	11	N/A
165	0.17	N/A

166	<0.005	N/A
167	0.015	N/A
168	<0.015	N/A
169	1.9	N/A
170	1.8	N/A
171	1.2	N/A
172	0.31	N/A
173	2.0	N/A
174	1.2	N/A
175	2.5	N/A
176	3.4	N/A
177	18	0.59
178	0.92	N/A
179	0.023	N/A
180	9.4	N/A
181	3.7	N/A
182	0.38	0.13
184	0.72	N/A
185	<0.005	N/A
186	<0.005	N/A
187	0.079	N/A
188	<0.005	N/A
189	3.2	N/A
190	0.58	N/A
191	<0.005	N/A
192	0.18	N/A
193	0.90	N/A
194	<0.005	N/A
195	0.11	N/A
196	<0.005	N/A

197	0.77	N/A
198	0.03	N/A
199	11.2	N/A
200	<0.005	N/A
201	<0.005	N/A
202	0.68	N/A
203	0.077	0.04
204	0.21	N/A
205	2.4	N/A
206	0.038	N/A
207	0.5	0.15
208	>100	N/A
209	0.81	N/A
210	17	8.87
211	2.1	0.61
212	0.67	N/A
213	0.80	N/A
214	0.23	N/A
215	0.017	N/A
216	2.7	N/A
217	3.2	N/A
218	0.81	N/A
219	17	N/A
220	0.7	N/A
221	0.029	N/A
222	1.2	N/A
223	0.011	.0008
224	0.083	N/A
225	<0.005	N/A
226	3.1	1.54

227	0.013	N/A
228	0.04	N/A
229	0.017	N/A
230	0.028	N/A
231	0.045	.016
232	0.016	N/A
233	<0.005	N/A
234	0.026	N/A
235	0.038	.015
236	<0.005	N/A
237	0.10	N/A
238	4.9	N/A
239	1.8	N/A
240	0.026	N/A
241	0.068	N/A
242	0.23	N/A
243	0.25	N/A
244	1.0	N/A
245	0.032	N/A
246	21	N/A
247	<0.005	N/A
248	17	N/A
249	0.88	N/A
250	1.3	N/A
251	0.031	N/A
252	0.076	.021
253	18	N/A
254	0.1	N/A
255	1.4	N/A
256	0.015	N/A

257	1.9	N/A
258	0.41	N/A
259	1.2	N/A
260	0.066	N/A
261	0.64	.52
262	4.9	N/A
263	0.025	N/A
264	0.38	N/A
265	.09	N/A
266	0.019	N/A
267	0.092	N/A
268	3.5	N/A
269	0.31	N/A
270	0.097	N/A
271	0.34	0.15
272	2.0	N/A
273	<0.005	N/A
274	0.094	N/A
275	0.076	N/A
276	0.058	N/A
277	0.135	N/A
278	2.2	N/A
279	5.1	N/A
280	3.4	0.42
281	0.73	N/A
282	7.2	N/A
283	1.4	N/A
284	5.6	N/A
285	0.071	N/A
286	0.024	N/A

287	0.55	N/A
288	6.5	N/A
289	0.01	N/A
290	0.018	N/A
291	4.9	N/A
292	<0.005	N/A
293	0.72	0.37
294	1.1	N/A
295	0.23	N/A
296	1.3	N/A
297	12.4	N/A
298	16.1	N/A
299	16.1	N/A
300	2.03	N/A
301	1.9	N/A
302	0.063	N/A
303	0.037	N/A
304	<0.005	N/A
305	<0.005	N/A
306	<0.005	N/A
307	0.37	N/A
308	0.068	N/A
309	<0.005	N/A
310	0.016	N/A
311	8.7	N/A
312	0.15	N/A
313	1.8	N/A
314	0.025	N/A
315	0.0232	N/A
316	<0.005	N/A

317	<0.005	N/A
318	2.38	N/A
319	0.014	N/A
320	1.57	N/A
321	0.032	N/A
322	9.8	N/A
323	5.25	N/A
324	0.054	N/A
325	0.18	N/A
326	1.28	N/A
327	0.028	N/A
328	0.032	N/A
329	<0.005	N/A
330	2.09	N/A
331	0.007	N/A
332	2.33	N/A
333	0.074	N/A
334	0.073	N/A
335	8.1	N/A
336	0.063	N/A
337	3.67	N/A
338	0.013	N/A
339	0.28	N/A
340	0.024	N/A
341	0.018	N/A
342	0.04	N/A
343	23.9	N/A
344	0.0067	N/A
345	2.1824	N/A
346	0.515	N/A

後，移除細胞培養基，藉由遵循製造商建議之以下方法使用購自R&D systems之ELISA套組測定VEGFA濃度。藉由GraphPad Prism使用劑量-反應-抑制(四參數)方程式計算EC_{50}。然後藉由將50 μL Celltiter Glo試劑添加至每一孔中並在550 rpm (Thermomixer R, Eppendorf)下將板振盪8分鐘使接種細胞之板經受CellTiter-Glo螢光細胞活力分析(Promega)，然後立即在板讀取器(3秒延遲，0.5秒/孔積分時間，Synergy 2多檢測微量板讀取器)中讀取螢光信號。

表2顯示VEGF ELISA分析中所選化合物之EC_{50}。

表2. VEGF ELISA分析中所選化合物之EC_{50}

化合物編號	平均VEGF ELISA EC_{50} (μM)	SD
1	0.25	0.16
2	0.062	N/A
8	0.033	N/A
9	0.006	N/A
11	0.015	N/A
15	0.013	0.004
17	0.16	N/A
25	0.037	0.024
34	0.46	N/A
41	0.57	N/A
55	0.035	N/A
60	0.04	N/A
63	0.02	0.005
64	0.001	N/A
67	0.22	0.09
74	0.32	0.19
78	0.75	N/A
80	0.63	N/A

98	1.58	1.54
99	0.55	0.065
102	0.64	N/A
124	0.40	N/A
132	0.68	N/A
133	1.87	N/A
155	0.14	N/A
158	0.006	N/A
159	0.007	N/A
161	0.011	N/A
163	0.042	0.002
165	0.56	N/A
166	0.07	N/A
167	0.038	N/A
179	1.6	N/A
185	0.004	N/A
186	0.013	N/A
188	0.088	N/A
191	0.13	N/A
196	0.047	0.001
203	0.7	0.41
225	0.069	N/A
228	0.028	N/A
230	0.029	N/A
231	0.067	N/A
233	0.015	N/A
234	0.05	N/A
235	0.028	N/A
236	0.016	N/A
240	0.081	N/A

245	0.16	N/A
251	0.048	N/A
252	0.13	N/A
254	0.18	N/A
256	0.065	N/A
267	0.83	N/A
274	1.44	N/A
289	0.018	N/A
292	0.0062	N/A
273	0.0062	N/A
304	0.062	N/A
305	0.0195	N/A
306	0.0192	N/A
303	0.064	N/A
309	0.026	N/A
310	0.14	N/A
325	0.15	N/A
316	0.017	N/A
317	0.014	N/A
342	0.052	N/A

SD：標準偏差. 使用python程式化語言2.7.5版與numpy文庫1.7.1計算SD及平均值。當對化合物進行多次測試時，自標準偏差或EC_{50}計算排除小於5 nM或大於100 μM之任何數值。不計算EC_{50}小於5 nM或具有單一數據點之化合物之N/A: SD。

實例350：螢光素酶分析

藉由以下方式獲得786-O-Hif-Luc單一純系細胞：使用遞送由多個HIF反應元件(Cignal Lenti HIF報告基因(luc): CLS-007L, Qiagen)驅動之螢光素酶基因之商業慢病毒將786-O細胞(ATCC®CRL-1932™)以25之感染復數(MOI)感染24小時，且然後向細胞補充新鮮培養基(達爾

6	0.075	N/A
7a	1.0	0.09
8	0.017	N/A
9	0.009	N/A
11	0.016	N/A
15	0.007	0.001
16	3.2	N/A
17	0.18	0.06
18	2.67	N/A
20	1.91	N/A
21	1.54	0.84
22	1.29	0.76
25	0.018	0.03
26	0.068	N/A
27	0.16	N/A
31	2.7	N/A
32	1.9	N/A
33	2.9	N/A
34	0.52	N/A
35	>20	N/A
38	0.39	N/A
39	0.6	N/A
40	1.2	N/A
41	0.40	0.08
42	0.45	0.036
43	0.79	N/A
46	8.1	N/A
50	1.6	N/A
52	1.0	N/A
53	3.3	N/A

54	0.35	N/A
55	0.032	N/A
56	0.068	N/A
57	0.11	N/A
58	0.16	N/A
59	0.09	0.08
60	0.066	N/A
61	0.11	N/A
62	0.18	N/A
63	0.007	0.002
64	0.005	N/A
65	0.006	N/A
67	0.074	N/A
74	0.49	N/A
75	8.8	N/A
80	0.31	0.06
81	0.85	N/A
85	11.8	N/A
90	0.85	0.09
91	2.3	N/A
92	0.49	N/A
93	0.68	N/A
94	0.76	N/A
98	3.3	1.1
99	0.42	N/A
100	7.6	3.1
101	0.32	N/A
103	3.3	0.36
104	12.1	N/A
107	0.52	N/A

110	6.5	N/A
111	1.38	0.5
112	0.34	N/A
114	9.0	N/A
115	0.3	N/A
116	3.5	N/A
117	3.0	N/A
118	1.5	N/A
119	6.9	N/A
120	7.4	N/A
124	0.33	N/A
128	3.0	N/A
131	2.0	N/A
132	1.4	N/A
134	2.3	N/A
135	5.4	N/A
136	2.4	N/A
140	2.4	N/A
143	1.2	N/A
144	0.39	N/A
145	0.43	N/A
146	0.48	0.04
147	7.6	0.52
148	5.6	N/A
151	8.9	N/A
152	2.1	N/A
155	0.13	N/A
156	0.35	N/A
157	2.5	N/A
158	0.005	N/A

159	0.005	0.005
160	0.01	N/A
161	0.004	N/A
162	0.063	N/A
163	0.023	0.006
165	0.24	N/A
166	0.034	N/A
167	0.016	N/A
168	0.31	N/A
172	3.41	N/A
181	2.0	N/A
182	4.0	N/A
185	0.003	N/A
186	0.011	N/A
187	0.098	N/A
188	0.051	N/A
190	12.7	N/A
191	0.053	N/A
192	0.28	N/A
194	0.33	N/A
195	2.56	N/A
196	0.046	N/A
198	0.29	N/A
200	0.13	N/A
201	13.5	N/A
202	3.6	N/A
203	0.63	0.26
206	0.062	N/A
207	0.83	N/A
209	1.9	N/A

212	1.6	N/A
213	0.77	N/A
214	1.27	N/A
215	0.022	N/A
218	3.5	N/A
220	2.1	N/A
221	0.026	N/A
222	1.8	N/A
223	0.063	N/A
224	0.18	N/A
225	0.025	N/A
226	3.5	1.2
227	0.003	N/A
228	0.033	N/A
229	0.024	N/A
230	0.016	N/A
231	0.036	0.02
232	0.035	N/A
233	0.013	N/A
234	0.041	N/A
235	0.015	N/A
236	0.011	N/A
237	0.12	N/A
240	0.028	N/A
241	0.14	N/A
242	0.51	N/A
243	0.92	N/A
244	1.71	N/A
245	0.061	N/A
247	0.024	N/A

249	1.47	N/A
250	2.95	N/A
251	0.053	N/A
252	0.097	N/A
253	1.08	N/A
254	0.12	N/A
255	1.39	N/A
256	0.049	N/A
258	2.1	N/A
259	2.0	N/A
260	0.17	N/A
261	1.65	0.41
263	0.78	N/A
264	2.73	N/A
265	0.90	N/A
266	0.03	N/A
267	0.16	N/A
268	2.45	N/A
269	19.4	N/A
270	0.10	N/A
271	0.47	N/A
272	2.28	N/A
273	0.0046	N/A
274	0.19	N/A
275	0.26	N/A
276	0.15	N/A
277	0.074	N/A
279	5.9	N/A
285	0.1	N/A
286	0.14	N/A

287	0.65	N/A
289	0.0042	N/A
290	0.17	0.41
291	3.1	N/A
292	0.0031	N/A
293	0.78	N/A
294	1.0	N/A
295	0.39	N/A
296	1.3	N/A
300	2.8	N/A
301	2.1	N/A
302	0.11	N/A
303	0.035	N/A
304	0.022	0.41
305	0.013	N/A
306	0.03	N/A
307	1.7	N/A
308	0.69	N/A
309	0.009	N/A
310	0.11	N/A
312	0.63	N/A
313	1.1	N/A
314	0.15	N/A
315	0.11	N/A
316	0.012	N/A
317	0.012	N/A
324	0.48	N/A
325	0.49	N/A
334	0.22	N/A
336	0.067	N/A

338	0.0061	N/A
339	0.25	N/A
342	0.091	N/A

SD：標準偏差. 使用python程式化語言2.7.5版與numpy文庫1.7.1計算SD及平均值。當對化合物進行多次測試時，自標準偏差或EC_{50}計算排除小於5 nM或大於100 μM之任何數值。不計算EC_{50}小於5 nM或具有單一數據點之化合物之N/A: SD。

實例351：活體內PK/PD研究

化合物15之PK/PD研究：用10%無水乙醇、30% PEG400、含有0.5%甲基纖維素及0.5% Tween80®之60%水調配**化合物15**。將PBS及基質膠(體積為1:1)中之約5×10^6個腎細胞癌786-O腫瘤細胞(ATCC® CRL-1932™, VHL及HIF-1α基因剔除細胞系)皮下注射至6-7週齡之SCID/米色小鼠之右側腹用於異種移植物研發。當異種移植物之大小達到約450 mm^3時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分成4組(n=4)。在治療前藉由眼窩後方採血收集血漿。使用媒劑或**化合物15**以所指示劑量(10 mg/kg、30 mg/kg或100 mg/kg)藉由經口管飼(以12小時間隔進行三次)治療動物。在最後一次劑量後12小時時殺死所有動物。自每一動物收集腫瘤、腎及血漿。自腫瘤及腎提取總RNA。藉由qRT-PCR測定HIF-1α、HIF-2α及其各別靶基因之mRNA含量(圖1)。

化合物163之PK/PD研究：遵循**化合物15**之方案。使用媒劑或**化合物163**以10 mg/kg藉由經口管飼(以12小時間隔進行三次)治療動物，且藉由qRT-PCR測定靶基因之mRNA含量(圖2)。

HIF-2α、兩個HIF-2α特異性靶基因(PAI-1及CCND1)及兩個由HIF-1α及HIF-2α二者調控之基因(VEGFA及GLUT1)之腫瘤mRNA展示對**化合物15** (圖1)治療之反應之顯著減弱。兩個HIF-1α特異性靶基因(PGK1及PDK1)之mRNA含量展現對**化合物15**治療之反應無顯著變

化。類似地，**化合物163** (圖2)治療使得PAI-1、CCND1及HIF-2α之mRNA顯著減少，而對HIF-1α、PGK1及PDK1未觀察到顯著變化。該等數據指示，在786-O異種移植物中**化合物15**及**化合物163**選擇性抑制由HIF-2α調控之基因之表現。在小鼠腎中，利用**化合物15**治療，EPO mRNA (HIF-2α特異性調控基因之轉錄產物)之含量降低，而PGK1 (HIF-1α靶基因)之mRNA含量保持不變(圖3)。

圖4顯示經**化合物15**治療之動物之蛋白質含量。自腫瘤提取總蛋白，且藉由西方墨點(western-blot)使用ERK1/2作為蛋白質負載對照來測定HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白之含量。將腫瘤樣品分割成小片，且在補充有蛋白酶抑制劑混合物(cOmplete，不含EDTA，Roche Applied Science)之RIPA緩衝液(50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、150 mM NaCl、1% Igepal CA-630、0.25%去氧膽酸鈉及0.1% SDS)中均質化，並在4℃下藉由攪動溶解10分鐘。然後在4℃下使樣品溶解物經受13000 rpm離心(Centrifuge 5424R, Eppendorf) 10分鐘。取出澄清上清液且藉由BCA蛋白質分析(Thermo Scientific)量測蛋白質濃度。將約80 μg總蛋白/樣品裝載至4%-15%梯度凝膠(4%-15%標準TGX預製凝膠，Bio-Rad Laboratories)中且轉移至PVDF膜(Bio-Rad Laboratories)。然後在室溫下在TBST (含有0.1% Tween 20®之基於Tris之鹽水)中之5%脫脂牛乳中將膜封阻1小時，且然後在4℃下使用TBST中之5%脫脂牛乳(用於HIF-2α，1:500稀釋，NB100-122, Novus Biologicals)或TBST中之5% BSA (牛血清白蛋白) (用於總ERK1/2 (4695S)及細胞週期蛋白D1 (2978S)，二者皆使用1:1000稀釋。Cell Signaling Technology公司)中之初級抗體探測過夜。然後用TBST (15分鐘、5分鐘及5分鐘間隔)將膜洗滌三次，且然後在室溫下使用二級抗體(Perox-AffiniPure驢抗兔IgG (H+L)，Jackson ImmunoResearch Laboratories公司)在TBST中之5%脫脂牛乳中探測1小時。然後用TBST將膜洗滌三次，且與Pierce

ECL 2西方墨點受質(Thermo Scientific)一起培育。藉由**化合物15**治療，HIF-2α及細胞週期蛋白D1蛋白含量二者皆以劑量依賴性方式減少。

圖5及圖6顯示藉由ELISA分析測定之經媒劑、**化合物15**或**化合物163**治療之動物之人類VEGFA的血漿含量。**化合物15** (圖5)及**化合物163** (圖6)治療二者皆使得帶有786-O腫瘤之小鼠血漿中之人類VEGFA顯著減少。

實例352：活體內效能研究

化合物15之效能研究：使用10%無水乙醇、30% PEG400、含有0.5%甲基纖維素及0.5% Tween80®之60%水調配**化合物15**及舒癌特®。將PBS及基質膠(體積為1:1)中之約5×10^6個786-O腎細胞癌細胞(ATCC® CRL-1932™)皮下接種於6-7週齡之SCID/米色小鼠之右側腹中用於腫瘤研發。當異種移植物之大小達到約200 mm^3時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分成6組(n=6)，且藉由經口管飼分別使用媒劑(BID)、**化合物15** (3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg及100 mg/kg, BID)及舒癌特(40 mg/kg, QD)治療20天。每週使用卡尺以兩個維度量測腫瘤大小兩次，且使用公式$V=0.5\times a\times b^2$以mm^3表示體積，其中a及b分別係腫瘤之長直徑及短直徑。

化合物163之效能研究：遵循與**化合物15**相同之方案，只是用**化合物163** (10 mg/kg BID)或媒劑將所有動物治療28天。

效能研究顯示，在此腎細胞癌786-O異種移植物模型中，**化合物15** (圖7及表4)及**化合物163** (圖8及表5)治療使得所有治療組之腫瘤大小在統計學上顯著減小(所有數據皆展示為平均值與平均值之標準差(SEM)。使用t-測試進行數據分析)。

表4. **化合物15** 786-O異種移植物研究：投用20天後之腫瘤大小

治療組	媒劑	**化合物15**				舒癌特
		3 mg/kg BID	10 mg/kg BID	30 mg/kg BID	100 mg/kg BID	40 mg/kg QD
腫瘤大小 (mm^3) 平均值 ± SEM	475.72 ± 31.85	136.29 ±15.77	45.36 ±2.22	35.63 ±2.26	37.11 ± .6	211.59 ±10.36

表5. **化合物163** 786-O異種移植物研究：投用28天後之腫瘤大小

治療組	媒劑	**化合物163** (10 mg/kg BID)
腫瘤大小(mm^3) 平均值 ± SEM	855.7 ± 78.43	74.66 ±7.08

【符號說明】

無