



(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 201643169 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105117687

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D491/107(2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/09

歐洲專利局

10169104.6

2011/02/18

歐洲專利局

11154961.4

(71)申請人：艾伯維股份有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

艾伯維公司(荷蘭) ABBVIE B.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：史托伊特亞克塞爾 STOIT,AXEL (NL)；伊威瑪·巴克爾伍特 IWEMA

BAKKER,WOUTER I. (NL)；庫蘭漢因 COOLEN,HEIN K.A.C. (NL)；多根瑪麗

亞 VAN DONGEN,MARIA J.P. (NL)；雷夫樂尼可拉斯 LEFLEMME,NICOLAS J.-

L.D. (NL)；霍布森阿德里安 HOBSON,ADRIAN (US)

(74)代理人：蔡清福；蔡駁理

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 228 頁

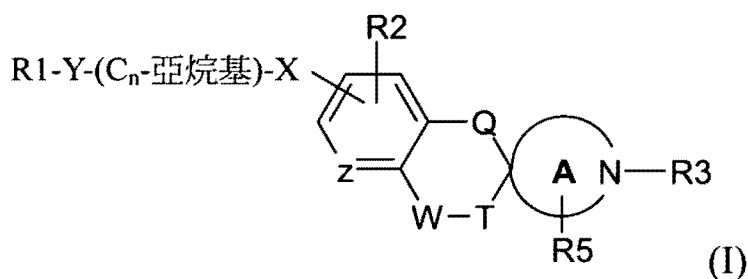
(54)名稱

作為 S1P 調節劑的螺-哌啶衍生物

SPIRO-PIPERIDINE DERIVATIVES AS S1P MODULATORS

(57)摘要

本發明涉及式(I)的螺-環胺衍生物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物，或其一種或多種 N-氧化物。

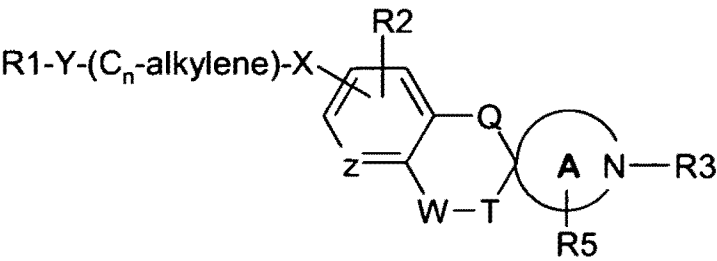


其中 R1 選自氰基，(2-4C)鏈烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基，各自任選地被 CN 或一個或多個氟原子取代，(3-6C)環烷基、(4-6C)環烯基或(8-10C)二環基團，各自任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，苯基、聯苯基、萘基，各自任選地被獨立地選自下列的一個或多個取代基取代：鹵素、氰基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷氧基、氨基、二(1-4C)烷基氨基、和任選地被可被(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基取代的(3-6C)環烷基，被下列基團取代的苯基：苯氧基、苄基、苄氧基、苄乙基或單環雜環，各自任選地被(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代，單環雜環，任選地獨立地被下列基團取代，鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、或任選地被(1-4C)烷基或鹵素取

代的苯基，和二環雜環，任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代；-Y-(C_n-亞烷基)-X-為連接基團，其中 Y 與 R1 相連且選自直連鍵、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-、-CH₂-O-、-O-CO-、-CO-O-、-CO-NH-、-NH-CO-和反式-亞環丙基；n 為 0 至 10 的整數；且 X 與亞苯基/吡啶基部分相連，且選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CO-、-CH=CH-和反式-亞環丙基；R2 為 H 或獨立地選自一個或多個選自鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷基的取代基；且 R3 為(1-4C)亞烷基-R4，其中亞烷基可被一個或多個鹵原子取代或被(CH₂)₂ 取代形成環丙基，或者 R3 為(3-6C)亞環烷基-R4、-CH₂-(3-6C)亞環烷基-R4、(3-6C)亞環烷基-CH₂-R4 或-CO-CH₂-R4，其中 R4 為-OH、-PO₃H₂、-OPO₃H₂、-COOH、-COO(1-4C)烷基或四唑-5-基；Q 為直連鍵或-O-；-W-T-選自-CH=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-和-CO-O-；R5 為 H 或獨立地選自一種或多種鹵素；Z 為 CH、CR₂ 或 N；且 A 代表嗎啉環結構或 5 元、6 元或 7 元環胺。

本發明的化合物對 S1P 受體有親和性並可用於治療、緩解或預防其中涉及 S1P 受體的疾病和病症。

The present invention relates spiro-cyclic amine derivatives of the formula (I)

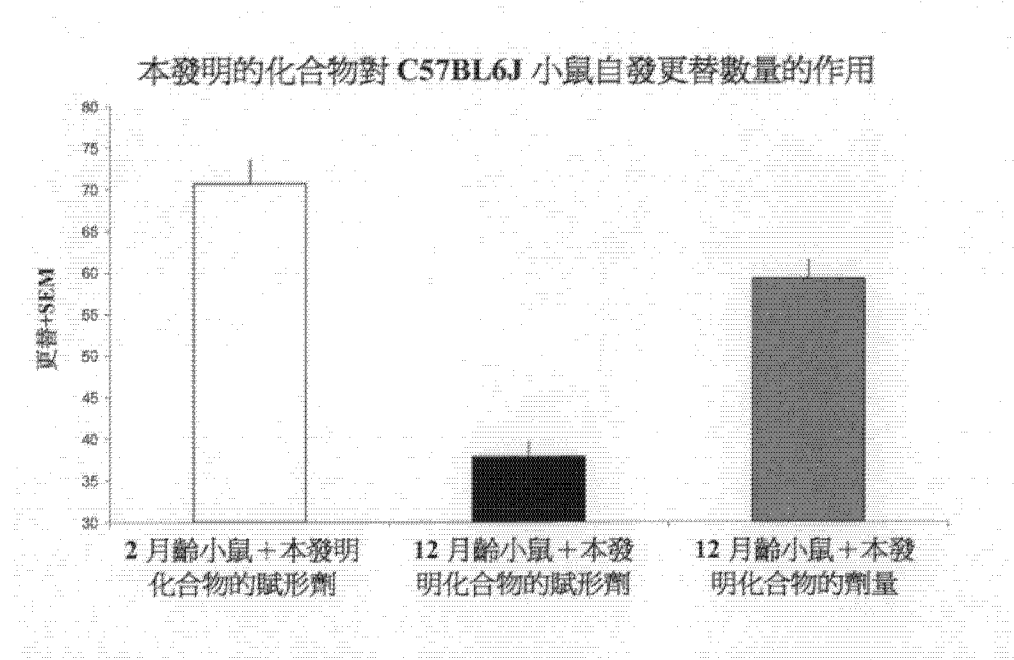


wherein R1 is selected from cyano, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl each optionally substituted with CN or one or more fluoro atoms, (3-6C)cycloalkyl, (4-6C)cycloalkenyl or a (8-10C)bicyclic group, each optionally substituted with halogen or (1-4C)alkyl, phenyl, biphenyl, naphthyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, (1-6C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms, (1-6C)alkoxy optionally substituted with one or more fluoro atoms, amino, di(1-4C)alkylamino and (3-6C)cycloalkyl optionally substituted with phenyl which may be substituted with (1-4C)alkyl or halogen, phenyl substituted with phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenylethyl or monocyclic heterocycle, each optionally substituted with (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms, monocyclic heterocycle optionally independently substituted with halogen, (1-6C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms, (3-6C)cycloalkyl, or phenyl optionally substituted with (1-4C)alkyl or halogen, and bicyclic heterocycle optionally substituted with halogen or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms; -Y-(C_n-alkylene)-X- is a linking group wherein Y is attached to R1 and selected from a bond, -O-, -CO-, -s -SO-, -SO₂- , -NH-, -CH=CH-, -C (CF₃)=CH-, -CEC-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, and trans-cyclopropylene; n is an integer from 0 to 10; and X is attached to the phenylene/pyridyl moiety and selected from a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -CH=CH-, and trans-cyclopropylene; R2 is H or independently selected from one or more substituents selected from halogen, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluor atoms; and R3 is (1-4C)alkylene-R4 wherein the alkylene group may be substituted with one or more halogen atoms or with (CH₂)₂to form a cyclopropyl moiety, or R3 is (3-6C)cycloalkylene-R4, -CH₂-(3-6C)cycloalkylene-R4, (3-6C)cycloalkylene-CH₂-R4 or -CO-CH₂-R4, wherein R4 is -OH, -

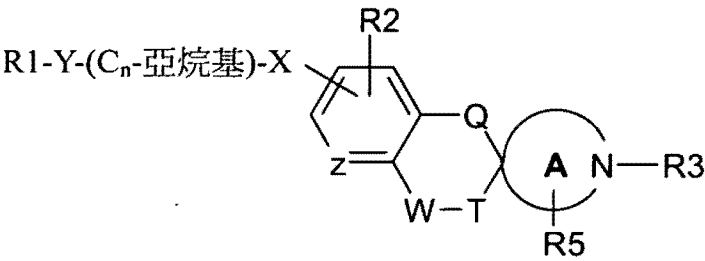
P0₃H₂, -OP0₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)alkyl or tetrazol-5-yl; Q is a bond or -O-; -W-T- is selected from -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, and -CO-O-; R5 is H or independently selected from one or more halogens; Z is CH, CR₂ or N; and A represents a morpholine ring structure or a 5-, 6- or 7-membered cyclic amine; or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or hydrate thereof or one or more N-oxides thereof.

The compounds of the invention have affinity to S1 P receptors and may be used in the treatment, alleviation or prevention of diseases and conditions in which (a) SI P receptor(s) is (are) involved.

指定代表圖：



特徵化學式：



201643169

發明摘要

附件一

※ 申請案號：105717687 (由100124108分案)

※ 申請日：100.7.7

※ IPC 分類：C07D 491/07 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

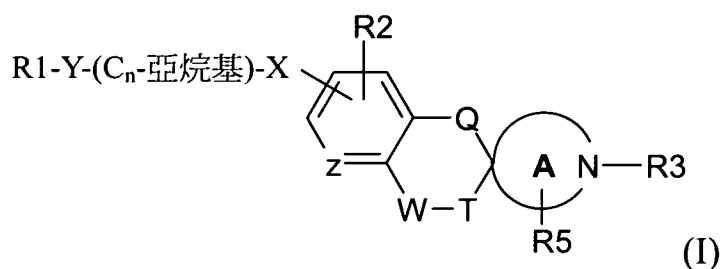
A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 S1P 調節劑的螺-哌啶衍生物/SPIRO-PIPERIDINE DERIVATIVES AS
S1P MODULATORS

【中文】

本發明涉及式(I)的螺-環胺衍生物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物，或其一種或多種 N-氧化物。



其中

R1 選自

氰基，

(2-4C)鏈烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基，各自任選地被 CN 或一個或多個氟原子取代，

(3-6C)環烷基、(4-6C)環烯基或(8-10C)二環基團，各自任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，

苯基、聯苯基、萘基，各自任選地被獨立地選自下列的一個或多個取代基取代：鹵素、氰基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷氧基、氨基、二(1-4C)烷基氨基、和任選地被可被(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基取代的(3-6C)環烷基，

被下列基團取代的苯基：苯氧基、苄基、苄氧基、苄乙基或單環雜環，各自任選地被(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代，

單環雜環，任選地獨立地被下列基團取代，鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、或任選地被(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基，

和

二環雜環，任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代；

-Y-(C_n-亞烷基)-X-為連接基團，其中 Y 與 R1 相連且選自直連鍵、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-、-CH₂-O-、-O-CO-、-CO-O-、-CO-NH-、-NH-CO-和反式-亞環丙基；

n 為 0 至 10 的整數；且

X 與亞苯基/吡啶基部分相連，且選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CO-、-CH=CH-和反式-亞環丙基；

R2 為 H 或獨立地選自一個或多個選自鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷基的取代基；且

R3 為(1-4C)亞烷基-R4，其中亞烷基可被一個或多個鹵原子取代或被(CH₂)₂取代形成環丙基，或者 R3 為(3-6C)亞環烷基-R4、-CH₂-(3-6C)亞環烷基-R4、(3-6C)亞環烷基-CH₂-R4 或-CO-CH₂-R4，其中 R4 為-OH、-PO₃H₂、-OPO₃H₂、-COOH、-COO(1-4C)烷基或四唑-5-基；

Q 為直連鍵或-O-；

-W-T-選自-CH=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-和-CO-O-；

R5 為 H 或獨立地選自一種或多種鹵素；

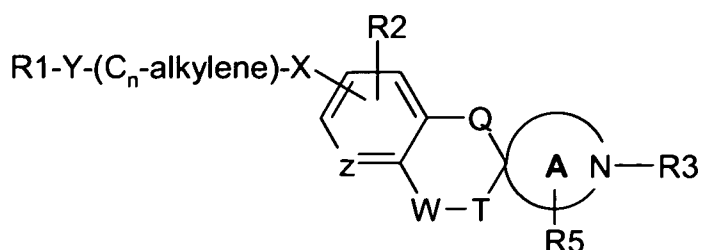
Z 為 CH、CR₂ 或 N；且

A 代表嗎啉環結構或 5 元、6 元或 7 元環胺。

本發明的化合物對 S1P 受體有親和性並可用於治療、緩解或預防其中涉及 S1P 受體的疾病和病症。

【英文】

The present invention relates spiro-cyclic amine derivatives of the formula (I)



wherein

R1 is selected from

cyano,

(2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl each optionally substituted with

CN or one or more fluoro atoms,

(3-6C)cycloalkyl, (4-6C)cycloalkenyl or a (8-10C)bicyclic group, each optionally substituted with halogen or (1-4C)alkyl,

phenyl, biphenyl, naphthyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, (1-6C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms, (1-6C)alkoxy optionally substituted with one or more fluoro atoms, amino, di(1-4C)alkylamino and (3-6C)cycloalkyl optionally substituted with phenyl

which may be substituted with (1-4C)alkyl or halogen,

phenyl substituted with phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenylethyl or monocyclic heterocycle, each optionally substituted with (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms,

monocyclic heterocycle optionally independently substituted with halogen,

(1-6C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms, (3-6C)cycloalkyl, or phenyl optionally substituted with (1-4C)alkyl or halogen,

and

bicyclic heterocycle optionally substituted with halogen or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms;

-Y-(C_n-alkylene)-X- is a linking group wherein

Y is attached to R1 and selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-

, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -CEC-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, and trans-cyclopropylene;

n is an integer from 0 to 10; and

X is attached to the phenylene/pyridyl moiety and selected from a bond, -O-

, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -CH=CH-, and trans-cyclopropylene;

R₂ is H or independently selected from one or more substituents selected from halogen, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluor atoms; and

R₃ is (1-4C)alkylene-R₄ wherein the alkylene group may be substituted with one

or more halogen atoms or with (CH₂)₂ to form a cyclopropyl moiety, or
R₃ is (3-6C)cycloalkylene-R₄, -CH₂-(3-6C)cycloalkylene-R₄, (3-6C)cycloalkylene-CH₂-R₄ or -CO-CH₂-R₄, wherein R₄ is -OH, -P(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OH)₂, -COOH, -COO(1-4C)alkyl or tetrazol-5-yl;

Q is a bond or -O-;

-W-T- is selected from -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, and -CO-O-;

R₅ is H or independently selected from one or more halogens;

Z is CH, CR₂ or N; and

A represents a morpholine ring structure or a 5-, 6- or 7-membered cyclic amine;

or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or hydrate thereof or one or more N-oxides thereof.

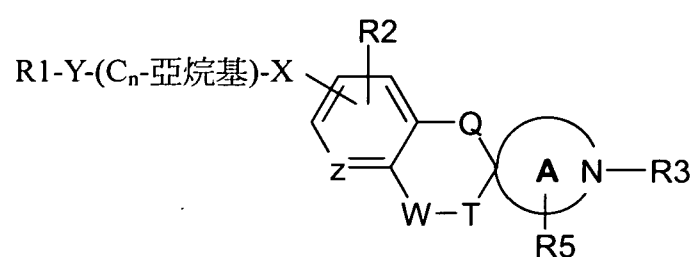
The compounds of the invention have affinity to S1 P receptors and may be used in the treatment, alleviation or prevention of diseases and conditions in which (a) SI P receptor(s) is (are) involved.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 S1P 調節劑的螺-哌啶衍生物/SPIRO-PIPERIDINE DERIVATIVES AS
S1P MODULATORS

【技術領域】

本發明涉及對 S1P 受體具有親合性的新型雙芳基(硫代)嗎啉衍生物、含所述化合物的藥物組合物、以及所述化合物用於製備治療、緩解或預防其中涉及任何 S1P 受體或其中涉及通過任何 S1P 受體調節內源性 S1P 信號系統的疾病和病症的藥物的用途。

【先前技術】

1-磷酸-鞘氨醇 (S1P) 為介導多種細胞反應，如增殖、細胞骨架組織和遷移、粘連-和緊密連接裝配、以及形態發生的生物活性鞘脂類。S1P 可與位於質膜的 G 蛋白-偶合的受體的內皮細胞分化基因族 (EDG 受體) 的成員結合。迄今為止，該族的 5 個成員已經被鑒定為不同細胞類型中的 S1P 受體，S1P1 (EDG-1)、S1P2 (EDG-5)、S1P3 (EDG-3)、S1P4 (EDG-6) 和 S1P5 (EDG-8)。在許多細胞類型中 S1P 可產生細胞骨架再排列以調節免疫細胞運輸、血管內平衡以及中樞神經系統 (CNS) 和外周器官系統中的細胞通訊。

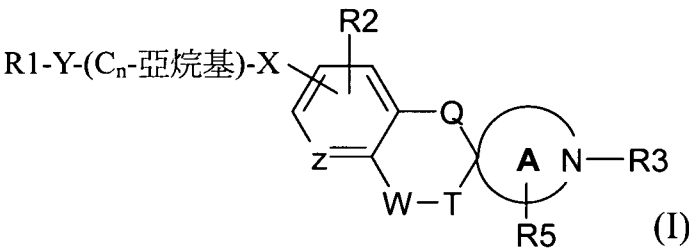
眾所周知 S1P 由血管內皮分泌並以 200-900 納摩爾的濃度存在於血液中，且被白蛋白及其它血漿蛋白結合。這既提供了細胞外液中的穩定儲庫又能使之有效釋放到高親合性細胞表面受體。S1P 以低納摩爾親合性與 5 個受體 S1P1-5 結合。此外，血小板還含有 S1P 並可在局部釋放引起例如血管收縮。該受體亞型 S1P1、S1P2 和 S1P3 被廣泛表達並代表心血管系統中的顯性受體。另外，S1P1 還是淋巴細胞上的受體。S1P4 受體幾乎只在造血系統和淋巴系統內。S1P5 主要(儘管不只是)在中樞神經系統中表達。S1P5 的表達似乎局限於小鼠中的少突神經膠質細胞、腦的髓鞘生成細胞 (myelinating cells)，但在大鼠和人中發現在星形細胞和內皮細胞水準上而非在少突神經膠質細胞上的表達。

S1P 受體調節劑是作為在一種或多種 S1P 受體上的（拮抗）激動劑發信號的化合物。本發明涉及 S1P5 受體的調節劑，特別是激動劑，鑒於不需要的心血管和/或免疫調節作用，優選涉及選擇性優先於 S1P1 和/或 S1P3 受體的激動劑。現在已經發現 S1P5 激動劑可用於治療認知障礙，特別是年齡相關性認知衰退。

雖然研究開發可用於治療年齡相關性認知衰退和癡呆的治療劑正在進行，但是還沒有產生許多成功的候選藥物。因此，需要具有所希望的性能的新治療劑。

【發明內容】

現在已經發現式(I)的螺-環胺衍生物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物或其一種或多種 N-氧化物



其中

R1 選自

氰基，

(2-4C)鏈烯基，(2-4C)炔基，(1-4C)烷基，各自任選地被 CN 或一個或多個氟原子取代，

(3-6C)環烷基、(4-6C)環烯基或(8-10C)二環基團，各自任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，

苯基、聯苯基、萘基，各自任選地被獨立地選自下列的一個或多個取代基取代：鹵素、氰基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷氧基、氨基、二(1-4C)烷基氨基、和任選地被可被(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基取代的(3-6C)環烷基，

被下列基團取代的苯基：苯氧基、苄基、苄氧基、苄乙基或單環雜環，各自任選地被(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代，

單環雜環，任選地獨立地被下列基團取代：鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、或任選地被(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基，

和

二環雜環，任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地被一個或多個氟原子取代；

-Y-(C_n-亞烷基)-X-為連接基團，其中，

Y 與 R1 相連，且選自直連鍵、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-、-CH₂-O-、-O-CO-、-CO-O-、-CO-NH-、-NH-CO-和反式-亞環丙基；

n 為 0 至 10 的整數；且

X 與亞苯基/吡啶基部分相連，且選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CO-、-CH=CH-和反式-亞環丙基；

R2 為 H 或獨立地選自一個或多個選自鹵素、任選地被一個或多個氟原子取代的(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷基的取代基；且

R3 為(1-4C)亞烷基-R4，其中亞烷基可被一個或多個鹵原子取代或被(CH₂)₂ 取代形成環丙基部分，或者 R3 為(3-6C)亞環烷基-R4、-CH₂-(3-6C)亞環烷基-R4、(3-6C)亞環烷基-CH₂-R4 或-CO-CH₂-R4，其中 R4 為-OH、-PO₃H₂、-OPO₃H₂、-COOH、-COO(1-4C)烷基或四唑-5-基；

Q 為直連鍵或-O-；

-W-T-選自-CH=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-和-CO-O-；

R5 為 H 或獨立地選自一種或多種鹵素；

Z 為 CH、CR₂ 或 N；且

A 代表嗎啉環結構或 5 元、6 元或 7 元環胺，

顯示出對 S1P 受體的親和性。特別是，相對於 S1P1 和/或 S1P3 受體，本發明的化合物顯示出對 S1P5 受體的選擇性親和性。

在先有技術中，螺二氫吲哚（spiroindoline）衍生物的結構公開於例如 WO 2005063745，顯示出與本發明的化合物結構某些相似性。然而，那些

化合物為 Mas 受體調節劑。沒有暗示或教導 WO 2005063745 的螺二氫吲哚化合物可顯示出對 S1P 受體的親合性。

本發明的化合物為 S1P 受體，特別是 S1P5 受體的調節劑。更具體而言，本發明的化合物為 S1P5 受體激動劑。本發明的化合物用於治療、緩解和預防其中涉及任何 S1P 受體-特別是涉及 S1P5 受體-或其中涉及通過任何 S1P 受體調節內源性 S1P 信號系統的疾病和病症。特別是，本發明的化合物可用於治療、緩解或預防 CNS（中樞神經系統）機能障礙，如神經變性疾病，特別是-但不限於-認知障礙（特別是年齡相關性認知衰退）及相關病症，阿爾茨海默病，（血管性）癡呆，尼曼氏皮克氏病和精神分裂症中的認知缺陷，強迫性-強迫行為，重性抑鬱，孤獨症，多發性硬化症和疼痛等。優選地，本發明的化合物可用於治療、緩解或預防認知障礙（特別是年齡相關性認知衰退）及相關病症。

在本發明的具體實施形式中，化合物具有式(I)，其中 R3 選自 $-(CH_2)_2-OH$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_3-COOH$ 、 $-CH_2-CHCH_3-COOH$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-CHCH_3-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CF_2-COOH$ 、 $-CO-CH_2-COOH$ 、1,3-亞環丁基- $-COOH$ 、 $-(CH_2)_2-PO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_3-PO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$ 、 $-CH_2$ -四唑-5-基、 $-(CH_2)_2$ -四唑-5-基和 $-(CH_2)_3$ -四唑-5-基。優選的 R3 基團選自 $-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-CH_2-CHCH_3-COOH$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-CHCH_3-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CF_2-COOH$ 、 $-CO-CH_2-COOH$ 和 1,3-亞環丁基- $-COOH$ 。最優選為 $-(CH_2)_2-COOH$ 。

在另一具體實施形式中，Q 為直連鍵。

在另一具體實施形式中，化合物具有式(I)結構，其中 R2 為 H、甲基、氯或氟。在其他具體實施形式中，R2 為 H。

在本發明的其他具體實施形式中，Z 為 CH 或 CR2。

在另一具體實施形式中，化合物具有式(I)，-W-T-選自 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 和 $-CO-O-$ 。在優選的具體實施形式中，-W-T-為 $-O-CH_2-$ 。

另外，在本發明的具體實施形式中，在基團-Y-(C_n-亞烷基)-X-中，Y 選

自直連鍵、-O-、-CO-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-和反式-亞環丙基；
n 為 0 至 6 的整數。優選地，Y 選自直連鍵、-O-、-CH=CH-、-C≡C-和反式-亞環丙基。在其他具體實施形式中，X 選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CO-、-CH=CH-和反式-亞環丙基。優選地，X 選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-和-CO-。在優選的具體實施形式中，基團-Y-(C_n-亞烷基)-X-選自-CH₂-O-、-CH₂-S-和-CH=CH-且尤其為-CH₂-O-。

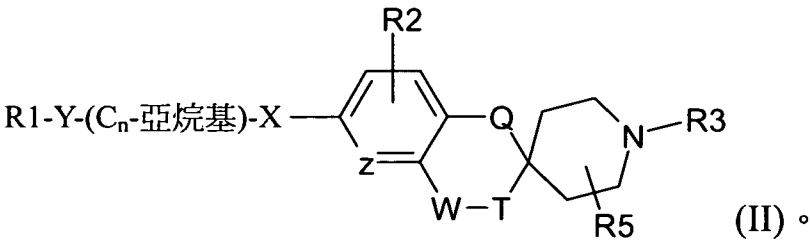
在本發明的某些具體實施形式中 R1 為(1-4C)烷基且 Y 為直連鍵，n 為選自 1 至 6 的整數且 X 為-O-或直連鍵。在其他具體實施形式中，R1 和 -(CH₂)_n-一起為直鏈己基、庚基或辛基基團。

在本發明的其他具體實施形式中，R1 選自(1-4C)烷基，環己基，環己烯基，任選地被鹵素取代的聯苯基，任選地被一個、兩個或三個獨立地選自鹵素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和任選地被苯基取代的環丙基的取代基取代的苯基，噻吩基、吡啶基、四氫吡喃基，各任選地被鹵素、(1-4C)烷基、環丙基或任選地被鹵素取代的苯基取代，和吡啶基、二氫苯並呋喃基和苯並二噁烷基，各任選地被鹵素或(1-4C)烷基取代。在本發明優選的具體實施形式中，R1 選自苯基，任選地被一個或多個獨立地選自鹵素、(1-4C)烷基、環丙基和三氟甲基的取代基取代。更優選，R1 為 2,6-二氯苯基。

在本發明的其他具體實施形式中，R5 各自為 H。

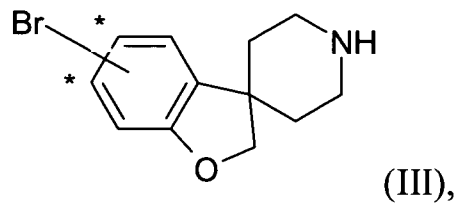
在本發明優選的具體實施形式中，A 代表哌啶結構。

在另一具體實施形式中，本發明的化合物具有結構(II)



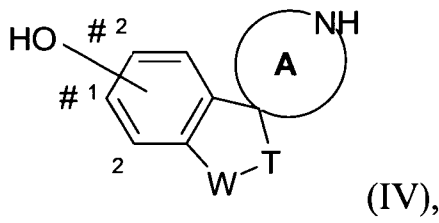
本發明的化合物可適宜地通過本領域的有效方法、以及本說明書的實驗章節中舉例說明的方法來製備。已經發現一些新的和有用的中間體用於製備本發明的化合物。它們是本發明的另外的具體實施形式。

因此，本發明的另一具體實施形式為式(III)化合物



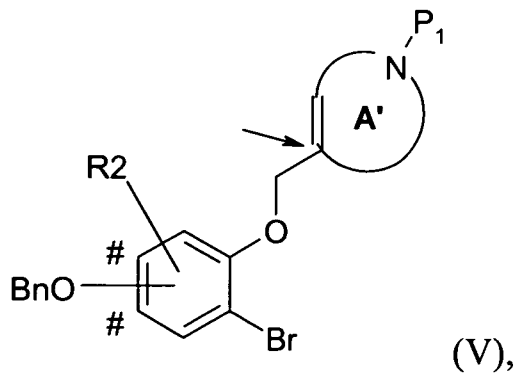
其中 Br 連接在用星號表示的位置之一上。

還有，本發明的具體實施形式為式(IV)化合物



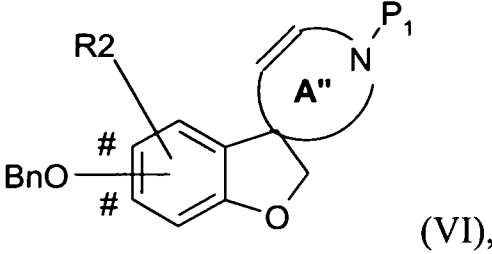
其中 OH 連接在用#表示的位置之一上，且其中，如果 OH 在用¹表示的位置上，則化合物可在用²表示的一個或兩個位置上獨立地被(1-4C)烷基或選自 F 或 Cl 的鹵素取代；且 W-T 為-O-CH₂-或-CH₂-CH₂-；且 A 代表嗎啉環結構或 5 元或 6 元環胺；式(III)化合物用於製備式(I)化合物，其中-W-T-為-O-CH₂-且式(IV)化合物用於製備式(I)化合物，其中-W-T-為-O-CH₂-或-CH₂-CH₂-。

按照本發明的其他具體實施形式，一種製備式(I)化合物非常有效的方法為下述方法，其中 R₂ 為 H 或一種或兩種選自氟、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基的取代基；-W-T-為-O-CH₂-且 Z 為 CH 或 CR₂，包括分子內 Heck 環化步驟，其中式(V)化合物



其中 A'代表在用箭頭指示的碳原子上含雙鍵的 5 元、6 元或 7 元環胺，

P1 為選自-CO₂-苄基和-CO₂-(1-4C)烷基的保護基（優選-CO₂-苄基），Bn 為苄基且 BnO-基團可連接在一個用#表示的位置上，在碳酸銀（優選以 1-2 摩爾的量，相對於化合物 V 的量）和 Herrmann-Beller 催化劑（1-10 mol%，優選 3-6 mol%）的存在下，在適宜的溶劑中於高溫（例如在 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中於 140°C）下轉化成式(VI)化合物，



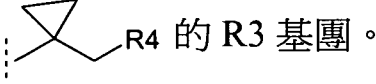
其中 A''相應於環 A'代表在遷移了一個或（短暫地）兩個位置（取決於環中氮原子的位置）的位置上含雙鍵的 5 元、6 元或 7 元環胺，然後進行其他操作步驟（如首先脫保護和還原以生成式(IV)化合物）以生成式(I)化合物。

術語鹵素指氟、氯、溴、或碘。優選的鹵素為氟和氯，特別是氯。

術語(1-6C)烷基和(1-4C)烷基分別指具有 1-6 和 1-4 個碳原子的分支或不分支的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基和丁基。優選的烷基為甲基。

術語(1-4C)烷氧基指具有 1-4 個碳原子的烷氧基，其中烷基部分如上定義。優選的烷氧基為甲氧基。

術語(1-4C)亞烷基和(C_n-亞烷基)指分別具有 1-4 個或 n 個碳原子的分支或不分支的亞烷基，例如亞甲基、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CHCH₃CH₂-等。在 R3 為(1-4C)亞烷基-R4 的 R3 的定義中，亞烷基中的一個或多個碳原子可（除了別的以外）獨立地被(CH₂)₂取代形成環丙基部分，意味著形成諸如



術語(2-4C)炔基指具有 2-4 個碳原子的分支或不分支的炔基，其中三鍵可存在於該基團中的不同位置，例如乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基等。

用於式(I)定義中的術語 5 元、6 元或 7 元環胺分別指吡咯烷基、哌啶基和六亞甲基亞胺基結構。

術語(3-6C)環烷基指具有 3-6 個碳原子的環烷基，這樣環丙基、環丁基、環戊基或環己基。優選為環戊基和環己基。

術語(4-6C)環烯基指具有 4-6 個碳原子且包含一個或兩個雙鍵的環烯基，例如環己烯基。

術語(3-6C)亞環烷基指具有兩個連接點的環烷基。優選為具有如下結構的 1,3-亞環丁基 。

術語(8-10C)二環基團指具有共 8-10 個碳原子的、兩個選自芳香和非芳香環結構的基團的稠環系，例如-特別是-茛滿基團。

術語單環雜環包括單環雜芳基團和非芳香雜單環基團，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、二噁烷基、嗎啉基等。

術語二環雜環包括二環雜芳基團和非芳香雜雙環基團，例如吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲嗪基 (indoliziny) 、苯並咪唑基、咪唑並噻唑基、咪唑並吡啶基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並二噁烷基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、四氫異喹啉基等。

對取代基而言，術語“獨立地”指在相同的分子中取代基可彼此相同或不同。

本發明的化合物可含一個或多個不對稱中心，並因此可以外消旋體和外消旋混合物、單一對映異構體、非對映體的混合物和單獨的非對映異構體存在。其他不對稱中心可以存在，取決於分子上各種取代基的性質。每個這樣的不對稱中心將獨立產生兩個旋光異構體，這意味著以混合物形式和純化的或部分純化的化合物形式的所有可能的旋光異構體和非對映異構體都包括在本發明的範圍內。本發明意味著包括這些化合物的所有這樣的異構形式。這些非對映異構體的獨立合成或它們的色譜分離可按照本領域已知的方法通過適當地改進本文中公開的方法來完成。它們的絕對立體化學可通過晶體產物或晶體中間體的 X-射線晶體衍射來測定，如有必要，所述晶體產物或晶體中間體用含已知絕對構型的不對稱中心的試劑衍生。如有需要，可分離化合物的外消旋混合物以便分離單一的對映體。可通過本

領域公知的方法進行分離，如將化合物的外消旋混合物與對映體純的化合物偶合形成非對映體的混合物，之後通過標準方法如分步結晶或色譜分離單一的非對映體。

化合物可以以多晶型物形態存在，同樣地包括在本發明的範圍內。此外，化合物可與水（即水合物）或常規的有機溶劑形成溶劑合物，此類溶劑合物也將包括在本發明的範圍內。

同位素地-標記的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，包括同位素標記的以使用 PET 或 SPECT 可檢測的式(I)化合物，也屬於本發明的範圍。上述情況適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或其他同位素富集原子標記的式(I)化合物，適於受體結合或代謝研究。

術語“藥學上可接受的鹽”指那些鹽：在合理的醫學判斷範圍內，適合用於與人和低等動物的組織接觸而沒有不當的毒性、刺激、變態反應等，具有合理的益處/危險比。藥學上可接受的鹽為本領域公知。它們可在分離和純化本發明化合物時原位製備，或通過使它們與藥學上可接受的無毒堿或酸，包括無機或有機堿和無機或有機酸反應獨立製備。

本發明的化合物也可腸內或胃腸外給藥。這些化合物及其組合物的精確劑量和給藥方案將依賴於化合物本身的生物活性、患者的年齡、體重和性別、接受藥物施用的個體的需要、痛苦或需要的程度以及執業醫師的判斷。通常，腸胃外給藥要求比更依賴於吸收的其他給藥方法的劑量低。然而，對於人而言劑量優選為 0.001-10 mg/kg 體重。通常，經腸道和腸胃外給藥的劑量將在每天 0.1 至 1000 mg 的總活性成分的範圍內。

例如按照標準參考文獻“Remington, The Science and Practice of Pharmacy”（21st 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 尤其參見 Part 5 : Pharmaceutical Manufacturing）中的描述與藥學上適宜的輔料混合，可將化合物壓制成固體劑量單位，如丸劑或片劑，或加工成膠囊或栓劑。借助於藥學上適宜的液體還可以將化合物以溶液、混懸液或乳劑的形式塗敷。

對於製備劑量單位，例如片劑，可考慮使用常規的添加劑如填充劑、色素、聚合物粘合劑等。通常，任何不干擾活性化合物功能的藥學上適宜的添加劑都可以使用。

可與本發明的化合物一起給藥的適宜載體包括例如乳糖、澱粉、纖維素衍生物等、或它們的混合物，以適宜的量使用。用於靜脈給藥的組合物可例如為本發明化合物在無菌等滲含水緩衝劑中的溶液。必要時，靜脈注射組合物還可包含例如增溶劑、穩定劑和/或局部麻醉劑以減輕注射部位的疼痛。

本發明的藥物組合物可將配製成用於任何給藥途徑，並包含至少一種本發明的化合物及其藥學上可接受的鹽、和任何藥學上適宜的成分、賦形劑、載體、輔助劑或媒介物（vehicle）。

“藥學上適宜的”指載體、稀釋劑或賦形劑必須與製劑中的其他成分相容且對其接受者無害。

在本發明的具體實施形式中，提供藥物包裝或藥盒，其包含一個或多個裝有一種或多種本發明藥物組合物的容器。與此種容器相關的可以是各種書面材料如使用說明書、或以規範藥物產品的製造、使用或銷售的政府機關規定的形式的公告（notice），該公告反映被用於人或獸醫給藥的製造、使用或銷售的機關許可。

除非另有定義，本文中所用的技術和科學術語與本發明所屬領域的普通技術人員通常理解的含義相同。儘管任何與本文中描述的相似或等效的方法和材料都可用於本發明的實施或試驗，但本檔中還是描述了適宜的方法和材料。

【圖式簡單說明】

第 1 圖在 T 型迷津中施用賦形劑（對照組）或本發明的化合物（劑量以 mg/kg 表示；口服）的大大小小的 C57BL/6J 雄性小鼠的變化的百分數。

【實施方式】

以下實施例旨在更詳細地進一步說明本發明。

本文中公開的任何新中間體為本發明的另外的具體實施形式。

§1.（分析）方法

核磁共振波譜（ ^1H NMR）用配備有帶有 Z-梯度和 ATM 的 BBI inverse 寬頻探頭的具有 9.4T 磁體的 Bruker Avance-I 400（ ^1H ：400 MHz, ^{13}C ：100 MHz）、或者配備有帶有 Z-梯度和 ATM 的 TXI 反向三聯共振低溫探頭的具

有 14.1T 磁體的 Bruker Avance-DRX 600，在 300 K 下，在指定的溶劑中測定，除非另有說明。在含 99.8 原子% D 的氘化氯仿 (CDCl_3) 中；或者在含 0.03 v/v% 四甲基矽烷的二甲基亞砜- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) 中測定光譜，兩者都得自 Aldrich 化學位移(δ)以自四甲基矽烷的 ppm 低磁場給出。偶合常數 J 以 Hz 給出。NMR 譜中的峰形用下列符號表示：'q' (四重峰)，'dq' (雙四重峰)，'t' (三重峰)，'dt' (雙三重峰)，'d' (雙峰)，'dd' (雙雙重峰)，'s' (單峰)，'bs' (寬單峰) 和 'm' (多重峰)。在將樣品與一滴 D_2O 混合之後鑒定 NH 和 OH 信號。

熔點記錄在 Büchi B-545 熔點測定儀上。

所有涉及易潮化合物或條件的反應都在無水氮氣氛下進行。

反應通過用薄層色譜 (TLC) 在二氧化矽覆蓋的塑膠薄板 (Merck 預塗的矽膠 60 F254) 上以指定的洗脫劑洗脫來監測。通過紫外光 (254 nm) 或 I_2 顯示斑點。

液相色譜-質譜 (LC-MS)

系統 A：柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm ，50×2.1 mm，裝有 1.7 μm 顆粒。該柱在柱加熱爐中處於 45°C 的熱狀態。

檢測：210 和 260 nm 之間的二極體陣列

步驟	總時間(min)	流速($\mu\text{l/min}$)	A(%)	B(%)
0	0	800	95	5
1	0.1	800	95	5
2	4.5	800	10	90
3	5	800	10	90
4	5.01	800	95	5

A=含 0.1% CH_3COOH 的 99.9% 水

B=含 0.1% CH_3COOH 的 99.9% CH_3CN

系統 B：柱：Waters Sunfire C18，30×4.6 mm，裝有 2.5 μm 顆粒。該柱在柱加熱爐中處於 23°C 的熱狀態。

檢測：UV/VIS 測量計，波長設定至 254 nm + 在 70°C 和 1.7 巴 N_2 壓力下操作的蒸發光散射檢測器。

步驟	總時間(min)	流速($\mu\text{l/min}$)	A(%)	B(%)
0	0	1800	95	5
1	1.8	1800	0	100
2	2.6	1800	0	100
3	2.8	1800	95	5
4	3.0	1800	95	5

A = 含 0.1% HCOOH 的 99.9% 水

B = 含 0.1% HCOOH 的 99.9% CH₃CN

報導的保留時間 (R_t)，對於系統 B，為總離子電流 (TIC) 色譜中的峰值，其顯示所計算的精確 MW 的在 0.5 amu 準確度之內的 [M+H]⁺ 的品質，在蒸發光散射(ELS)的色譜圖中具有 >85% 的相對面積% (純度) 的相關峰。

§2. 合成概述

縮寫語

ACE-Cl 1-氯乙基氯甲酸酯

9-BBN9-bora 雙環[3.3.1]壬烷二聚體

CHCl₃ 氯仿

CH₂Cl₂ 二氯甲烷

CH₃CN 乙腈

CuBr₂ 溴化銅(II)

DBU 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DIAD 二異丙基偶氮二羧化物

DIPEA N,N-二異丙基乙胺

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲亞砜

Et₃N 三乙胺

Et₂O 乙醚

EtOH 乙醇

EtOAc 乙酸乙酯

HCl 氯化氫

K₂CO₃ 碳酸鉀

KHCO₃ 碳酸氫鉀

KI 碘化鉀

KOH 氫氧化鉀

KOtBu 叔丁醇鉀

MeOH 甲醇

NaBH₄ 硼氫化鈉

NaHCO₃ 碳酸氫鈉

NaI 碘化鈉

NaOH 氫氧化鈉

NaOtBu 叔丁醇鈉

Na₂SO₄ 硫酸鈉

NBS *N*-溴代琥珀醯亞胺

iPr₂O 二異丙醚

RT 室溫

SiO₂ 矽膠

TFA 三氟乙酸

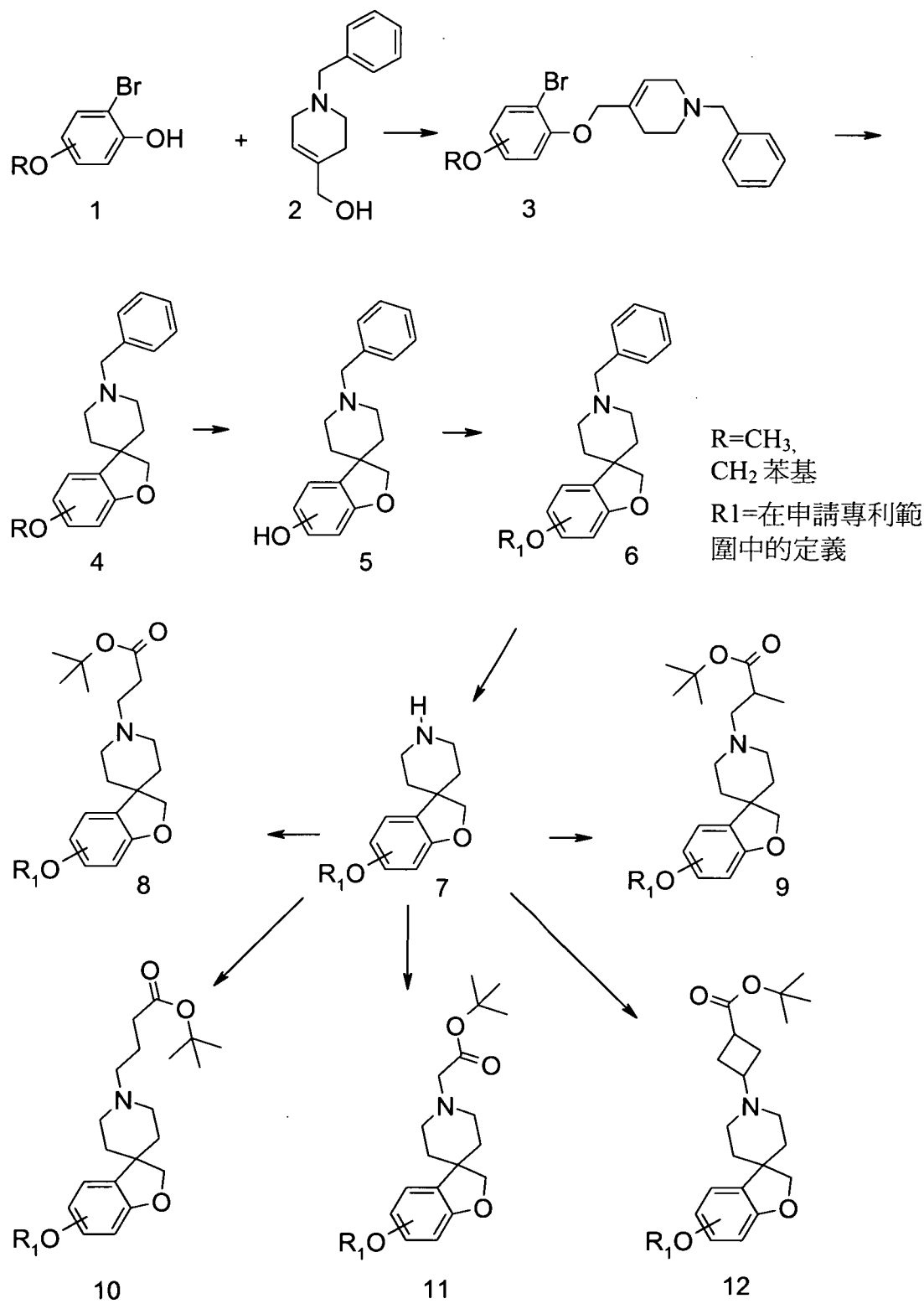
THF 四氫呋喃

TMSCl 三甲基氯矽烷

TMSOTf 三甲矽烷基三氟甲烷磺酸酯

要求保護的含螺-哌啶部分的化合物和中間體的適宜的合成遵循如下所述的路線；參見流程圖 1。

流程圖 1



合成始於適當取代的 2-溴苯酚。適當取代的 2-溴苯酚為商購可得的或可由其他商購可得的 2-溴苯酚獲得。類型 1 的化合物，通過在三苯基磷、

和適宜的偶氮基試劑如二異丙基偶氮二羧化物的存在下，在溶劑如四氫呋喃或二氯甲烷中，與(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇反應，可轉化為 3。隨後 3 轉化成 4 是通過 Bu_3SnH 介導的方法，在 AIBN 的存在下和在溶劑如苯或甲苯中在回流條件和或微波條件下進行的。甲氧基取代的衍生物（化合物 4）的脫保護，可在乙酸中在回流條件下用 HBr 進行，得到 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇和或相應的-5-醇類似物(5)。隨後的 *O*-烷基化，可在溶劑如二甲基亞砷（DMSO）、丙酮、甲醇、或乙腈中，在堿如氫氧化鉀或碳酸鉀的存在下，在 0°C 至 60°C 之間的溫度下，用適宜的烷基化劑如 1-溴辛烷或苄基溴進行。在（例如）1'-苄基-6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (6)中的 N-苄基的脫除，可通過在溶劑如 1,2-二氯乙烷中與 ACE-Cl 反應、之後該中間體氨基甲酸酯與甲醇反應進行。

所得到的螺-吡啶(7)可，在溶劑如乙腈、甲醇或 *N,N*-二甲基甲醯胺中，在室溫和 85°C 之間的溫度下，最後加入一些堿如三乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，以所謂的 Michael-加成，與(甲基)丙烯酸酯反應，得到相應的螺-吡啶丙酸叔丁酯(8)和螺-吡啶-2-甲基丙酸叔丁酯(9)。螺-吡啶還可以在堿如碳酸鉀或碳酸鈉的存在下，在溶劑如乙腈和/或四氫呋喃中，在室溫下，與適宜的烷基化試劑如溴乙酸叔丁酯（*tert*-butyl bromoacetate）或 4-溴丁酸叔丁酯反應，得到類型 10 和 11 的化合物。類型 12 的化合物可，在溶劑如二氯乙烷或 THF 中，在三乙醯氧硼氫化鈉的存在下，通過用 3-氧代環丁烷-1-羧酸酯還原胺化作用來獲得。

化合物 7-12 可取決於基團 R_1 的性質通過酯的鹼性或酸性水解轉化為最終的化合物(I)。例如，叔丁酯可在溶劑如 CH_2Cl_2 或 1,4-二噁烷中，在室溫下，用酸如三氟乙酸或氯化氫處理。作為其他實例，這些酯可在溶劑如乙醇、THF、和/或水中，在室溫和 70°C 之間的溫度下，用堿如氫氧化鈉或氫氧化鋰處理。

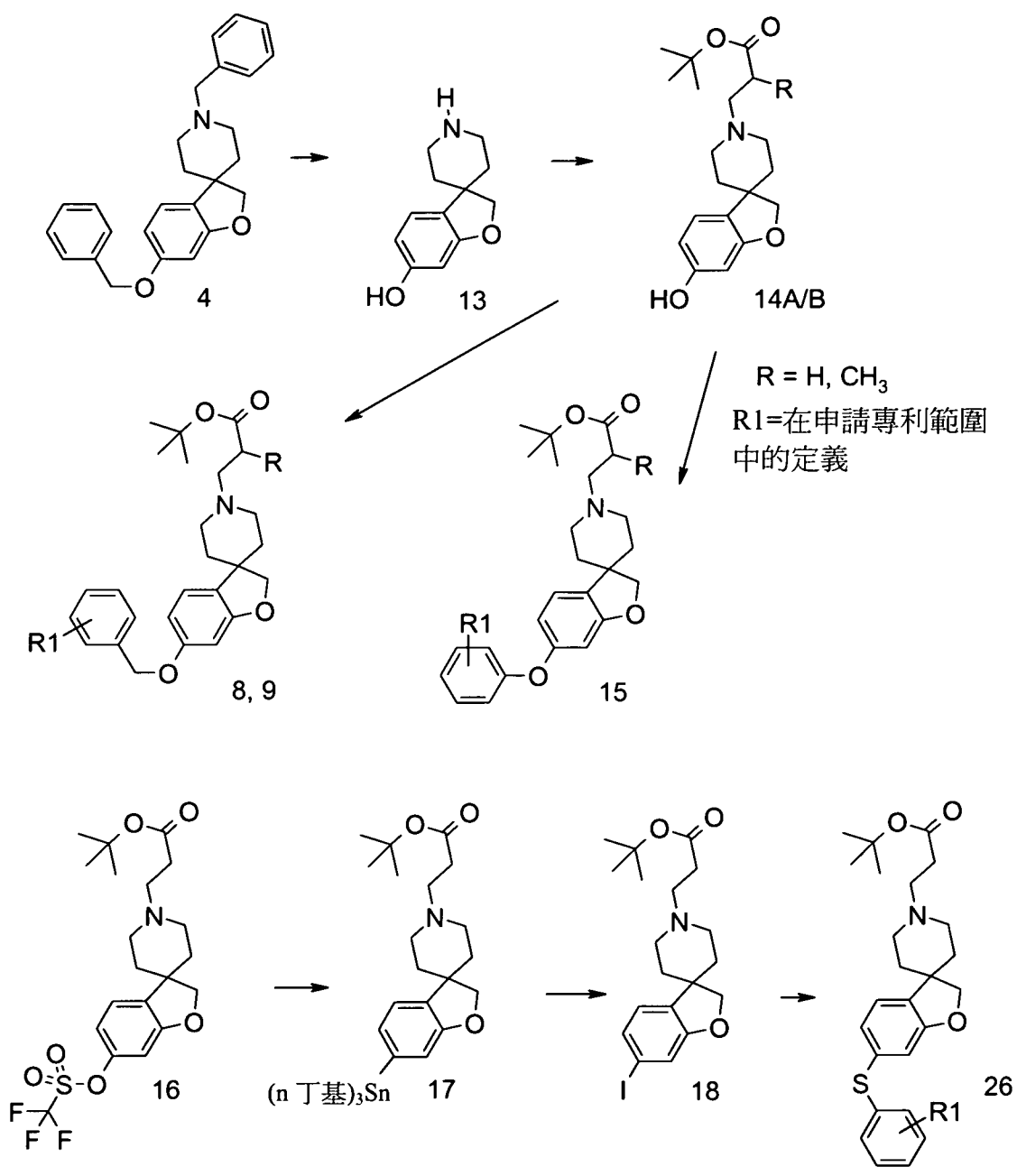
作為另一個實例，在 1'-苄基-6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (4) 中的這兩個苄基的脫除（流程圖 2），可通過在溶劑如乙醇和催化劑如氫氧化鈣中氫化進行。所得螺-吡啶(13)可與(甲基)丙烯酸酯反應，得到 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯 14A)和 3-{6-羥基-2H-螺

[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯(14B)。那些化合物可用下列方式變性：通過在堯如碳酸鉀或碳酸銨的存在下，在溶劑如乙腈和/或四氫呋喃中，在室溫下，與適宜的烷基化試劑如烷基溴或烷基氯反應，得到類型 8 和 9 的化合物。可替代地，通過在三苯基磷、和適宜的偶氮基試劑如二異丙基偶氮二羧化物的存在下，在溶劑如四氫呋喃或二氯-甲烷中，與適宜的醇反應，可將 14A/B 轉化為類型 8 和 9。此外，3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸酯，在 100°C 下，優先過夜，用溴苯以及乙酸鈣(II)、磷酸三鉀一水合物、2-二叔丁基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯和苯基硼酸的混合物，可轉化為 3-{6-(6-苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯（類型 15 的化合物）。

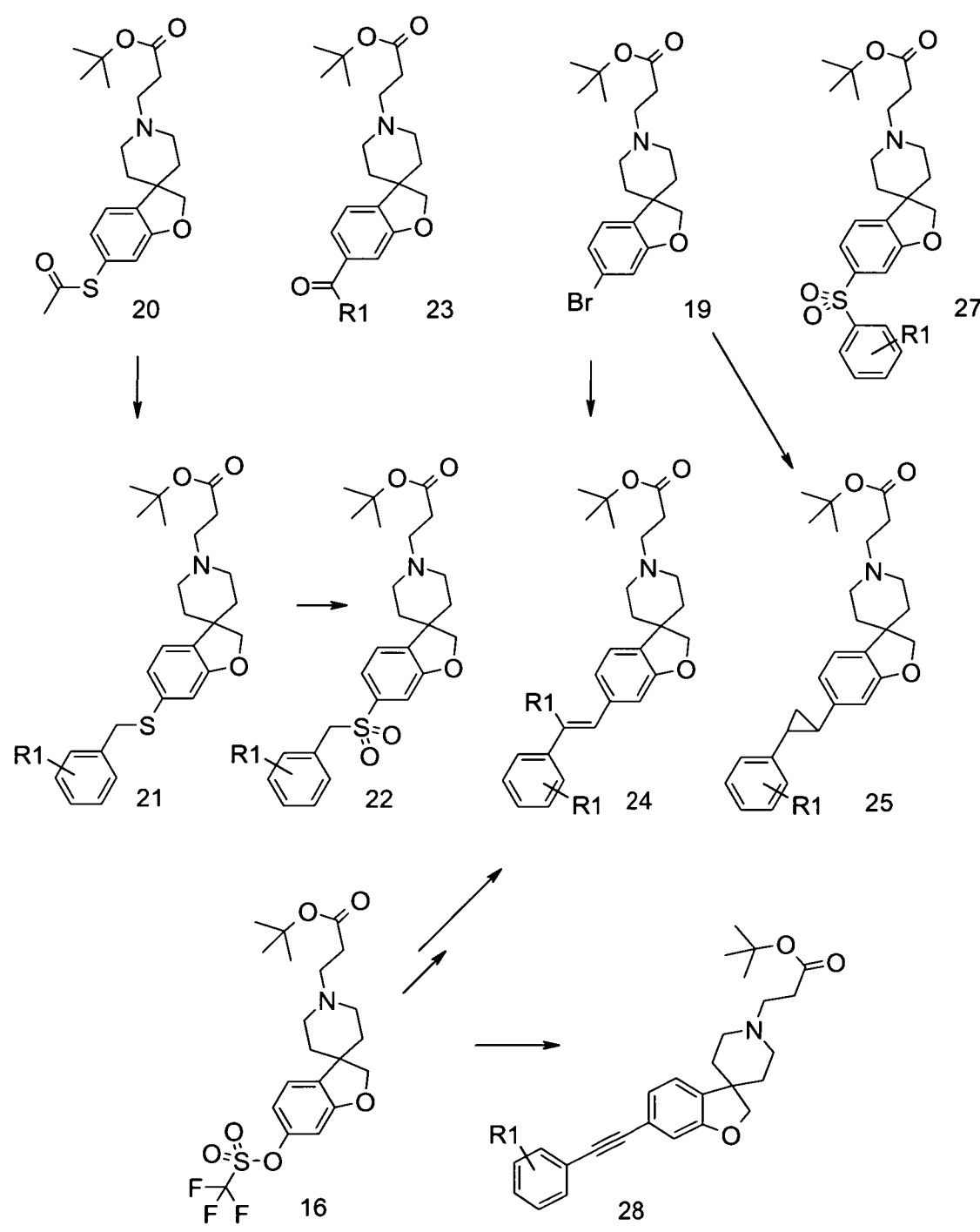
在另一個實例中，例如由化合物 14A，用三氟甲磺醯胺和堯如三乙胺在溶劑如氯仿中，可得到相應的 3-{6-[(三氟甲烷)-磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(16)，其在硫代乙酸鉀的存在下，使用 (R)-1-[(1S_p)-2-(二環己基磷基)-二茂鐵基]乙基二-叔丁基-磷、(CyPF-叔丁基)和三-(二苯亞甲基-丙酮)-二鈹 (0)，可轉化為 3-[6-(乙醯硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯 (20，流程圖 3) (van den Hoogenband A. *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 6877)。這在溶劑如甲苯中在高溫下進行。該帶 S-乙醯基保護基的衍生物(20)可例如用在乙醇中的氫氧化鈉、隨後用苄基鹵原位處理進行水解，例如 1,3-二氯-2-(氯甲基)-4-甲氧基苯得到 3-(6-{[2,6-二氯-3-甲氧基]-苯基}甲基硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸酯 (21，流程圖 3)，其可水解得到式(I)的化合物。可替代地，類型 21 的化合物，其鹼性胺以其鹽酸鹽形式被保護，用過氧單硫酸鉀在溶劑如水中在室溫下，可轉化為相應的磺 (sulfon) 類似物(22)。類型 16 的化合物 (流程圖 2)，用己-N-丁二錫在溶劑如 1,4-二噁烷中在氯化鋰和四(三苯基磷)-鈹(0)的存在下於較高的溫度，可轉化為其甲錫烷基衍生物(17)。該 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯，用 N-碘-琥珀醯亞胺在溶劑如 THF 中，優選在低溫下，可轉化為 3-{6-碘-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(18)。用 N-溴代琥珀醯亞胺，可相應地製備溴-類似物 (19，流程圖 3)。在另一個實例中，類型 23 的化合

物可用甲錫烷基類似物 17 和適宜的醯基氯在溶劑如二氯乙烷中在較高的溫度下而獲得。

流程圖 2



流程圖 3



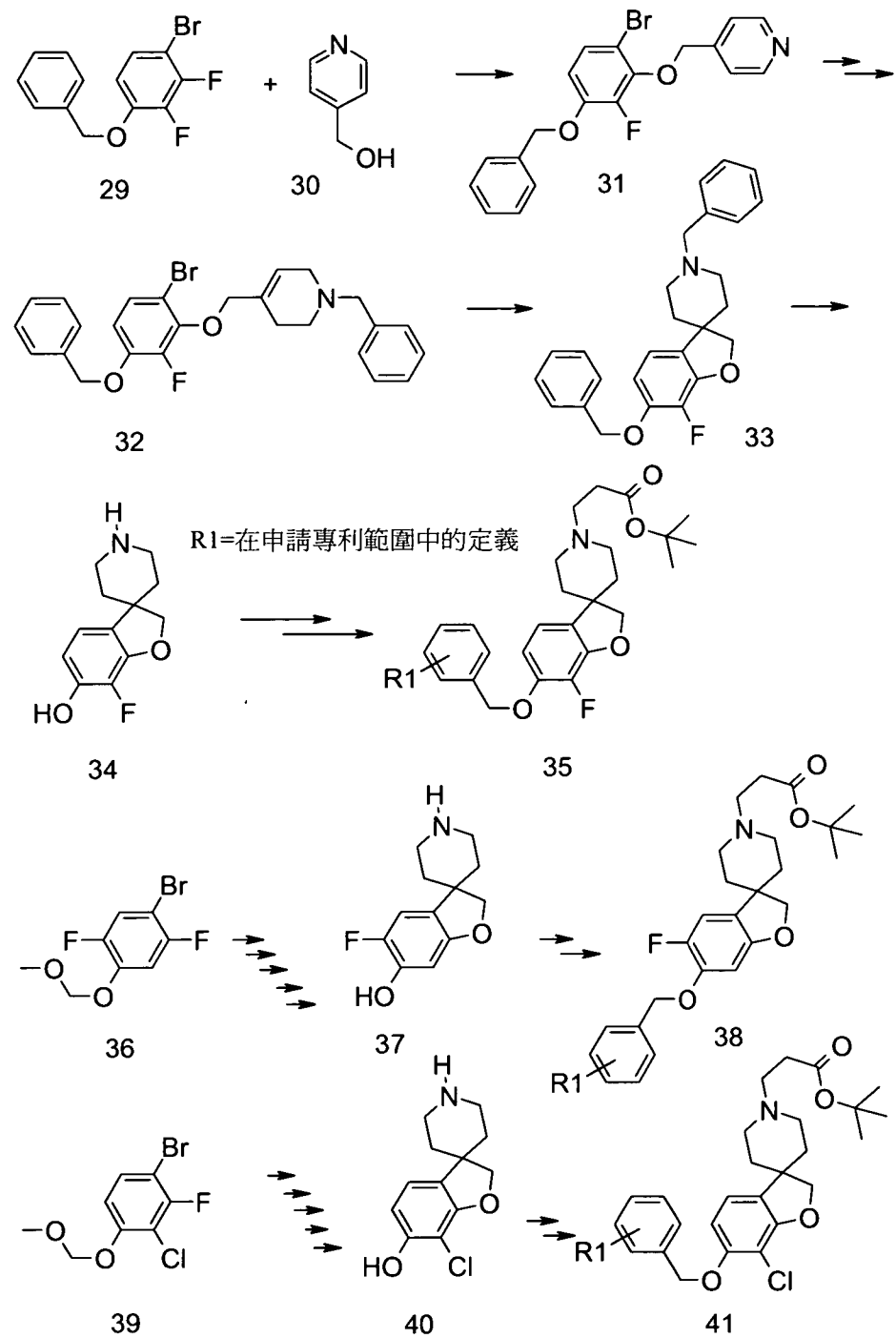
3-{6-碘-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(18)可用於碘化銅(I)催化的在溶劑如 1,2-二甲氧基乙烷中和在碳酸鉀的存在下於較高的溫度與例如 2-甲基-苯-1-硫醇的反應，得到化合物類型 26 (流程圖 2)，其可氧化 (成類型 27 的實例，流程圖 3)，使用將化合物類型 21 轉化成類型 22 的條件。3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(19)是適宜

的 Suzuki-反應的前體。在特定的實例中，2-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)-乙烯基]三氟硼酸鉀、碳酸銨、和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物在甲苯和水的混合物中在回流下反應過夜，得到作為化合物類型 24 的實例的 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯（流程圖 3）。在另一個實例中，類型 24 的化合物可用類型 16 化合物得到（流程圖 2），用三丁基(乙烯基)氫化錫在溶劑如 1,4-二噁烷中在氯化鋰和四(三苯基膦)-鈹(0)的存在下於較高的溫度將其轉化為其乙烯基衍生物。該 3-{6-(乙烯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯，用適宜的取代的苯基硼酸在溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺中於較高的溫度可轉化為類型 24 的化合物（Karimi B, Synthesis, 2010, 1399）。在本發明的另一具體實施形式中，類型 28 的化合物（流程圖 3），可由 3-{6-[(三氟-甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(化合物 16)和適宜取代的苯乙炔衍生物在溶劑如二甲亞砜中用堿如磷酸三鉀一水合物在乙酸鈹(II)和三苯基膦的存在下於較高的溫度獲得。

使用對化合物 19 轉化成化合物類型 24 的實例的描述，4-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯(作為化合物類型 25 的實例)可由 19 和[2-(2,6-二氯苯基)-環丙基]-三氟硼酸酯的鉀鹽獲得。

在本發明的另一具體實施形式中，類型 35 的化合物（流程圖 4），可如下獲得：1-(苄氧基)-4-溴-2,3-二氟代苯(29)和 4-吡啶甲醇(30)在溶劑如 NMP 中於 100°C 反應 0.5 小時(Stephane G Tetrahedron Letters 2009, 50, 3776)，之後用苄基溴季胺化(quarterization)並將中間體吡啶-1-鎘溴化物用硼氫化鈉還原得到化合物 32。在溶劑如苯或甲苯中的環化(Bu₃SnH，在 AIBN 的存在下)，可在回流條件下和或微波條件進行。在 1'-苄基-6-(苄氧基)-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](33)中的兩個苄基的脫除，可通過在溶劑如乙醇中和催化劑如氫氧化鈹氫化進行。化合物 34 可按照前面的描述轉化為化合物類型 35，之後水解得到化合物的式(I)。

流程圖 4



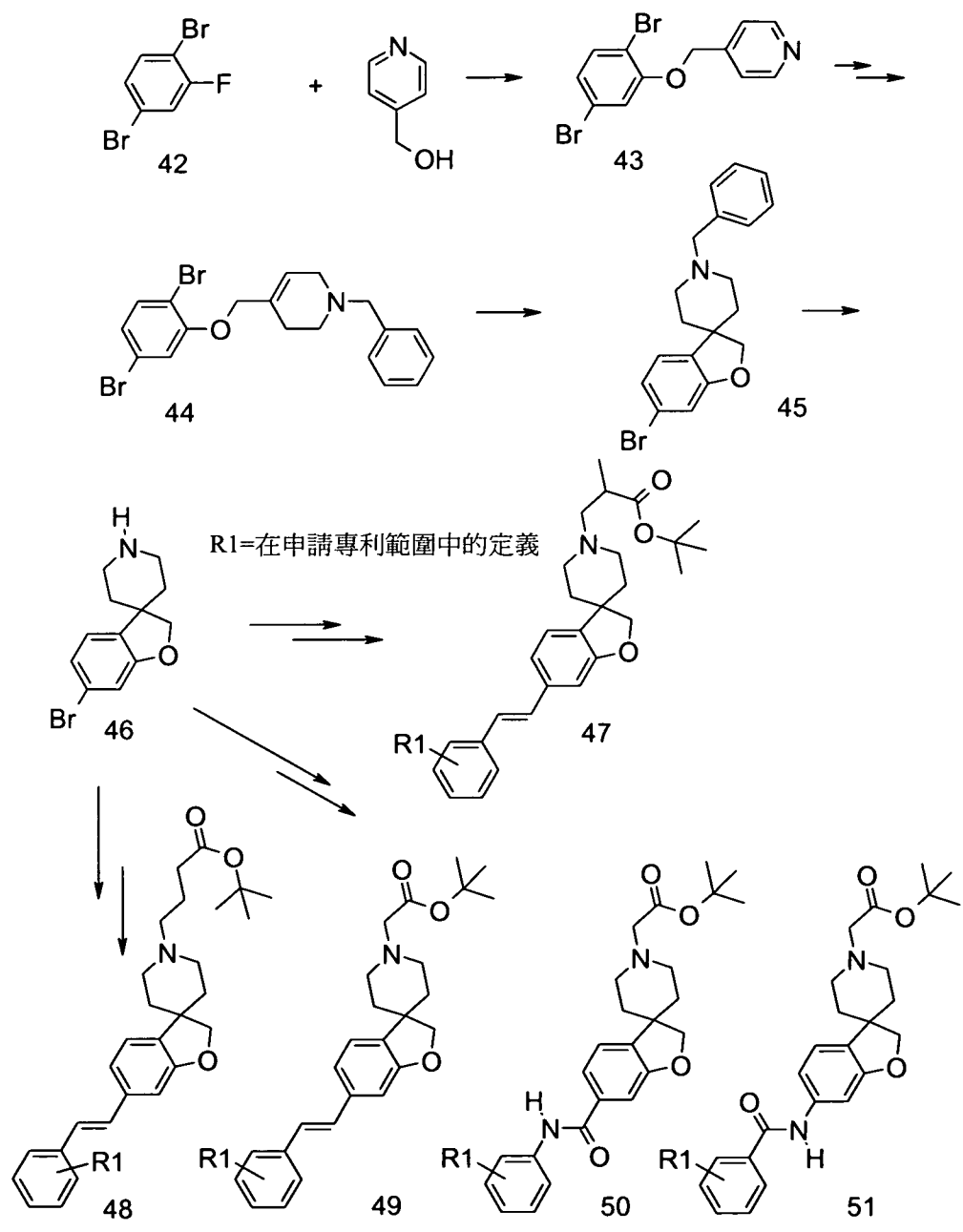
用該方法(Tetrahedron Letters 2009)，適宜的(帶保護基的)氟化苯衍生物可轉化為類型 38 和 41 的化合物。

6-溴-2H[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (46，流程圖 5)，可按類似的方式製備。N-苄基的脫除可通過在溶劑如 1,2-二氯乙烷中與 ACE-Cl 反應、之後中間體

氨基甲酸酯與甲醇反應進行。化合物 46 轉化成化合物類型 47、48 和 49 按類似於流程圖 1 和 2 中描述的方式進行。

此外，化合物 45 用正丁基鋰在溶劑如四氫呋喃或乙醚中於-75℃處理，之後用適宜的異氰酸鹽中止反應得到相應的醯胺，其可用 ACE-Cl 去苄化並轉化為類型 50 的化合物。水解將得到式(I)的化合物。

流程圖 5



化合物類型 51 的醯胺(流程圖 5)可用適宜的取代的苯甲醯胺例如 2,6-

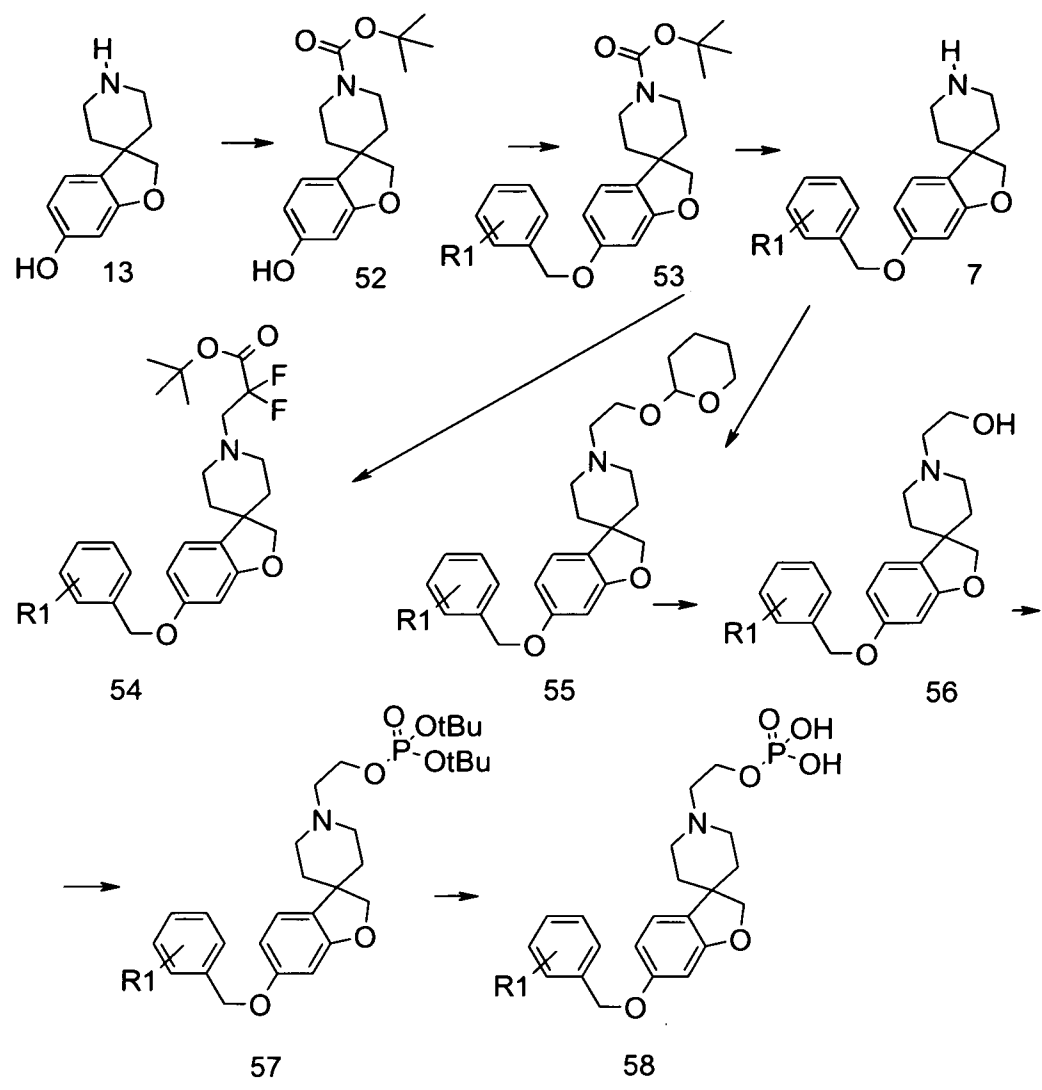
二氯苯甲醯胺和 3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯(化合物 16)在溶劑如叔丁醇和城如磷酸三鉀中在三-(二苯亞甲基丙酮)-二鉀 (0)和 2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三-*i*-丙基聯苯的存在下在高溫下製備。水解將得到式(I)的化合物。

作為另一個實例，化合物 13（流程圖 2）可在氮氣下用適宜的保護基(P.G.M. Wuts, T.W. Greene *Protective groups in organic synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons, 2006)如叔丁氧羰基(BOC)，通過與二叔丁基重碳酸酯在溶劑如乙腈中在室溫下反應進行保護（化合物 52，流程圖 6）。隨後，酚基可與適宜的烷基化試劑在溶劑如乙腈中、在城如碳酸鉀的存在下、在室溫下反應，或通過用採用 Mitsunobu 條件和適宜的醇進行。之後叔丁氧羰基(BOC)基團可在溶劑如乙醇中、在室溫至 60°C 之間的溫度下、通過用酸如氯化氫處理而脫除，得到(以可替代的方式)已提及的類型 7 的螺-吡啶。

類型 7 的化合物還可以在氮氣中用 2,2-二氟-丙酸酯基(54)改性，通過以下步驟的順序進行(Cheguillaume A., Lacroix S., Marchand-Brynaert J. *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 2375)：首先與 1H-苯並三唑-1-甲醇在溶劑如乙醇中、在約 50°C 的溫度反應；之後與由鋅粉製備的鋅試劑、三甲基矽烷基氯化物和溴二氟乙酸酯在溶劑如四氫呋喃中，在約 70°C 的溫度下反應。

式(I)化合物，其中 $R_3 = (CH_2)_2OPO_3H_2$ 可如流程圖 6 中所示合成。這樣，化合物 7，在城如碳酸鉀、和碘化鈉的存在下，在溶劑如 DMF 中，在約 100°C 的溫度下，與 2-(2-氯乙氧基)四氫-2H-吡喃反應。四氫-2H-吡喃將 (在化合物 55 中)通過在溶劑如甲醇中在室溫下用酸如對甲苯磺酸處理而脫除。然後將形成的醇(化合物 56)，在四唑的存在下、在溶劑如 THF、 CH_2Cl_2 和 CH_3CN 的混合物中、在室溫下用亞磷醯胺試劑如二叔丁基 *N,N*-二異丙基-亞磷醯胺處理，隨後在相同的溶劑中、在室溫下、用氧化劑如過氧化氫或叔丁基過氧化氫氧化，得到類型 57 的化合物。磷酸酯的水解，可在溶劑如 CH_2Cl_2 中、在室溫下、用酸如 TFA 處理來進行。

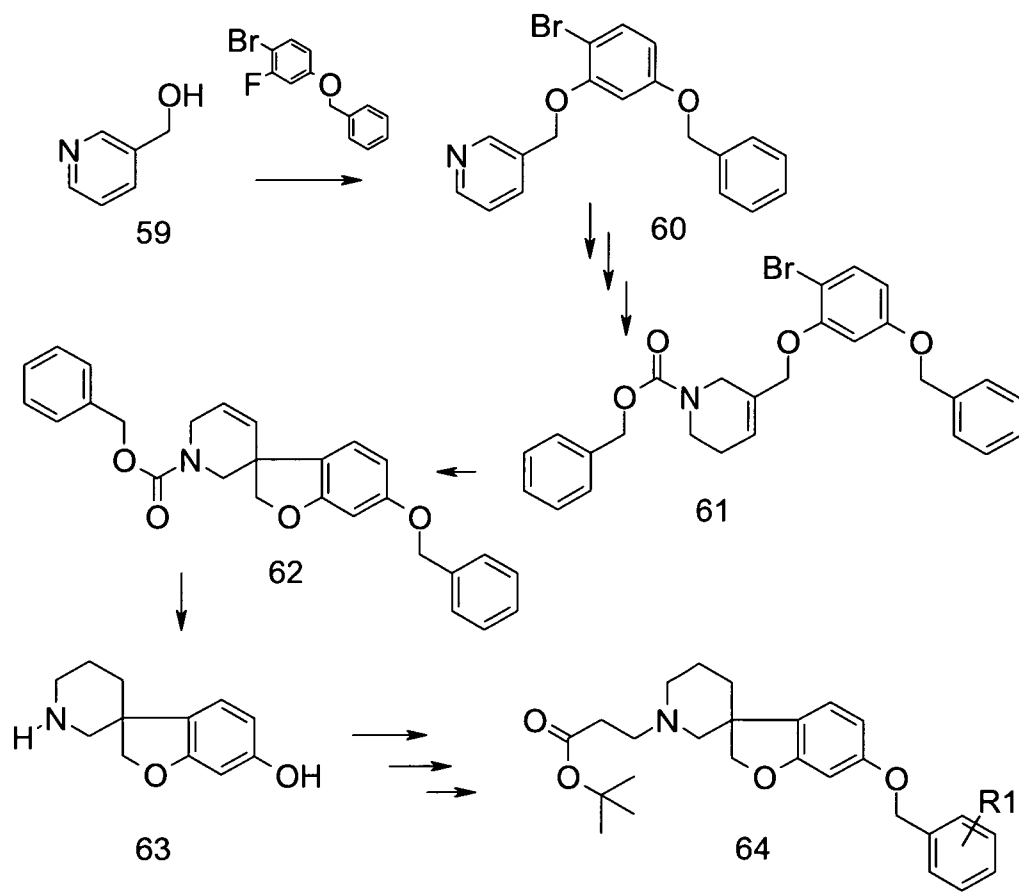
流程圖 6



在本發明的另一具體實施形式中，類型 64 的化合物（流程圖 7），可如下獲得：4-(苄氧基)-1-溴-2-氟-苯和 3-吡啶甲醇(59)在溶劑如 NMP 中於 100℃ 反應 0.5 小時，之後用苄基溴季胺化(quarterization)並將中間體吡啶-1-鎘溴化物用硼氫化鈉還原得到 1-苄基-5-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶。該化合物可採用堿如碳酸氫鉀在二氯甲烷中在苄基氯甲酸酯的存在下於室溫轉化為 5-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶-1-羧酸苄基酯(61)。化合物 61 的環化可在溶劑如 NMP 中和在碳酸銀和 Herrmann-Beller palladacycle (Lauren R. Tetrahedron, 2008, 64, 4468)的存在下優先在 140℃ 下進行。這兩個保護基的脫除和 6-(苄氧基)-2',6'-二氫-1'H,2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶] (62) 中的雙鍵還原，可通過在溶劑混合物如甲醇和乙酸乙酯中採用催化劑如

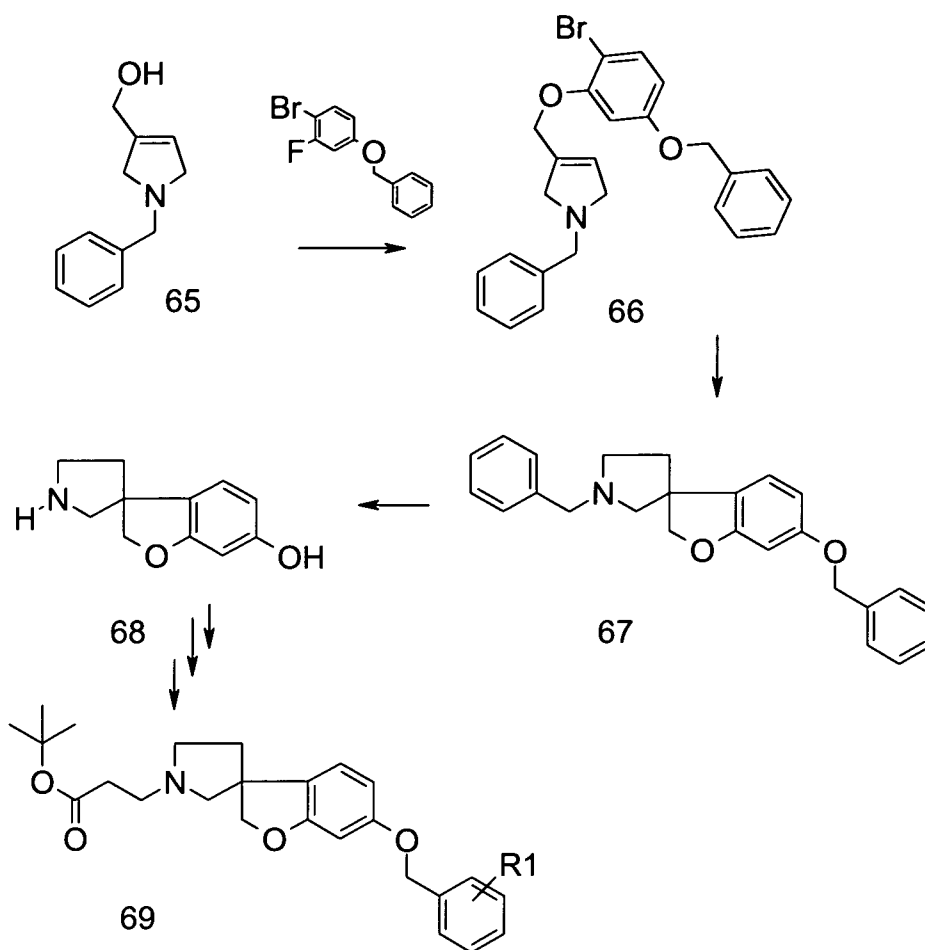
氫氧化鉀氫化進行。化合物 63 可按照前面的描述轉化為類型 64 的化合物和其他結構的類似物(例如 24 和 28 的化合物類型類似物)。水解將得到式(I)的化合物。

流程圖 7



在本發明的另一個實例中，類型 69 的化合物 (流程圖 8) 可如下獲得：(1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲醇(US2010-0069351)和 4-(苄氧基)-1-溴-2-氟苯在溶劑如 NMP 中在 100℃ 下反應 30 分鐘得到 1-苄基-3-[5-苄氧基]-2-溴苯氧基-甲基]-2,5-二氫-1H-吡咯(66)。在溶劑如苯或甲苯中環化(Bu_3SnH ，在 AIBN 的存在下)，可在微波條件下(優選在 200℃ 下)進行。這兩個保護基的脫除可通過甲酸銨在溶劑如甲醇中採用催化劑如氫氧化鉀進行。化合物 68 可按照前面的描述轉化為類型 69 的化合物(和類似物)，之後水解得到式(I)的化合物。

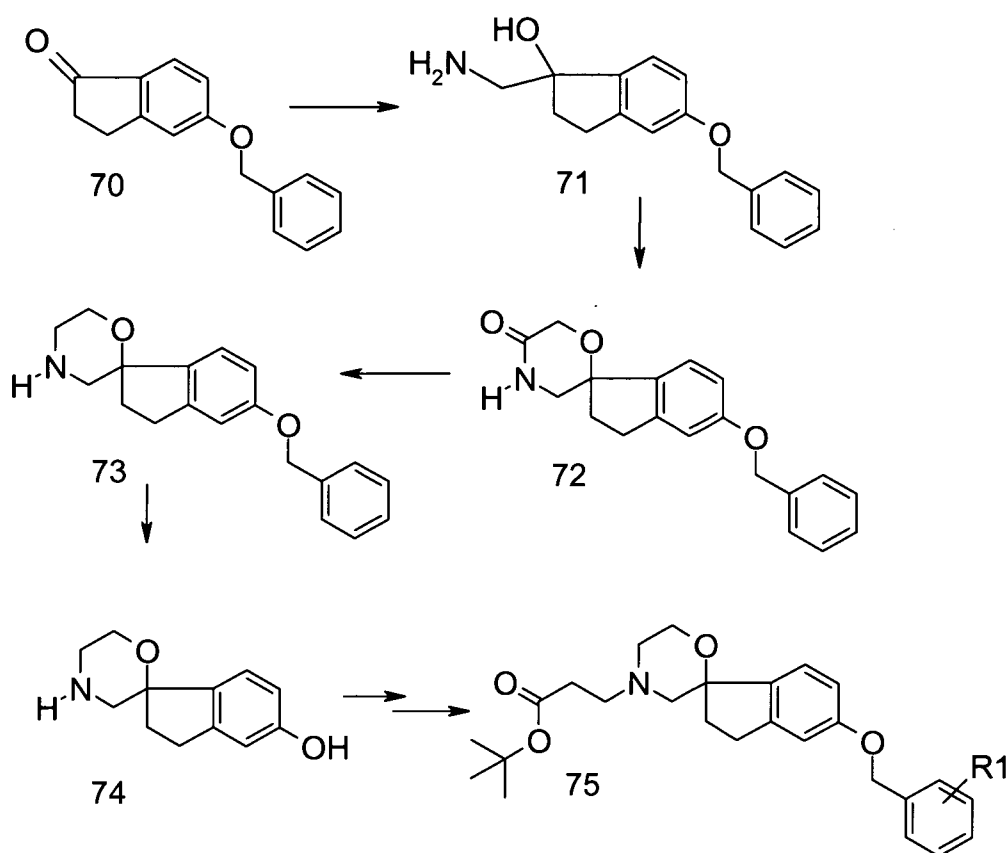
流程圖 8



在本發明的另一實例中，類型 75 的化合物（流程圖 9）可製備如下：

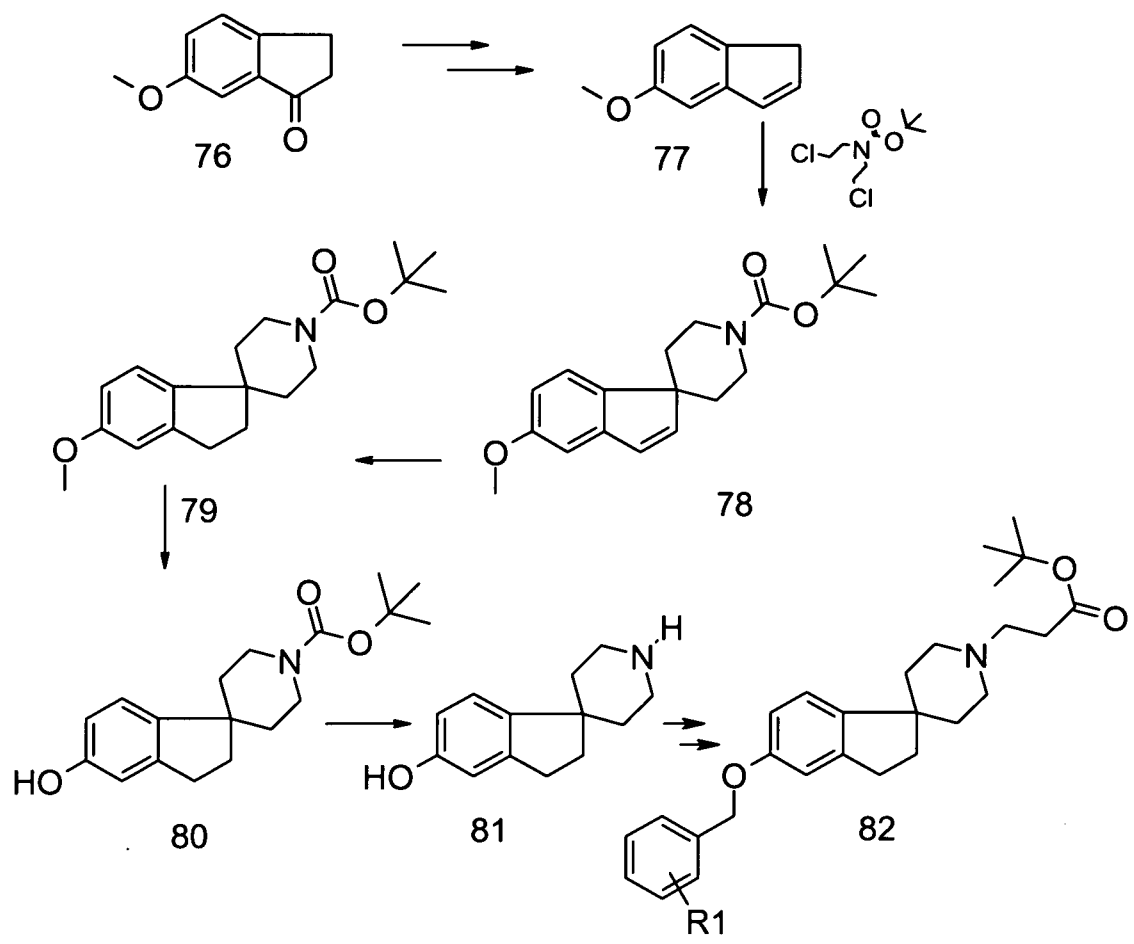
氨基醇 71 可通過 5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(70)和三甲矽烷基氰化物在路易斯酸如碘化鋅的存在下、在室溫下、在純淨的環境中反應。隨後中間體羧腈用還原劑如氫化鋰鋁在溶劑如四氫呋喃中還原。氨基醇(71)可與活化的氯乙酸或溴乙酸在溶劑如二氯甲烷中與堿如三乙胺反應，隨後在溶劑如 2-丙醇中用堿如氫氧化鉀環化得到 5-(苄氧基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-嗎啉]-5'-酮(72)。該產物可用還原劑如硼烷、在溶劑如四氫呋喃中、在 0°C 至室溫之間的溫度下還原，得到 5-(苄氧基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-嗎啉] (73)。該產物可在溶劑中如在 MeOH 中和催化劑如氫氧化鈀進行氫化得到化合物 74。化合物 74 可按照前面的描述轉化為類型 75 的化合物(和類似物)，之後水解得到式(I)的化合物。

流程圖 9

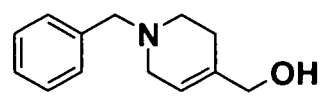


在本發明的另一實例中，類型 82 的化合物（流程圖 10）可製備如下：6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(76)和硼氫化鈉在溶劑如 MeOH 中在室溫下反應，之後採用酸性催化劑如對甲苯磺酸水合物在氫醌的存在下在溶劑如甲苯中脫水。該產物：5-甲氧基-1H-茛(77)可用雙(三甲基甲矽烷)醯胺鋰 (LiHMDS)在溶劑如四氫呋喃中(0°C)處理。中間體可與適宜的烷基化試劑例如 N,N-雙(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯，在溶劑如四氫呋喃或乙醚中，優選在 0°C 和室溫之間反應。該產物(78)可在溶劑如 MeOH 中和催化劑如氫氧化鉀進行氫化得到化合物 79，其可與乙硫醇鈉在溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺中於 130°C 反應 60 小時。脫保護可採用例如 4 N HCl 在溶劑如二噁烷中進行得到 2,3-二氫-螺[茛-1,4'-吡啶]-5-醇的 HCl 鹽(81)，其可按照前面的描述轉化為類型 82 的化合物(和類似物)。水解將得到式(I)的化合物。

流程圖 10

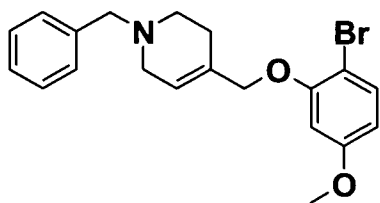


§3. 具體的合成

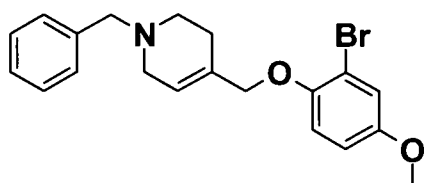


(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇。將 4-羥甲基-吡啶(20 g, 183 mmol, 1.0 eq)溶於 DMF (80 mL)中，加入苄基溴(24.2 mL; 202 mmol)並將溶液在 100℃下攪拌 2 小時。使溶液冷卻至室溫並用 EtOH (300 mL)稀釋，用 NaBH₄ (8.7 g; 230 mmol)逐份處理並在回流下攪拌 3 小時。使溶液冷卻至室溫並很大程度上濃縮。殘留物用 EtOAc 和水吸收，並將有機相乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並濃縮得到 35 g 粗品油。該物質經短填料(10 cm)的二氧化矽以 EtOAc 洗脫得到產物(23.9 g; 64%)，將其分離得到油狀物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.2 (m, 5H), 5.69-5.63 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.58 (s,

2H), 3.0 (m, 2H), 2.6 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H)。

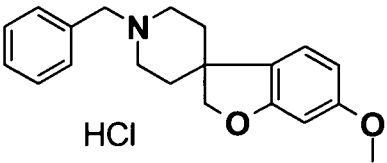


1-苄基-4-((2-溴-5-甲氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶。將(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(20.7 g ; 102 mmol)溶於 THF (150 mL)中並加入 2-溴-5-甲氧基苯酚(20.7 g , 102 mmol)，之後加入 PPh_3 (29.4 g ; 112 mmol)。將溶液在冰上冷卻並滴加二異丙基偶氮二羧化物(22.2 mL ; 112 mmol)，保持 $T < 10^\circ\text{C}$ (~2 小時的時間)並在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮並將殘留物在庚烷(200-300 mL)中攪拌 20 分鐘。將沉澱濾出並用庚烷洗滌。將濾液在真空中濃縮得到 36g 黃色油。加入庚烷(150 mL)並將混合物攪拌 5 分鐘並靜置 2 分鐘(油在外)，將庚烷相從油中傾出並濃縮得到該產物(25 g ; 63%)，將其分離得到黃色油。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.42-7.2 (m, 6H), 6.48 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 9$ and 2 Hz, 1H), 5.85-5.8 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.6 (s, 2H) 3.07-3.01 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H)。

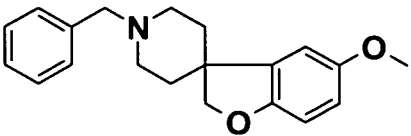


1-苄基-4-((2-溴-4-甲氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶。將(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(18.9 g ; 93 mmol)溶於 THF (150 mL)中並加入 2-溴-4-甲氧基苯酚(18.9 g , 93 mmol)，之後加入 PPh_3 (26.8 g , 102 mmol)。將溶液在冰上冷卻並滴加二異丙基偶氮二羧化物(20.3 mL , 102 mmol)，保持 $T < 10^\circ\text{C}$ (~2 小時的時間)並在室溫下攪拌 2 天。將混合物濃縮。將殘留物用 EtOAc 和飽和 NaHCO_3 吸收並將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮得到 50g 粗品油。將物質在庚烷(200-300 mL)中攪拌 20 分鐘。將沉澱濾出並

用庚烷洗滌。將濾液濃縮得到 29g 黃色油。該物質經短填料(10 cm)的二氧化矽以庚烷/EtOAc 6/1 洗脫純化得到產物(18.5 g ; 51%)，將其分離得到黃色油。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.2 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 2Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 2H) 3.02 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H)。

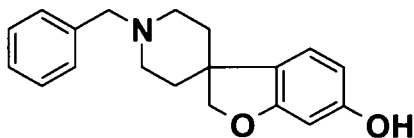


1'-苄基-6-甲氧基-2H-螺[苯並呋喃-3,4'-哌啶]鹽酸鹽。將 1-苄基-4-((2-溴-5-甲氧苯氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶(25 g ; 64.4 mmol)溶於苯(500 mL)中並將溶液用氮驅氣 30 分鐘。加入 Bu₃SnH(24.97 g ; 85.8 mmol)之後加入 AIBN(0.6 g)，並將溶液在回流下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並用 EtOAc 和飽和 NaHCO₃ 吸收。將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮得到 46g 粗品油。將 5-6 N 在 i-PrOH (40 mL)中的 HCl 用 i-PrOH (200 mL)稀釋，並加入到油中並攪拌 1 小時。將沉澱濾出並用 TBME 沖洗並在真空中乾燥得到產物(15.1 g ; 68%)，將其分離得到白色固體。¹H NMR (free base, 300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.22 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 9 and 2Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 2H)。

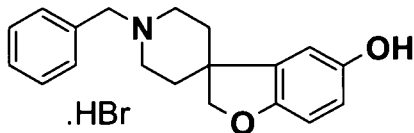


1'-苄基-5-甲氧基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]。將 1-苄基-4-((2-溴-4-甲氧苯氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶(20 g ; 51.5 mmol)溶於苯(400 mL)中並將溶液用氮驅氣 30 分鐘。加入 Bu₃SnH(23.6 mL ; 87 mmol)之後加入 AIBN(0.5 g)，並將溶液在回流下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並用 EtOAc

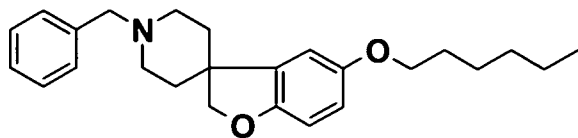
和飽和 NaHCO_3 吸收。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮得到 40g 粗品油。該物質經短填料(10 cm)的二氧化矽以庚烷/ EtOAc 4/1 洗脫純化得到產物 (16.2 g ; 91%)，將其分離得到淡黃色固體。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38-7.22 (m, 5H), 6.74-6.63 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H)。



1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-6-醇。將 1'-苄基-6-甲氧基-2H-螺[苯並呋喃-3,4'-哌啶]鹽酸鹽(15 g ; 0.58 mmol)懸浮於 HOAc (160 mL)中並加入 48% HBr (20 mL)，將溶液在回流下攪拌 24 小時。將混合物濃縮，並將殘留物用 EtOAc 和飽和 NaHCO_3 吸收。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮得到產物(14g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38-7.23 (m, 5H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.26 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H)。



1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-5-醇氫溴酸鹽。將 1'-苄基-5-甲氧基-2H-螺[苯並呋喃-3,4'-哌啶](16.2 g ; 46.8 mmol)懸浮於 HOAc (160 mL)中並加入 48% HBr (20 mL)，將溶液在回流下攪拌 20 小時。使混合物冷卻並部分濃縮。通過過濾收集沉澱並在真空中乾燥得到產物(14.7g ; 84%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.6-7.46 (m, 5H), 6.64-6.57 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H)。



1'-苄基-5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。將 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-5-醇氫溴酸鹽(170 mg; 0.58 mmol)溶於 MeOH (3 mL) 中並加入 NaOH (48 mg; 1.2 mmol)，將溶液攪拌 5 分鐘。加入 1-溴己烷(0.1 mL; 0.7 mmol)並將溶液在回流下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘留物用 EtOAc 和 H₂O 吸收，並將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮得到 160mg 油。將該物質經柱色譜法以庚烷/EtOAc 4/1 洗脫得到產物(102 mg; 60%)，將其分離得到油狀物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.22 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 7Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.11-1.9 (m, 4H), 1.8-1.68 (m, 2H), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.4-1.22 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

下列化合物按類似的方式獲得：

1'-苄基-5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。

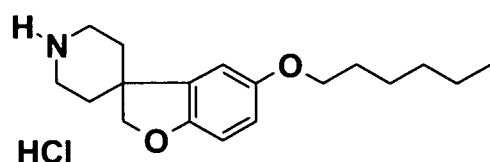
1'-苄基-5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。

以按類似方式並以 **1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇**為起始原料得到下列化合物：

1'-苄基-6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。

1'-苄基-6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。

1'-苄基-6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。



5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。將 1'-苄基-5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (2.7 g; 7.1 mmol)溶於 1,2-DCE(20 mL)中並將溶液在 0°C 攪拌。滴加 1-氯乙基氯甲酸酯 (3.07 mL; 28.4 mmol)，並將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘和在回流下攪拌 6 h。使溶液冷卻至室溫過夜並用 DCM 稀釋和用鹽水洗滌。將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並充分濃縮得到粗

品油。

將油溶於 MeOH (20 mL)中並在回流下攪拌 1.5 小時。將混合物在很大程度上濃縮並用 TBME 處理。將產生的油物質和溶液全部傾出並將油在真空中乾燥得到 0.5 g 的產物。將傾析溶液濃縮並將殘餘物懸浮於少量 MeOH 中。加入 1N 在 i-PrOH (20 mL)中的 HCl 並將溶液攪拌 30 分鐘。將混合物濃縮至 1/2 體積，將沉澱濾出並在真空中乾燥又得到 1.2 g。合併所得級分得到產物(1.7 g; 74%)，其以白色固體獲得。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.78 (s, 2H), 6.81-6.66 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.9 (t, *J*=7 Hz, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.14-2.93 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.81-1.7 (m, 2H), 1.51-1.3 (m, 6H), 0.9 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

下列化合物按類似的方式獲得：

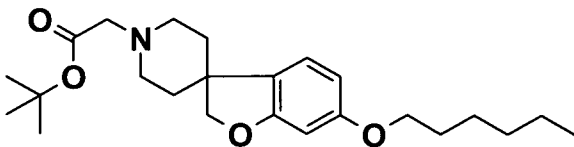
5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。

5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。

6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。

6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。

6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽。



2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。將 6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(700 mg ; 2.15 mmol)懸浮於 CH₃CN (15 mL)中，並加入氯乙酸叔丁酯(0.37 mL ; 2.58 mmol)，之後加入 K₂CO₃(714 mg ; 4.3 mmol)，並將溶液在 55°C 下攪拌過夜。使溶液冷卻至室溫並濃縮。殘留物用 EtOAc 和 H₂O 吸收。將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮得到產物(850mg ; 98%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.0 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*=9 Hz, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.9 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.99-2.9 (m, 2H), 2.34-2.2 (m, 2H), 2.09-1.95 (m,

2H), 1.8-1.65 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.34-1.26 (m, 6H), 0.9 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

下列化合物按類似的方式獲得：

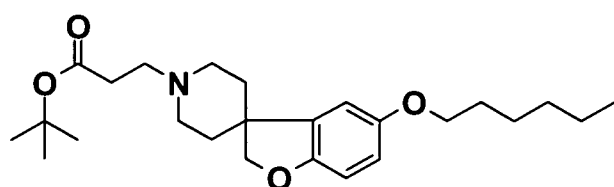
2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸叔丁酯。



3-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。將 6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(600 mg ; 1.84 mmol)懸浮於 THF (8 mL)中，並加入丙烯酸叔丁酯(0.32 mL ; 2.2 mmol)，之後加入 Et_3N (0.36 mL ; 2.58 mmol)。在 70°C 下將溶液攪拌過夜。使溶液冷卻至室溫並倒入 EtOAc 和飽和 NaHCO_3 中。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮得到產物 (770mg ; 100%)，其以油狀的形式獲得。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.19 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.87 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.16-1.87 (m, 4H), 1.8-1.64 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.29 (m, 6H), 0.9 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

下列化合物按類似的方式獲得：

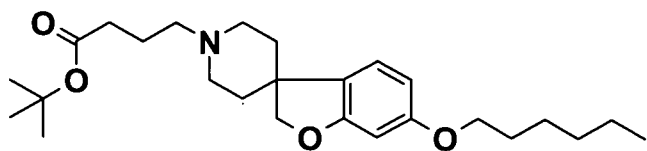
2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

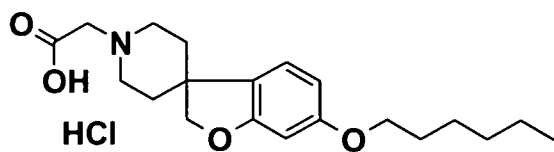
2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。



4-(6-(庚氧基)-2H-螺[苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。將 6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]鹽酸鹽(700 mg ; 2.06 mmol)懸浮於 CH₃CN (15 mL)中，並加入 4-溴丁酸叔丁酯(551 mg ; 2.47 mmol)，之後加入 K₂CO₃(684 mg ; 4.12 mmol)和 KI (342 mg ; 2.47 mmol)，並將溶液在 75℃下攪拌過夜。使溶液冷卻至室溫並濃縮。殘留物用 EtOAc 和 H₂O 吸收。將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮得到產物(890mg, 97%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.96 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*= 9 Hz, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.9 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.12-1.87 (m, 4H), 1.87-1.63 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.5-1.22 (m, 8H), 0.89 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

下列化合物按類似的方式獲得：

- 2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。
- 2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。
- 2-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。
- 2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。
- 2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。



化合物 1. 2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。將 2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)乙酸叔丁酯(850 mg ; 2.1 mmol)在 4N 在二噁烷(10 mL)中 HCl 中攪拌過夜。將沉澱濾出並用 TBME 沖洗。將固體在真空中乾燥得到產物(590mg ; 73%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.04 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, *J*=8 和 2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*

=2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.4-3.1 (bs, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H) 。 DSC 峰於 250°C

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 2. 2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.07 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ Hz 和 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.92 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.47 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.1 (bs, 2H), 2.85 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.51-1.3 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H) 。 DSC 峰於 245.4°C

化合物 3. 2-(6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.04 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 2.49 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.14-1.96 (m, 6H), 1.76-1.7 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H) 。 DSC 峰於 232.6°C

化合物 4. 2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.03 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.76-3.6 (m, 2H), 3.4-3.1 (bs, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.52-1.27 (m, 8H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H) 。 DSC 峰於 251.6°C

化合物 5. 2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.07 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.92 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.46 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 8H), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H) 。 DSC 峰於 240.2°C

化合物 6. 2-(6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.04 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ Hz, 2

Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 2.49 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.22-1.94 (m, 6H), 1.8-1.68 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 8H), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 229.1°C

化合物 7. 2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.03 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.76-3.6 (m, 2H), 3.4-3.1 (bs, 2H), 2.22 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.51-1.26 (m, 10H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 247.6°C

化合物 8. 2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.07 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.92 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.46 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 10H), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 235.9°C

化合物 9. 2-(6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.04 (s, 1H), 6.48-6.44 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 2.49 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.21-1.94 (m, 6H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.51-1.27 (m, 10H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 232°C

化合物 10. 2-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.42-1.3 (m, 4H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

化合物 11. 2-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.48 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.09 (m, 2H), 2.89 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)

化合物 12. 2-(5-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.92 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.7-3.58 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.5 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.28-1.92 (m, 6H), 1.8-1.68 (m, 2H), 1.53-1.4 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 235.4°C

化合物 13. 2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.3-3.12 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 8H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

化合物 14. 2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.47 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 10H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

化合物 15. 2-(5-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.4-3.06 (m, 4H), 2.5 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.25-1.94 (m, 6H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.51-1.27 (m, 10H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。DSC 峰於 240°C

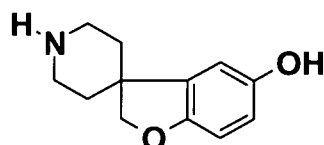
化合物 16. 2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.3-3.12 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H), 1.54-1.27 (m, 10H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

化合物 17. 2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.47 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.8-1.67 (m, 2H),

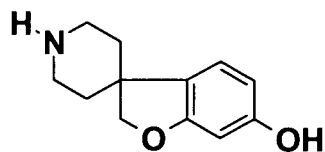
1.53-1.27 (m, 10H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

化合物 18. 2-(5-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.82-6.67 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.7-3.57 (m, 2H), 3.36-3.03 (m, 4H), 2.49 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.26-1.96 (m, 6H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 12H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

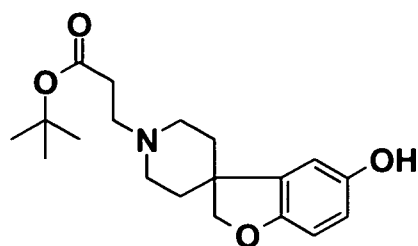
DSC 峰於 241.1°C



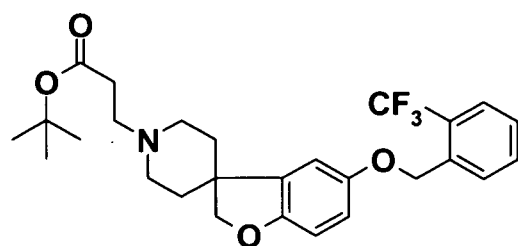
2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-5-醇。向 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-5-醇氫溴酸鹽(6g, 15.9 mmol)在 120 ml MeOH 中的混合物中加入 0.6 g 氫氧化鈉。將混合物用 H₂，在常壓下處理過夜。將粗品反應混合物濃縮直到約 20 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到白色固體 2.6g(80%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.8 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.47 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.9-2.84 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H)。



2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇。向 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(2g, 5.3 mmol)在 60 ml MeOH (在 MeOH 中含 5 mL 的 4 N HCl)中的混合物中加入 0.2 g 氫氧化鈉。將混合物用 H₂ 在常壓下處理對於 48 小時。將粗品反應混合物濃縮直到約 20 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到白色固體 950 mg(90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.3 (bs, 1H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.9-2.84 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H)。



3-{5-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-5-醇(3.85g; 18.76 mmol)、丙烯酸叔丁酯(3.28 mL; 22.51 mmol)和 N,N-二異丙胺在 MeOH (175 mL)中的混合物在回流下加熱過夜。冷卻至室溫後將混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、在真空中濃縮，並經柱色譜法純化(SiO₂, Et₂O:己烷 1:1 之後用 Et₂O)得到產物(4g), Rt 1.02 min(系統 B), [M+H]⁺ 334.2



3-(5-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向 3-{5-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.51 g; 1.53 mmol)在 THF 中的溶液(10 mL)中加入 2-(三氟甲基)苯甲醇(0.3 mL; 2.29 mmol)，之後加入 DIAD(0.43 mL; 2.2 mmol)和三苯基磷(0.58 g; 2.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 天。隨後，將反應混合物在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO₂, Et₂O:己烷 2:1)純化得到產物(0.38 g)。Rt 1.42 min (系統 B), [M+H]⁺ 492.2

下列化合物按照類似的方式獲得：

3-[5-(環己基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
Rt 1.49 min (系統 B), [M+H]⁺ 430.3

3-(5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.48 min (系統 B), $[M+H]^+$ 492.1

3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 492.1

3-{5-[(3,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.50 min (系統 B), $[M+H]^+$ 492.1

3-{5-[(2,6-二氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{5-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.53 min (系統 B), $[M+H]^+$ 528.0

3-{5-[(2-氯-6-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.50 min (系統 B), $[M+H]^+$ 472.1

化合物 19. 3-(5-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-(5-{[2-(三氟甲基)苯基]-甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.21 g; 0.43 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(3.2 mL; 12.82 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.17 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO/ $TFA-d_6$) δ ppm 9.5 (bs, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.69-6.82 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.42 (bs, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 2.98-3.18 (m, 2H), 2.78 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H). Rt 1.36 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 20. 3-[5-(環己基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 374.2

化合物 21. 3-(5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.77 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

化合物 22. 3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.49 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.2

化合物 23. 3-{5-[(3,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.0

化合物 24. 3-{5-[(2,6-二氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.27 min (系統 B), $[M+H]^+$ 404.1

化合物 25. 3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.33 min (系統 B), $[M+H]^+$ 402.1

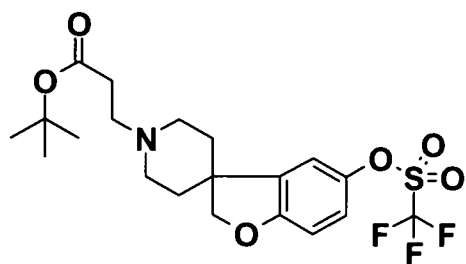
化合物 26. 3-{5-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.63 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 7.79 (s, 2H), 6.98 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8$ 和 2 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.24-3.56 (m, 4H), 2.99-3.17 (m, 2H), 2.87 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.12-2.29 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H)。

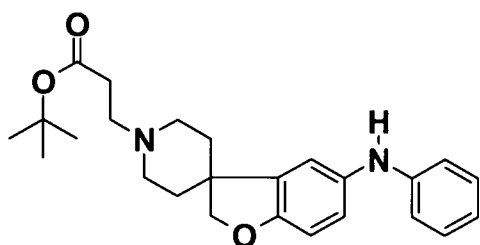
Rt 1.47 min (系統 B), $[M+H]^+$ 472.0

化合物 27. 3-{5-[(2-氯-6-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.77 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.1



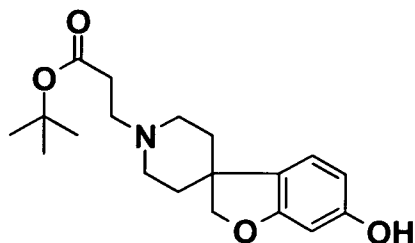
3-[5-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。在-10℃下，向 3-[5-羟基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(333 mg ; 1.0 mmol)在 15 mL 二氯甲烷和吡啶(90 mg ; 1.1 eq)中的溶液滴加溶於 5 mL 二氯甲烷中的三氟甲磺酸酐(310 mg ; 1.1 eq)的溶液。使所得反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。通過加入 5% NH₄Cl 水溶液中止反應。所得混合物用二氯甲烷萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到產物(390mg)，直接用於下一步。Rt 1.34 min(系統 B)，[M+H]⁺ 466.1



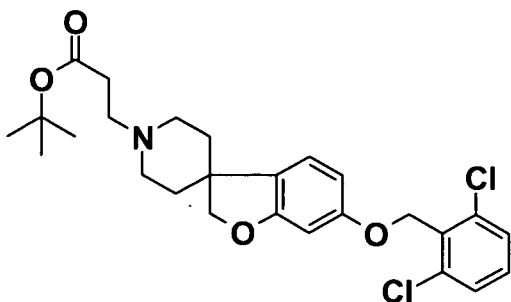
3-[5-(苯胺基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-[5-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(380 mg ; 0.82 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入苯胺(91.23 mg ; 0.98 mmol)、碳酸銨(372 mg , 1.14 mmol)、乙酸鈣(II) (9 mg , 0.04 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基苯基苯基硼酸(39 mg ; 0.08 mmol)和 5 mg 苯基硼酸。將所得混合物在 100℃下加熱過夜。冷卻至室溫後加入 5% NaHCO₃ 水溶液，並將產物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，二氯甲烷/MeOH 95 : 5) 純化得到產物(270 mg)，直接用於下一步。

化合物 28. 3-[5-(苯胺基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。將 3-[5-(苯胺基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(0.27 g ;

0.66 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL, 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.2 g)。Rt 1.21 min (系統 B)， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1



3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-6-醇(5.09g; 18.76 mmol)、丙烯酸叔丁酯(4 mL; 27.28 mmol)和 N,N-二異丙胺(5.31 mL, 31 mmol)在 MeOH (100 mL)中的混合物在回流下加熱過夜。冷卻至室溫後將混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO_3 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮得到產物(7.54g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 6.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.28-6.35 (m, 2H), 5.40 (bs, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). Rt 0.97 min (系統 B)， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.2



3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向(2,6-二氯苯基)甲醇 (0.79 g; 4.45 mmol) 和 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1 g, 2.97 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中的溶液中加入三苯膦 (1.95 g; 7.42 mmol)，30 分鐘之後加入 DIAD(1.46 mL; 7.42 mmol)。隨後，將所得混合物在室溫下攪拌過夜，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO_2 ，二氯甲烷/丙酮 95:5)純化得到粗製品(2 g)。

將該產物溶於 Et₂O (60 mL) 中並加入 4 mL 1 M HCl/乙醇。將形成的白色固體通過過濾分離出來並用 Et₂O 和 EtOAc 洗滌，之後在 5% NaHCO₃ 水溶液和二氯甲烷之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮，得到產物(1.10g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8 和 2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.45 (dt, *J* = 8 和 2 Hz, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。Rt 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 492.1。

下列化合物按照類似的方式獲得：

3-{6-[(4-苯基戊基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(3-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(環己基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-[6-(環氧戊烷-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,3-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,4-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(環己-3-烯-1-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[(3,5-二氯吡啶-4-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(3,5-二氯-吡啶-4-基)-甲醇製備如下：在 0°C 下，向 3,5-二氯-4-吡啶羧甲醛 (4.68 mL; 26.59 mmol) 在 MeOH (50 mL) 中的溶液中分批每批少量地加入 NaBH₄ (1.01 g, 26.59 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到無定形固體產物(4.04 g, 85%)。

3-{6-[(2,4-二氯吡啶-3-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,4-二氯-吡啶-3-基)-甲醇製備如下：在 -78°C 下，向 2,4-二氯吡啶 (3.00 mL; 27.8 mmol) 在 THF (25 mL) 中的溶液中滴加 LDA 的溶液(15.3 mL; 2.00 mol/l 在 THF/庚烷/乙苯中; 30.6 mmol)。將所得混合物在 -78°C 下攪拌 1 h。隨後，在 -78°C 下，滴加氯甲酸乙酯(3.2 mL; 33.33 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液，並將混合物在相同的溫度下再攪拌 1 h。在 -78°C 下，向所得混合物中滴加 5% NaHCO₃ 水溶液。使混合物溫熱至室溫並用 EtOAc 萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O : 己烷 1 : 3) 純化得到 2,4-二氯-煙酸乙酯(2.45 g)。於 4°C，向 2,4-二氯-煙酸乙酯(2.35 g; 10.68 mmol) 在 THF (50 mL) 中的溶液中滴加二異丁基鋁氫化物(32.0 mL; 1.00 mol/l 在 THF 中, 32.0 mmol)。15 分鐘之後撤除冰浴並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將所得混合物在真空中濃縮並在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(Et₂O:己烷 1 : 1) 純化得到(2,4-二氯吡啶-3-基)甲醇(0.40 g)。

3-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,6-二氯-4-碘苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}

丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二氯-4-碘苯基)甲醇製備如下：在-78°C下，向3,5-二氯苯(2.72 g; 9.97 mmol)在 THF (25 mL)中的溶液中加入二異丙基醯胺鋰(5.48 mL; 2.00 mol/l; 10.98 mmol)。將所得混合物攪拌 4.5 小時，隨後在-78°C下，滴加 N,N-二甲基甲醯胺(1.16 mL, 14.95 mmol)在 THF (5 mL)中的溶液。將所得反應混合物在-40°C下攪拌 2 小時。隨後，通過在-20°C下加入 5% NH₄Cl 水溶液中止反應。所得混合物用 Et₂O 萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O : 己烷 1 : 3)純化得到 2,6-二氯-4-苯甲醛(0.7 g, 23%)。在 0°C下，向 2,6-二氯-4-苯甲醛(450 mg, 1.27 mmol)在 MeOH (15 mL) 中的溶液中分批每批少量地加入 NaBH₄ (72.14 mg; 1.91 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(二氯甲烷/丙酮 95 : 5)純化得到(2,6-二氯-4-碘苯基)甲醇(0.42 g)，直接使用。

3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯-5-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-氯-5-甲基苯基)甲醇製備如下：向 2-氯-5-甲基苯甲酸(2.05 g; 12.2 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液中滴加硼烷-THF 複合物(1M, 24.03 mL; 24.3 mmol)並隨後在 60°C下攪拌 2 小時。在 0°C下，向反應混合物中加入 1M HCl (30 mL)，將所得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。將所得混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到產物(1.8 g, 95%)，直接用於下一步。

3-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙

酸叔丁酯。所需要的(2-氯-5-乙基苯基)甲醇製備如下：向氮氣吹洗的乙基 5-溴-2-氯苯甲酸鹽(4.26 mL, 25.05 mmol)在 THF (100 mL)中的溶液中加入氯化鋰(2.12 g, 50.09 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣 (II) (0.82 g, 1 mmol)。隨後，將混合物冷卻至-78°C，並滴加二乙基鋅(37.57 mL; 1 mol/l; 37.57 mmol)在庚烷中的溶液。使反應混合物回到室溫過夜。將所得反應混合物冷卻至-10°C並用 300 mL Et₂O 稀釋。隨後，小心地加入 1 M HCl 溶液(150 mL)。將有機層用分離、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O : 己烷 5 : 95)純化得到乙基 2-氯-5-乙基苯甲酸酯(4.61 g, 86%)。向冷卻至-5°C的、氮氣吹洗的乙基 2-氯-5-乙基-苯甲酸酯(1 g, 4.70 mmol)在 THF (25 mL)中的溶液中，加入在甲苯中的二異丁基鋁氫化物(14.11 mL; 14.11 mmol)。使反應混合物回到室溫並攪拌過夜。將所得反應混合物冷卻至-10°C並加入 5% NaHCO₃ 水溶液(10 mL)。將有機層用分離、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 3 之後 Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到(2-氯-6-乙基苯基)甲醇(0.59 g, 75%)，直接使用。

3-{6-[(2-氯-5-丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-氯-5-丙基苯基)甲醇製備如下：向氮氣吹洗的乙基 5-溴-2-氯苯甲酸鹽(2 g, 7.59 mmol)在 THF (14 mL)中的溶液中加入在 THF (30 mL)中的 0.5 M 氯化鋰和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣 (II) (0.22 g, 0.3 mmol)。隨後，將混合物冷卻至-78°C，並滴加 N-丙基溴化鋅(30.36 mL; 0.5 mol/l; 15.18 mmol)的溶液。使反應混合物回到室溫過夜。將所得反應混合物冷卻至-10°C並用 300 mL Et₂O 稀釋。隨後，小心地加入 1 M HCl 溶液(150 mL)。將有機層用分離、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 5 : 95 之後 Et₂O:己烷 1 : 0)純化得到 2-氯-5-丙基苯甲酸乙酯(1.1 g, 63%)。向冷卻至-5°C、氮氣吹洗的乙基 2-氯-5-丙基-苯甲酸酯(1.12 g, 4.94 mmol)在 THF (28 mL)中的溶液中，加入在甲苯中的二異丁基鋁氫化物(14.82 mL; 14.82 mmol)。使反應混合物回到室溫並攪拌過夜。將所得反應混合物冷卻至-10°C並加入 5% NaHCO₃ 水溶液(10 mL)。將有機層用分離、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經

柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:3 之後 Et₂O:己烷 1:1) 純化得到(2-氯-6-丙基苯基)甲醇(0.76 g, 83%), 直接使用。

3-{6-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[3-(2-氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的 5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-醇製備如下：在 0°C 下，向 5,7-二氟-1-茛滿酮(1.20 g, 7.14 mmol)在 EtOH (50 mL)中的溶液中分批每批少量地加入 NaBH₄ (283.5 mg; 7.49 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。產物：5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-醇(1.2 g; 99%)直接使用。

3-{6-[(5,7-二氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的 5,7-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-醇採用對 5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-醇描述的條件由 5,7-二氯-1-茛滿酮製備。

3-{6-[(1R)-(2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(1S)-(2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(3-苯基丙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]甲醇製備如下：在-78°C下，向 1,3-二氯-5-(三氟甲基)苯(4.73 g; 22 mmol)在 THF (40 mL)

中的溶液中加入 N-丁基鋰(8 mL; 2.50 mol/l; 20 mmol)。將所得混合物攪拌 15 分鐘並加到在 THF 中的乾冰上。將反應混合物酸化至 pH = 3 (用 5 M HCl 溶液)並用 EtOAc 萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , 二氯甲烷/MeOH 8 : 2)純化得到 2,6-二氯-4-(三氟-甲基)苯甲酸(1.2 g)。向 2,6-二氯-4-(三氟甲基)-苯甲酸(1.7 g; 6.56 mmol)在 THF (20 mL)中的該溶液中滴加硼烷-THF 複合物(1M, 13.13 mL; 13.3 mmol)隨後在 60°C 下攪拌過夜。在 0°C 下，向反應混合物中加入 1M HCl (30 mL)，並將所得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。將所得混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO_3 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O :己烷 1 : 3 之後 Et_2O :己烷 1 : 1)純化得到[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]甲醇(1.3 g; 80%)，直接用於下一步。

3-{6-[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二氯-4-甲基苯基)-甲醇製備如下：向氮氣吹洗乙基 1-溴-3,5-二氯苯(2.5 g, 11.07 mmol)在 THF (14 mL) 中的溶液中加入在 THF 中的 0.5 M 氯化鋰(44.27 mL; 22.13 mmol)和[1,1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II) (0.32 g, 0.44 mmol)。隨後，將混合物冷卻至-78°C，並滴加溴化甲基鋅(30.36 mL; 0.5 mol/l; 15.18 mmol)在 THF 中的溶液。使反應混合物回到室溫並隨後加熱過夜(在 60°C 下)。將所得反應混合物冷卻至-10°C 並用 300 mL Et_2O 稀釋。隨後，小心地加入 1 M HCl 溶液(150 mL)。將有機層用分離、乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , 己烷之後二氯甲烷/己烷 1 : 9)純化得到 1,3-二氯-5-甲苯(1.0 g; 56%)，將其在 THF 中與正丁基鋰反應，之後加入到乾冰中(按照對 1,3-二氯-5-(三氟甲基)苯的描述)。將該反應的產物 2,6-二氯-4-甲苯甲酸用硼烷-THF 複合物還原(按照對 2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酸的描述)以 71%的產率經兩步得到 (2,6-二氯-4-甲基苯基)甲醇，直接使用。

3-{6-[(5-溴-2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯-5-苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔

丁酯。向脫氣的 3-{6-[(5-溴-2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg ; 0.56 mmol)在 3 mL 1,2-二甲氧基乙烷和碳酸氫鈉(1.5 mL)中的混合物中，依次加入苯基硼酸(80 mg ; 0.67 mmol)和四(三苯基膦)鈀(0) (6 mg ; 0.06 mmol)。將所得混合物在回流下加熱，過夜。冷卻至室溫後，將所得混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 3 之後 1 : 1)純化得到產物(180 mg ; 60%)。

3-{6-[(2-氯-5-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(5-溴-2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.28 g ; 0.52 mmol)在 9 mL 甲苯和 3 mL H₂O 中的混合物中，依次加入環丙基三氟硼酸鉀(0.9 g ; 0.63 mmol)、碳酸鉀(0.51 g ; 1.56 mmol)和 1',1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(20 mg ; 0.03 mmol)。將所得混合物加熱過夜(90°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物(0.23 g ; 88%)。

3-[6-({2-氯-5-[2-苯基環丙基]苯基}甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(5-溴-2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.3 g ; 0.56 mmol)在 9 mL 甲苯和 3 mL H₂O 中的混合物中，依次加入三氟(2-苯基環丙基)硼酸鉀(0.9 g ; 0.63 mmol)、碳酸鉀(0.55 g ; 1.68 mmol)和 1',1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(20 mg ; 0.03 mmol)。將所得混合物加熱過夜(90°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物(0.23 g ; 71%)。所需要的三氟(2-苯基環丙基)硼酸鉀採用 Simmons-Smith 條件由反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯乙烯製備 (J. Org. Chem, 2004, 69, 327 和 J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, 6516)得到 4,4,5,5-四甲基-2-(2-苯基環丙基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，採用類似於對丁基三氟硼酸鉀合成的描述的條件將其轉化為三氟(2-苯

基環丙基)硼酸鉀(也參見：J. Org. Chem，2004，69，357)

3-{6-[(2-氯-6-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-醇(J.O.C.，2006，71，1969-76)製備如下：在30分鐘內，向冷卻至-78°C的、氮氣吹洗的乙基(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯酸酯(3.32 g；16.88 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中的溶液中，滴加在中甲苯中的二異丁基-氫化鋁(49 mL；49 mmol)。使反應混合物回到0°C(在1小時內)。滴加MeOH(15 mL)，維持氣體逸出的穩態。將所得反應混合物在室溫下再攪拌30分鐘，隨後加入飽和的酒石酸鉀鈉水溶液。將有機層分離並將水相用二氯甲烷萃取2次。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO₂，Et₂O:己烷1:1)純化得到產物(2.5 g；87.8%)，直接使用。

3-{6-[(3-苯基)丙-2-炔-1-基]氧}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。所需要的2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-醇製備如下：在0°C下，向3-香豆冉酮(2.82 g，21 mmol)在EtOH(50 mL)中的溶液中分批每批少量地加入NaBH₄(2.39 g；63 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至0°C，加入水，並在真空中蒸發MeOH。向該水溶液中加入5% NaHCO₃水溶液和EtOAc。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。該產物：2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-醇(2.59 g，90%)直接使用。

3-(6-[(2E)-3-(2,6-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2E)-3-(2,6-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇按照對(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-醇的製備的描述製備(以91%的產率)。

3-(6-{3-[2-(三氟甲基)苯基]丙氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-[(2E)-3-苯基丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)

丙酸叔丁酯。

3-{6-[3-(2,3-二氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(7-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[3-(2-氯-6-氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[3-(2,6-二氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{[(3-4-氯苯基)丙-2-炔-1-基]氧}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-{[(2E)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯-1-基]氧}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的(2E)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯-1-醇按照對(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-醇的製備的描述製備(以 66%的產率)。

3-{6-[(4-溴噻吩-2-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(4-溴噻吩-2-基)甲醇製備如下：在 0°C 下，向 4-溴-噻吩羧甲醛 (2.5 g ; 13.09 mmol) 在 EtOH (50 mL) 中的溶液中分批每批少量地加入 NaBH₄ (0.74 g ; 19.63 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到產物(2.12 g, 83%)，直接使用。

3-{6-[(4-丁基硫代苯-2-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。採用 Org. Biomol. Chem., 2005, 941 中的方案將正丁基硼酸轉化為其丁基三氟硼酸鉀鹽。將在 THF (40 mL) 中的正丁基硼酸、水(10 mL)和氟氫化鉀(4.6 g ; 58.9 mmol)的混合物在室溫下攪拌 4 小時。隨後，在真空中除去溶劑，將殘留物用甲苯處理並在真空中濃縮。將後面的步驟重複三次以除去所有的水。所得固體用熱丙酮(20 mL)處理並將丙酮傾出。用 20

mL 丙酮再重複該步驟一次。將合併的丙酮層在真空中濃縮並將殘留物用 Et₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱並在真空中乾燥得到丁基三氟硼酸鉀 (1.4g, 87%), 直接使用。

向脫氣的 3-{6-[(4-溴噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg; 0.2 mmol)在 20 mL 甲苯中的混合物中, 依次加入丁基三氟硼酸鉀(35.2 mg; 0.22 mmol)、乙酸鈹(II)(2.2 mg; 0.01 mmol)、磷酸三鉀一水合物(158.5 mg; 0.69 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(9.2 mg; 0.02 mmol)。將所得混合物在回流下加熱, 過夜(硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後, 將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾, 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物(65mg; 68%)。

3-{6-[(4-環丙基甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(4-溴噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(350 mg; 0.69 mmol)在 20 mL 甲苯中的混合物中, 依次加入環丙基三氟硼酸鉀(112 mg; 0.76 mmol)、乙酸鈹(II)(7.8 mg; 0.03 mmol)、磷酸三鉀一水合物粉(554.7 mg; 2.41mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(32 mg; 0.07 mmol)。將所得混合物在回流下加熱, 過夜(硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後, 將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾, 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物 (230mg; 74%)。

3-(6-{[4-(2-氟苯基)噻吩-2 基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(4-溴噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg; 0.2 mmol)在 20 mL 甲苯中的混合物中, 依次加入 2-氟-苯基硼酸(30.2 mg; 0.22 mmol)、乙酸鈹(II)(2.2 mg; 0.01 mmol)、磷酸三鉀一水合物(158.5 mg; 0.69 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(9.2 mg; 0.02 mmol)。將所得混合物在回流下加熱, 過夜(硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後, 將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾, 並在真空

中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 2:1) 純化得到產物(98mg; 95%)。

下列化合物以類似的方式獲得：

3-{6-[(4-苯基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(4-溴-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(4-溴-3-甲基苯硫-2-基)甲醇製備如下：在 0°C 下，向 4-溴-3-甲基噻吩甲酸(2 g; 0.95 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液中滴加硼烷-THF 複合物(1M, 18.19 mL; 18.19 mmol)。隨後，將反應混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。在 0°C 下，向該反應混合物中加入 1M HCl (30 mL)，並將該得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。將所得混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮，得到產物(2.2g; 100%)，直接使用。

上述中間體：3-{6-[(4-溴-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯用於合成以下 2 種化合物：

3-{6-[(3-甲基-4-苯基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(4-溴-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(200 mg; 0.38 mmol)在 10 mL 甲苯中的混合物中，依次加入苯基硼酸(56 mg; 0.46 mmol)、乙酸鉍(II)(4.3 mg; 0.02 mmol)、磷酸三鉀一水合物(308.5 mg; 1.34 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(15.7 mg; 0.04 mmol)。將所得混合物在回流下加熱，過夜(硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後，將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 2:1) 純化得到產物(200mg; 100%)。

3-{6-[(4-丁基-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-[(4-溴-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(200 mg; 0.38 mmol)在 10 mL 甲

苯中的混合物中，依次加入丁基三氟硼酸鉀(68.6 mg ; 0.42 mmol)、乙酸鉍(II)(4.3 mg ; 0.02 mmol)、磷酸三鉀一水合物(308.5 mg ; 1.34 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(15.7 mg ; 0.04 mmol)。將所得混合物在回流下加熱，過夜(硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後，將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物(126mg ; 65%)。

3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二氯-3-乙基苯基)-甲醇製備如下：向懸浮於二乙二醇(20 mL)中的 2',4'-二氯苯乙酮(4.85 g ; 25.66 mmol)的混合物中加入氫氧化鉀(2.37 g ; 35.92 mmol)和水合肼(2.93 mL)。將所得混合物在 100°C 下加熱 (1 小時)隨後過夜(在 200°C 下)。冷卻至室溫後，將混合物在 Et₂O 和 H₂O 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, 己烷)純化得到產物 2,4-二氯-1-乙基苯(2.24 g ; 50%)。在-78°C 下，向溶於 THF (40 ml)中的 2,2,6,6-四甲基吡啶(2.36 mL ; 14 mmol)溶液中，加入正丁基鋰(5.61 mL ; 2.50 mol/l ; 14 mmol)。將反應混合物攪拌 90 分鐘，使溫度達到 0°C。隨後，在-78°C 下加入溶於 THF (5 mL)中的 2,4-二氯-1-乙基苯(2.23 g ; 12.74 mmol)溶液。將所得混合物攪拌 2.5 小時。隨後，滴加 N,N-二甲基甲醯胺(1.48 mL ; 19.11 mmol)的溶液並將所得反應混合物攪拌 30 分鐘。隨後，在-50°C 下加入飽和 NaH₄Cl 水溶液中止反應。所得混合物用 Et₂O 萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到 2,6-二氯-3-乙基苯甲醛，將其再溶解於 MeOH (100 mL)中。隨後，在 0°C 下，分批每批少量地加入 NaBH₄ (1.45 g ; 38.22 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:7 之後 Et₂O:己烷 1:1)純化得到產物:(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲醇(2.11 g ; 80%)。

3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}

丙酸叔丁酯。所需要的(4-丁基-2,6-二氯苯基)-甲醇製備如下：向脫氣的 1-溴-3,5-二氯苯(4.42 g ; 19.57 mmol)在 90 mL 甲苯和 30 mL H₂O 中的混合物中，依次加入丁基三氟硼酸鉀(4.01 g ; 24.45 mmol)、碳酸鉍(19.13 g ; 58.7 mmol)和 1',1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈮(II)-二氯化物二氯甲烷複合物(0.8 g ; 0.98 mmol)。將所得混合物加熱 48 小時(90°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 H₂O 洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到 1-丁基-3,5-二氯苯(3.39 g ; 85%)。通過對 2,4-二氯-1-乙基苯轉化為(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲醇描述的順序，將該產物轉化為(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲醇(總產率：71%)。

3-{6-[(2,6-二氯-4-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二氯-4-環丙基苯基)甲醇製備如下：在-78°C 下，向溶於 THF (40 ml)中的 2,2,6,6-四甲基吡啶(2.36 mL ; 14 mmol)溶液中加入正丁基鋰(5.61 mL ; 2.50 mol/l ; 14 mmol)。將反應混合物攪拌 90 分鐘，使溫度達到 0°C。隨後，在-78°C 下加入溶於 THF (10 mL)中的 3,5-二氯苯(6.82 g ; 25 mmol)溶液。將所得混合物攪拌 2.5 小時。隨後，滴加 N,N-二甲基甲醯胺(2.9 mL ; 37.5 mmol)的溶液並將所得反應混合物攪拌 30 分鐘。在-50°C 下加入飽和 NaH₄Cl 水溶液中止反應。所得混合物用 Et₂O 萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, 二氯甲烷 : 己烷 1 : 1)純化得到產物：2,6-二氯-4-碘-苯甲醛(5.11 g , 64)。隨後，將 2.7 g ; 8.52 mmol 的該醛再溶解於 MeOH (100 mL)中，並在 0°C 下分批每批少量地加入 NaBH₄ (0.45 g ; 12.79 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, 二氯甲烷 : 丙酮 95 : 5)純化得到產物：(2,6-二氯-4-碘苯基)甲醇(2.2 g ; 81%)。向脫氣的(2,6-二氯-4-碘苯基)甲醇(303 mg ; 1 mmol)在 9 mL 甲苯和 3 mL H₂O 中的混合物中，依次加入丁基三氟硼酸鉀(117 mg ; 1.2 mmol)、碳酸鉍(977 mg ; 3 mmol)和 1',1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵鈮(II)二氯化物二氯甲烷複合物

(0.037 g ; 0.05 mmol)。將所得混合物加熱 72 小時(90°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 H₂O 洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，二氯甲烷：丙酮 95：5)純化得到(2,6-二氯-4-環丙基苯基)甲醇(130 mg ; 59%)。

3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-氯-6-乙基苯基)甲醇製備如下：在 0°C 下，向按照 US2007/197621 (也參見 WO2007/85556 和 US6380387)製備的 2-氯-6-乙基苯甲醛(1.8 g，10.67 mmol)在 MeOH (50 mL)中的溶液中，分批每批少量地加入 NaBH₄ (1.21 g ; 32.02 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，Et₂O:己烷 1:7 之後 Et₂O:己烷 3：1)純化得到(2-氯-6-乙基苯基)甲醇(1.2 g，66%)。

3-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲醇由 NaBH₄ 還原在 MeOH 中的 2-氯-6-(丙烷-2-基)苯甲醛獲得，按類似於 2-氯-6-乙基苯甲醛的方式製備。

3-{6-[(2-氯-6-環丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-氯-6-環丙基苯基)甲醇由 NaBH₄ 還原在 MeOH 中的 2-氯-6-環丙基苯甲醛獲得，按類似於 2-氯-6-乙基苯甲醛的方式製備。

3-(6-{[2-氯-6-(2-甲基丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的[2-氯-6-(2-甲基丙基)苯基]甲醇由 NaBH₄ 還原在 MeOH 中的 2-氯-6-(2-甲基丙基)苯甲醛獲得，按類似於 2-氯-6-乙基苯甲醛的方式製備。

3-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)甲醇由下述方式獲得：將在丙酮(75 mL)中的 2,4-二氯苯酚(4.8 g ; 29.45 mmol)、碳酸鉀(5.09 g ; 36.8 mmol)和碘代甲烷加熱回流 3.5 小時。冷卻至室溫後將混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 Et₂O 和 H₂O 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中

濃縮得到 2,4-二氯-1-甲氧基苯(4.88g; 93%)。在-78°C 下，向溶於 THF (50 ml) 中的 2,2,6,6-四甲基哌啶(3.73 mL; 9.32 mmol)的溶液中加入正丁基鋰(5.61 mL; 2.50 mol/l; 14 mmol)。將反應混合物攪拌 90 分鐘，使溫度達到 0°C。隨後，在-78°C 下加入溶於 THF (5 mL)中的 2,4-二氯-1-甲氧基苯(1.5 g; 8.47 mmol)溶液。將所得混合物攪拌 2.5 小時。隨後，滴加 N,N-二甲基甲醯胺(0.99 mL; 12.71 mmol)的溶液並將所得反應混合物攪拌 30 分鐘。在-50°C 下加入飽和 NaH₄Cl 水溶液中止反應。所得混合物用 Et₂O 萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮。將粗品 2,6-二氯-3-甲氧基苯甲醛溶解於 MeOH (50 mL)中，並在 0°C 下分批每批少量地加入 NaBH₄ (0.96 g; 25.4 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1:1) 純化得到產物：(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基)甲醇(1.35 g; 77%)。

3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的[2-氯-6-(三氟-甲氧基)苯基]甲醇依次使用 LiTMP/N,N-二甲基甲醯胺、之後使用 NaBH₄/MeOH 由 1-氯-3-(三氟甲氧基)苯獲得，總產率 71% (類似於(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基)甲醇)。

3-(6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的[2-氟-6-(丙烷-2-基)-苯基]甲醇以類似於對化合物 273 描述的順序獲得。

3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-環丙基-6-氟苯基)-甲醇按照對化合物 273 的描述獲得。

3-{6-[(2-乙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2-乙基-6-氟苯基)-甲醇以類似於對化合物 273 描述的順序獲得。

3-(6-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-{6-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[1-(2,6-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,6-二乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的(2,6-二乙基苯基)甲醇製備如下：向冷卻的(0°C)的溶於 THF (35mL)中的按照 US2007/197621 製備(也參見 WO2007/85556 和 US6380387)的(E)-丁基[(2,6-二氟苯基)甲叉]胺(1.97 g ; 9.99 mmol)溶液中，滴加溴化乙基鎂(3M, 7.32 mL ; 21.97 mmol)。隨後，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。向該反應混合物中加入 3mL H₂O，並使所得混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:7)純化得到(E)-丁基[(2,6-二乙基苯基)-甲叉]胺(1.18 g ; 54%)。將該產物(1.70 g ; 7.82 mmol)溶於 20 mL H₂O 和硫酸(5 mL ; 93.90 mmol)中並加熱回流 2 小時。冷卻至室溫後，將所得混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:7 之後 Et₂O:己烷 1:7)純化得到(2,6-二乙基苯基)甲醇(1.27 g, 95%)。

將該產物在 MeOH (50 mL)中在 0°C 下用 NaBH₄ (0.71 g ; 18.8 mmol)還原。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1 : 1) 純化得到(2,6-二乙基苯基)-甲醇(0.68 g ; 55%)。

3-(6-{[2-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

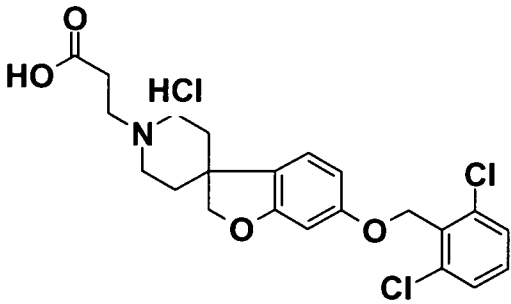
3-(6-{[2-乙基-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的(2-乙基-6-(三氟苯基)-甲醇按照對化合物 273 的描述獲得 (以 2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛為起始原料)。

3-(6-{[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡

啖]-1'-基)丙酸叔丁酯。所需要的(2-氯-6-二氟甲氧基-苯基)甲醇製備如下：在-15℃下，向 2-氯-6-羥基-苯甲醛(1.00 g；6.39 mmol)和 KOH(7.17 g；127.7 mmol)在 CH₃CN (20 mL)和水(20 mL)中的溶液中加入溴二氟甲基二乙基磷酸酯(1.25 mL；7.03 mmol)。30 分鐘後使混合物溫熱至室溫，再攪拌 30 分鐘。然後用 1M HCl 水溶液處理並用 Et₂O 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，Et₂O/己烷 1：3)純化得到 2-氯-6-二氟甲氧基-苯甲醛(0.68 g)。

在-15℃下，向 2-氯-6-二氟甲氧基-苯甲醛(0.65 g；3.15 mmol)在 MeOH (10 mL)中的溶液中加入 NaBH₄ (357.13 mg；9.44 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌 30 分鐘。隨後，加入水(5 mL)並在真空中除去揮發物。使殘留物在 Et₂O 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。分層，並將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮得到(2-氯-6-二氟甲氧基-苯基)-甲醇 (0.52 g)，直接使用。

3-{6-[(2-氯-6-甲氧基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。



化合物 29. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(2,6-二氯-苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.10 g，2.23 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL；4 mol/l；80 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在 50℃下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(1.0 g，89%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.9 (bs, 1H), 10.5 (bs, 1H), 7.54 -7.58 (m, 2H), 7.44 -7.50 (m, 1H), 7.04 -6.95 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.42 -3.56 (m, 2H), 3.24 -3.41 (m,

2H), 2.96 -3.18 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.10 -2.30 (m, 2H), 1.80 -1.91(m, 2H). Rt 1.57 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.0

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 30. 3-{6-[(4-苯基戊基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.46 min (系統 B), $[M+H]^+$ 424.1

化合物 31. 3-{6-[(3-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.20 (bs, 1H) 11.30 (bs, 1H) 7.37-7.51 (m, 4H), 6.94-7.08 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.24 -3.49 (m, 4H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.13 -2.26 (m, 2H), 1.79 -1.89 (m, 2H)。

化合物 32. 3-[6-(環己基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 374.2

化合物 33. 3-[6-(環氧戊烷-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.13 min (系統 B), $[M+H]^+$ 376.2

化合物 34. 3-{6-[(2,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

化合物 35. 3-(6-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO/TFA- d_6) δ ppm 10.0 (bs, 1H), 7.69 -7.78 (m, 2H), 7.56 -7.66 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 -6.58 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (bs, 2H), 3.45 -3.60 (m, 2H), 3.29 -3.41 (m, 2H), 2.95 -3.18 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.18 -2.33 (m, 2H), 1.85 -1.94 (m, 2H). Rt 1.38 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

化合物 36. 3-(6-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

化合物 37. 3-{6-[(2,3-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.0

化合物 38. 3-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO/TFA-*d*₆) δ ppm 9.80 (bs, 1H), 7.40 -7.48 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.52 -6.58 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (bs, 1H), 3.35 -3.63 (m, 4H), 3.06 -3.20 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.18 -2.28 (m, 2H), 1.85 -1.93 (m, 2H). Rt 1.31 min (系統 B), $[M+H]^+$ 420.1

化合物 39. 3-[6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]-丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.57 min (系統 B), $[M+H]^+$ 368.1

化合物 40. 3-{6-[(2,4-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1

化合物 41. 3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 470.1

化合物 42. 3-[6-(環己-3-烯-1-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.38 min (系統 B), $[M+H]^+$ 372.2

化合物 43. 3-{6-[(3,5-二氯吡啶-4-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.23 min (系統 B), $[M+H]^+$ 437.0

化合物 44. 3-{6-[(2,4-二氯吡啶-3-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.19 min (系統 B), $[M+H]^+$ 437.0

化合物 45. 3-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡

啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.64 (bs, 1H), 10.09 (bs, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.02 (bs, 1H), 6.54-6.59 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.21-3.50 (m, 4H), 2.92-3.11 (m, 2H), 2.80 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H). Rt 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 471.9

化合物 46. 3-{6-[(2,6-二氯-4-碘苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.82 (bs, 1H), 10.18 (bs, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.00 (bs, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 3.26-3.51 (m, 4H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.83 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H). Rt 1.47 min (系統 B), [M+H]⁺ 561.8。

化合物 47. 3-{6-[(2,6-二氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。Rt 1.28 min (系統 B), [M+H]⁺ 404.0。

化合物 48. 3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, H), 10.70 (b, 1H), 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.28-7.39 (m, 1H), 6.88-7.08 (m, 1H), 6.41-6.51 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 6H), 3.06 (bs, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H) 1.78-1.83 (m, 2H). Rt 1.41 min (系統 B), [M+H]⁺ 450.0

化合物 49. 3-{6-[2-(2-氟苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.32 min (系統 B), [M+H]⁺ 400.0

化合物 50. 3-{6-[(2-氯-5-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.40 min (系統 B), [M+H]⁺ 416.1

化合物 51. 3-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啉]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (bs., 1H) 10.55 (bs, 1H), 7.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.2 和 2.2 Hz, 1H), 6.94 -7.03 (m, 1H), 6.51 -6.61 (m, 2H), 5.06 (s, 2 H), 4.47 (bs., 2H), 3.22-3.55 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.61 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.79 -1.91 (m, 2H), 1.16 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.1。

化合物 52. 3-{6-[(2-氯-5-丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.52 min (系統 B), $[M+H]^+$ 444.1

化合物 53. 3-{6-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.70 (bs, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 1H), 6.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.45 (bs., 2H), 3.91 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.19-3.52 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H)。

化合物 54. 3-{6-[3-(2-氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.44 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.1

化合物 55. 3-[6-(3-苯基丙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 396.2

化合物 56. 3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.47 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.0

化合物 57. 3-{6-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.39 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.0

化合物 58. 3-(6-{[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。Rt 1.49 min (系統 B), $[M+H]^+$ 504.0

化合物 59. 3-{6-[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.64 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.01 (bs, 1H), 6.56-6.61 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.31-3.53 (m, 4H), 3.01-3.11 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H). Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.0

化合物 60. 3-{6-[(5-溴-2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.52 min (系統 B), $[M+H]^+$ 480.0

化合物 61. 3-{6-[(2-氯-6-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.1

化合物 62. 3-(6-{3-[2-(三氟甲基)苯基]丙氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.48 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.1

化合物 63. 3-{6-[3-(2,3-二氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 432.1

化合物 64. 3-{6-[3-(2-氯-6-氟苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 432.1

化合物 65. 3-{6-[3-(2,6-二氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.70 (bs., 1H), 10.70 (bs., 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J=8.3$ 和 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=8.0$ 和 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.47 (bs., 2H), 3.99 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 2.87 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H). Rt 1.49 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.0。

化合物 66. 3-{6-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.46 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.1

化合物 67. 3-{6-[(2-氯-5-苯基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.90 min (系統 B), $[M+H]^+$ 478.0

化合物 68. 3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs., 1H), 10.30 (bs., 1H), 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.95-7.07 (m, 1H), 6.58 -6.62 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.20 -3.52 (m, 4H), 2.95 -3.20 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.7Hz, 2H), 2.75 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.10 -2.28 (m, 2H), 1.80 -1.90 (m, 2H), 1.18 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

化合物 69. 3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.95 (bs, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.44 (bs, 2H), 3.22-3.50 (m, 4H), 2.94-3.18 (m, 2H), 2.81 (t, *J*=8 和 2Hz, 2H), 2.57 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 2H), 0.84-0.89 (t, *J*=8Hz, 3H). Rt 1.92 min (系統 B), [M+H]⁺ 492.0

化合物 70. 3-{6-[(2,6-二氯-4-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 (bs, 1H), 10.09 (bs, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.26-3.52 (m, 4H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 2H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H). Rt 1.65 min (系統 B), [M+H]⁺ 476.0。

化合物 71. 3-{6-[(2-氯-5-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.68 min (系統 B), [M+H]⁺ 442.1

化合物 72. 3-[6-({2-氯-5-[2-苯基環丙基]苯基}甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.72 min (系統 B), [M+H]⁺ 518.0

化合物 73. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.35 -7.37 (m, 2H), 7.26 -7.30 (m, 1H), 6.95 -7.40 (m, 1H), 6.56 -6.63 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.24 -3.54 (m, 4H), 2.96 -3.14 (m, 2H),

2.87 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2 H), 2.71 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.18 -2.33 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3 H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.0

化合物 74. 3-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.90 (bs, 1H), 7.33 -7.41 (m, 3H), 6.94 -7.04 (m, 1H), 6.56 -6.63 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.24 -3.54 (m, 4H), 3.14 -3.22 (m, 1H), 2.95-3.14 (m, 2H), 2.88 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 2.14 -2.33 (m, 2H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.19 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.0。

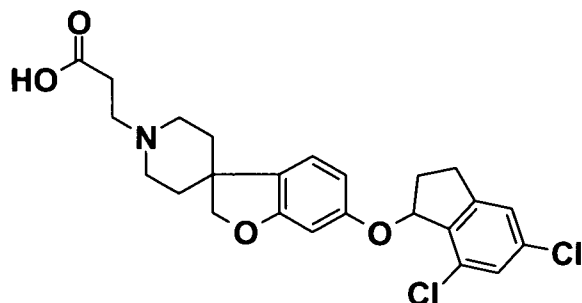
化合物 75. 3-{6-[(2-氯-6-環丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.29 -7.37 (m, 2H), 6.94 -7.09 (m, 2H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.42 -3.56 (m, 2H), 3.24 -3.41 (m, 2H), 2.96 -3.18 (m, 2H), 2.84 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.00 -2.23 (m, 3H), 1.80 -1.91 (m, 2H), 0.88 -0.96 (m, 2H), 0.73 -0.65 (m, 2H). Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 442.0

化合物 76. 3-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 465.9

化合物 77. 3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.90 (bs, 1H) 10.50 (bs, 1H) 7.58 -7.65 (m, 2H), 7.46 -7.51 (m, 1H), 6.95 -7.03 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.42 -3.56 (m, 2H), 3.24 -3.41 (m, 2H), 2.96 -3.18 (m, 2H), 2.84 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.13 -2.28(m, 2H), 1.83 -1.91(m, 2H). Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 486.0

化合物 78. 3-(6-{[2-氯-6-(2-甲基丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.9 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 7.31 -7.42 (m, 2H), 7.20 -7.24 (m, 1H), 6.96 -7.03 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2 H), 5.08 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.45 -3.56 (m, 2H), 3.24 -3.41 (m, 2H), 2.96 -3.18 (m, 2H), 2.84 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.00 -2.23 (m, 3H), 1.80 -1.91(m, 2H), 0.85 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。



化合物 79. 3-{6-[(5,7-二氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸。將 3-{6-[(5,7-二氯-2,3-二氫-苯並呋喃-3,4'-哌啶)-1'-基}丙酸酯(0.27 g ; 0.52 mmol)、2M NaOH 水溶液(5 mL ; 10 mmol)和乙醇(40 mL)的混合物在 50°C 下攪拌 3 小時並隨後冷卻至 0°C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(10 mL ; 1mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 iPr_2O 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 iPr_2O 洗滌並在真空中乾燥得到產物(209mg ; 81.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=8.2$ 和 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.14-3.28 (m, 3H), 2.84-2.98 (m, 3H), 2.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.27-2.46 (m, 4H), 2.09 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.89 (bd, $J=13.8$ Hz, 2 H). Rt 1.47 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.0

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 80. 3-{6-[(5,7-二氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.39 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.1

化合物 81. 3-{6-[(1R)-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.34 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1

化合物 82. 3-{6-[(1S)-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.42 (d, $J=7.3$

Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 3H), 7.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=8.2$ 和 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=6.5$ 和 4.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.08-3.19 (m, 3H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.84 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H). Rt 1.34 min (系統 B), $[M+H]^+$ 394.1

化合物 83. 3-(6-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.48 min (系統 B), $[M+H]^+$ 428.0

化合物 84. 3-{6-[(3-苯基)丙-2-炔-1-基]氧}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 392.1

化合物 85. 3-[6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。

Rt 1.95 min (系統 B), $[M+H]^+$ 396.1

化合物 86. 3-(6-[(2E)-3-(2,6-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.48-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 2H), 6.31-6.39 (m, 1H), 4.75 (dd, $J=5.1$ 和 2.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.87-2.95 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H). Rt 1.51 min (系統 B), $[M+H]^+$ 462.1

化合物 87. 3-(6-[(2E)-3-苯基丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 394.1

化合物 88. 3-{6-[(7-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 428.0

化合物 89. 3-(6-[(3-(4-氯苯基)丙-2-炔-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 426.0

化合物 90. 3-(6-[(2E)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯-1-基]氧)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 412.1

化合物 91. 3-{6-[(4-溴噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.57 min (系統 B), $[M+H]^+$ 452.0

化合物 92. 3-{6-[(4-丁基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.67 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.1

化合物 93. 3-(6-[[4-(2-氟苯基)噻吩-2 基]甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.68 min (系統 B), $[M+H]^+$ 468.0

化合物 94. 3-{6-[(4-苯基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.99 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.0

化合物 95. 3-{6-[(4-溴-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.60 (bs., 1H), 7.68 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.45-6.51 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.61 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.56 -1.64 (m, 2H). Rt 1.72 min (系統 B), $[M+H]^+$ 467.9

化合物 96. 3-{6-[(4-環丙基甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.06-7.10 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.44-6.49 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.63 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.40 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.04 -2.14 (m, 2H), 1.90 (dt, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.74 -1.85 (m, 2H), 1.57 -1.64 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.56-0.61 (m, 2H). Rt 1.69 min (系統 B), $[M+H]^+$ 414.1。

化合物 97. 3-{6-[(3-甲基-4-苯基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃

-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.69 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.0

化合物 98. 3-{6-[(4-丁基-3-甲基噻吩-2 基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。

Rt 1.82 min (系統 B), $[M+H]^+$ 444.1

化合物 252. 3-(6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.37-7.46 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.47-6.54 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.12 -3.22 (d, 1H), 2.82 -2.91 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.62 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 429.3

化合物 253. 3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.29-7.37 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.50-6.56 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.86 -2.92 (m, 2H), 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00-2.18 (m, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.62 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 426.2

化合物 254. 3-{6-[(2-乙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.33-7.42 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 6.48-6.56 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.87 -2.97 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 5H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.64 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 414.3

化合物 255. 3-(6-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.63-7.75 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.47-6.53 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.86 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.62 (d, $J=13.1$ Hz, 2H). Rt 1.50 min (系統 B), $[M+H]^+$ 454.2

化合物 256. 3-{6-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.43-7.49 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 2H). Rt 1.36 min (系統 B), [M+H]⁺ 439.2

化合物 257. 3-{6-[1-(2,6-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.93 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.81 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.57 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.37 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.02 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.55 (d, *J*=11.9 Hz, 2H). Rt 1.41 min (系統 B), [M+H]⁺ 450.1

化合物 258. 3-{6-[(2,6-二乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 3H), 6.49-6.55 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.85 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.56-2.69 (m, 6H), 2.36 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.62 (d, *J*=12.9 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.5 Hz, 6H). Rt 1.47 min (系統 B), [M+H]⁺ 424.2

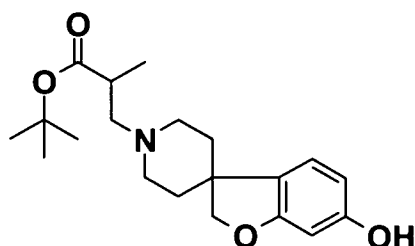
化合物 259. 3-(6-{[2-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.30-7.40 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.47-6.54 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.02 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.81 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.68 (d, *J*=13.3 Hz, 2H), 1.16-1.22 (m, 6H). Rt 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 410.7

化合物 260. 3-(6-{[2-乙基-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.61-7.67 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.48-6.55 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.79 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.73 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.45-2.5 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.58 (d, *J*=12.1 Hz,

2H), 1.17-1.23 (m, 3H). Rt 1.47 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.2

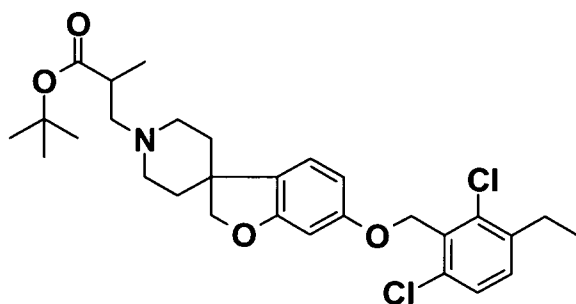
化合物 261. 3-(6-{[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.43-7.56 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.04 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.40 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.69 (d, $J=13.5$ Hz, 2H)。

化合物 262. 3-{6-[(2-氟-6-甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.37-7.47 (m, 1H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.08 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.81 (dt, $J=12.8, 3.5$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=12.8$ Hz, 2H). Rt 1.27 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.7



3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基-丙酸叔丁酯。向 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(565 mg; 2.76 mmol)在 N,N -二甲基甲醯胺 (5.00 mL) 中的溶液中加入甲基丙烯酸叔丁酯(0.9 mL; 5.52 mmol)和 DBU(1.24 mL; 8.28 mmol)。將所得混合物在密封的燒瓶中於 140°C 加熱過夜。冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O : 己烷 1 : 1) 純化得到產物(0.45 g, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.29-6.36 (m, 2H), 5.80 (bs, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.11 (d,

$J=8.5\text{Hz}$, 3H). R_t 1.13 min (系統 B), $[M+H]^+$ 348.1



3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。向(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲醇(324 mg; 1.58 mmol)和 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯(0.44 g, 1.27 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入三苯基膦(415 mg; 1.58 mmol), 30 分鐘後加入 DIAD (0.31 mL; 1.58 mmol)。隨後, 將所得混合物在室溫下攪拌過夜, 並在真空中濃縮。

隨後, 將反應混合物在 5% NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後, 將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO_2 , Et_2O : 己烷 1 : 1)純化得到產物(670 mg, 98%)。 R_t 1.62 min (系統 B), $[M+H]^+$ 534.0。

下列化合物按照類似的方式獲得：

3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

2-甲基-3-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-

基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2-氯-6-(2-甲基丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2-氯-6-(2-三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

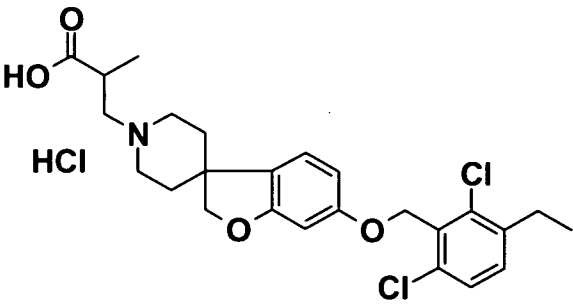
3-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-乙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。所需要的[2-乙基-6-氟苯基]-甲醇以類似於對化合物 273 描述的順序獲得。

3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-(6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

2-甲基-3-(6-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-甲基丙酸叔丁酯。



化合物 99. 3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-

哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯(0.62 g, 1.16 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.44 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96 -7.04 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.30 -3.55 (m, 4H), 2.94 -3.18 (m, 3H), 2.75 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.17 -2.37 (m, 2H), 1.80 -1.91(m, 2H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). Rt 1.60 min (系統 B), [M+H]⁺ 478.0

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 100. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 9.80 (bs, 1H), 7.54 -7.58 (m, 2H) 7.46 (dd, *J*=8.1 和 6.2Hz, 1H) 7.10 (bs, 1H), 6.58 -6.62 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.44 -3.53 (m, 4H) 2.95 -3.20 (m, 3H), 2.10 -2.29 (m, 2H), 1.80 -1.91(m, 2H), 1.24 (d, *J*=7.8Hz, 3H). Rt 1.42 min (系統 B), [M+H]⁺ 450.0

化合物 101. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H), 7.32 -7.39 (m, 2H), 7.25 -7.29 (m, 1H), 6.96 -7.04 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.30 -3.54 (m, 4H), 2.95 -3.17 (m, 3H), 2.71 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.17 -2.37 (m, 2H), 1.80 -1.91(m, 2H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). Rt 1.49 min (系統 B), [M+H]⁺ 444.0。

化合物 102. 2-甲基-3-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.80 (s, 2H), 6.96 -7.06 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 2.98 -3.55 (m, 7H), 2.20 -2.37 (m, 2H), 1.80 -1.91

(m, 2H), 1.24 (d, $J = 7$ Hz, 3H). Rt 1.55 min (系統 B), $[M+H]^+$ 485.9

化合物 103. 3-{6-[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.50 min (系統 B), $[M+H]^+$ 463.9

化合物 104. 3-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1, 1H), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.95 - 7.09 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 2 H), 5.17 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.35 - 3.54 (m, 3H), 2.94 - 3.19 (m, 4H), 2.14 - 2.32 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 480.0。

化合物 105. 3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 9.80 (bs, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.95 - 7.05 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.35 - 3.54 (m, 3H), 2.98 - 3.19 (m, 4H), 2.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.12 - 2.31 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 2H), 1.20 - 1.35 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). Rt 1.76 min (系統 B), $[M+H]^+$ 506.0

化合物 106. 3-(6-{[2-氯-6-(2-甲基丙基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 3.24 - 3.58 (m, 3H), 2.88 - 3.18 (m, 4H), 2.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.11 - 2.38 (m, 2H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H). Rt 1.60 min (系統 B), $[M+H]^+$ 472.1

化合物 107. 3-(6-{[2-氯-6-(2-三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.9 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 3.28 - 3.54 (m, 4H), 2.95 - 3.18 (m, 3H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

化合物 108. 3-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.54 min (系統 B), $[M+H]^+$ 444.1。

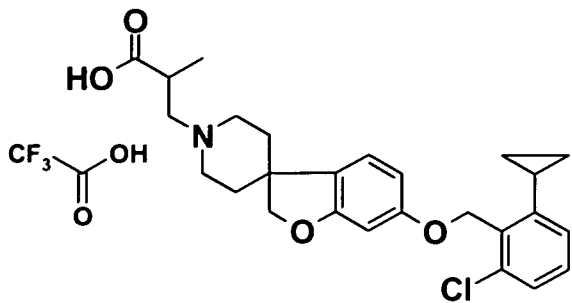
化合物 263. 3-{6-[(2-乙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。所需要的[2-乙基-6-氟苯基]-甲醇以類似於對化合物 273 描述的順序獲得。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.88 (br. s., 1H), 10.29 (br. s., 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.98-7.16 (m, 3H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.29-3.54 (m, 4H), 2.95-3.22 (m, 3H), 2.70 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.24-2.38 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.26 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Rt 1.44 min (系統 B), $[M+H]^+$ 428.8。

化合物 264. 3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.92 (br. s., 1H), 10.07 (br. s., 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.39-3.49 (m, 4H), 2.98-3.18 (m, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.25 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.90-0.98 (m, 2H), 0.64-0.73 (m, 2H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 440.7。

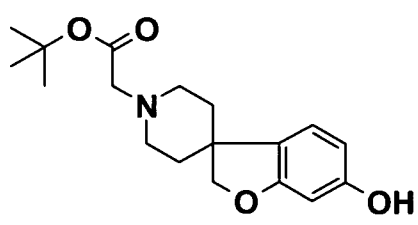
化合物 265. 3-(6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.91 (br. s., 1H), 10.03 (br. s., 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.31-3.48 (m, 4H), 2.96-3.23 (m, 4H), 2.18-2.35 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.24 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). Rt 1.49 min (系統 B), $[M+H]^+$ 442.7。

化合物 266. 2-甲基-3-(6-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.91 (br. s., 1H), 10.23 (br. s., 1H), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.31-3.54 (m, 4H), 2.96-3.17 (m, 3H), 2.21-2.40 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.25 (d, $J=7.1$ Hz, 3H). Rt 1.43 min (系統

B), $[M+H]^+$ 450.6。



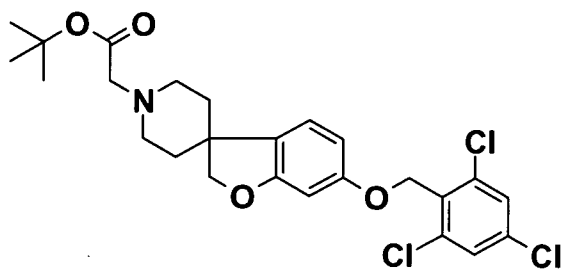
化合物 109. 3-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸 2,2,2-三氟乙酸。將 3-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯(350 mg; 0.68 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中。加入三氟乙酸(2 mL; 25.9 mmol)並將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.15 g, 35.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 7.29 -7.37 (m, 2H), 7.01 -7.20 (m, 2 H), 6.56 -6.62 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.47 (bs, 2H), 3.24 -3.54 (m, 3H), 2.88 -3.18 (m, 4H), 2.01 -2.18 (m, 3H), 1.80 -1.91(m, 2H), 1.20 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.88 -0.96 (m, 2H), 0.73 -0.65 (m, 2H). R_t 1.50 min (系統 B), $[M+H]^+$ 456.0。



2-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。向 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-6-醇(1.05; 5.12 mmol)在 CH_3CN (15 mL)和 N -乙基二異丙基胺(2.19 mL)中的溶液中加入溴乙酸叔丁酯(0.79 mL; 5.37 mmol)。將所得混合物在 $65^\circ C$ 下加熱過夜。

冷卻至室溫後，將反應混合物在 5% $NaHCO_3$ 水溶液和 $EtOAc$ 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO_2 , Et_2O)純化得到產物(1.45 g, 88.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$)

δ ppm 6.94 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.34 (dd, 7.9 和 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.05 -5.28 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). R_t 0.95 min (系統 B), $[M+H]^+$ 320.1。



2-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。向(2,4,6-三氯-苯基)甲醇(248 mg; 1.17 mmol)和 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯(300 mg, 0.94 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入三苯基磷(308 mg; 1.17 mmol), 30 分鐘後加入 DIAD (0.23 mL; 1.17 mmol)。隨後, 將所得混合物在室溫下攪拌過夜, 並在真空中濃縮。隨後, 將反應混合物在 5% NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後, 將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O : 己烷 1:1)純化得到產物(410 mg, 85%)。 R_t 1.63 min(系統 B), $[M+H]^+$ 514.0。

下列化合物按照類似的方式獲得：

2-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。

2-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。

2-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。

2-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。

2-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌

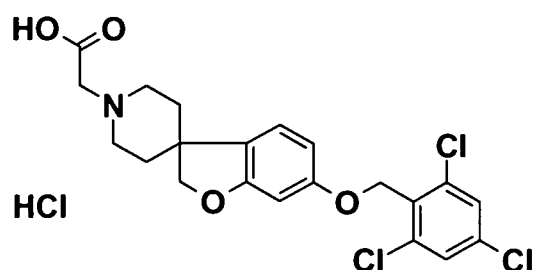
啉]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基} 乙酸叔丁酯。

2-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基)乙酸叔丁酯。

2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基}乙酸叔丁酯。

2-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基} 乙酸叔丁酯。



化合物 110. 2-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。將 2-{6-[(2,4,6-三氯-苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基}乙酸叔丁酯(0.41 g, 0.8 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL; 4 mol/l; 80 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.29 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.90 (bs, 1 H), 10.30 (bs, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.03 -7.19 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H) 4.17 (bs, 2H), 3.46 -3.56 (m, 2H), 3.15 -3.28 (m, 2H), 2.13 -2.28 (m, 2H), 1.83 -1.91(m, 2H). Rt 1.73 min (系統 B), [M+H]⁺ 457.9

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 111. 2-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啉]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.9 (bs, 1H) 10.90 (bs, 1H) 7.34 -7.39 (m, 2H), 7.25 -7.31 (m, 1H), 7.17 -7.20 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 4.17 (bs, 2H), 3.46 -3.58 (m, 2H),

3.15 -3.28 (m, 2H), 2.71 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.13 -2.28 (m, 2H), 1.83 -1.91(m, 2H), 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). Rt 1.65 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.0

化合物 112. 2-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13.80 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.28 -7.38 (m, 2H), 7.08 -7.23 (m, 1H) 7.04 (dd, $J=7.0$ 和 2.0 Hz, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H) 4.13 (bs, 2H), 3.06 -3.56 (m, 4H), 2.13 -2.28 (m, 2H), 2.00 -2.10 (m, 1H), 1.83 -1.91(m, 2H), 0.95 -0.87 (m, 2H), 0.73 -0.65 (m, 2H). Rt 1.67 min (系統 B), $[M+H]^+$ 428.0。

化合物 113. 2-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。

Rt 1.99 min (系統 B), $[M+H]^+$ 478.0

化合物 114. 2-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。

Rt 1.71 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.1

化合物 115. 2-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.0 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.31 -7.42 (m, 3H), 7.18 -7.05 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.45 -3.56 (m, 2H), 3.12 -3.27 (m, 3H), 2.15 -2.27 (m, 2H), 1.80 -1.91(m, 2H), 1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 6H). Rt 1.72 min (系統 B), $[M+H]^+$ 430.1

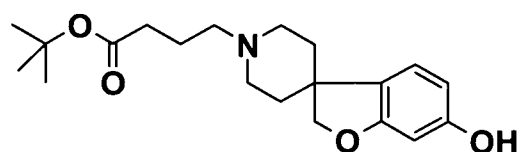
化合物 116. 2-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.9 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 -7.03 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 4.17 (bs, 2H), 3.08 -3.56 (m, 4H), 2.75 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.13 -2.28 (m, 2H), 1.83 -1.91(m, 2H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). Rt 1.75 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.1

化合物 117. 2-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)乙酸鹽酸鹽。 Rt 1.64 min (系統 B), $[M+H]^+$ 472.0。

化合物 118. 2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡

啖]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14.10 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.54 -7.60 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.1 和 6.2 Hz, 1H) 7.08 (bs, 1H), 6.58 -6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.48 -3.55 (m, 2H), 3.15 -3.30 (m, 2H), 2.13 -2.30 (m, 2H), 1.82 -1.92 (m, 2H). Rt 2.02 min (系統 B), [M+H]⁺ 422.0

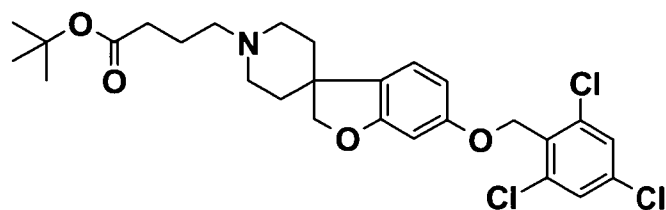
化合物 267. 2-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啖]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.90 (br. s., 1H), 10.20 (br. s., 1H), 7.52 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (br. s., 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 -3.60 (m, 6H), 2.10 -2.32 (m, 2H), 1.82 -1.93 (m, 2H). Rt 1.53 min (系統 B), [M+H]⁺ 452.1



4-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啖]-1'-基}丁酸叔丁酯。向 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-呋啖]-6-醇(2 g; 9.74 mmol)在 CH₃CN(50 mL)中的溶液中加入碳酸鉀(4.04 g; 29.23 mmol)，之後加入 4-溴丁酸叔丁酯(2.39 g; 10.72 mmol) (按照 Tetrahedron, 1992, 48 (42), 9277 製備)。將所得混合物在 65°C 下加熱過夜。

冷卻至室溫後，將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O) 純化得到產物(2.95 g, 75%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 6.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J*=8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.80 (bs, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.89 -2.94 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.26 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.67 -1.74 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). Rt 1.08 min (系統 B), [M+H]⁺ 348.1



4-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。向(2,4,6-三氯苯基)甲醇(164.5 mg ; 0.78 mmol)和 4-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(250 mg, 0.62 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入三苯基磷(204 mg ; 0.78 mmol), 30 分鐘後加入 DIAD (0.15 mL ; 0.78 mmol)。隨後, 將所得混合物在室溫下攪拌過夜, 並在真空中濃縮。隨後, 將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後, 將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O : 己烷 1:2)純化得到產物(174 mg, 52%)。Rt 1.59 min(系統 B), [M+H]⁺ 542.0。

下列化合物按照類似的方式獲得：

4-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

4-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

4-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

4-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

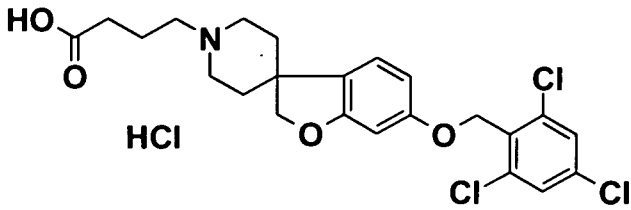
4-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

4-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。

4-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)}丁酸叔丁酯。

4-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸叔丁酯。

4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。



化合物 119. 4-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。將 4-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(172 mg, 0.32 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(144 mg, 82%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.10 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 1.87 -1.95 (m, 2H). R_t 1.46 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.9。

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 120. 4-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.20 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 4H), 2.71 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.20 -2.30 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 4H), 1.16 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). R_t 1.38 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0。

化合物 268. 1'-(3-羧丙基)-6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-鎗-1'-醇鹽。將 4-{6-[(2-氯-6-乙基-苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯

並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽(210 mg ; 0.38 mmol)通過對甲苯磺酸固相提取柱體，用二噁烷洗滌，並用 2 N NH_3/MeOH 洗脫。將產物濃縮並溶於 DCM (10 mL)中。隨後加入 m-CPBA (95 mg ; 0.38 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。殘留物(蒸發溶劑後)經柱色譜法純化(Inertsil ODS-3 (25x5), $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 4:6 至純 CH_3CN)得到產物(40 mg ; 22%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.56-7.65 (m, 1H) 7.48 (m, 1H) 7.28 (d, $J=5.1$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 6.51-6.63 (m, 2H) 5.10 (s, 2H) 4.48 (s, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.35 -3.56 (m, 4H) 2.71 (q, $J=7.5$ Hz, 2H) 2.36-2.56 (m, 4H) 1.97-2.09 (m, 2H) 1.71 (d, $J=13.8$ Hz, 2H) 1.16 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Rt 1.41 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.6。

化合物 121. 4-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H) 7.29-7.37 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.56-6.64 (m, 2H), 5.27 (s, 2H) 4.49 (bs, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.37 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.20 -2.30 (m, 2H), 2.06 (dt, $J=8.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.80 -1.90 (m, 2H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H). Rt 1.43 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.0。

化合物 122. 4-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。 Rt 1.57 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.0。

化合物 123. 4-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.96 -7.02 (m, 1H), 6.51-6.60 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.42 -3.52 (m, 2H), 2.95 -3.12 (m, 4H), 2.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.22 -2.30 (m, 2H), 1.79-2.00 (m, 4H), 1.17 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). Rt 1.45 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0。

化合物 124. 4-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。

Rt 1.34 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.0

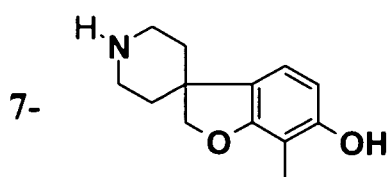
化合物 125. 4-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。

Rt 1.62 min (系統 B), $[M+H]^+$ 506.0

化合物 126. 4-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 10.45 (bs, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.48 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.53-6.62 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.43 -3.52 (m, 2H), 2.96-3.11 (m, 4H), 2.37 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.21 -2.32 (m, 2H), 1.95 (quin, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.81 -1.89 (m, 2H). Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 500.0。

化合物 127. 4-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 10.60 (bs, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.44 -3.52 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 4H), 1.96 (quin, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.81 -1.88 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

化合物 128. 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.10 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.45 -7.51 (m, 1H), 6.97 -7.12 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.38 -3.54 (m, 2H), 2.94 -3.35 (m, 4H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.20 -2.37 (m, 2H), 1.94 -2.03 (m, 2H), 1.82 -1.93 (m, 2H). Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.0。



甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇。將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(0.78g; 5.24 mmol)、三乙醯氧硼氫化鈉(2.22 g; 10.48 mmol)和苯甲醛(0.76 mL; 7.49 mmol)在 1,2-二氯乙烷(25 mL)中的混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 5% NaHCO_3 水溶液萃取。將

有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、在真空中濃縮，並經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O /己烷 1 : 1) 純化得到 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(1.03 g ; 93.1%)。Rt 1.00 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1. 在 0°C 下向 NaH (60% 在油中) (179 mg ; 4.47 mmol) 在 5 mL THF 中的混懸液中滴加溶於 5 mL THF 中的 1'-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(660 mg ; 2.23 mmol)。將所得混合物在 15°C 下攪拌(15 分鐘)並再次冷卻下來。隨後，滴加溶於 5 mL THF 中的氯甲基甲醚(0.24 mL ; 3.35 mmol)，並將所得混合物攪拌過夜。向該反應混合物中加入 H_2O 和 Et_2O 。分層後將水層用 Et_2O 再萃取一次。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、在真空中濃縮，並經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O /己烷 1 : 1) 純化得到 1'-苄基-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](0.54 g ; 71.2%)。Rt 1.16 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.23-7.36 (m, 5H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.51 -6.57 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.85 -2.91 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, H), 1.67 -1.73 (m, 2H)。

在 0°C 下向 1'-苄基-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](0.6 g ; 1.77 mmol) 在 Et_2O (25 mL) 中的溶液中加入正丁基鋰(1.56 mL ; 2.50 mol/l ; 3.89 mmol)。將反應混合物回流 90 分鐘。隨後，將混合物冷卻至 0°C 並加入 1,2-二溴四氯乙烷(1.27 g ; 3.89 mmol)。將所得混合物攪拌 15 分鐘並用 EtOAc 和 H_2O 稀釋。分層後將水層用 EtOAc 再萃取一次。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、在真空中濃縮，並經柱色譜法 (SiO_2 , Et_2O /己烷 1 : 1) 純化得到 1'-苄基-7-溴-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](0.36 g ; 49.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.24-7.36 (m, 5H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.50-3.55 (m, 5H), 2.85 -2.92 (m, 2H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 2H)。

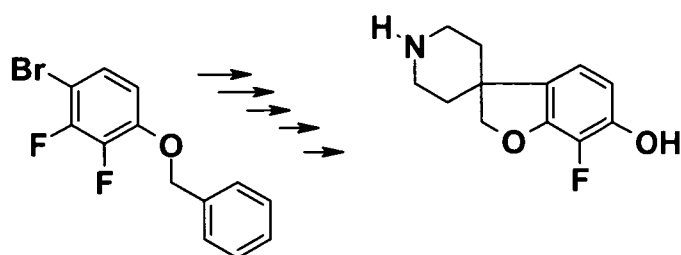
向氮氣吹洗的 1'-苄基-7-溴-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](0.33 g ; 0.81 mmol) 在 9 mL 無水 1,4-二噁烷中的混合物中，依次加入碳酸鉀(336 mg ; 2.43 mmol)、三甲基硼氧酯(0.11 mL ; 0.81 mmol) 和四(三苯基磷)鈾(0) (93 mg ; 0.08 mmol)。將所得混合物在 115°C 下加熱 28 小時(在硼矽玻璃瓶內)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO_3

水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法(SiO_2 , Et_2O :己烷為 1:1)純化得到 1'-苄基-6-(甲氧甲氧基)-7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](0.25 g; 87%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 7.24-7.36 (m, 5H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.85 -2.91 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90-2.08 (m, 4H), 1.67 -1.73 (m, 2H). Rt 1.25 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1. 將化合物溶於在 EtOH 中的 1M HCl 溶液中並在 50°C 下攪拌 90 分鐘。隨後，真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理。通過過濾收集沉澱並乾燥過夜，得到 1'-苄基-7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇鹽酸鹽(220 mg; 97%) Rt 1.07 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1

向 1'-苄基-7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇鹽酸鹽(0.22 g; 0.64 mmol)在 10 mL MeOH 中的混合物中加入氫氧化鈉(44 mg; 0.06 mmol)。將混合物用 H_2 處理 72 小時。將粗品反應混合物濃縮直到約 5 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH_3/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇鹽酸鹽(137 mg; 98%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.11 (dt, $J=12.7, 3.6$ Hz, 2H), 2.64 -2.73 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H). Rt 0.88 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.1

將 7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇轉化為：

化合物 129. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-7-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽，按類似於對化合物 29 的描述的方式。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.60 (bs., 1H), 10.70 (bs., 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 6.90 (bs., 1H), 6.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H) 4.46 (bs., 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.24-3.39 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88 (br. s., 2H). Rt 1.41 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0

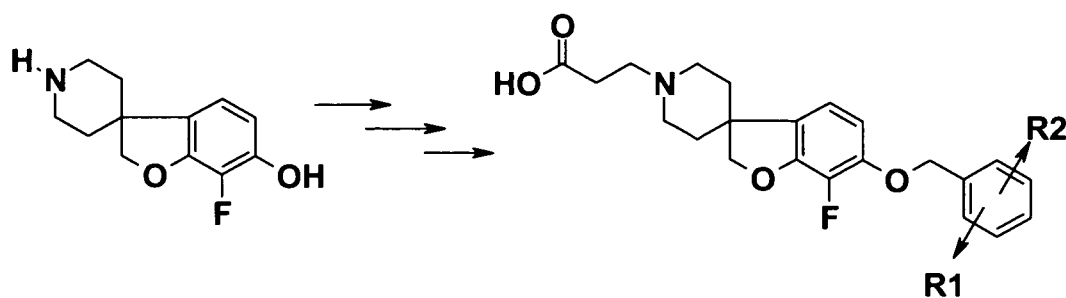


7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-6-醇。將 4-吡啶甲醇(1.7 g ; 15.62 mmol)溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(50 mL)中並加入氫化鈉(60% 在礦物油中 ; 0.62 g ; 15.62 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，加入溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(30 mL)中的 1-(苄氧基)-4-溴-2,3-二氟代苯(4.45 g ; 14.88 mmol)，並將反應混合物加熱至 100°C。TLC 顯示在 15 分鐘之內完全轉化。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層用 H₂O 洗滌若干次、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 2 : 1 至純 Et₂O)純化得到 4-[3-(苄氧基)-6-溴-2-氟苯氧甲基]吡啶(4.81 g ; 83%)，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.62-8.66 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 7H), 7.21 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=9.0, 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)，將其溶於丙酮(72 mL)中。向該反應混合物中加入苄基溴(1.85 mL ; 15.45 mmol)並在 40°C 下攪拌過夜。隨後，將混合物在真空中濃縮得到 1-苄基-4-[3-(苄氧基)-6-溴-2-氟苯氧甲基]吡啶-1-鎢溴化物(7.55 g ; 99%)，將其溶於 MeOH (100 mL)中。向該冷卻的(-10°C)反應混合物中加入硼氫化鈉(1.16 g ; 30.71 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1 : 1) 純化得到產物：1-苄基-4-[3-(苄氧基)-6-溴-2-氟苯氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶(3.73 g ; 63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.23-7.44 (m, 10H), 7.16 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, H), 6.63 (dd, *J*=9.0, 7.9 Hz, 1H), 5.78 -5.82 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.36 -2.42 (m, 2H). *R*_t 1.48 min (系統 B), [M+H]⁺

483.9。

至強烈脫氣的 1-苄基-4-[3-(苄氧基)-6-溴-2-氟苯氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶(3.73 g ; 7.73 mmol)在 45 mL 苯中的混合物中，依次加入 2,2'-偶氮(2-甲基丙腈) (0.05 g ; 0.31 mmol)和三正丁錫氫化物(3.13 mL ; 11.60 mmol)。將反應混合物在微波條件下(使用碳化矽)於 175°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮，在該過程中沉澱出產物。通過過濾收集沉澱並經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 2 : 1)得到產物：1'-苄基-6-(苄氧基)-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶](2.34 g ; 72%)，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.24-7.46 (m, 10H), 6.75 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J*=8.2, 6.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 4H), 1.69 -1.75 (m, 2H), 將其溶於 MeOH(50 mL)中。隨後，加入甲酸銨(1.44 g ; 22.8 mmol)和氫氧化鈣 (0.04 g ; 0.29 mmol)。將反應混合物攪拌過夜(於 60°C)。將粗品反應混合物濃縮直到約 5 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(1.23 ; 96%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.73 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.39 -6.44 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.87 (dt, *J*=12.6, 3.5 Hz, 2H), 2.44-2.55 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H). Rt 0.40 min (系統 B)，[M+H]⁺ 224.1

以類似方式和按照對化合物 29 的描述，將 7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇轉化為 3-{7-氟-6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 6.70 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J*=8.1, 7.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.71 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 隨後在 Mitsunobu chemistry 條件下和酸性水解得到下列化合物：



化合物 130. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 6.81 -6.94 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.60 (bs, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.25 -3.37 (m, 2H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.89 -2.96 (m, 2H). *Rt* 1.37 min (系統 B), [M+H]⁺ 454.0

化合物 131. 3-{6-[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.50 (bs, 1H), 10.90 (bs, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.85 -6.93 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.41 -3.52 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.00 -3.15 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H). *Rt* 1.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 468.1

化合物 132. 3-{7-氟-6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs., 1H), 10.40 (bs., 1H), 7.81 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (bs., 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.25 -3.37 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.12 -2.25 (m, 2H), 1.88 -1.97 (m, 2H). *Rt* 1.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 490.0。

化合物 133. 3-{6-[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.50 (bs., 1H), 7.54 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.84-6.94 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.60 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.25 -3.35 (m, 2H), 2.97-3.16 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 1.94 (m, 2H). *Rt* 1.36 min (系統 B), [M+H]⁺ 484.1

化合物 134. 3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.70 (bs, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.81-6.93 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (bs, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 1.92 (d, *J*=13.7 Hz, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). Rt 1.67 min (系統 B), [M+H]⁺ 510.1. Rt 0.97 min (系統 B), [M+H]⁺ 448.0

化合物 135. 3-{6-[(2-氯-5-乙基苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

化合物 136. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 11.80 (bs, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.82-6.96 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.60 (bs, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.73 (q, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.8 Hz, 3H). Rt 1.47 min (系統 B), [M+H]⁺ 448.1

化合物 137. 3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 504.0。

化合物 269. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (br s., 1H), 10.60 (br s., 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 6.80-6.97 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.60 (br s., 2H), 3.25-3.55 (m, 4H), 3.00-3.12 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.73 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). Rt 1.47 min (系統 B), [M+H]⁺ 448.1。

化合物 270. 3-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。將 3-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(178 mg; 0.36 mmol)、2M NaOH 水溶液(5 mL; 10 mmol)和乙醇(40 mL)的混合物在 50°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0°C。向

該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(10 mL; 1mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 iPr_2O 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 iPr_2O 洗滌並在真空中乾燥得到產物(142mg; 85.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.49-7.56 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.86 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H) 1.67 (d, $J=12.5$ Hz, 2H). Rt 1.34 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.1。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 271. 3-{6-[(2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.35-7.45 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.16-3.25 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.67 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). Rt 1.49 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.2。

化合物 272. 3-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.30-7.38 (m, 2H), 7.06 (dd, $J=6.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.04-2.16 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.68 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H). Rt 1.44 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2。

化合物 273. 3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.31-7.38 (m, 1H), 7.07 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.87 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.03-2.12 (m, 3H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.66 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 0.90-0.98 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H). Rt 1.42 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.2。

所需要的(2-環丙基-6-氟苯基)甲醇製備如下：向冷卻的(0°C)的溶於 THF (100 mL)中的(E)-丁基[(2,6-二氟苯基)甲叉]胺(4.45 g ; 22.56 mmol)，按照 US2007/197621 製備，(也參見 WO2007/85556 和 US6380387)，的溶液，滴加環丙基溴化鎂(0.5M，51.9 mL ; 25.95 mmol)。隨後，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。向該反應混合物中加入 3mL H₂O，並使所得混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮，得到(E)-丁基[(2-環丙基-6-氟苯基)甲叉]胺(5.07 g ; 100%)，將其溶於 24 mL H₂O 和硫酸(8 mL)中並加熱回流 2 小時。冷卻至室溫後，將所得混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，Et₂O:己烷 1:7 之後 Et₂O:己烷 1:7)純化得到(2-環丙基-6-氟苯甲)醛(2.37 g，66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 10.64 (s, 1H), 7.39 -7.45 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.81 -2.90 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.70-0.77 (m, 2H)。在 0°C 下，向在(MeOH 50 mL)中的(2-環丙基-6-氟苯甲)醛(2.37 g ; 14.44 mmol)分批每批少量地加入 NaBH₄ (1.21 g ; 32.02 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌一小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂，Et₂O:己烷 1:7 之後 Et₂O:己烷 1:3)純化得到(2-環丙基-6-氟苯基)甲醇(2.02 g，84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.13 -7.22 (m, 1H) 6.86-6.94 (m, 1H) 6.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 4.95 (d, *J*=3.9 Hz, 2H) 2.15 (m, 1H) 1.74 (t, *J*=5.5 Hz, 1H) 0.97-1.04 (m, 2H) 0.68-0.75 (m, 2H)。

化合物 274. 3-(7-氟-6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.43 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.82 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 2.87 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.61 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.40 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.07 (t, *J*=11.4 Hz, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=12.7 Hz, 2H), 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。Rt 1.46 min (系統 B)，[M+H]⁺ 446.3。

化合物 **275**. 3-[7-氟-6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。向 3-{7-氟-6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯、CH₃CN (10 mL)的混合物中，加入 1-溴己烷(0.123 mL; 0.88 mmol)，加入之後 K₂CO₃ (400 mg; 2.92 mmol)並將溶液在 75°C 下攪拌過夜。使溶液冷卻至室溫並濃縮。殘留物用 EtOAc 和 H₂O 吸收。將有機相乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:1)得到 3-{7-氟-6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg; 100%)，將其溶於 2M NaOH 水溶液(2 mL; 4 mmol)和乙醇(10 mL)中。將反應混合物在 50°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0°C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(4 mL; 1mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 iPr₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 iPr₂O 洗滌並在真空中乾燥得到產物(150mg; 67.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.85 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, *J*=11.3 Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 4H), 0.84-0.90 (m, 3H). *R*_t 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 380.3。

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 **276**. 3-[7-氟-6-(庚氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.86 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.61 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.08 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.81 (td, *J*=12.6, 3.4 Hz, 2H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.20-1.43 (m, 8H), 0.86 (t, *J*=6.7 Hz, 3H). *R*_t 1.56 min (系統 B), [M+H]⁺ 394.3。

化合物 **277**. 3-[7-氟-6-(辛氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.92 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.55-6.63 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.85 (d, *J*=12.0 Hz, 2H),

2.60 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.81 (td, $J=12.6, 3.8$ Hz, 2H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.18-1.43 (m, 10H), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H). Rt 1.64 min (系統 B), $[M+H]^+$ 408.3。

化合物 278. 3-[7-氟-6-(己-5-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.92 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.82 (ddt, $J=17.2, 10.2, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.94-5.06 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.02-2.12 (m, 4H), 1.81 (td, $J=12.6, 3.8$ Hz, 2H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 2H). Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 378.3。

化合物 279. 3-[7-氟-6-(辛-7-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.92 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.56-6.62 (m, 1H), 5.80 (ddt, $J=17.1, 10.3, 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.91-5.04 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.98-2.11 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.27-1.44 (m, 6H). Rt 1.59 min (系統 B), $[M+H]^+$ 406.3。

化合物 280. 3-[7-氟-6-(庚-6-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.74-5.86 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.00-2.11 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.40 (dt, $J=6.6, 3.5$ Hz, 4H). Rt 1.29 min (系統 B), $[M+H]^+$ 392.3。

化合物 281. 3-{7-氟-6-[(5,6,6-三氟己-5-烯-1-基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.74-5.86 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.00-2.11 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.40 (dt, $J=6.6, 3.5$ Hz, 4H). Rt 1.39 min (系統 B), $[M+H]^+$ 432.3。

化合物 282. 3-{7-氟-6-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃

-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.20-2.41 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 2H). Rt 1.38 min (系統 B), [M+H]⁺ 456.2。

化合物 283. 3-{7-氟-6-[(5,5,6,6,6-五氟己基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.21-2.43 (m, 4H), 2.06 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.60-1.72 (m, 4H). Rt 1.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 470.2。

化合物 284. 3-[7-氟-6-(4,4,4-三氟丁氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.95 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.34-2.48 (m, 4H), 2.05 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.81 (td, $J=12.6, 3.6$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J=12.8$ Hz, 2H). Rt 1.28 min (系統 B), [M+H]⁺ 406.2

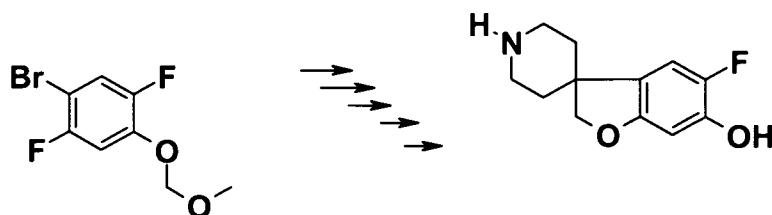
化合物 285. 3-[6-(環己氧基)-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.55-1.86 (m, 12H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.07-1.27 (m, 2H), 0.87-1.00 (m, 2H). Rt 1.51 min (系統 B), [M+H]⁺ 406.7

化合物 286. 3-{6-[(2-乙基己基)氧基]-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 3H), 1.22-1.49 (m, 8H), 0.82-0.92 (m, 6H). Rt 1.57 min (系統 B), [M+H]⁺ 408.7

化合物 287. 3-{7-氟-6-[(3,5,5-三甲基己基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-

哌啶]-1'-基)丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.85 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.39 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.27 (dd, *J*=14.0, 3.2 Hz, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H). *R*_t 1.59 min (系統 B), [M+H]⁺ 422.8

化合物 288. 3-[6-(3-環己基丙氧基)-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.85 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.39 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.06 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.81 (td, *J*=12.5, 3.4 Hz, 2H), 1.57-1.75 (m, 9H), 1.05-1.32 (m, 6H), 0.80-0.93 (m, 2H)。



5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-6-醇。將 4-吡啶甲醇(7.9 g ; 32.37 mmol)溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(200 mL)中並加入氫化鈉(60% 在礦物油中 ; 2.89 g ; 72.37 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，加入溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(150 mL)中的 1-溴-2,5-二氟-4-(甲氧基-甲氧基)苯(17.44 g ; 68.92 mmol)，並反應混合物加熱至 100°C。TLC 顯示在 15 分鐘之內完全轉化。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層用 H₂O 洗滌若干次、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 2 : 1 至純 Et₂O)得到 4-[2-溴-4-氟-5-(甲氧甲氧基)戊氧甲基]-吡啶(10.23 g ; 29.81 mmol ; 43.38%)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 8.61-8.66 (m, 2H) 7.39-7.43 (m, 2H) 7.33 (d, *J*=10.1 Hz, 1H) 6.84 (d, *J*=7.2 Hz, 1H) 5.16 (s, 2H) 5.10 (s, 2H) 3.49 (s, 3H)，將其溶於丙酮 (153 mL)中。向該反應混合物中加入苄基溴(4.46 mL ; 37.26

mmol)並將混合物在 40°C 下攪拌過夜。隨後，將混合物在真空中濃縮得到 1-苄基-4-[2-溴-4-氟-5-(甲氧甲氧基)苯氧基]-甲基吡啶-1-鎢溴化物(17.29 g; 99%)，將其溶於 MeOH (200 mL)中。向該冷卻的(-10°C)反應混合物中加入硼氫化鈉(2.8 g; 74.12 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O) 純化得到產物：1-苄基-4-[2-溴-4-氟-5-(甲氧甲氧基) 戊氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶 (8.47 g; 67.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.23-7.37 (m, 6H) 6.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H) 5.80-5.83 (m, 1H) 5.18 (s, 2H) 4.43 (s, 2H) 3.60 (s, 2H) 3.51 (s, 3H) 3.03 (br. s., 2H) 2.63 (t, *J*=5.7 Hz, 2H) 2.24-2.29 (m, 2H). *Rt* 1.49 min (系統 B), [M+H]⁺ 438.1。

向強烈脫氣的 1-苄基-4-[2-溴-4-氟-5-(甲氧基-甲氧基)戊氧甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶(5.78 g; 13.25 mmol)在苯(75 mL)中的混合物中，依次加入 2,2'-偶氮(2-甲基丙腈) (0.09 g; 0.53 mmol)和三-正丁錫氫化物(5.36 mL; 19.87 mmol; 1.5 eq)。將反應混合物(分為 5 批)在微波條件下(用碳化矽)於 175°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮並經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 2:1)。將殘留物溶於 Et₂O (150 mL)中並用 25 mL 10% KF 水溶液洗滌、乾燥並濃縮得到產物：1'-苄基-5-氟-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (3.80 g; 80.26%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.24-7.36 (m, 5H) 6.86 (d, *J*=10.3 Hz, 1H) 6.66 (d, *J*=6.6 Hz, 1H) 5.14-5.17 (m, 2H) 4.35 (s, 2H) 3.53 (s, 2H) 3.51 (s, 3H) 2.83-2.91 (m, 2H) 1.98-2.07 (m, 2H) 1.91 (td, *J*=12.6, 3.8 Hz, 2H) 1.67-1.73 (m, 2H). *Rt* 1.13 min (系統 B), [M+H]⁺ 358.2, 將其在 0°C 下溶於 1,2-二氯乙烷(20 mL)中。隨後，加入 1-氯乙基氯甲酸酯(0.82 mL; 7.55 mmol)並將反應混合物攪拌 1 小時(在室溫下)。加入甲醇(20 mL)，將反應混合物攪拌過夜並在真空中濃縮得到 5-氟-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.83 g; 90%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (br. s., 1H) 9.00 (br. s., 1H) 7.02 (d, *J*=10.3 Hz, 1H) 6.75 (d, *J*=6.7 Hz, 1H) 5.19 (s, 2H) 4.48 (s, 2H) 3.22-3.42 (m, 5H) 2.89-3.03 (m, 2H)

1.99-2.10 (m, 2H) 1.80 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 將其懸浮於鹽酸(25 mL 中, 1M) 和 25 mL 乙醇中。將反應混合物攪拌回流 1 小時。將殘留物在真空中濃縮, 得到 5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇的鹽酸鹽(0.68 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.85 (br. s., 1H), 6.91 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.26 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.77 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 將其通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾, 用 MeOH 洗滌, 並以 2 N NH_3/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(0.57 g; 97%) R_t 0.41 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.2

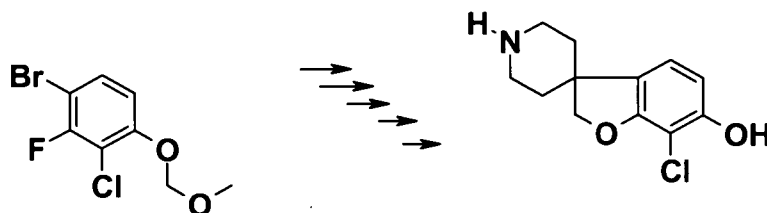
以類似方式和按照對化合物 29 的描述, 將 5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇轉化為 3-{5-氟-6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 6.79 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.88 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。隨後, 進行 Mitsunobu 化學和水解(按照對化合物 270 的描述), 得到下列化合物:

化合物 289. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.54-7.60 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.17 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.86 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.83 (td, $J=12.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J=12.7$ Hz, 2H). R_t 1.36 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1

化合物 290. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) 7.26-7.31 (m, 1H) 7.16 (d, $J=10.7$ Hz, 1H) 6.89 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) 5.16 (s, 2H) 4.38 (s, 2H) 2.85 (d, $J=11.7$ Hz, 2H) 2.72 (q, $J=7.5$ Hz, 2H) 2.59 (t, $J=7.0$ Hz, 2H) 2.36 (t, $J=7.0$ Hz, 2H) 2.04 (t, $J=11.7$ Hz, 2H) 1.83 (td, $J=12.6, 3.3$ Hz, 2H) 1.61 (d, $J=12.6$ Hz, 2H) 1.16 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). R_t 1.39 min (系統

B), $[M+H]^+$ 448.6

化合物 336. 3-[5-氟-6-(己氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.78-7.03 (m, 1H) 6.69 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) 4.45 (br. s., 2H) 3.98 (t, $J=6.4$ Hz, 2H) 3.20-3.61 (m, 4H) 2.96-3.19 (m, 2H) 2.89 (t, $J=7.7$ Hz, 1H) 2.23 (m, 2H) 1.86 (d, $J=13.1$ Hz, 2H) 1.62-1.74 (m, 2H) 1.21-1.46 (m, 6H) 0.87 (t, $J=6.4$ Hz, 3H)



7-氯-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇。按照 5-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇的步驟(參見化合物 289), 以 1-溴-3-氯-2-氟-4-(甲氧基-甲氧基)苯以相當的或更好的產率合成該化合物。說明該方法的一些實例是:

4-[6-溴-2-氯-3-(甲氧甲氧基)苯氧基甲基]吡啶(76%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 8.62-8.68 (m, 2H), 7.50 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

1-苄基-4-[6-溴-2-氯-3-(甲氧甲氧基)苯氧基甲基]-1,2,3,6-四氫吡啶(74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.23-7.39 (m, 6H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.67 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H)

7-氯-6-(甲氧甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.07 (td, $J=13.1, 4.2$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J=14.3$ Hz, 2H)。

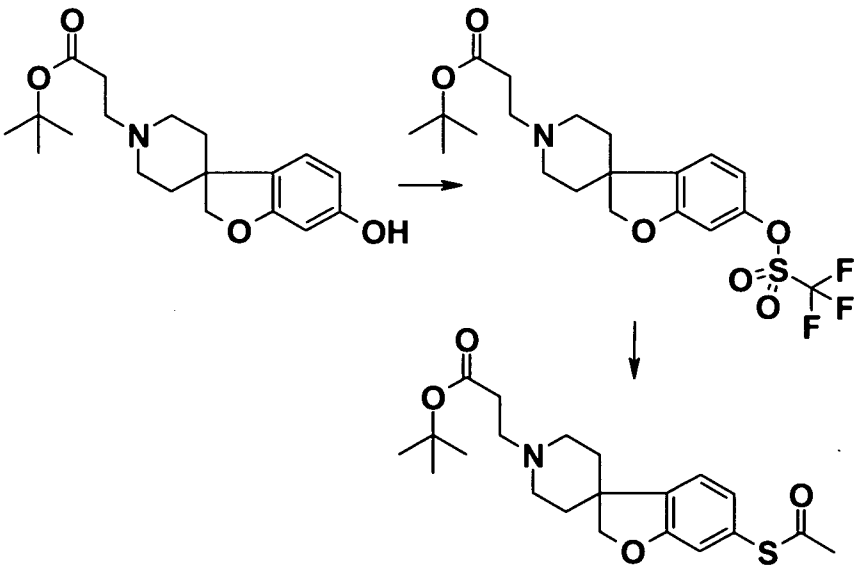
7-氯-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 6.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 4.43 (s, 2H) 2.86-2.92 (m,

2H) 2.48 -2.55 (m, 2H) 1.66 (dt, $J=11.6$, 4.2 Hz, 2H) 1.84 (d, $J=13.0$ Hz, 2H). Rt 0.60 min (系統 B), $[M+H]^+$ 240.1。

以類似方式和按照對化合物 29 的描述，將 7-氯-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇轉化為 3-{7-氯-6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。隨後，進行 Mitsunobu 化學和水解(按照對化合物 270 的描述)，得到下列化合物：

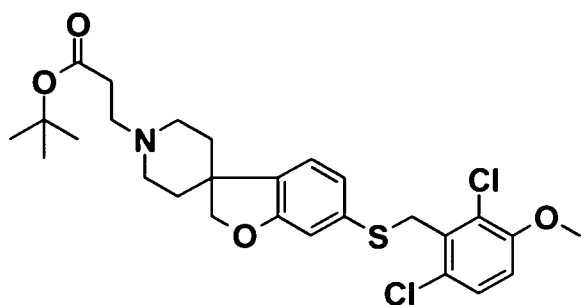
化合物 291. 3-{7-氯-6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31-7.38 (m, 2H) 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.06 (dd, $J=7.0$, 1.8 Hz, 1H) 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.48 (s, 2H) 2.84-2.91 (m, 2H) 2.62 (t, $J=7.0$ Hz, 2H) 2.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H) 2.03-2.13 (m, 3H) 1.85 (t, $J=11.5$ Hz, 2H) 1.68 (d, $J=12.8$ Hz, 2H) 0.88-0.95 (m, 2H) 0.67-0.73 (m, 2H). Rt 1.48 min (系統 B), $[M+H]^+$ 476.2

化合物 292. 3-(7-氯-6-{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.36-7.43 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.87 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.72 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.67 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 448.2



3-[6-(乙醯硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(7.9 g, 23.7 mmol) 在 15 mL 氯仿中的溶液中，加入三乙胺(4.93 mL; 35.54 mmol)、4-二甲氨基吡啶(290 mg, 2.37 mmol)和溶於 5 mL 氯仿中的三氟甲磺醯胺(10.16 g, 28.43 mmol)溶液。將所得反應混合物在 60°C 下加熱，並攪拌過夜。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，之後加入 5% NaHCO₃ 溶液，並將混合物用氯仿萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂，二氯甲烷:丙酮 9:1)得到 3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(9.5 g; 86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.77 (dd, *J*=8.2 和 2.3 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

向氮氣吹洗的 3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.4 g, 3.01 mmol)在甲苯(30 mL)中的溶液中加入 (R)-1-[(1*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二-三-丁基膦(Strem chemicals; 目錄編號 88733)、(CyPF-t-Bu) (83.4 mg; 0.15 mmol)，之後加入三-(二苯亞甲基丙酮)-二鈹 (0) (68.85 mg; 0.08 mmol)。將該混合物攪拌 5 分鐘。隨後，加入硫代乙酸鉀(0.69 g; 6.02 mmol)將所得混合物在 110°C 下加熱 24 小時。隨後，將反應混合物冷卻、用 Et₂O 稀釋並過濾。將剩餘的有機層乾燥並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂，二氯甲烷:丙酮 9:1)得到 3-{6-(乙醯硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.95 g; 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.14 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J*=8 和 2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.44 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). *R*_t 1.53 min (系統 B), [M+H]⁺ 538.0



3-(6-((2,6-二氯-3-甲氧基)苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。在冰浴冷卻下，將 NaOH (22 mg ; 0.55 mmol) 在 5 EtOH (5 mL) 中的溶液加入到溶於 EtOH (5 mL) 中的 3-[6-(乙醯基-硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(0.18 g ; 0.46 mmol) 中並繼續攪拌 30 分鐘，在此期間 LCMS 顯示完全脫除保護基 S-乙醯基。向該反應混合物中加入溶於 EtOH (2 mL) 中的 1,3-二氯-2-(氯甲基)-4-甲氧基苯(160 mg ; 0.53 mmol) 並在 0°C 下再攪拌 20 分鐘。隨後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋並用鹽水洗滌。將剩餘的有機層乾燥(Na_2SO_4)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 ，二氯甲烷:丙酮 9 : 1) 得到 3-(6-((2,6-二氯-3-甲氧基)苯基)甲基硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸酯 220 mg ; 80%。

所需要的 1,3-二氯-2-(氯甲基)-4-甲氧基苯使用在苯中的亞硫醯氯(14 eq) 由(已經描述的) (2,6-二氯-3-甲氧基)苯基)醇獲得(75%)。

下列化合物按照類似的方式獲得。相應的苺型氯化物由前述的苺型醇獲得：

3-(6-((4-丁基-2,6-二氯苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-((2-氯-6-乙基苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-((2-氯-6-環丙基苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯

3-(6-((2,6-二氯-3-乙基苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-(6-{{(2,4,6-三氯苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{{(2,6-二氯苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

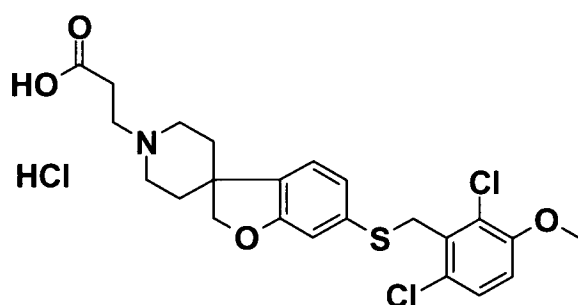
3-(6-{{(2-氯苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{{(2-甲基苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(苄基硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{{(2-環丙基-6-氟苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-{{(2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。



化合物 138. 3-(6-{{(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基}甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-(6-{{(2,6-二氯-3-甲氧基)苯基}甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(190 mg, 0.35 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(144 mg, 82%)。Rt 1.45 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.0

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 139. 3-(6-{{(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲基}硫烷基})-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.75 min (系統 B), $[M+H]^+$ 508.0

化合物 140. 3-(6-{(2-氯-6-乙基苯基)甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.73 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.06 (bs, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.27-3.54 (m, 4H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.85 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.18 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

化合物 141. 3-(6-{(2-氯-6-環丙基苯基)甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.82 (bs, 1H), 9.91 (bs, 1H), 7.36 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.56 (bs, 4H), 3.37-3.59 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.88 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 0.96-1.12 (m, 2H), 0.64-0.80 (m, 2H). Rt 1.52 min (系統 B), $[M+H]^+$ 458.0。

化合物 142. 3-(6-{(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.57 min (系統 B), $[M+H]^+$ 480.0

化合物 143. 3-(6-{(2,4,6-三氯苯基)甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.82 (bs, 1H), 10.09 (bs, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.26-3.54 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 2H), 2.83 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H). Rt 1.55 min (系統 B), $[M+H]^+$ 487.9

化合物 144. 3-(6-{(2,6-二氯苯基)甲基}硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.55 (bs, 1H), 10.18 (bs, 1H), 7.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (bs, 1H), 6.95 (bd, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.27-3.54 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H).

Rt 1.44 min (系統 B), $[M+H]^+$ 451.9

化合物 145. 3-(6-{{(2-氯苯基)甲基}硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.82 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.18-3.55 (m, 4H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.83 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H).
Rt 2.31 min (系統 B), $[M+H]^+$ 418.0。

化合物 146. 3-(6-{{(2-甲基苯基)甲基}硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

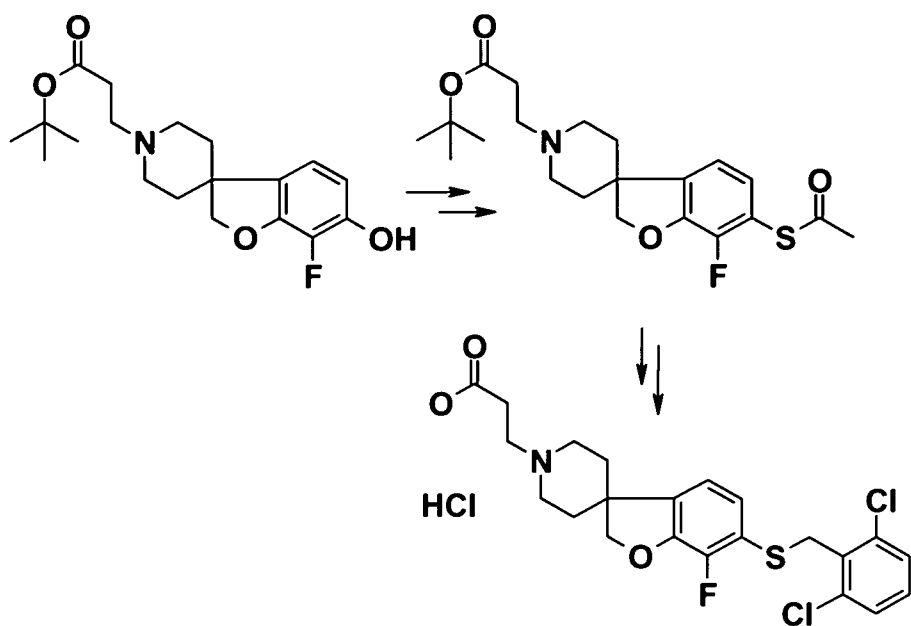
Rt 1.72 min (系統 B), $[M+H]^+$ 398.1

化合物 147. 3-[6-(苄基硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm.....

Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 384.1

化合物 293. 3-(6-{{(2-環丙基-6-氟苯基)甲基}硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.73 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.25-3.53 (m, 4H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.83 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H).
Rt 1.47 min (系統 B), $[M+H]^+$ 442.2。

化合物 294. 3-[6-{{[2-氟-6-(丙烷-2-基)苯基]甲基}硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.27-7.46 (m, 1H), 6.93-7.14 (m, 5H), 4.50 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.12-3.17 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 3H), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 6H). Rt 1.48 min (系統 B), $[M+H]^+$ 444.3。



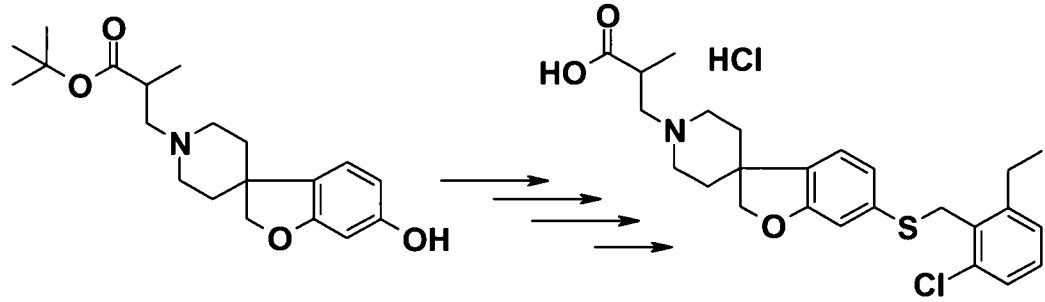
將 3-{7-氟-6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯轉化為 3-[6-(乙醯硫烷基)-7-氟-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 6.86-6.94 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.67-2.72 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.44 (t, *J*=8Hz, 5H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) 並轉化為下列化合物(以類似的方式和按照對化合物 138 的描述):

化合物 295. 3-(6-[(2,6-二氯苯基)甲基]硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.64 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 7.47 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.31-3.52 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.82 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H). *R*_t 1.49 min (系統 B), [M+H]⁺ 470.1。

化合物 296. 3-(6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲基]硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.64 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.25-3.54 (m, 4H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.83 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.15 (t,

$J=8\text{Hz}$, 3H). Rt 1.67 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.1。

化合物 297. 3-[7-氟-6-(戊基硫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.63 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.26-3.54 (m, 4H), 2.91 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 6H), 0.91 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H). Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 382.7。



下列化合物，以 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基-丙酸叔丁酯為起始原料，按照對化合物 138 描述的步驟獲得。

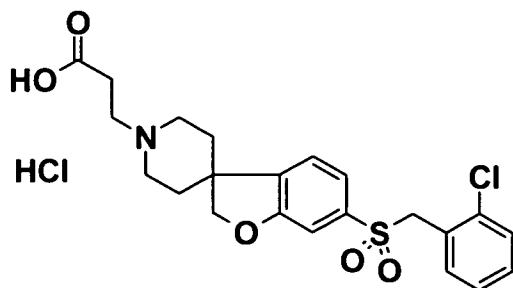
相應的苺型氯化物由已經描述的苺型醇獲得：

化合物 148. 2-甲基-3-(6-{[(2,4,6-三氯苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.00 (bs, 1H), 9.64 (bs, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (bs, 1H), 7.01 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (bs, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.41-3.65 (m, 4H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.35 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H). Rt 1.65 min (系統 B), $[M+H]^+$ 502.0。

化合物 149. 3-(6-{[(2,6-二氯-3-甲氧苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.91 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H), 7.45 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.49 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.18-2.29 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.24 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

化合物 150. 3-(6-{[(2,6-二氯-4-甲基苯基)甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋

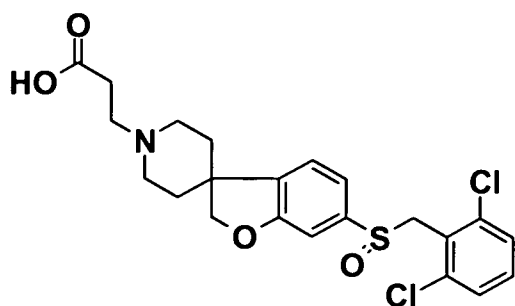
化合物 298. 3-((2-氯-6-環丙基苯基)甲基)硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.87 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 7.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.98 (t, *J*=4Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.30-3.55 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.23 (d, *J*=4Hz, 3H), 0.91-0.95 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H). *R*_t 1.58 min (系統 B), [M+H]⁺ 472.1



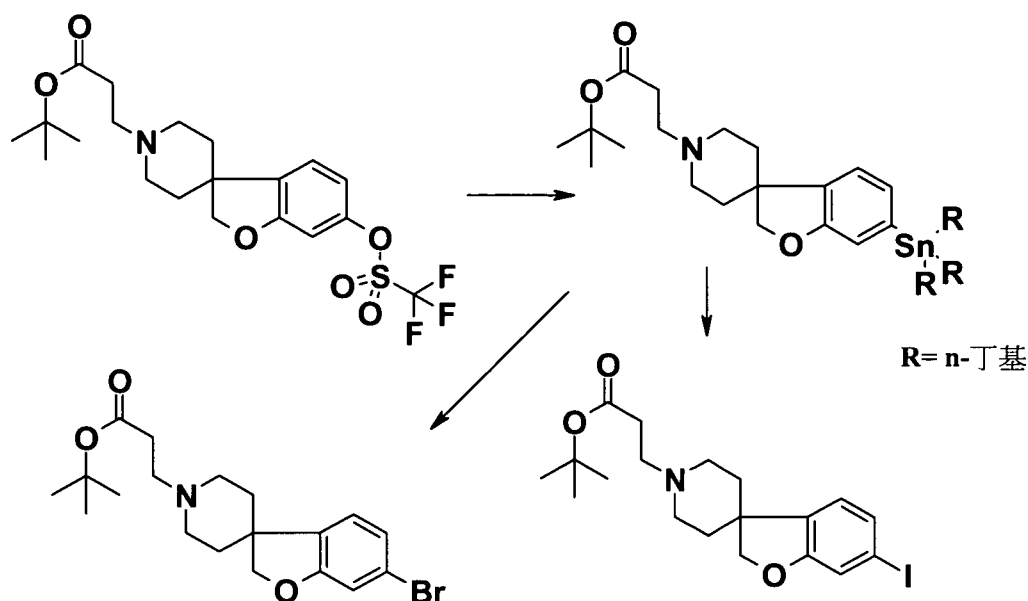
化合物 154. 3-(6-{{(2-氯苯基)甲烷}磺醯基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽)酸鹽。將 3-(6-{{(2-氯苯基)甲基}硫烷基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯 (237 mg, 0.50 mmol) 溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 5 分鐘。隨後，真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱。在 0°C 下向溶於 MeOH (7.50 mL)中的該 HCl 鹽中，加入在 H_2O (7.50 mL)中的過氧單硫酸鉀(922 mg; 1.50 mmol)並將反應混合物攪拌 2 小時。隨後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 5% NaHCO_3 水溶液和鹽水洗滌。將剩餘的有機層乾燥(Na_2SO_4)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 ，二氯甲烷: 丙酮 9 : 1)得到 3-(6-{{(2-氯苯基)甲烷}磺醯基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(220 mg; 72.5%)，將其溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(150 mg, 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.55 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.24-3.54 (m, 4H), 3.01-3.14 (m, 2H), 2.81-2.89 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H). R_t 1.36 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 299. 3-(6-{{(2,6-二氯苯基)甲烷}磺醯基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽)酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.64 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.26-3.56 (m, 4H), 3.01-3.16 (m, 2H), 2.84 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H). R_t 1.24 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.1



化合物 300. 3-(6-((2,6-二氯苯基)甲烷]亞硫鹽基}-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。在 0°C 下向溶於 MeOH (7.50 mL) 中的 3-(6-((2,6-二氯苯基)-甲基]硫烷基}-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯鹽酸鹽(210 mg, 0.41 mmol) 中，加入在 H₂O (7.50 mL) 中的過氧單硫酸鉀(254 mg; 0.41 mmol) 並將反應混合物攪拌 2 小時。隨後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋並用 5% NaHCO₃ 水溶液和鹽水洗滌。將剩餘的有機層乾燥(Na₂SO₄)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂，二氯甲烷: 丙酮 95 : 5) 得到 3-(6-((2,6-二氯苯基)甲烷]亞硫鹽基}-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(130 mg)，將其溶於 2M NaOH 水溶液(1 mL; 2 mmol) 和乙醇(10 mL) 中。將反應混合物在 60°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0 °C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(2 mL; 1 mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 iPr₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 iPr₂O 洗滌並在真空中乾燥得到產物(100mg; 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 4.56 (d, *J*=12 Hz, 3H), 4.39 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.92-3.01 (m, 2H), 2.71 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.48 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H). Rt 1.35 min (系統 B), [M+H]⁺ 468.1



3-{6-碘-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

向氮氣吹洗的 3-{6-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(5 g, 10.74 mmol)和六-N-丁二錫 (12.46 g; 21.48 mmol)在 1,4-二噁烷(25 mL)中的溶液中加入氯化鋰(2.28 g; 53.7 mmol)和四(三苯基膦)鈀(0)。在 108°C 下將該混合物攪拌 72 小時。隨後，將反應混合物冷卻，用 Et₂O 稀釋並用在 H₂O 中的 KF 溶液 (5 mol/l)萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 3)得到 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(4.29 g; 66%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.93 -2.01 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.26-1.39 (m, 6H), 0.99-1.04 (m, 6H), 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 9H)。向冰浴冷卻的溶於 THF (50 mL)中的 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(3 g; 4.95 mmol)溶液中，加入 N-碘代琥珀酰亞胺(1.67 g; 7.42 mmol) (逐份)。將所得反應混合物攪拌 75 分鐘(於 0°C)。隨後，將反應混合物用 EtOAc 和 Na₂S₂O₃ 稀釋。有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9 : 1)得到 3-{6-碘-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.55 g; 70%)。 Rt 1.32 min (系統 B), [M+H]⁺ 444.0

3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯由 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸酯按類似方式、使用 N-溴代琥珀醯亞胺製備(57%)。

3-{6-[(2-甲基苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向氮氣吹洗 3-{6-碘-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.2 g, 0.43 mmol)在 1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)中的溶液中加入 2-甲苯-1-硫醇(0.05 mL; 0.43 mmol)和碳酸鉀(118 mg; 0.86 mmol)，最後加入碘化銅(I) (9 mg; 0.045 mmol)。在 93°C 下將該混合物攪拌 24 小時。加入另外的 2-甲苯-1-硫醇(0.01 mL)和碘化銅(I) (10 mg)並將反應混合物再攪拌 4 小時。隨後，將反應混合物冷卻，用 EtOAc 稀釋並用在飽和 NH₄Cl 溶液和鹽水萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂，二氯甲烷:丙酮 9 : 1)得到 3-{6-[(2-甲基苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.14 g; 74%)。R_t 1.47 min (系統 B)，[M+H]⁺ 444.1

下列化合物按照類似的方式獲得：

3-{6-[(2,6-二氯苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-甲基苯)磺醯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。該化合物由 3-{6-[(2-甲基苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯使用化合物 154 的方法製備。

3-{6-[(2,6-二氯苯)磺醯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。在-78°C 下，向溶於 THF (15 mL) 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(450 mg; 0.74 mmol)的溶液中，加入正丁基鋰(0.45 mL; 2.50 mol/L; 1.11 mmol)。將反應混合物攪拌 30 分鐘。隨後，在-78°C 下加入溶於 THF (7 mL)中的 2,6-二氯苯-1-磺醯基氟化物(0.2 g; 0.87 mmol)溶液。攪拌所得混合物並使其溫熱至室溫過夜。通過加入飽和 NaH₄Cl 水溶液中止反應。將所得混合物用 Et₂O 萃取並用 10 mL KF (10% 在 H₂O 中)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色

譜法純化 (SiO₂ , 二氯甲烷:丙酮 9 : 1)得到產物(75 mg ; 19%) Rt 1.35 min (系統 B) , [M+H]⁺ 525.9

下列化合物按照類似的方式獲得：

3-[6-(苯磺醯)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

化合物 155. 3-{6-[(2-甲基苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(2-甲基苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(120 mg , 0.25 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL ; 4 mol/l ; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(90 mg , 82%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.73 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H), 7.08 (bs, 1H), 6.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.23-3.55 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.23 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H). Rt 1.40 min (系統 B) , [M+H]⁺ 384.1

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 156. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.73 (bs, 1H), 10.18 (bs, 1H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8 和 2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.25-3.53 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H). Rt 1.39 min (系統 B) , [M+H]⁺ 437.9。

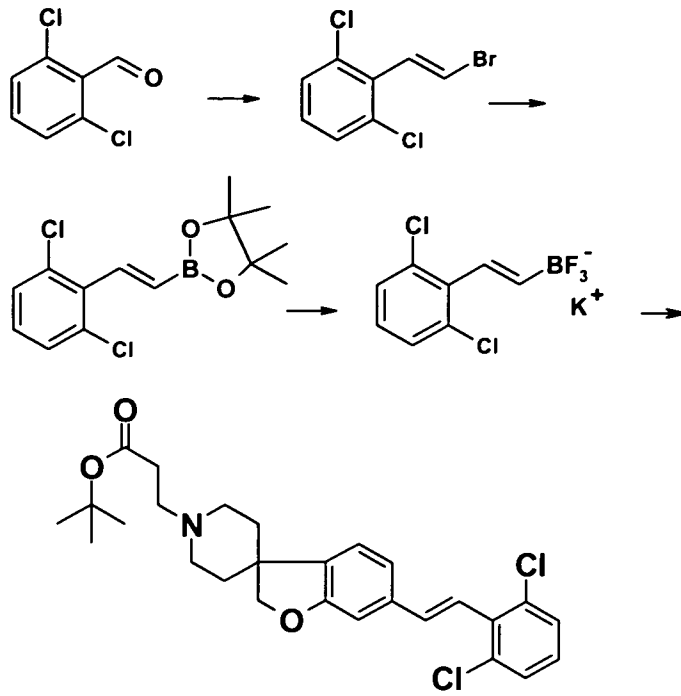
化合物 157. 3-{6-[(2-甲基苯)磺醯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.21 min (系統 B) , [M+H]⁺ 416.0

化合物 158. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)硫烷基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.63 min (系統 B) , [M+H]⁺ 469.9

化合物 159. 3-[6-(苯磺鹽)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 384.1



3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

在-78℃下，向(溴甲基)三苯基磷溴化物(23.92 g ; 54.85 mmol)溶液中，加入在 THF (50 mL)中的叔丁醇鉀(6.16 g ; 54.85 mmol)的混懸液，(Adv. Synth. Catal. , 2006 , 348 , 851)。將反應混合物攪拌 2 小時。隨後，在-78℃下滴加溶於 THF (50 mL)中的 2,6-二氯苯甲醛(8 g ; 45.71 mmol)溶液。攪拌所得混合物並使其溫熱至室溫過夜。通過加入飽和 NaH_4Cl 水溶液中止反應。將所得混合物用 Et_2O 萃取並用鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , 己烷)得到 2-[(E)-2-溴乙烯基]-1,3-二氯苯(7.22 g ; 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H)

向氮氣吹洗的 2-[(E)-2-溴乙烯基]-1,3-二氯苯(7.22 g ; 28.66 mmol)在 1,4-二噁烷(200 mL)中的混合物中，依次加入，雙(pinacolato)二硼(8.01 g ; 31.52 mmol)、乙酸鉀(8.44 g ; 85.97 mmol)、1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(0.7 g ; 0.86 mmol)和(另外的) 1',1'-雙(二苯基膦基)-

二茂鐵(0.48 g ; 0.86 mmol)。將所得混合物加熱過夜(85°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 H₂O 洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:7)得到的 2-[(E)-2-(2,6-二氯-苯基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環(dioxaborolane) (6.24 g ; 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 1.33 (s, 12H)。向 2-[(E)-2-(2,6-二氯-苯基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環(2.5 g ; 8.36 mmol)在 MeOH (60 mL)和水(15 mL)中的混合物中，加入二氟氫鉀(4.57 g ; 58.3 mmol)，在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑，將殘留物用甲苯處理並在真空中濃縮。將後面的步驟重複三次以除去所有的水。所得固體用熱乙腈(20 mL)處理並將乙腈傾出。將此步驟重複 3 次。將合併的乙腈層在真空中濃縮並將殘留物用 Et₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱並在真空中乾燥得到 2-[(E)-2-(2,6-二氯-苯基)乙烯基]-三氟硼酸鉀(2.31 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 6.08-6.17 (m, 1H)。

向脫氣的 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.26 g ; 3.18 mmol)和 2-[(E)-2-(2,6-二氯-苯基)乙烯基]-三氟硼酸鉀(1.06 g, 3.82 mmol)在甲苯(45 mL)和水(15 mL)中的混合物中，依次加入碳酸銨(3.54 g ; 10.87 mmol)和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(0.13 g ; 0.16 mmol)。將所得混合物加熱過夜(100°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:1 之後 2:1)得到 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯-苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.04 g ; 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01-7.15 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.92-2.20 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。Rt 1.58 min (系統 B), [M+H]⁺ 488.1

下列化合物按照類似的方式獲得。醛是商購可得和或之前已描述：

3-{6-[(E)-2-(2-氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-苯基乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

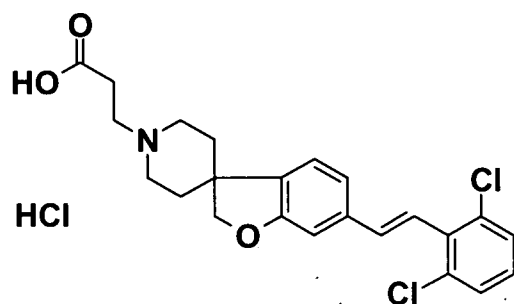
3-{6-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯-3-乙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯-4-環丙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-(4-丁基-2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(1Z)-3,3,3-三氟-2-苯基丙-1-烯-1-基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。所需要的三氟[(1Z)-3,3,3-三氟-2-苯基丙-1-烯-1-基]硼酸鉀製備如下：將 2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-酮轉化為[(1E)-1-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基]苯和[(1Z)-1-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基]苯(4 : 1)，以類似於 2-[(E)-2-溴乙烯基]-1,3-二氯苯的方式。將該混合物轉化為三氟[(1E 和 Z)-3,3,3-三氟-2-苯基丙-1-烯-1-基]硼酸鉀的混合物，使其與 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯反應得到混合物，將其純化(HPLC)得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.37-7.43 (m, 3 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.12-7.15 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.62 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 2.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 1.83-1.92 (m, 2 H), 1.63-1.69 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H). HPLC 條件是：Chiralpak AD 20um, 60 ml/min。Eluents 庚烷:EtOH (8 : 2)。



化合物 160. 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.04 g, 將 2.13 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL; 4 mol/l; 80 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.93 g, 89.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.99-7.25 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.30 -3.39 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.13 -2.25 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H). Rt 1.49 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.1

下列化合物按照類似的方式獲得。

化合物 161. 3-{6-[(E)-2-(2-氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.42 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.0

化合物 162. 3-{6-[(E)-2-苯基乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.64 (bs, 1H), 10.55 (bs, 1H), 7.59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 4.50 (bs, 2H), 3.28-3.52 (m, 4H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.86 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H)。

化合物 163. 3-{6-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.63 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.04-7.28 (m, 7H), 4.49 (bs, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.30 -3.38 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.6$ Hz,

2H), 2.12 -2.22 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H)。

化合物 164. 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯-3-乙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.54 min (系統 B), [M+H]⁺ 460.0

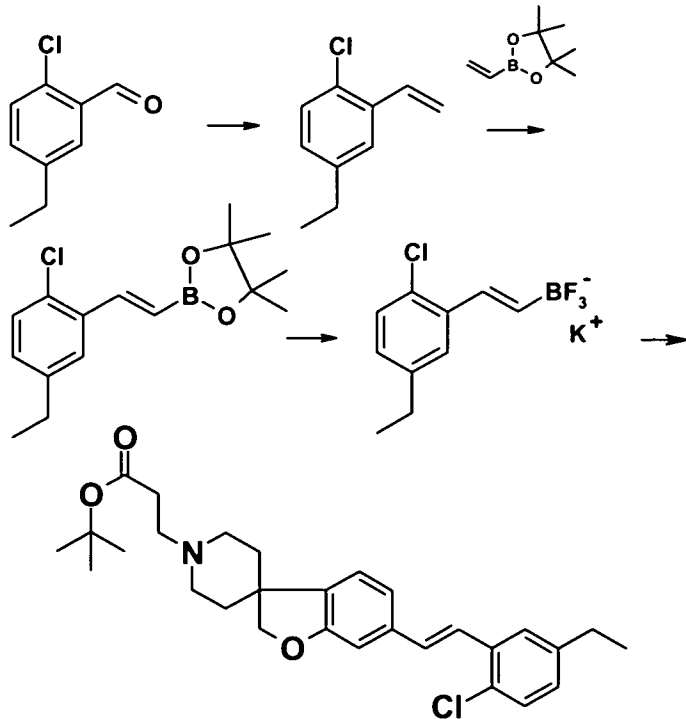
化合物 165. 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯-4-環丙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.56 min (系統 B), [M+H]⁺ 472.0

化合物 166. 3-{6-[(E)-2-(4-丁基-2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.70 min (系統 B), [M+H]⁺ 488.0

化合物 167. 3-{6-[(1Z)-3,3,3-三氟-2-苯基丙-1-烯-1-基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (bs., 1 H), 9.60 (bs., 1 H), 7.41-7.52 (m, 5 H), 7.30 (s, 1 H), 7.15-7.25 (m, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.48 -3.56 (m, 2 H), 3.30-3.41 (m, 2 H), 3.02-3.20 (m, 2 H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 1.94 (bd, *J* = 14.1 Hz, 2H). Rt 1.55 min (系統 B), [M+H]⁺ 432.0



3-{6-[(E)-2-(2-氯-5-乙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-

基}丙酸叔丁酯。

在-78℃下，向溶於 THF (25 ml)的甲基三苯基磷溴化物(5.77 g ; 16.15 mmol)溶液中，加入在 THF (50 mL)中的叔丁醇鉀(1.81 g ; 16.15 mmol) (Adv. Synth. Catal. , 2006 , 348 , 851)。將反應混合物攪拌 1.5 小時。隨後，在-78℃下，滴加溶於 THF (30 mL)中的 2-氯-5-乙基苯甲醛(2.27 g ; 13.45 mmol) (由已經描述的 2-氯-5-乙基苯甲醛通過氧化(在乙腈中的二氧化錳(69%))溶液。攪拌所得混合物並使其溫熱至室溫過夜。通過加入飽和 NaH₄Cl 水溶液中止反應。將所得混合物用 Et₂O 萃取並用鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂ , 己烷)純化得到產物 1-氯-2-乙基-4-乙基苯(2.11 g ; 94%)。

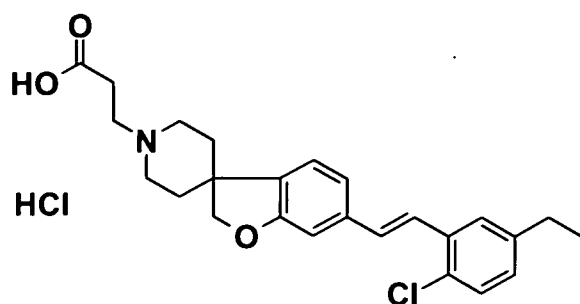
向脫氣的 1-氯-2-乙基-4-乙基苯(2.1 g ; 12.6 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的混合物中，依次加入乙基硼酸頻哪醇酯(1.94 mL ; 11.46 mmol)和第二代 Hoveyda-Grubbs 催化劑(0.36 g ; 0.57 mmol) (Tetrahedron , (65) , 2009 , 3130)。將所得混合物加熱過夜(40℃)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋並用 H₂O 洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂ , 己烷)得到的 2-[(E)-2-(2-氯-5-乙基苯基)乙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環 (2.32 g ; 69%)，其直接用於轉化為 3-{6-[(E)-2-(2-氯-5-乙基苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯，採用類似於對化合物 160 前體的描述。

下列化合物按照類似的方式獲得。

3-{6-[(E)-2-(2,5-二氯苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-(3-甲基苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(E)-2-(2-氟苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。



化合物 168. 3-{6-[(E)-2-(2-氯-5-乙基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

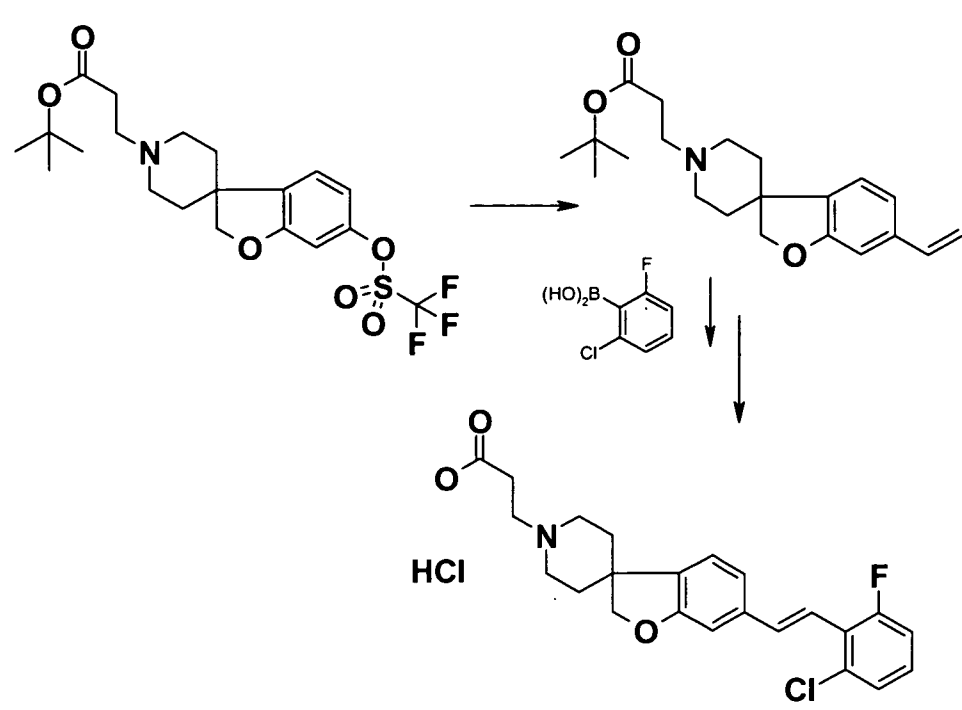
將 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(1.04 g, 2.13 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL; 4 mol/l; 80 mmol)中的 4M HCl 溶液中並室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.93 g, 89.4%)。Rt 1.53 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.0。

下列化合物按照類似的方式獲得。

化合物 169. 3-{6-[(E)-2-(2,5-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 7.94 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27 -7.46 (m, 3H), 7.09-7.23 (m, 3H), 4.52 (bs, 2H), 3.46 -3.56 (m, 2H), 3.26 -3.35 (m, 2H), 3.00 -3.14 (m, 2H), 2.86 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.16 -2.30 (m, 2H), 1.85 -1.95 (m, 2H). Rt 1.50 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0。

化合物 170. 3-{6-[(E)-2-(3-甲基苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。Rt 1.37 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1

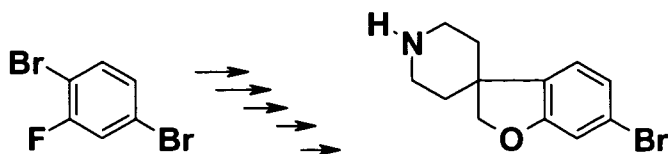
化合物 171. 3-{6-[(E)-2-(2-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.78 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.01 -7.40 (m, 8H), 4.50 (br. s., 2H), 3.42 -3.56 (m, 2H), 3.26 -3.39 (m, 2H), 3.00 -3.14 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.16 -2.32 (m, 2H), 1.83 -1.95 (m, 2H). Rt 1.34 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1。



化合物 301. 3-{6-[(E)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。向氮氣吹洗的 3-{6-[(三氟甲烷)磺基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(600 mg, 1.29 mmol)和三丁基-(乙基)氯化錫(0.37 mL; 1.29 mmol)在 1,4-二噁烷(25 mL)中的溶液中加入氯化鋰(164 mg; 3.87 mmol), 之後加入四(三苯基膦)鈀(0) (149 mg; 0.13 mmol) (Tetrahedron Letters, 48 (2007), 323-326)。將該混合物在預熱的油槽(110°C)中攪拌 70 分鐘。隨後, 將反應混合物冷卻、用 Et₂O 稀釋並過濾。將有機層用 5% KF 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾, 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9:1)得到 3-{6-(乙基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(330 mg; 74.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.07 (d, J=8Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8 和 2Hz, 1H), 6.87 (d, J=2Hz, 1H), 6.66 (dd, J=10 和 10Hz, 1H), 5.68 (d, J=18Hz, 1H), 5.19 (d, J=10Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.69 (t, J=8Hz, 2H), 2.45 (t, J=8Hz, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。至於 Oxidative Heck 交叉偶合(Synthesis(2010), 1399-1427), 將 3-{6-(乙基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg; 0.29 mmol)、鈀乙酸酯(10 mg; 0.04 mmol), BIAN(雙(芳基) acenaphthequinodiimine) (J. Org.

Chemistry 出版形式(2011) (24 mg ; 0.06 mmol)和 2-氯-6-氟苯基硼酸(76 mg ; 0.44 mmol)溶於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中。將(敞開式容器的)反應混合物攪拌過夜(90°C)。加入另外的鈹乙酸酯(5 mg)、BIAN(雙(芳基)acenaphthe-quinodiimine) (12 mg)和 2-氯-6-氟苯基硼酸(50 mg)並將反應混合物再攪拌 24 小時(90°C)。隨後,將反應混合物冷卻,用 EtOAc 稀釋並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾,並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9:1)得到 3-{6-[(E)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(70 mg ; 43.3%)。Rt 1.50 min (系統 B), [M+H]⁺ 472.2, 將其轉化為 3-{6-[(E)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸鹽酸鹽(69%) (按照對化合物 168 的描述)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.73 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 7.10-7.41 (m, 8H), 4.51 (br s, 2H), 3.29-3.52 (m, 4H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.83 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H). Rt 1.42 min (系統 B), [M+H]⁺ 416.2

化合物 302. 3-{6-[(E)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。採用對化合物 71 (53%)描述的條件,使 3-{6-[(E)-2-(2-溴-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯(按照化合物 301 的合成), Rt 1.42 min(系統 B), [M+H]⁺ 518.5, 與環丙基三氟硼酸鉀(Tetrahedron Letters, 2008, 4122-4124), 得到 3-{6-[(E)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。Rt 1.53 min(系統 B), [M+H]⁺ 478.7, 將其轉化為 3-{6-[(E)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽(69%) (按照對化合物 168 的描述)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.73 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 7.39 (d, *J*=16Hz, 1H), 7.04-7.22 (m, 6H), 6.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.09-2.25 (m, 5H), 1.87-1.95 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H). Rt 1.46 min (系統 B), [M+H]⁺ 422.7



6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]。將 4-吡啶甲醇(17.56 g; 160.9 mmol) 溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(150 mL)中並加入氫化鈉(60% 在礦物油中; 6.44 g; 160.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。隨後將該混合物加入到溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(250 mL)中的 1,4-二溴-2-氟苯(20.43 g; 80.47 mmol) 中。將所得反應混合物加熱至 100°C。TLC 顯示在 5 分鐘之內完全轉化。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層用 H₂O 洗滌若干次、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 2 : 1 至純 Et₂O)得到 4-(2,5-二溴苯氧甲基)吡啶(17.4 g; 63%)，將其溶於丙酮(260 mL)中。向該反應混合物中加入苄基溴(6.37 mL; 53.26 mmol)並將混合物在 40°C 下攪拌過夜。隨後，將混合物在真空中濃縮得到 1-苄基-4-(2,5-二溴苯氧甲基)吡啶-1-鎢溴化物 (24.9 g; 95%)，將其溶於 MeOH (225 mL)中。向該冷卻的(-10°C)反應混合物中加入硼氫化鈉(4.51 g; 119.50 mmol)。添加完畢，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，加入水，並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)得到產物：1-苄基-4-(2,5-二溴苯氧甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶(19.78 g; 94%)。Rt 1.37 min (系統 B)，[M+H]⁺ 437.8。

向強烈脫氣的 1-苄基-4-(2,5-二溴苯氧基-甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶(8 g; 18.3 mmol)在 75 mL 苯中的混合物中，依次加入 2,2'-偶氮(2-甲基丙腈) (0.12 g; 0.73 mmol)和三-正丁錫氫化物(7.4 mL; 27.45 mmol)。將反應混合物在 115°C 下加熱 72 小時。冷卻至室溫後，將混合物用 Et₂O 稀釋並用 10% KF 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經多次柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)得到產物：1'-苄基-6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶] (1.3 g; 20%)，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.24-7.35

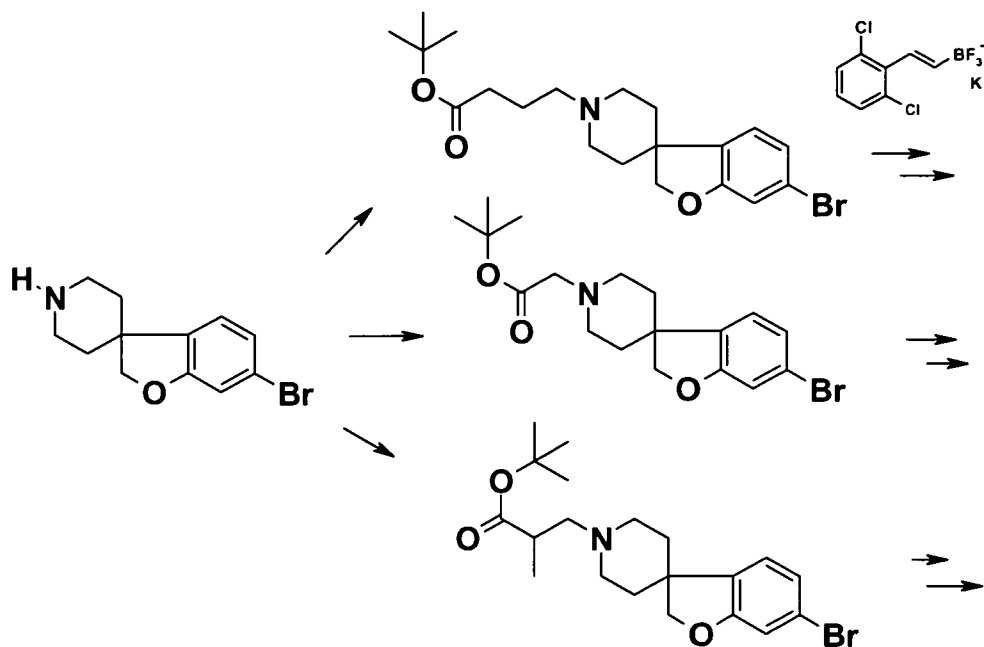
(m, 5H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.91 -6.94 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 4H), 1.67-1.74 (m, 2H). 將該產物在 0°C 下溶於 1,2-二氯乙烷(20 mL)中。隨後，加入 1-氯乙基氯甲酸酯(0.98 mL; 9.07 mmol)並將反應混合物攪拌 15 分鐘。將反應混合物粗品在真空中濃縮。加入甲苯(100 mL)並將混合物濃縮。此最後一步重複兩次。加入 MeOH(20 mL)並將混合物攪拌過夜。將應混合物在真空中濃縮得到 6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(1.1 g; 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80-9.15 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.25 -3.32 (m, 2H), 2.92 -3.03 (m, 2H), 2.05 (dt, *J*=13.6, 4.2 Hz, 2H), 1.78 -1.85 (m, 2H). 將產物溶於 MeOH (5 mL)中並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.8 g)。Rt 1.05 min (系統 B)，[M+H]⁺ 270.0

4-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。向 6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(0.55 g; 1.81 mmol)在 CH₃CN (35 mL)中的混懸液中加入碳酸鉀(0.75 g; 5.42 mmol)、碘化鉀(0.36 g; 2.17 mmol)，之後加入 4-溴丁酸叔丁酯(0.48 g; 2.17 mmol)。將所得混合物在 65°C 下加熱過夜。

冷卻至室溫後，將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 2:1) 純化得到產物(0.54 g, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.00 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.88 -2.94 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.27 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.89 -2.03 (m, 4H) 1.69-1.85 (m, 4H), 1.45 (s, 9 H). Rt 1.30 min (系統 B)，[M+H]⁺ 412.0。

2-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。向 6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(0.55 g; 1.81 mmol)在 CH₃CN (35 mL)和碳酸鉀(0.75 g; 5.42 mol)中的混懸液中加入叔丁基溴乙酸酯(0.42 g; 2.17 mmol)。將所得混合物在 65°C 下加熱過夜。

冷卻至室溫後，將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1)純化得到產物(0.46 g, 66.7%)。Rt 2.59 min (系統 B), [M+H]⁺ 383.9



3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}-2-甲基-丙酸叔丁酯。向 6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]鹽酸鹽(0.53 g ; 1.74 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中的混懸液中加入甲基丙烯酸叔丁酯(0.57 mL ; 3.48 mmol)和 DBU (0.78 mL ; 5.22 mmol)。將所得混合物在密閉的燒瓶中於 140℃ 加熱過夜。

冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O : 己烷 1 : 1)得到產物(436 mg, 61%)。

Rt 1.36 min (系統 B), [M+H]⁺ 412.0。

4-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(0.26 g ; 0.63 mmol)和 2-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-三氟硼酸鉀(0.21 g, 0.76 mmol)在甲苯(9 mL)和水(3 mL)中的混合物中，依次加入碳酸銨(0.71

g; 2.17 mmol)、和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈀(II)二氯二氯甲烷複合物(26 mg; 0.03 mmol)。將所得混合物加熱過夜(100°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, Et₂O: 己烷 1:1 之後 3:1)得到 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(257 mg; 80%)。Rt 1.57 min(系統 B), [M+H]⁺ 502.2

2-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸叔丁酯(244 mg; 0.59 mmol)和 2-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-三氟硼酸鉀(196 mg, 0.76 mmol)在甲苯(9 mL)和水(3 mL)中的混合物中，依次加入碳酸銨(0.65 g; 2 mmol)、和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(24 mg; 0.03 mmol)。將所得混合物加熱過夜(100°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, Et₂O: 己烷 1:1 之後 3:1)得到 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(187 mg; 67%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 6.96-7.02 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.93 -2.99 (m, 2H), 2.27 (dt, *J*=12.5 和 2.5 Hz, 2H), 2.03 (dt, *J*=12.5, 4.0 Hz, 2H), 1.68 -1.76 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). Rt 1.62 min (系統 B), [M+H]⁺ 474.2。

3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。向脫氣的 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯(218 mg; 0.53 mmol)和 2-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-三氟硼酸鉀(178 mg, 0.64 mmol)在甲苯(9 mL)和水(3 mL)中的混合物中，依次加入碳酸銨(520 mg; 1.59 mmol)、和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(22 mg; 0.03 mmol)。將所得混合物加熱過夜(100°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱

色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:2) 得到 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基-丙酸叔丁酯 (197 mg; 31.6%)。Rt 1.63 min (系統 B), [M+H]⁺ 502.0。

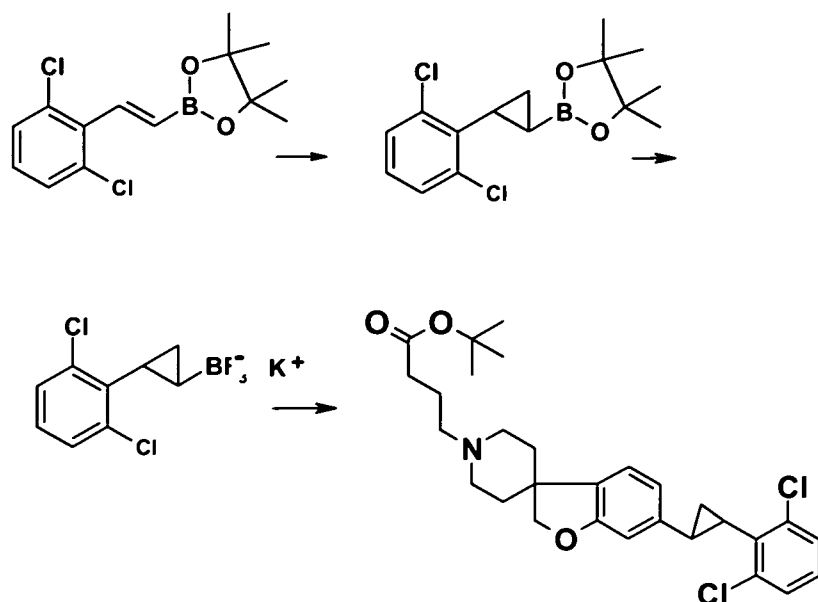
化合物 172. 4-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯 (257 mg, 0.51 mmol) 溶於在 1,4-二噁烷 (10 mL; 4 mol/l; 40 mmol) 中的 4M HCl 溶液中並室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物 (233 mg, 89.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.85 (bs., 1H), 9.90 (bs., 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99-7.18 (m, 5H), 4.52 (bs., 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.00 -3.17 (m, 4H), 2.24 -2.40 (m, 4H), 1.84-2.01 (m, 4H). Rt 1.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 446.0。

下列化合物按照類似的方式獲得。

化合物 173. 2-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14.10 (bs., 1H), 10.30 (bs., 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (bs., 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 1.87 -1.95 (m, 2H). Rt 1.67 min (系統 B), [M+H]⁺ 418.0。

化合物 174. 3-{6-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.53 min (系統 B), [M+H]⁺ 446.0。



4-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯。所需要的[2-(2,6-二氯苯基)-環丙基]-三氟硼酸鉀製備如下：在 0℃ 下向新鮮蒸餾的二氯甲烷(10 mL)中加入 Et₂Zn (6.02 mL ; 1 m/l 在己烷中 ; 6.02 mmol)(J. Org. Chem. , 69 , (2) , 2004 , 327) 。向該溶液中(非常緩慢地)加入溶於二氯甲烷(20 mL)中的三氟乙酸(0.46 mL ; 6.02 mmol) 。加入完畢(75 分鐘) , 將反應混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘。隨後 , 加入溶於二氯甲烷(10 mL) 中的二碘甲烷(0.48 mL ; 6.02 mmol)並將所得反應混合物在 0℃ 下再攪拌 20 分鐘。向該反應混合物中加入在二氯甲烷(10 mL)中的 2-[(E)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環 (0.9 g ; 3.01 mmol) , 使其溫熱至室溫並攪拌過夜。用飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應並用 EtOAc 稀釋 , 過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾 , 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂ , Et₂O:己烷 1:7)得到 2-[2-(2,6-二氯-苯基)環丙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環鉀 (0.7 g ; 74%) , 將其溶於 MeOH (8 mL)和水(2 mL)中。隨後 , 加入二氟氫鉀(1.19 g ; 15.21 mmol) 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。隨後 , 在真空中除去溶劑 , 將殘留物用甲苯處理並在真空中濃縮。將後面的步驟重複三次以除去所有的水。所得固體用熱乙腈(20 mL)處理並將乙腈傾出。將此步驟重複 3 次。將合併的乙腈層在真空中濃縮並將殘留物用 Et₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱並在真空中乾燥得到 2-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-三氟硼酸鉀(0.41 g , 64%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.3 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.37-1.44 (m, 1H), 0.65-0.71 (m, 1H), 0.36-0.43 (m, 1H), -0.09-0.01 (m, 1H). 向氮氣吹洗的 3-{6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(0.26 g; 0.63 mmol)和[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-三氟硼酸鉀(0.22 g, 0.76 mmol)在甲苯(9 mL)和水(3 mL)中的混合物中，依次加入碳酸銨(0.71 g; 2.17 mmol)、和 1',1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(26 g; 0.03 mmol) (Org. Lett., Vol. 6, No. 3, 2004, 357)。將所得混合物加熱過夜(100°C)。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O)得到 4-{6-[2-(2,6-二氯苯基)-環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(268 mg; 82%)。Rt 1.61 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.0。

下列化合物按照類似的方式獲得。

2-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

至於下列化合物，所需要的[2-(取代的-苯基)環丙基]-三氟硼酸鉀類似物通過上面描述的順序由相應的 2-[(E)-2-(取代的苯基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環類似物獲得；

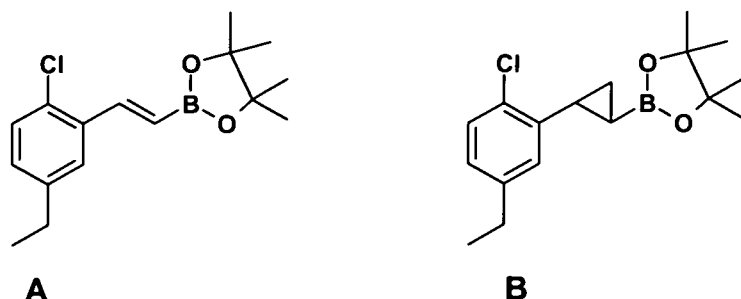
3-[6-(2-苯基環丙基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2-氟苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(2-氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 7.30-7.26 (m, 2 H) 7.04-7.13 (m,

2H), 6.79 (dd, $J=7.7$ 和 1.6Hz , 1H), 6.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.87 -2.94 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.46 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.19 -2.24 (m, 1H), 1.92 -2.16 (m, 5H), 1.72 -1.79(m, 2H), 1.54 -1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 -1.41 (m, 1H)。

3-{6-[2-(2-氯-5-乙基苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。



作為實例，給出 A 和 B 的 NMR 資料:

A : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 7.76 (d, $J=18.4\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=18.4\text{ Hz}$, 1H), 2.62 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)。

B : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 7.23 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.1$ 和 2.0 Hz , 1H), 6.80 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.34 (dt, $J=8.1$ 和 5.7 Hz , 1H) 1.26 (s, 12H), 1.15 -1.23 (m, 4H), 1.00 -1.06 (m, 1H), 0.15-0.23 (m, 1H)

3-{6-[2-(4-丁基-2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

化合物 175. 4-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。將 4-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(268 mg, 0.52 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下

乾燥過夜得到產物(239 mg, 92.7%)。Rt 1.44 min (系統 B), $[M+H]^+$ 460.0。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 176. 2-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙酸鹽酸鹽。

Rt 1.70 min (系統 B), $[M+H]^+$ 431.9

化合物 177. 3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.53 min (系統 B), $[M+H]^+$ 460.0。

化合物 178. 3-{6-[2-(2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.30 (t, $J=8.1$ Hz, 1, 1H), 6.67 -7.30 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.21 -3.42 (m, 2H), 2.95 -3.14 (m, 2H), 2.86 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.08-2.28 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.54 -1.62 (m, 1H), 1.32 -1.41 (m, 1H). Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 446.0。

化合物 179. 3-[6-(2-苯基環丙基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.33 min (系統 B), $[M+H]^+$ 378.2。

化合物 180. 3-{6-[2-(2-氟苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.90 (bs, 1H), 7.09-7.29 (m, 4H), 6.95-7.05 (m, 1H), 6.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.38 -3.56 (m, 2H), 3.24 -3.39 (m, 2H), 2.96 -3.20 (m, 2H), 2.88 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.12-2.40 (m, 4H), 1.78 -1.95 (m, 2H), 1.41 -1.55 (m, 2H). Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 396.0。

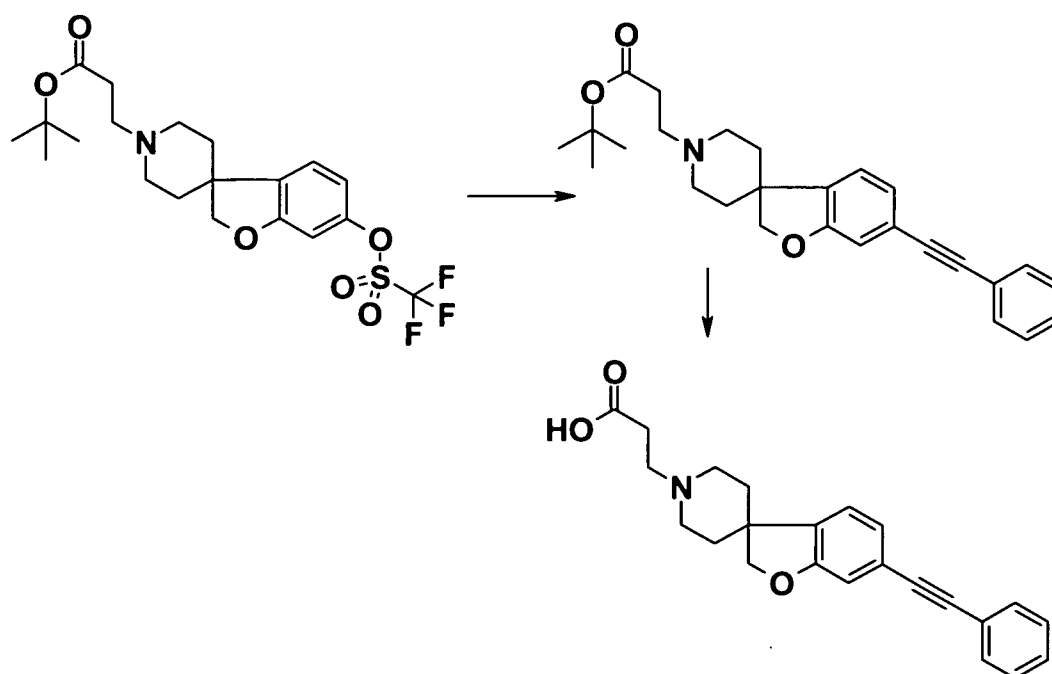
化合物 181. 3-{6-[2-(2-氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.46 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.12 -7.34 (m, 3H),

6.93-7.08 (m, 1H), 6.82 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H), 2.86 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.08-2.32 (m, 3H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 412.0。

化合物 182. 3-{6-[2-(2-氯-5-乙基苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.70 (bs., 1H), 10.70 (bs., 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=8.1$ 和 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.47 (bs., 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 2H), 2.88 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.34 (dt, $J=8.8$ 和 5.4 Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.11 (dt, $J=8.8$ 和 5.4 Hz, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.54 (dt, $J=8.8$ 和 5.4 Hz, 1H), 1.43 (dt, $J=8.8$ 和 5.4 Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 440.1。

化合物 183. 3-{6-[2-(4-丁基-2,6-二氯苯基)環丙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.77 min (系統 B), $[M+H]^+$ 502.0。



化合物 303. 3-[6-(2-苯基乙炔基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙

酸鹽酸鹽。向脫氣的 3-{6-[(三氟-甲烷)磺基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(235 mg, 0.5 mmol)和苯乙炔(0.08 mL; 0.76 mmol)在二甲亞砜(5 mL)中的混合物中，加入磷酸三鉀一水合物(128 mg; 0.61 mmol)。隨後加入乙酸鈣(II) (6 mg; 0.03 mmol)和三苯基膦(26.5 mg; 0.1 mmol)。將所得混合物油浴加熱 1 小時(80°C)。冷卻至室溫後，將混合物用 EtOAc 稀釋。將反應混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂，二氯甲烷:MeOH 95:5 至 9:1)得到 3-[6-(2-苯基乙炔基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(190 mg; 90%)。Rt 1.44 min (系統 B)，[M+H]⁺ 418.3。將該產物(170 mg; 0.41 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並油浴加熱 1.5 小時(50°C)。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(120 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.14-3.44 (m, 4H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.73 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H)。Rt 1.37 min (系統 B)，[M+H]⁺ 363.2。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 304. 3-{6-[2-(2-氯苯基)乙炔基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.52-7.56 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.70 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。Rt 1.39 min (系統 B)，[M+H]⁺ 396.2。

3-{6-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

向脫氣的 B-苄基-9-BBN (279.3 mg; 1.32 mmol) (0.5 M 在 THF (15 mL) 中的混合物)中加入磷酸三鉀一水合物(420 mg; 1.98 mmol)並將反應混合物

攪拌 15 分鐘。隨後加入 3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(307 mg, 0.66 mmol)、乙酸鈣(II) (6 mg; 0.03 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧-1',1'-聯苯(22 mg; 0.05 mmol)。將所得混合物在回流下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物用 EtOAc 稀釋。將反應混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:MeOH 95:1) 得到產物(200 mg; 74.4%) Rt 1.40 min (系統 B), [M+H]⁺ 408.2。

3-[6-(2-苯乙基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氣的苯乙基三氟硼酸鉀(209 mg; 0.99 mmol)在甲苯(15 mL)和 H₂O (1.5 mL) 中的混合物中，加入磷酸三鉀一水合物(630 mg; 3 mmol)，並將所得反應混合物攪拌 15 分鐘。隨後加入 3-{6-[(三氟-甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(307 mg, 0.66 mmol)、乙酸鈣(II) (7 mg; 0.03 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(30 mg; 0.07 mmol)。將所得混合物在預熱的油浴中加熱 1 小時(100°C)。冷卻至室溫後，將混合物用 EtOAc 稀釋。將反應混合物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經多次柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:MeOH 95:5) 得到產物(190 mg; 68.4%)。Rt 1.43 min (系統 B), [M+H]⁺ 422.2。

3-{6-[(2-(2-二氯苯基)乙基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向脫氣[2-(2,6-二氯苯基)乙基]三氟硼酸鉀 (0.3 g; 1.07 mmol)在甲苯 (10 mL)和水(1 mL)中的溶液中加入磷酸三鉀(0.68 g; 3.2 mmol)並將反應混合物攪拌 10 分鐘。隨後加入 3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(382 mg, 0.82 mmol)、乙酸鈣(II) (7.3 mg; 0.03 mmol)、和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(30 mg; 0.07 mmol)。將所得混合物在回流下加熱，過夜。冷卻至室溫後，將所得混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥

(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 1) 得到產物(0.21 g ; 52.1%)。Rt 1.52 min (系統 B), [M+H]⁺ 490.0

所需要的[2-(2,6-二氯苯基)乙基]三氟硼酸鉀製備如下：向 2,6-二氯苯乙炔(1.58 mL ; 11.6 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液中加入氫(1,5-環辛二烯)銦(I)二聚體(38.8 mg ; 0.06 mmol)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(46.1 mg ; 0.12 mmol)和頻哪醇甲硼烷(11.6 mL ; 1M 在 THF 中 ; 11.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌，過夜，隨後在真空中濃縮並經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1 : 3)。將所得產物用 MeOH (56 mL)、水(14 mL)、和二氟氫鉀(3.43 g ; 43.9 mmol)處理並在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑，將殘留物用甲苯處理並在真空中濃縮。將後面的步驟重複三次以除去所有的水。將所得固體用 CH₃CN 處理，並在 50°C 下加熱。通過過濾除去沉澱並用 CH₃CN 洗滌。將合併的 CH₃CN 層在真空中濃縮並將殘留物用 Et₂O 處理。通過過濾收集形成的沉澱並在真空中乾燥得到[2-(2,6-二氯苯基)乙基]三氟硼酸鉀(1.12 g)，直接使用。

3-{6-[(2-(2-氟苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向在 10 mL MeOH 中的 3-{6-[(E)-(2-(2-氟苯基)乙烯基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(化合物 171) (80 mg ; 0.18 mmol)加入氫氧化鈣(3 mg ; 0.02 mmol)。將混合物用 H₂ 處理，過夜。將粗品反應混合物通過 Celite 過濾得到產物(80mg ; 99%)。Rt 1.39 min (系統 B), [M+H]⁺ 440.1。

3-[6-(戊氧甲基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氯的三氟(戊氧甲基)-硼烷鉀(0.3 g ; 1.07 mmol) (Org. Lett., 2008, Vol.10, No.11, 2135)在甲苯(20 mL)和水(2 mL)中的溶液中加入磷酸三鉀(0.64 g ; 3 mmol)並反應混合物攪拌 10 分鐘。隨後加入 3-{6-[(三氟甲烷)磺基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(325 mg, 0.7 mmol)、乙酸鈣(II) (15.6 mg ; 0.07 mmol)、和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1',1'-聯苯(65 mg ; 0.14 mmol)。將所得混合物在回流下加熱 70 小時。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9 : 1)得到產物(0.25 g ; 84.1%)。Rt 1.29 min (系統

B), $[M+H]^+$ 424.4。

3-[6-(苯胺基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氣的苯胺(84 mg; 0.9 mmol)在甲苯(15 mL)中的溶液中加入和碳酸銨(342 mg; 1.05 mmol)、3-{6-[(三氟甲烷)磺醯基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(350 mg, 0.75 mmol)、乙酸鈹(II) (8.44 mg; 0.04 mmol)、苯基硼酸(4.5 mg; 0.04 mmol)和 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(35 mg; 0.08 mmol)。將所得混合物在 100°C 下加熱過夜。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 97:3) 得到產物(0.27; 87.9%)。Rt 1.33 min (系統 B), $[M+H]^+$ 409.2。

化合物 184. 3-{6-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-苄基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(180 mg, 0.44 mmol)溶於在中 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(120 mg, 66.5%)。Rt 1.29 min (系統 B), $[M+H]^+$ 352.2。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 185. 3-[6-(2-苯乙基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽，

Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 366.2。

化合物 186. 3-{6-[(2-(2, 二氯苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽，

Rt 1.36 min (系統 B), $[M+H]^+$ 384.1。

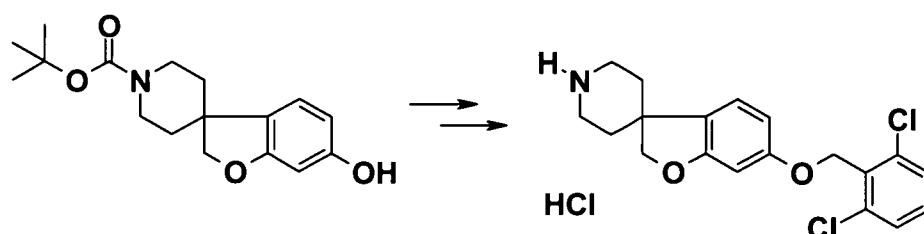
化合物 187. 3-{6-[(2-(2-氟苯基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.27 -7.32 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.82 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.42 -3.56 (m, 2H), 3.26 -3.39 (m, 2H),

3.00 -3.14 (m, 4H), 2.86 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.68 -2.75 (m, 2H), 2.16 -2.30 (m, 2H), 1.85 -1.95 (m, 2H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 433.9。

化合物 188. 3-[6-(戊氧甲基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽
酸鹽, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (bs, 1H), 10.18 (bs, 1H),
7.29 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.88-7.03 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.49 (s,
2H), 3.27-3.54 (m, 4H), 3.00-3.16 (m, 2H), 2.84 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.12-2.27 (m,
2H), 1.85-1.94 (m, 2H). Rt 1.32 min (系統 B), $[M+H]^+$ 368.2

化合物 189. 3-[6-(苯胺基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸
鹽,

Rt 1.24 min (系統 B), $[M+H]^+$ 353.2



化合物 190. 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽
酸鹽。將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(2.6 g; 12.7 mmol)和二叔丁基重
碳酸酯(3.04 g; 13.9 mmol)在二氯-甲烷(50 mL)中的混合物在室溫下攪拌過
夜。隨後,將所得混合物在真空中濃縮,殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 ,
 Et_2O ; 己烷)得到 6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.5 g;
81%)。Rt 1.89 min (系統 B), $[M+H]^+$ 306.1. 向(2,6-二氯苯基)甲醇(0.24 g;
1.38 mmol)和 6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.28 g,
0.92 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入三苯基磷(0.36 g; 1.38
mmol), 30 分鐘之後加入 DIAD (0.27 mL; 1.38 mmol)。隨後,將所得混合
物在室溫下攪拌過夜,並用二氯甲烷稀釋、用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌、乾
燥(Na_2SO_4)、並過濾。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O :己烷 1:1)得到
6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(430
mg;100%)。

將 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔

丁酯(3.68 g, 7.92 mmol)溶於在 EtOH(30 mL)中的 1M HCl 溶液中並在 50°C 下攪拌 2 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]鹽酸鹽(1.89 g, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.55-7.58 (m, 2H) 7.46 (dd, $J=8.1$ 和 6.2 Hz, 1H) 7.05 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 6.57-6.61 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H)。

化合物 191. 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-1'-甲基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (220 mg; 0.55 mmol)和 N-乙基二異丙基胺(0.19 mL; 1.10 mmol)在 MeOH (20 mL)中的溶液中，加入甲醛(0.08 mL; 1.1 mmol; 37% 在 H_2O 中)和三乙醯氧硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride) (232 mg; 1.1 mmol)。隨後，將所得混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將混合物用 EtOAc 稀釋、用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並過濾。殘留物經柱色譜法 (SiO_2 , MeOH) 純化得到產物(160mg; 67.5%)。Rt 1.36 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.0。

化合物 192. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸鹽酸鹽。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.6 g; 1.5 mmol)在二氯乙烷(12 mL)中的混合物中，加入乙醯乙酸叔丁酯(1 mL; 6 mmol)、三乙醯氧硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride) (232 mg; 1.1 mmol)和一滴乙酸。隨後，將所得混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將混合物用 EtOAc 稀釋、用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並過濾。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O :己烷 1:3)得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯(0.76g; 72.5%)。Rt 1.70 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.0, 用在 1,4-二噁烷中的 4M HCl 溶液條件將其水解，得到產物(90%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.70 (bs, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.46 (dd, $J=8.1$ 和 6.2 Hz, 1, 1H) 7.05 (bs, 1 H), 6.55-6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 2H), 2.98-3.20 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 1H) 2.30-2.48 (m, 2H)。

1.80 -1.90 (m, 2 H) 1.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H). R_t 1.70 min (系統 B), $[M+H]^+$ 450.0。

化合物 193. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2,2-二氟丙酸。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (1 g; 2.5 mmol) 在 EtOH (10 mL) 中的溶液中加入 1H-苯並三唑-1-甲醇 (0.37 g; 2.5 mmol), 並將反應混合物在 50°C 下加熱 20 分鐘。冷卻至室溫後, 在真空中除去溶劑得到 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1H-苯並三唑; 直接使用。

向鋅粉 (0.33 g; 4.99 mmol) 在無水 THF (10 mL) 中的混懸液中加入三甲基氯矽烷 (0.32 mL; 2.5 mmol) 和乙基溴二氟乙酸酯 (0.48 mL; 3.74 mmol), 將該混合物加熱回流 10 分鐘, 然後冷卻至室溫。向所得混合物中滴加 6-[(2,6-二氯苯基)-甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1H-苯並三唑在 THF (5 mL) 中的溶液。添加完畢, 將所得混合物加熱回流 2 小時。冷卻至室溫後將反應混合物經 Kieselguhr 過濾並將濾餅用乙醇洗滌。在真空中除去溶劑並將殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O : 己烷 1:1) 得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2,2-二氟丙酸叔丁酯 (0.21 g; 16.8%)。 R_t 2.61 min (系統 B), $[M+H]^+$ 500.0, 將其溶於 EtOH (15 mL) 中。加入氫氧化鈉 (3.0 mL; 2 mol/l; 6 mmol; 14.3 eq) 並將反應混合物在 50 °C 下攪拌 3 小時, 隨後冷卻至 0°C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液 (6 mL; 1 mol/l), 之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌 (兩次)。隨後, 將有機層用乾燥 (Na_2SO_4)、過濾, 並在真空中濃縮, 之後用 iPr_2O 處理。通過過濾收集形成的沉澱, 用 iPr_2O 洗滌並在真空中乾燥得到產物 (100 mg; 50.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.56-7.59 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.1$ 和 6.2 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 -6.62 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.45 (bs, 2H), 3.87 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H), 3.35 -3.42 (m, 2H), 3.03 -3.18 (m, 2H) 2.08 -2.19 (m, 2H), 1.79 -1.85 (m, 2H). R_t 1.77 min (系統 B), $[M+H]^+$ 472.0。

化合物 194. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2,2-甲基丙酸。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃

-3,4'-吡啶] (0.42 g ; 1.05 mmol) 在二氯乙烷(10 mL)中的混合物中，加入 2,2-二甲基-3-氧代丙酸叔丁酯(0.35 g ; 2.1 mmol)、三乙醯氧硼氫化鈉(0.6 g ; 3 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌 72 小時。隨後，將混合物用 EtOAc 稀釋、用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、並過濾。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 1:1) 得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2,2-甲基丙酸叔丁酯(0.54 g)。Rt 1.70 min (系統 B)，[M+H]⁺ 506.0，將其懸浮於 THF (11 mL) 中。向該混懸液中加入氫氧化鋰(82 mg ; 3.39 mmol) 並將混合物在 50°C 下攪拌 48 小時。向該混合物(在室溫下)中，加入 3 mL 1M HCl、50 mL H₂O 和 25 mL 磷酸鹽緩衝液(pH 7)。該混合物用二氯甲烷洗滌(3 次)。隨後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮得到產物(490 mg ; 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.36-7.39 (m, 2H) 7.25 (dd, *J*=8.1 和 6.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J*=8.2 和 2.3 Hz, 1H) 6.53 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.08 -3.18 (m, 2H), 2.45 -2.62 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)。Rt 1.64 min (系統 B)，[M+H]⁺ 464.0。

化合物 305. 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-3-甲基丁酸。將 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.45 g ; 1.12 mmol)、K₂CO₃ (0.47 g ; 3.37 mmol)、甲基 4-氯-3-甲基丁酸酯和碘化鉀(0.22 g ; 1.35 mmol) 在 CH₃CN (20 mL) 中的混合物回流 72 小時。冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O) 得到 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-3-甲基-丁酸叔丁酯(0.16 g ; 30%)。Rt 1.36 min (系統 B)，[M+H]⁺ 478.6。

將該產物(150 mg ; 0.31 mmol)、2M NaOH 水溶液(2 mL ; 4 mmol) 和乙醇(10 mL) 的混合物在 50°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0°C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(4 mL ; 1 mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 iPr₂O 處理。通過過濾收集形成

的沉澱，用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 洗滌並在真空中乾燥得到 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-3-甲基-丁酸(50 mg ; 32.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.53-7.58 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.51-6.57 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.76-2.92 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=15.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.62 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). R_t 1.39 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.6。

化合物 306. 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}戊酸。向 6-[(2,6-二氯苯基)-甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.63 g ; 1.57 mmol) 在二氯乙烷(12 mL)中的混合物中，加入乙醯丙酸乙酯 (0.67 mL ; 4.72 mmol)、三乙醯硼氫化鈉(0.93 g ; 4.4 mmol)和幾滴乙酸。將所得混合物在室溫下攪拌 72 小時。隨後，將混合物用 EtOAc 稀釋、用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並過濾。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O :己烷為 1:1) 得到乙基 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}戊酸酯(0.14 g ; 18.8%)。 R_t 1.40 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.6, 按照對化合物 305 的描述將其水解為酸 (100 mg; 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.54-7.59 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.41-4.48 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 1.91-2.13 (m, 4H), 1.75 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). R_t 1.35 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.6。

化合物 195. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙-1-醇鹽酸鹽。將 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (1.61 g ; 4.02 mmol)、2-(2-氯乙氧基)四氫-2H-吡喃(0.71 mL ; 4.82 mmol)、 K_2CO_3 (1.67 g ; 12.05 mmol)和 NaI (0.12 g ; 0.8 mmol) 在 DMF (215 mL) 中的混合物加熱至 100°C 過夜。冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO_3 水溶液和 Et_2O 之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O) 得到 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-1'-[2-(環氧戊烷-3-基氧基)乙基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (1 g ; 50%)，將其溶於

MeOH (20 mL)中。向該反應混合物中加入對甲苯磺酸一水合物(0.39 g ; 2 mmol)並將所得混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, MeOH) 得到產物(0.46 g)，通過用在 EtOH 中的 1 M HCl 處理該產物之後在真空中濃縮將其轉化為 HCl 鹽(70 mg ; 7.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.70 (bs., 1H), 7.54-7.80 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.0 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.55 -6.62 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.74 -3.82 (m, 2H), 3.49 -3.57 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.00 -3.12 (m, 2H), 2.13 -2.27 (m, 2H), 1.81 -1.89 (m, 2H)。

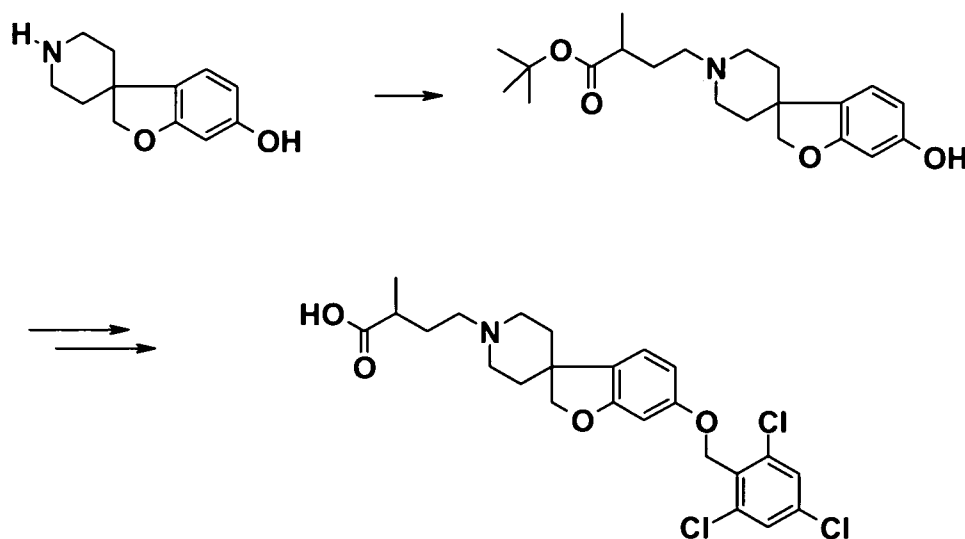
化合物 196. (2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙氧基)膦酸。在室溫下，向 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙-1-醇(0.36 g ; 0.88 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)中的溶液中，加入四唑在 CH₃CN(7.84 mL ; 0.45 mmol)中的溶液。將所得混合物攪拌 30 分鐘隨後加入二叔丁基 N,N-二異丙基亞磷醯胺(0.56 mL ; 1.76 mmol)並攪拌，將反應混合物攪拌 1.5 小時。隨後，將混合物冷卻至 0°C，並加入叔丁基氫過氧化物在壬烷中的溶液(0.24 mL ; ~5.5 mol/l, 1.32 mmol)。此後將混合物在室溫下再攪拌 30 min。通過加入 5% NaHCO₃ 水溶液中止反應並用 EtOAc 萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, EtOAc 之後 MeOH)得到(2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}乙基)膦酸二叔丁酯 (0.30 g ; 62.5%)。Rt 2.03 min (系統 B)，[M+H]⁺ 544.0，將其溶於鹽酸中(5 mL ; 中 4 mol/l ; 20 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.23 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.30 (bs, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.1 和 6.2 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.55 -6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 4.18 -4.24 (m, 2H), 3.30 -3.48 (m, 2H), 3.44 -3.53 (m, 2H), 3.35 -3.43 (m, 2H), 3.09 -3.2 (m, 2H), 2.13 -2.24 (m, 2H), 1.84 -1.91 (m, 2H). Rt 2.03 min (系統 B)，[M+H]⁺ 487.9。

化合物 197. 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-1'-[2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基

-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.51 g ; 1.27 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的混合物中，加入 N-乙基二異丙基胺 (0.27 mL ; 1.59 mmol) 和丙烯腈 (0.11 mL ; 2.8 mmol)，並將所得混合物在 80°C 下攪拌 4 小時 (在密閉的硼矽玻璃瓶內)。隨後，將混合物在真空中濃縮，殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O) 得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙腈 (0.31 g ; 58%)。Rt 1.80 min (系統 B)，[M+H]⁺ 417.0，將其溶於甲苯 (10 mL) 中。隨後加入疊氮基三甲基錫 (0.39 g ; 1.8 mmol) 並將反應混合物在 100°C 下加熱 72 小時。隨後，將混合物在真空中濃縮並將殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, EtOAc : MeOH 9 : 1，之後 MeOH) 得到產物 (0.09 g ; 29.3%)。Rt 1.54 min (系統 B)，[M+H]⁺ 460.0。

化合物 198. (3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙基)膦酸。將 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.59 g ; 1.47 mmol)、二乙基(3-溴丙基)膦酸酯 (0.34 mL ; 1.77 mmol)、NaI (0.04 g ; 0.29 mmol) 和 K₂CO₃ (0.61 g ; 4.42 mmol) 在 CH₃CN (10 mL) 中的混合物加熱回流 2 小時。冷卻至室溫後將混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O 之間分配。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, EtOAc : MeOH 90 : 10) 得到二乙基(3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙基)膦酸酯 (0.8 g ; 85.1%)。Rt 1.62 min (系統 B)，[M+H]⁺ 542.0。向二乙基(3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙基)膦酸酯 (0.68 g ; 1.25 mmol) 在 CH₂Cl₂ (15 mL) 中的溶液中加入溴三甲基甲矽烷 (1.32 mL ; 10 mmol) 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將混合物在真空中濃縮，再溶解於 MeOH (10 mL) 中並在室溫下攪拌 2 小時。將所得混合物在真空中濃縮並用處理 iPr₂O。通過過濾收集沉澱並真空乾燥得到產物 (0.65 g ; 86.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10-11.10 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.1 和 6.2 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.55 -6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H), 3.40 -3.58 (m, 2H), 3.12 -3.24 (m, 2H), 2.97 -3.12 (m, 2H), 2.02 -2.13 (m, 2H), 1.83 -1.97 (m, 4H), 1.59 -1.70 (m, 2H)。Rt 1.61 min (系統 B)，[M+H]⁺ 485.9。

化合物 199. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-3-氧代丙酸。在 0°C 下向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.62 g ; 1.55 mmol)、和 N-乙基二異丙基胺(0.79 mL ; 4.64 mmol)二氯甲烷(15 mL)的混懸液中滴加乙基丙二醯氯(0.3 mL ; 2.32 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和二氯甲烷之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O) 得到乙基 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-3-氧代丙酸酯(0.46 g ; 62.1%)。Rt 2.44 min (系統 B), [M+H]⁺ 478.0, 將其溶於 EtOH (15 mL)和氫氧化鈉(3 mL ; 2 mol/l ; 6 mmol)中並將混合物在 50°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後將所得混合物載入到 PE-AX 柱 [ISOLUTE (Biotage AB) ; 0.58 mmol/g, 10g] 上。柱子用 CH₃CN 洗滌，然後將所需要的化合物脫用在 CH₃CN 中的 20 v/v% TFA 洗脫。將含該化合物的級分在真空中濃縮得到產物(60mg ; 14.8%)。Rt 2.62 min (系統 B), [M+H]⁺ 450.0。



化合物 307. 2-甲基-4-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸。將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-醇(1.06 g ; 5.16 mmol)、N-乙基二異丙基胺(2.65 mL ; 15.49 mmol)、碘化鉀(0.86 g ; 5.16 mmol)和 4-氯-2-甲基丁酸甲酯在 CH₃CN (50 mL)中的混合物回流 72 小時。冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O 之間分配。將有機層乾

燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O)得到 4-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丁酸叔丁酯(0.82 g; 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 6.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 2H), 1.86-2.06 (m, 5H), 1.57-1.75 (m, 3H), 1.18 (d, $J=7.6$ Hz, 3H). 向 (2,4,6-三氯苯基)甲醇(0.24 g; 1.13 mmol)和 4-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丁酸叔丁酯(0.29 g, 0.91 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入三苯基膦(0.3 g; 1.13 mmol), 30 分鐘之後加入 DIAD (0.22 mL; 1.13 mmol)。隨後，將所得混合物在室溫下攪拌過夜，並用二氯甲烷稀釋、用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並過濾。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , Et_2O :己烷 1:1)得到 2-甲基-4-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丁酸叔丁酯酸(butanoate acid)(280 mg; 60%)。Rt 1.51 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.1。

將該產物(270 mg; 0.53 mmol)、2M NaOH 水溶液(2 mL; 4 mmol)和乙醇(10 mL)的混合物在 50°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0°C 。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(4 mL; 1mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 洗滌並在真空中乾燥得到產物(160mg; 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.79 (s, 2H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.49-6.55 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 3H), 1.61 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H). Rt 1.49 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.1。

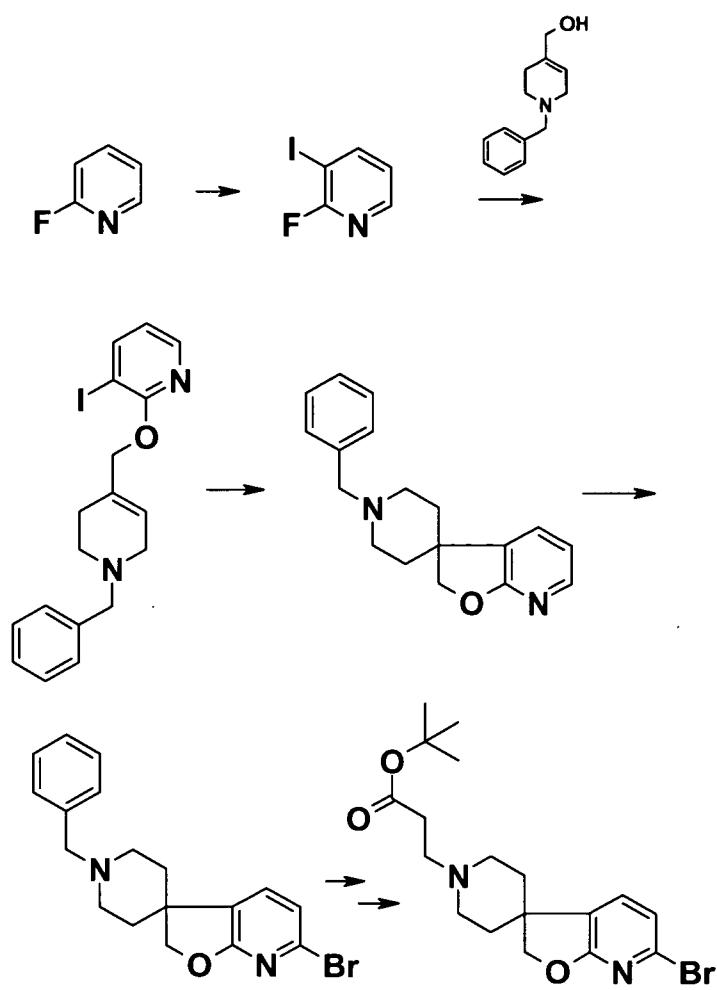
下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 308. 4-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丁酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.54-7.59 (m, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 6.92-7.18 (m, 1H), 6.56-6.62 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.25-3.54 (m, 3H), 2.91-3.19 (m, 3H), 2.42-2.49 (m, 1H),

2.12 -2.29 (m, 2H), 1.94 -2.09 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 3H), 1.13 (d, $J=8.5$ Hz, 3H). Rt 1.34 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.1。

化合物 309. 4-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丁酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.33-7.38 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.50-6.57 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.88 -2.99 (m, 2H), 2.71 (q, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.36 -2.44 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.74 -1.93 (m, 3H), 1.65 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.16 (t, $J=8.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=7.1$ Hz, 3H). Rt 1.39 min (系統 B), $[M+H]^+$ 458.2。

化合物 310. 4-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-2-甲基丁酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.47-7.54 (m, 1H), 7.39-7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (t, 1H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.48-6.56 (m, 2H), 5.08 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 3H), 1.61 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.45 -1.54 (m, 1H), 1.07 (d, $J=7.6$ Hz, 3H). Rt 1.31 min (系統 B), $[M+H]^+$ 448.2。



3-{5-溴-2H-螺[咪喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向 2,2,6,6-四甲基哌啶(16.1 mL ; 95.5 mmol)在四氫呋喃(370 mL)中的溶液中 (-78℃)加入正丁基鋰(38.19 mL , 2.5 mol/l 在己烷中 , 95.5 mmol)。將反應混合物攪拌 90 分鐘,使溫度達到 0℃。隨後(在-70℃下),滴加溶於 THF (10 mL) 中的 2-氟吡啶 (8.2 mL ; 95.5 mmol)。在加入過程中,使反應混合物的溫度保持-60℃以下。將反應混合物在-70℃下攪拌一小時,之後滴加在四氫呋喃 (50 mL)中的碘(29 g ; 114.6 mmol)。將所得反應混合物在-70℃下攪拌 2 小時。使反應混合物溫熱至 0℃,隨後加入飽和 NH₄Cl 水溶液、之後加入 Et₂O 中止反應。分離出有機相並用亞硫酸氫鈉溶液萃取,之後用 NaHCO₃ 水溶液萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾,並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷 5 : 95) 得到 2-氟-3-碘吡啶(15.59 g ; 73%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.21-8.13 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H). Rt 1.55 min(系統 B), [M+H]⁺ 224.0 。

向攪拌的(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(WO2007/057775) (11.73 g ; 57.7 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(114 mL)中的溶液中加入氫化鈉在礦物油(2.32 g)中的分散液 (分批)。將反應混合物在室溫下 1 小時並加入到溶於 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中的 2-氟-3-碘吡啶(11.39 g ; 51 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾入 5% 碳酸氫鈉溶液中並用乙醚萃取。有機層用水(3 次)和鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O :己烷為 1 : 1) 得到 2-[(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-碘吡啶(17.5 g ; 84.31%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm : 8.07 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.63 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.07-3.00 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.64 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H). Rt 1.19 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.1。

向強烈脫氣的 2-[(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-碘吡啶(3.5 g ; 8.62 mmol)在甲苯(500 mL)中的溶液中，依次加入 2,2'-偶氮(2-甲基丙腈) (0.28 g ; 1.72 mmol)和三-正丁錫氫化物(6.95 mL ; 28.85 mmol)。將反應混合物在 110°C 下加熱 24 小時。冷卻至室溫後，將混合物用 Et_2O 稀釋並用 10% KF 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O) 得到 1'-苄基-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶] (2.42 g ; 70%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm : 8.01 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.81 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H). Rt 0.89 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.1。

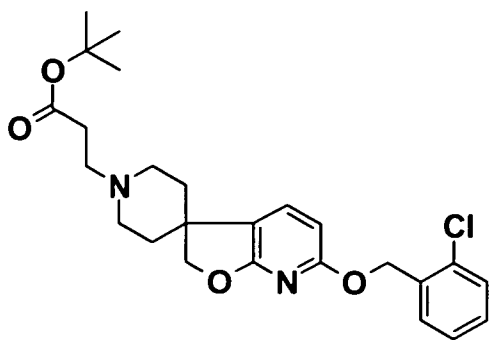
將 N,N-二甲基膽胺(1.64 mL ; 16.26 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液冷卻至 -5°C，之後滴加正丁基鋰(13 mL, 2.5 M 在己烷中 ; 32.52 mmol)(Chem. Rev., 1993, 93, 2317)。將所得黃色混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。隨後，將反應混合物冷卻至 -78°C，並加入 1'-苄基-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶] (1.52 g ; 5.42 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液。將所得反應混合物攪拌 1 小時。隨後，將溶於 THF (40 mL)中的 1,2-二溴四氟乙烷(2.58 mL ; 21.7 mmol)溶液加入到該反應混合物中。加入後，使反應混合物緩慢溫熱並在室

溫下攪拌過夜。通過加入飽和 NH_4Cl 水溶液、之後加入 Et_2O 使反應混合物中止。分離出有機相並 NaHCO_3 水溶液萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O :己烷:三乙胺 35 : 60 : 5) 得到 1'-苄基-5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶] (0.65 g ; 33.3%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm : 7.36-7.25 (m, 6H), 7.00 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H). Rt 1.09 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.1。

在 0°C 下向 1'-苄基-5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶] (0.9 g ; 2.56 mmol) 在 1,2-二氯乙烷(20 mL) 中的溶液中，加入 1-氯乙基氯甲酸酯(0.3 mL ; 2.74 mmol)。在 60°C 下將反應混合物攪拌 3 小時。將反應混合物粗品在真空中濃縮。加入甲苯(100 mL)並將混合物濃縮。此最後一步重複兩次。加入 MeOH(20 mL) 並將混合物攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮得到 5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]鹽酸鹽(0.85 g ; >100%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm : 9.17-9.03 (m, 1H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.65-3.25 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H). Rt 0.85 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.0

向 5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]鹽酸鹽(0.85 g ; 2.78 mmol) 在 MeOH (20 mL) 中的混懸液中加入甲基丙烯酸叔丁酯(0.48 mL ; 3.34 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺(1 mL ; 5.84 mmol)。將所得混合物在密閉的燒瓶中於 140°C 加熱過夜。

冷卻至室溫後將反應混合物在 5% NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O) 得到 3-{5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(630 mg ; 57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm : 7.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). Rt 1.15 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.0



3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

向脫氣的 3-{5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(300 mg, 0.76 mmol)和(2-氯苯基)甲醇(215.32 mg; 1.51 mmol)在甲苯(2.67 mL)中的溶液中加入碳酸鉍(0.37 g, 1.13 mmol)、乙酸鉍(II) (3.39 mg, 0.02 mmol)、和 2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(7.26 mg, 0.02 mmol)。在 70°C 下將反應混合物攪拌過夜。一夜後，再將乙酸鉍(II) (3.39 mg, 0.02 mmol)和 2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(7.26 mg; 0.02 mmol)加入反應混合物中。將所得混合物再攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷:三乙胺 50 : 49 : 1) 得到 3-{5-[(2-氯苯基)-甲氧基-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(220 mg; 63%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm : 7.54-7.52 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). Rt 1.38 min (系統 B), [M+H]⁺ 459.0。

下列化合物按類似的方式獲得：

3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm : 7.21-7.37 (m, 4H), 6.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.5 Hz,

2H), 2.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 493.0。

3-[5-(2,6-二甲基苯氧基)-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向脫氣 3-{5-溴-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(250 mg; 0.63 mmol)在二甲苯(3 mL)中的溶液中，依次加入 2,6-二甲基苯酚(76.78 mg; 0.63 mmol)、碳酸鉀(173.92 mg; 1.26 mmol)、1-丁基咪唑(0.50 mL; 3.8 mmol)和碘化銅(I) (23.97 mg; 0.13 mmol)。將反應混合物在 140°C 下加熱並攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋、過濾並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷:三乙胺 50:49:1) 得到產物(70 mg, 25%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 493.1。

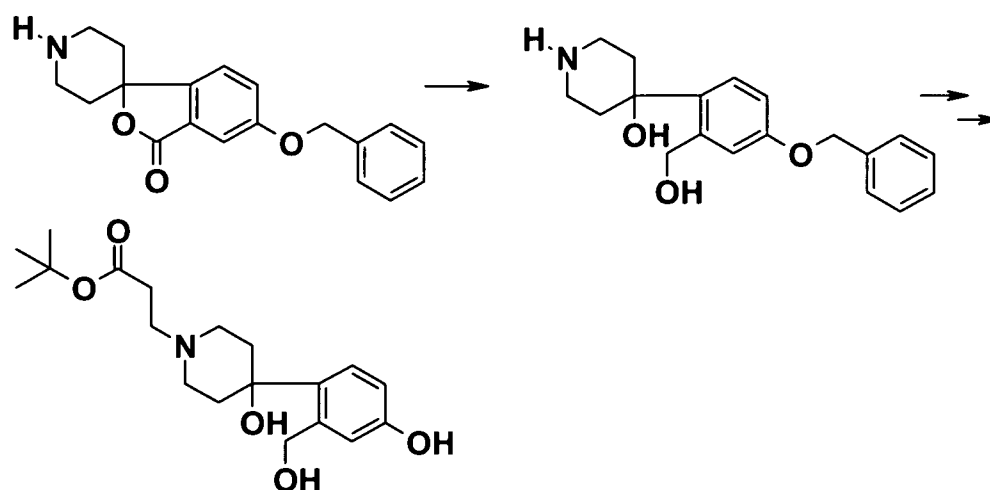
化合物 200. 3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

將 3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(200 mg, 0.44 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(170 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.08 (bs, 1H), 10.9 (bs, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.56-4.55 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H). Rt 1.30 min (系統 B), $[M+H]^+$ 403.0

以類似的方式製備:

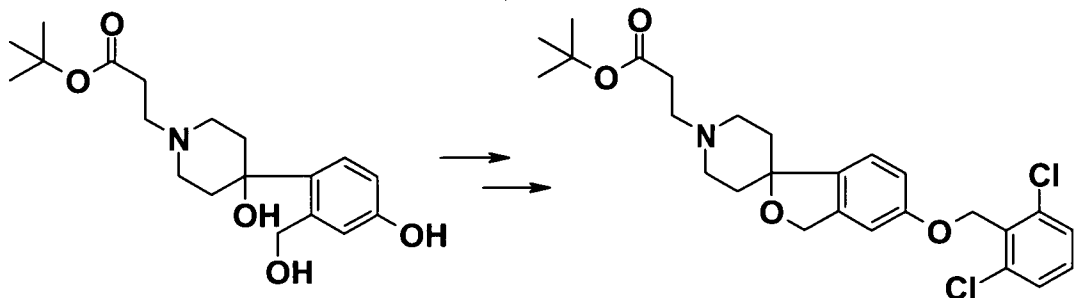
化合物 201. 3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm : 12.08 (bs, 1H), 10.03 (bs, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H), 6.40 -6.36 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.55-3.4 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H). *Rt* 1.32 min (系統 B), [M+H]⁺ 436.9

化合物 202. 3-[5-(2,6-二甲基苯氧基)-2H-螺[呋喃並[2,3-b]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm : 12.08 (bs, 1H), 10.03 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.40 -6.36 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.97-1.87 (m, 2H). *Rt* 1.24 min (系統 B), [M+H]⁺ 383.1



3-{4-羥基-4-[4-羥基-2-(羥甲基)苯基]哌啶-1-基}丙酸叔丁酯。將 5-(苄氧基)-3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮(5 g, mp 138-142°C), 按照 J. Org. Chem., 40, 10, 1975, 1427 製備, 還原成 4-[4-(苄氧基)-2-(羥甲基)苯基]哌啶-4-醇(US3962259) (4.3 g, mp 198-202°C), 使用之前描述的條件(丙烯酸叔丁酯之前, 在 MeOH 中的 N,N-二異丙胺), 將其轉化為 3-{4-[4-(苄氧基)-2-(羥甲基)-苯基]-4-羥哌啶-1-基}丙酸叔丁酯(2.3 g)。使用下列條件:(Pd(OH)₂/H₂/MeOH (在室溫下過夜)將該中間體去苄化得到標題化合物(1.6

g, mp 68-70°C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.1 (bs, 1H), 7.09 (bd, *J* = 8 Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.54 (bd, *J* = 8 Hz, 1H), 5.69 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.74 (bs, 2H), 2.66-2.31 (m, 8H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。



3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。將 3-{4-羥基-4-[4-羥基-2-(羥甲基)苯基]哌啶-1-基}丙酸叔丁酯(0.41 g; 1.17 mmol)、K₂CO₃ (1.61 g; 11.67 mmol)和 2-(溴乙基)-1,3-二氯苯(0.28 g; 1.17 mmol)在丙酮(50 mL)中的混合物在 35°C 下加熱過夜。冷卻至室溫後將反應混合物在 NaHCO₃ 水溶液和 DCM 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, DCM 之後 EtOAc) 得到 3-(4-{4-[(2,6-二氯苯基)-甲氧基]-2-(羥甲基)苯基}-4-羥哌啶-1-基)丙酸叔丁酯(0.49 g; 84.8%)。R_t 1.32 min (系統 B), [M+H]⁺ 510.1, 將其溶於 DCM(100 mL)中。依次加入, 三乙胺(0.54 mL; 4 mmol)和甲磺醯氯(0.16 mL; 2.06 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌 72 小時。將反應混合物在 NaHCO₃ 水溶液和 DCM 之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, DCM : EtOAc 3 : 1 之後 1 : 1) 得到 3-{5-[(2,6-二氯苯基)-甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(0.26 g; 56.1%)。R_t 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 492.1。

下列化合物按類似的方式獲得：

3-[5-(環己基甲氧基)-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(5-{2-(三氟甲基)苯基}甲氧基)-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基}

丙酸叔丁酯。

3-[5-(環氧戊烷-2-基甲氧基)-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{5-[(3-氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{5-[(2,3-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-{5-[(2,5-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{5-[(3,5-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

化合物 203. 3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(260 mg, 0.53 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(8 mL; 4 mol/l; 32 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 72 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(220 mg, 95.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.70 (bs., 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.56 -7.60 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.00-7.18 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.30 -3.39 (m, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.84 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.21 -2.31 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H). R_t 1.35 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1。

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 204. 3-[5-(環己基甲氧基)-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

R_t 1.41 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.2。

化合物 205. 3-{5-[(2-氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 402.1。

化合物 206. 3-(5-{[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.36 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1。

化合物 207. 3-[5-(環氧戊烷-2-基甲氧基)-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.17 min (系統 B), $[M+H]^+$ 376.2。

化合物 208. 3-{5-[(3-氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.34 min (系統 B), $[M+H]^+$ 402.1。

化合物 209. 3-{5-[(2,3-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.65 -7.79 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.98 -7.13 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.31 -3.39 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.21 -2.31 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H). Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1。

化合物 210. 3-(5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。

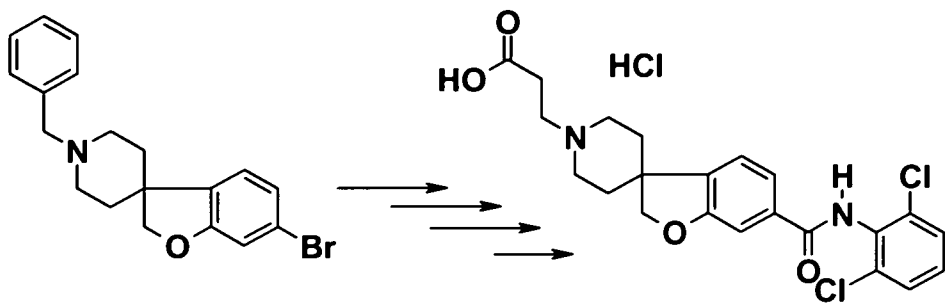
Rt 1.40 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1。

化合物 211. 3-{5-[(2,5-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

Rt 1.43 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1。

化合物 212. 3-{5-[(3,5-二氯苯基)甲氧基]-3-H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.58 -7.61 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 6.96-7.10 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.30 -3.39 (m, 2H), 3.11-3.22 (m, 2H),

2.86 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.21 -2.32 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H)。



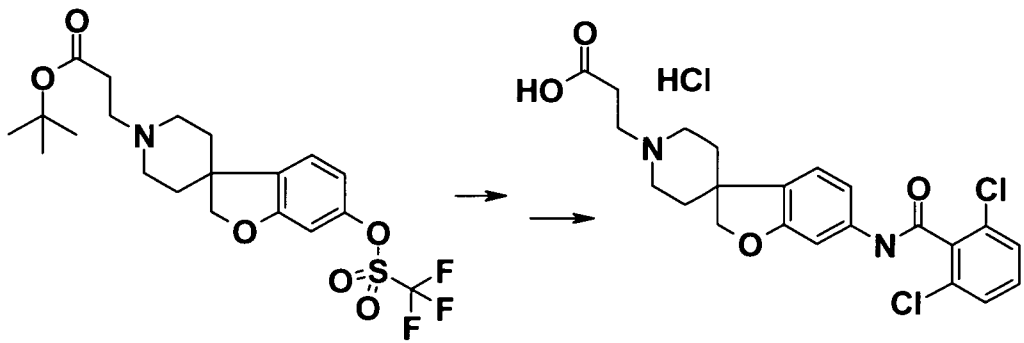
化合物 213. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)氨甲酰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽

將 1'-苄基-6-溴-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶] (0.51 g ; 0.87 mmol) 在四氫呋喃(50 mL)中的溶液冷卻至 -78°C 並加入正丁基鋰(0.35 mL, 2.5 mol/l 在己烷中, 0.87 mmol)。隨後(在 -78°C 下), 滴加溶於 THF (10 mL) 中的 1,3-二氯-2-異氰酸苯 (0.18g ; 0.96 mmol)。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 30 分鐘。使反應混合物溫熱至 0°C , 隨後加入飽和 NH_4Cl 水溶液、之後加入 Et_2O 中止反應。分離出有機相並 NaHCO_3 水溶液萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾, 並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O :己烷 1 : 2) 得到 1'-苄基-N-(2,6-二氯苯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-甲酰胺(0.17 g ; 41.8%)。Rt 1.22 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.1。

在 0°C 下向 1'-苄基-N-(2,6-二氯苯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-甲酰胺(0.17 g ; 0.36 mmol) 在 1,2-二氯乙烷(10 mL) 中的溶液中, 加入 1-氯乙基氯甲酸酯(0.08 mL ; 0.76 mmol) 和幾滴三乙胺。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物粗品在真空中濃縮。加入甲苯(100 mL) 並將混合物濃縮。此最後一步重複兩次。加入 MeOH(20 mL) 並將混合物攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾, 用 MeOH 洗滌, 並以 2 N NH_3 /MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 N-(2,6-二氯苯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-6-甲酰胺(0.14 g ; 100%)

Rt 1.05 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.1, 將其溶於 MeOH(10 mL) 中。隨後加入丙烯酸叔丁酯(0.06 mL ; 0.44 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺(0.09 mL ; 0.50 mmol)。將所得混合物在密閉的燒瓶中於 140°C 加熱過夜。冷卻至室溫後,

將反應混合物在 5% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分層後，將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、並濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O) 得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)氨甲酰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(160 mg, 79%)。Rt 1.25 min (系統 B), [M+H]⁺ 505.1, 將其溶於在 1,4-二噁烷(10 mL; 4 mol/l; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到標題化合物(140 mg, 80.9%)。Rt 1.09 min (系統 B), [M+H]⁺ 449.1。

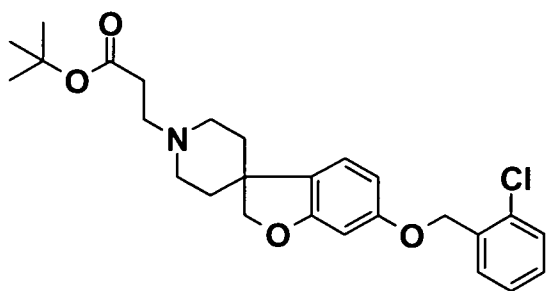


化合物 311. 3-{6-[(2,6-二氯苯)酰氨基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

向脫氣的 2,6-二氯苯甲酰胺 (113 mg; 0.6 mmol)和 3-{6-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}-丙酸叔丁酯(232 mg, 0.5 mmol)在叔丁醇(7.5 mL)中的溶液中，加入磷酸三鉀(0.16 g; 0.75 mmol)。隨後加入三-(二苯亞甲基丙酮)-二鈾 (0) (9.1 mg; 0.01 mmol)、和 2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三-*i*-丙基聯苯 (24 mg; 0.05 mmol)。將所得混合物在回流下加熱，過夜。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9:1) 得到產物(0.18 g; 71%)。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-*d*) δ ppm 7.56 (br s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 5.90 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.70 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), Rt 1.31 min (系統 B), [M+H]⁺ 505.2, 將其溶於在 1,4-二噁烷(20 mL; 4 mol/l; 80 mmol)中的 4M HCl

溶液中並在 65°C 下攪拌 3 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(80 mg, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.73 (s, 1H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.30-3.51 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H). R_t 1.25 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2

化合物 312. 3-{6-[(2,6-二氟苯)醯胺基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.64 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 5H), 4.51 (br s, 2H), 3.29-3.55 (m, 4H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H)。



3-{6-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。將 Cs_2CO_3 (240 mg; 0.735 mmol) 和 NaI (4 mg; 0.025 mmol) 以固體的形式置於裝有磁攪拌棒的 16x100 mm 玻璃管反應器中。加入 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(81 mg; 0.245 mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}/\text{DMF}$ 1.5 : 1 : 1.5 (0.061M) 中的溶液並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。向該反應混合物中加入在 0.5 mL DMF (0.6M) 中的 1-(溴乙基)-2-氯苯 (61.77 mg; 0.3 mmol) 並將所得混合物在 80°C 下溫熱 20 小時。將反應冷卻下來並使用 Genevac HT4 在 40°C 下持續 14 小時(完全真空)除去溶劑。精製步驟包括加入 2 mL 的 K_2CO_3 1M 和 4 mL 的 DCM/MeOH 95 : 5 之後攪拌 15min。通過相分離柱體 1PS 進行相分離。水層再次用 2 mL 的 DCM/MeOH 95 : 5 萃取，將有機層合併並通過相分離柱體 1PS 乾燥。在使用 Genevac HT4 在完全真空 40°C 下 14h 除去溶劑之後得到粗品化合物，直接用於下一步。

下列化合物按類似的方式獲得：

- 3-[6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-{6-[(4-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。
- 3-{6-[(6-氰基己基)氧]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(4-苯基丁氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(2-苯氧乙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(2-苯氧丙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(2-苯氧丁氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-{6-[3-(苄氧基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。
- 3-[6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。
- 3-(6-{[3-(4-叔丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。
- 3-(6-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。
- 3-(6-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。
- 3-(6-{[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。
- 3-{6-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。
- 3-{6-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。
- 3-[6-({6-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基}甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-[6-(己-5-炔-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

3-{6-[(5-氧代己基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(蔡-2-基氧基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-(6-{3-[(2-丙基-1,3-噻唑-5-基)氧基]丙氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸叔丁酯。

3-{6-[(7-甲氧庚基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(苯氨基甲醯)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[2-(苧氧基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(4-甲磺醯基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

化合物 214. 3-{6-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。將粗品 3-{6-[(2-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯用 TFA/DCM 2 : 1 的混合物處理並在室溫下攪拌 2h。隨後，採用氮氣流隨後使用 Genevac HT4 完全真空在 40°C 下持續 14 小時除去揮發物。粗製品經製備型 HPLC 純化得到標題化合物； $R_t = 1.38$ min。(系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：403.21；計算值：402.14。製備型 LC-MS 的條件：注射溶於 600ml DMSO/ CH_3CN 1 : 2 中的粗製品；柱子 ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm (50 $\times$ 2.1 mm $\times$ 1.7 μm) 在 45°C 下。流動相 A = 水 + 0.1% CH_3COOH 和 B = CH_3CN + 0.1% CH_3COOH ，5 分鐘內從 5% B 到 90% B。C18 流速 0.8 mL/分鐘，用 UV 210-260nm 檢測。

下列化合物以類似的方式獲得：

化合物 215. 3-[6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.28$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 368.23; 計算值: 368.18。

化合物 216. 3-{6-[(4-氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.42$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 403.21; 計算值: 402.14。

化合物 217. 3-{6-[(6-氰基己基)氧]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.18$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 387.28; 計算值: 387.22。

化合物 218. 3-[6-(4-苯基丁氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.54$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 410.30; 計算值: 410.23。

化合物 219. 3-[6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.32$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 410.25; 計算值: 410.19。

化合物 220. 3-[6-(2-苯氧乙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.38$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 398.27; 計算值: 398.19。

化合物 221. 3-[6-(2-苯氧丙氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.49$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 412.28; 計算值: 412.21。

化合物 222. 3-[6-(2-苯氧丁氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.62$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 426.30; 計算值: 426.22。

化合物 223. 叔丁基 3-{6-[3-(苄氧基)丙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.51$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 426.31; 計算值: 426.22。

化合物 224. 3-[6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-2-基甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.44$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值: 426.27; 計算值: 426.19。

化合物 225. 3-(6-{[3-(4-叔丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.89$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：492.32；計算值：492.24。

化合物 226. 3-(6-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.33$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：450.29；計算值：450.20。

化合物 227. 3-(6-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.33$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：434.28；計算值：434.20。

化合物 228. 3-(6-{[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.09$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：435.29；計算值：435.20。

化合物 229. 3-{6-[(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.05$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：389.21；計算值：389.15。

化合物 230. 3-{6-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 0.92$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：372.25；計算值：372.19。

化合物 231. 3-[6-({6-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2 基}甲氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 0.77$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：421.28；計算值：422.20。

化合物 232. 3-[6-(己-5-炔-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.3$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：358.26；計算值：358.20。

化合物 233. 3-{6-[(5-氧代己基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.06$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：376.27；計算值：376.21。

化合物 234. 3-{6-[2-(萘-2-基氧基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.65$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：448.29；

計算值：448.21。

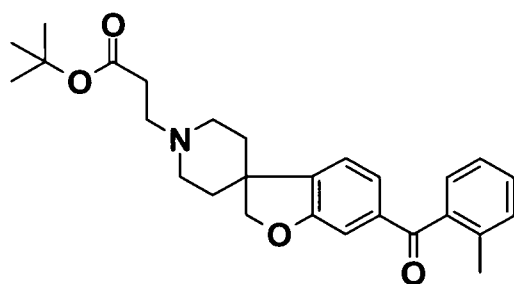
化合物 235. 3-(6-{3-[(2-丙基-1,3-噻唑-5-基)氧基]丙氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.48$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：461.29；計算值：461.21。

化合物 236. 3-{6-[(7-甲氧庚基)氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.49$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：406.33；計算值：406.25。

化合物 237. 3-{6-[(苯氨基甲醯)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.12$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：411.27；計算值：411.19。

化合物 238. 3-{6-[2-(苄氧基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.38$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：412.28；計算值：412.21。

化合物 239. 3-{6-[(4-甲磺醯基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 $R_t = 1.06$ min. (系統 A), $[M+H]^+$ 實測值：446.26；計算值：446.16。



3-{6-[(2-甲基苯基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

向氮氣吹洗的溶於二氯乙烷(5 mL)中的 3-[6-(三丁基甲錫烷基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(0.3 g；0.49 mmol)溶液中加入 2-甲基苯甲醯氨(0.1 mL；0.74 mmol)。將所得反應混合物在 70°C 下攪拌 72 小時。隨後，將反應混合物冷卻並用 EtOAc 和鹽水稀釋。將有機層用 KF H₂O 溶液洗滌(5mol/l)、乾燥(Na₂SO₄)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化

(SiO₂, 二氯甲烷:丙酮 9:1) 得到產物(120 mg; 55.7%) *Rt* 1.47 min (系統 B), [M+H]⁺ 436.2。

下列化合物按類似的方式獲得：

3-{6-苯甲醯-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-氯苯基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯醯]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(1-苯並呋喃-2-基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-{6-[(2-苯基環丙基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。

3-[6-(3-苯基丙醯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

化合物 240. 3-{6-[(2-甲基苯基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-{6-[(2-氯苯基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(100 mg, 0.23 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL; 4 mol/l; 80 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 48 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.7 g, 73%)。 *Rt* 1.36 min (系統 B), [M+H]⁺ 380.1。

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 241. 3-{6-苯甲醯-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 *Rt* 1.45 min (系統 B), [M+H]⁺ 366.2。

化合物 242. 3-{6-[(2-氯苯基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.72 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.22-7.26 (m,

1H), 7.15 (bs, 1H), 4.59 (bs, 2H), 3.29-3.56 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H). *Rt* 1.55 min (系統 B), $[M+H]^+$ 400.0

化合物 243. 3-{6-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。將 3-{6-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(200 mg, 0.45 mmol)溶於 DCM (6 mL)中，加入三氟乙酸(2 mL; 25.96 mmol)並在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.21 g; 88.3%)。 *Rt* 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 392.1。

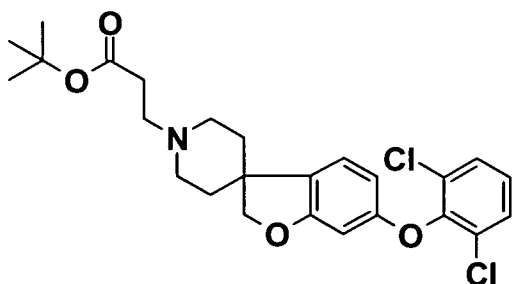
下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 244. 3-{6-[(2E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯醯]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 *Rt* 1.38 min (系統 B), $[M+H]^+$ 426.0。

化合物 245. 3-{6-[(1-苯並呋喃-2-基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 *Rt* 1.26 min (系統 B), $[M+H]^+$ 406.1。

化合物 246. 3-{6-[(2-苯基環丙基)羰基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸三氟乙酸。 *Rt* 1.31 min (系統 B), $[M+H]^+$ 406.1。

化合物 247. 3-[6-(3-苯基丙醯基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸三氟乙酸。 *Rt* 1.30 min (系統 B), $[M+H]^+$ 394.1



3-[6-(2,6-二氯苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。向溶於 DMF (5 mL)中的 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸酯(250 mg; 0.75 mmol)和 2,6-二氯氟苯(123.7 mg; .075 mmol)的溶液中，加入 K_2CO_3 (155 mg; 1.2 mmol)。將所得反應混合物在 100°C 下攪拌 48 小時。隨後，將反應混合物冷卻並用 EtOAc 和鹽水稀釋。有機層用 $NaHCO_3$

的水溶液洗滌、乾燥(Na_2SO_4)，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , DCM : MeOH 95 : 1) 得到產物(130mg ; 36.2%)。Rt 1.44 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1。

3-{6-(6-苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯。向氮氣吹洗的 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸酯(237 mg ; 0.71 mmol)在 20 mL 甲苯中的溶液中，依次加入溴苯(111.6 mg ; 0.71 mmol)、乙酸鈮(II) (8 mg ; 0.04 mmol)、磷酸三鉀一水合物(302 mg ; 1.42 mmol)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(23 mg ; 0.05 mmol)和苯基硼酸(4.3 mg;0.04 mmol)。將所得混合物在 100°C 下加熱過夜。冷卻至室溫後，將混合物在真空中濃縮並在 EtOAc 和 5% NaHCO_3 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO_2 , DCM : MeOH 97 : 3) 得到產物(150mg ; 51%)。Rt 1.38 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.2。

下列化合物按類似的方式獲得：

3-[6-(2,6-二甲基苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯。

化合物 248. 3-[6-(2,6-二氯苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸鹽酸鹽。將 3-[6-(2,6-二氯苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基]丙酸叔丁酯(120 mg, 0.25 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(10 mL ; 4 mol/l ; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在 50°C 下攪拌 2 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.1 g, 86.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.70 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 6.24-6.33 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H) Rt 1.33 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.0。

下列化合物按類似的方式獲得：

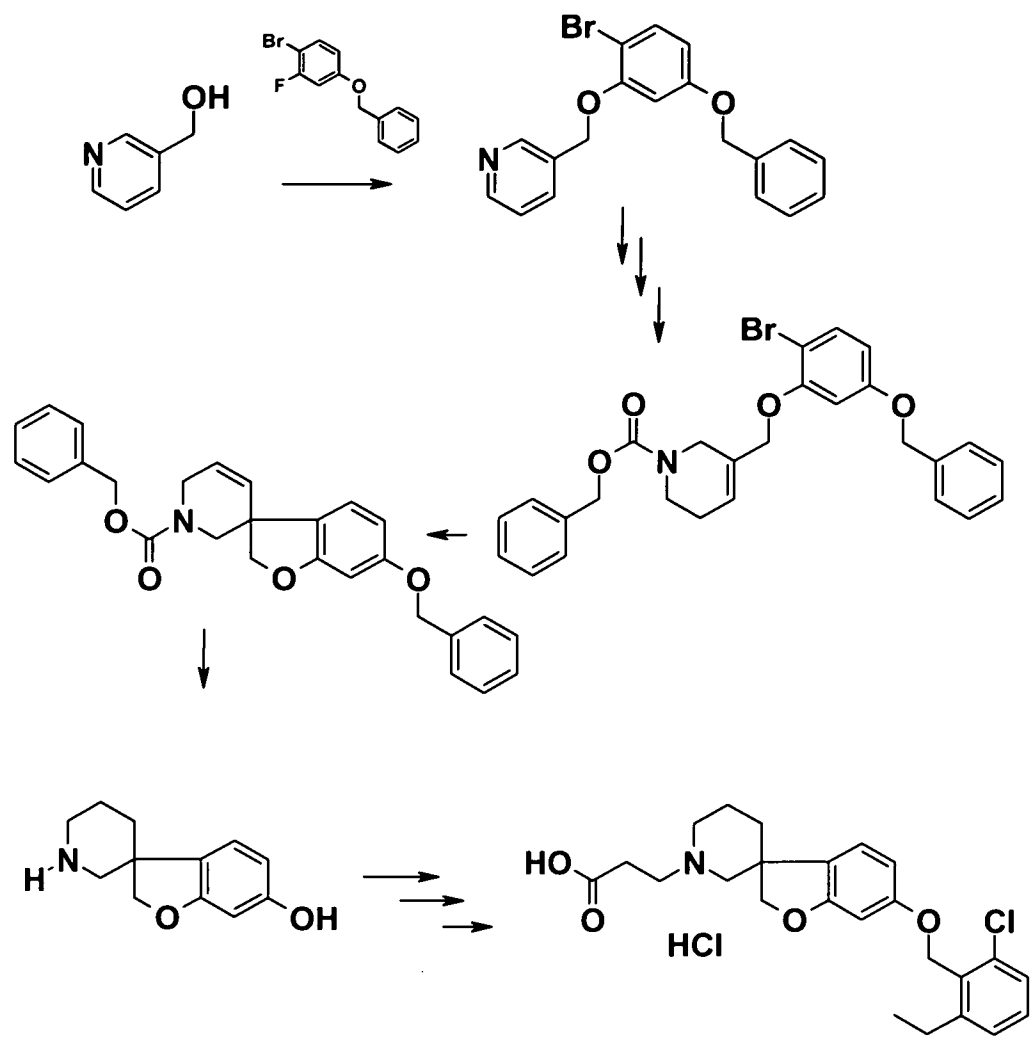
化合物 249. 3-{6-(6-苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽
酸鹽。Rt 1.27 min (系統 B), $[M+H]^+$ 354.1。

化合物 250. 3-[6-(2,6-二甲基苯氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-
基]丙酸鹽酸鹽。Rt 1.36 min (系統 B), $[M+H]^+$ 382.2

化合物 251. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡
啶]-1'-基}環丁烷-1-羧酸鹽酸鹽。向 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並
呋喃-3,4'-吡啶] (0.5 g; 1.25 mmol) 在二氯乙烷(30 mL)中的混合物中, 加入
3-氧代環丁烷-1-羧酸叔丁酯(276 mg; 1.62 mmol)、三乙醯氧硼氫化鈉(423
mg; 2 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。隨後, 將混合物用 EtOAc
稀釋、用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、並過濾。殘留物經柱色
譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1:1) 得到 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-
螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基}環丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.42 g; 65%)。Rt 1.50
min (系統 B), $[M+H]^+$ 518.0, 用在 1,4-二噁烷中的 4M HCl 溶液條件將其
水解, 得到產物(340 mg; 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.5 (bs,
1H), 10.10 (bs, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.1 和 6.2 Hz, 1H), 6.98
-7.02 (m, 1H), 6.56 -6.62 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.57 -3.62 (m,
1H), 3.26 -3.44 (m, 2H), 2.78 -2.93 (m, 3H), 2.35 -2.53 (m, 2H), 1.78 -2.18 (m,
4H). Rt 1.33 min (系統 B), $[M+H]^+$ 461.9。

化合物 313. 2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,4'-吡
啶]-1'-基}環戊烷-1-羧酸。2-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃
-3,4'-吡啶]-1'-基}環戊烷-1-羧酸乙酯, 由 6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-
苯並呋喃-3,4'-吡啶]和乙基 2-氧代環戊烷-1-羧酸酯製備(按照化合物 251 的
方法)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.33-7.40 (m, 2H), 7.20-7.28 (m,
1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.47-6.59 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H),
4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.93
(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 1.76-2.13 (m, 9H), 1.54-1.73 (m, 3H),
1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). 採用對化合物 79 的描述將該產物轉化為化合物
313。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.53-7.59 (m, 2H) 7.44-7.50 (m, 1H)
7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) 6.50-6.58 (m, 2H) 5.17 (s, 2H) 4.41 (s, 2H) 3.14 -3.58 (m,

3H) 3.03 (d, $J=11.9$ Hz, 1H) 2.85-2.95 (m, 2H) 2.31-2.49 (m, 2H) 2.00-2.11 (m, 1H) 1.63-1.94 (m, 7H) 1.47-1.62 (m, 2H). R_t 1.33 min(系統 B), $[M+H]^+$ 476.6°



化合物 314. 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並咪喃-3,3'-哌啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。將 3-吡啶甲醇(7.22 mL ; 74.34 mmol)溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(25 mL)中並加入氫化鈉(60% 在礦物油中 ; 2.97 g ; 74.34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，加入溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(20 mL)中的 4-(苄氧基)-1-溴-2-氟苯(10.45 g ; 37.17 mmol)，並將反應混合物加熱至 100°C。TLC 顯示在 30 分鐘之內完全轉化。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌。將有機層用 H_2O 洗滌若干次、乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 ， Et_2O :己烷為 1 : 1) 得到 3-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧甲基]吡啶(13.71 g ; 99%)， ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ ppm 8.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 8.59 (dd, $J=4.9$,

2.0 Hz, 1H) 7.81-7.87 (m, 1 H) 7.30-7.46 (m, 6H) 6.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H) 6.52 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H) 5.11 (s, 2 H) 5.03 (s, 2 H), 將其溶於丙酮(200 mL)中。向該反應混合物中加入苄基溴(4.64 mL; 38.82 mmol)並在 40°C 下攪拌過夜。隨後, 將混合物在真空中濃縮得到 1-苄基-3-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧基]甲基吡啶-1-鎢溴化物(19.7 g; 98%)。將 14.68 g; (27.12 mmol)的該產物溶於 MeOH/THF (1:1; 400 mL)中。向該冷卻的(-60°C)反應混合物中加入硼氫化鈉(2.57 g; 67.80 mmol)。添加完畢, 使混合物溫熱至室溫並再攪拌一小時。隨後, 將混合物冷卻至 0°C, 加入水, 並在真空中蒸發 MeOH。向該水溶液中加入 5% NaHCO₃ 水溶液和 Et₂O。分層後, 將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1:1) 得到產物: 1-苄基-5-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧基]-1,2,3,6-四氫-吡啶(10.54 g; 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.23-7.43 (m, 11H), 6.54 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.09 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H)。向 1-苄基-5-[5-(苄氧基)-2-溴苯氧基]-1,2,3,6-四氫吡啶(1.40 g; 3.01 mmol)和碳酸氫鉀(0.30 g; 3.01 mmol)在 10 mL 二氯甲烷中的混合物中加入苄基氯甲酸酯(2.04 mL; 13.57 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。隨後, 加入冰水和 5% NaHCO₃ 水溶液, 之後加入二氯甲烷。分層後, 將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。通過過濾收集沉澱並經柱色譜法純化(SiO₂, Et₂O:己烷 1:3)得到產物: 苄基 5-[5-苄氧基)-2-溴苯氧基]-1,2,3,6-四氫吡啶-1-羧酸酯(1.33 g; 86.78%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7.30-7.43 (m, 11H), 6.54 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (br. s., 2H), 3.58 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H)。向強烈脫氣的前述產物(0.66 g; 1.30 mmol)和碳酸銀(0.45 g; 1.62 mmol)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(6 mL)中的混合物中, 加入 Herrmann-Beller palladacycle (0.06 g; 0.06 mmol) (Tetrahedron, 64 (2008), 4468)。將反應混合物在 140°C 下加熱 18 小時。冷卻至室溫後, 將混合物用水和 EtOAc 稀釋。分層後將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空

中濃縮得到苄基 6-(苄氧基)-2',6'-二氫-1'H,2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-羧酸酯(0.50 g ; 90%)，將其溶於 MeOH (10 mL)和 EtOAc (20 mL)中。加入氫氧化鈣(20 mg ; 0.12 mmol)並將混合物用 H₂ 在 50 psi 下處理過夜。將粗品反應混合物濃縮直到約 5 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-6-醇(220 mg ; 91%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (br. s., 1H), 6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.11-6.26 (m, 2H), 4.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.43-2.65 (m, 3H), 1.48-1.74 (m, 3H), 1.23-1.39 (m, 1H)。

以類似方式和按照對化合物 29 的描述，將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-6-醇轉化為 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯 (59%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 6.90-6.96 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) 6.28-6.34 (m, 2H) 4.60 (d, *J*=8.8 Hz, 1H) 4.25 (dd, *J*=8.8, 1.2 Hz, 1H) 2.77-2.86 (m, 1H) 2.62 -2.71 (m, 2H) 2.55 -2.61 (m, 1H) 2.32-2.40 (t, *J*=8.8 Hz, 2H) 2.05 -2.14 (m, 2H) 1.46 -1.75 (m, 4H) 1.44 (s, 9H)，之後在 Mitsunobu 化學條件下得到三-丁基 3-{6-[(2-氯-6-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸酯。將該產物(340 mg ; 0.7 mmol)溶於在 1,4-二噁烷(20 mL ; 4 mol/l ; 40 mmol)中的 4M HCl 溶液中並在 50°C 下攪拌 2 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr₂O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到產物(0.25 g , 72.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (br. s., 1H), 10.55 (br. s., 1 H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.57-6.64 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.17-3.47 (m, 6H), 2.83-2.97 (m, 2H), 2.71 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.74-1.94 (m, 4H), 1.15 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). *Rt* 1.48 min(系統 B), [M+H]⁺ 430.0。

下列化合物按類似的方式獲得：

化合物 315. 3-{6-[(2-環丙基-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (br. s.,

1H), 10.60 (br. s., 1H), 7.33 (td, $J=8.0, 6.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.58-6.64 (m, 2H), 5.18 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.15 -3.52 (m, 6H), 2.86-2.98 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 1.71-1.90 (m, 4H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.66-0.74 (m, 2H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 426.2。

化合物 316. 3-(6-{[2-氯-6-(丙烷-2-基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.60 (br. s., 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.56-6.65 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.11-3.47 (m, 6H), 2.86 -2.99 (m, 3H), 1.74-1.93 (m, 5H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 6H). Rt 1.53 min (系統 B), $[M+H]^+$ 444.0。

化合物 317. 3-{6-[(2-氯-6-環丙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.20 (br. s., 1 H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.12 -7.21 (m, 1H), 7.04 -7.09 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.87 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.18-3.46 (m, 6H), 2.79 -3.09 (m, 2H), 2.01 -2.11 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 4H), 0.88-0.96 (m, 2H), 0.64-0.73 (m, 2 H). Rt 1.49 min (系統 B), $[M+H]^+$ 442.0。

化合物 318. 3-{6-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.40 (br. s., 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.93 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.16-3.46 (m, 6H), 2.84-2.95 (m, 2H), 1.71 -1.95 (m, 4H). Rt 1.35 min (系統 B), $[M+H]^+$ 420.2。

化合物 319. 3-{6-[(2,6-二氯-3-乙基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 7.46 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.57-6.65 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.96 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.16-3.47 (m, 6H), 2.83-2.98 (m, 2H), 2.75 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H),

1.18 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Rt 1.55 min (系統 B), $[M+H]^+$ 464.0。

化合物 320. 3-{6-[(4-丁基-2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.40 (br. s., 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.57-6.64 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.98 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.16-3.32 (m, 2H), 2.82-2.99 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.74-1.94 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

Rt 1.72 min (系統 B), $[M+H]^+$ 492.0

化合物 321. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.10 (br. s., 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.58-6.65 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.91 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.18-3.32 (m, 2H), 2.82-3.00 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 4H). Rt 1.41 min (系統 B), $[M+H]^+$ 435.9。

化合物 322. 3-{6-[(2,4,6-三氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.30 (br. s., 1H), 7.80 (s, 2H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.57-6.64 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.94 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.16-3.32 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 1.74-1.94 (m, 4H). Rt 1.54 min (系統 B), $[M+H]^+$ 471.9。

化合物 323. 3-{6-[(3,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸。將 3-{6-[(3,5-二氯苯基)-甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯(270 mg; 0.55 mmol)、2M NaOH 水溶液(2 mL; 10 mmol)和乙醇(10 mL)在 50°C 下攪拌 3 小時隨後冷卻至 0°C。向該反應混合物中滴加 HCl 水溶液(10 mL; 1 mol/l)，之後將其在真空中濃縮。殘留物用飽和鹽水和二氯甲烷處理。水層用二氯甲烷洗滌(兩次)。隨後，將有機層用乾燥 (Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮，之後用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 處理。通過過濾收集形成的沉澱，用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 洗滌並在真空中乾燥得到產物(40mg; 15.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H),

6.43-6.50 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.43-2.65 (m, 3H), 2.21 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00 -2.16 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 3H), 1.36 -1.53 (s, 1H)。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 324. 3-{6-[(2,5-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.43-6.50 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.43-2.67 (m, 3H), 2.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00 -2.18 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 3H), 1.36 -1.51 (m, 1H). Rt 1.46 min (系統 B), $[M+H]^+$ 436.1。

化合物 325. 3-{6-[(2-氯-6-甲基苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.06-7.38 (m, 4H), 6.47-6.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.71 -2.80 (m, 1H), 2.47-2.67 (m, 3H), 2.30-2.44 (m, 5H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 3H), 1.37-1.53 (m, 1H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.2

化合物 326. 3-(6-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1 H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.48-6.54 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.2

化合物 327. 3-{6-[1-(2,6-二氯苯基)乙氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.19 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J=8.2$, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.44-2.62 (m, 4H), 2.28-2.35 (m,

2H), 1.99-2.09 (m, 3H), 1.67 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.48-1.63 (m, 3H), 1.34-1.48 (m, 1H). Rt 1.42 min (系統 B), $[M+H]^+$ 416.2

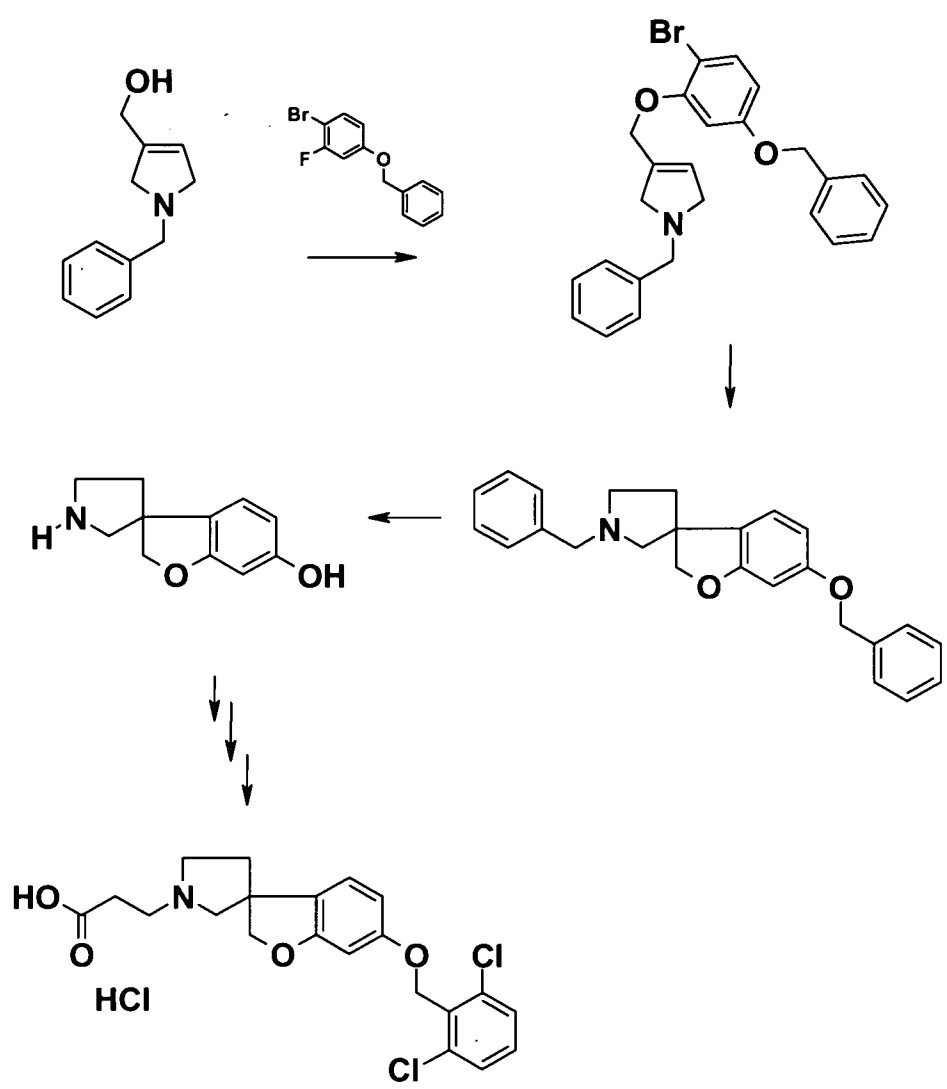
化合物 328. 3-(6-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.62-7.77 (m, 3H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.35 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 3H), 1.37-1.52 (m, 1H). Rt 1.45 min (系統 B), $[M+H]^+$ 454.2

化合物 329. 3-[6-(辛-7-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸, 由 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基}丙酸叔丁酯採用對化合物 275 描述的方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 5.73 -5.84 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 3H), 2.31-2.40 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.97-2.18 (m, 3H), 1.53-1.71 (m, 6H), 1.26-1.50 (m, 7H). Rt 1.37 min (系統 B), $[M+H]^+$ 388.3

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 330. 3-[6-(庚-6-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.32-6.40 (m, 2H), 5.80 (ddt, $J=17.0, 10.3, 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.90-5.06 (m, 2H), 4.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 4H), 1.52-1.73 (m, 5H), 1.33-1.48 (m, 5H). Rt 1.53 min (系統 B), $[M+H]^+$ 374.3

化合物 331. 3-[6-(己-5-烯-1-基氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡啶]-1'-基)丙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.29-6.42 (m, 2H), 5.69-5.91 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 2H), 4.45 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 2.69 -2.83 (m, 1H), 2.60 -2.68 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 3H), 1.33-1.77 (m, 9H). Rt 1.53 min (系統 B), $[M+H]^+$ 360.3



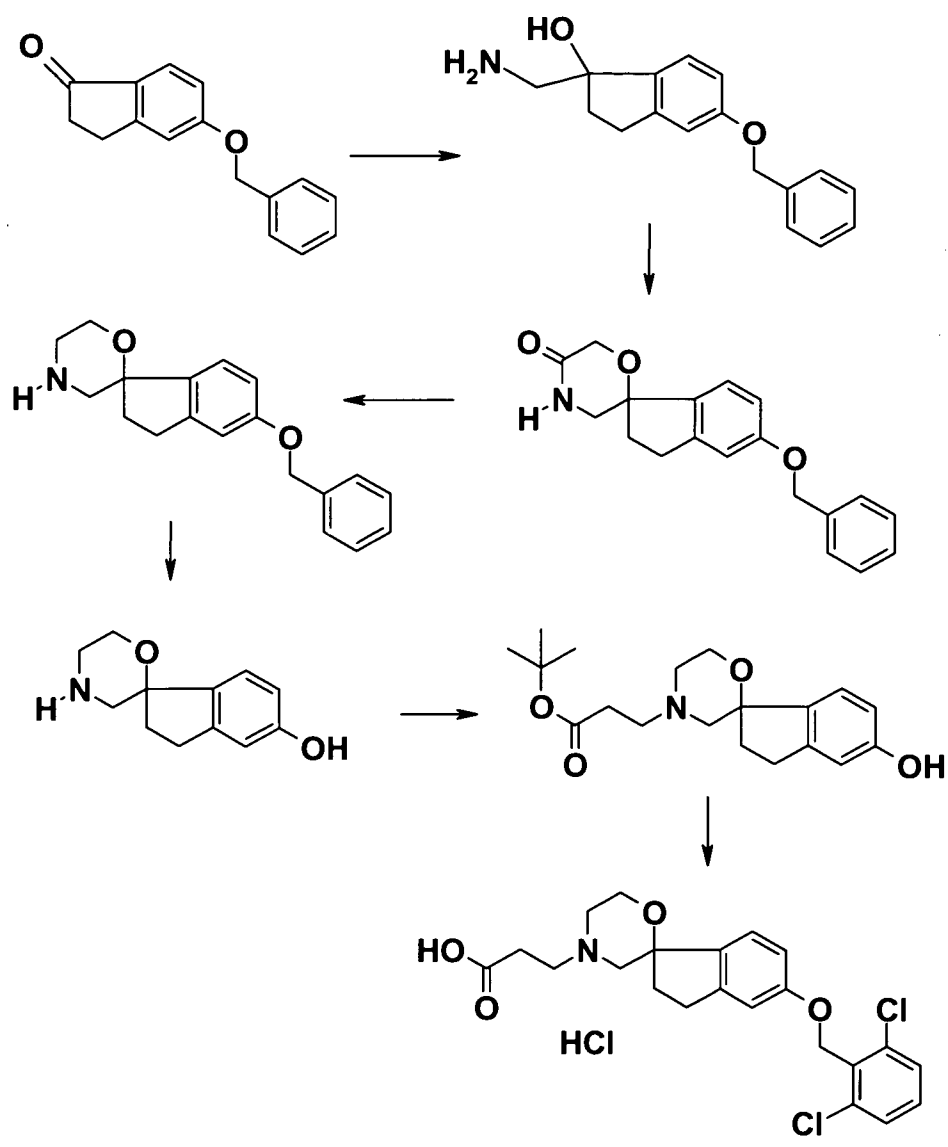
化合物 332. 3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡咯烷]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。

將(1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲醇(US2010/0069351) (0.47 g ; 2.49 mmol)溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(5 mL)中並加入氫化鈉(60% 在礦物油中; 0.1 g ; 2.49 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，加入溶於 1-甲基-2-吡咯烷酮(3 mL)中的 4-(苄氧基)-1-溴-2-氟苯(0.35 g ; 1.25 mmol)並將反應混合物加熱至 100℃ 30 分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層用 H₂O 洗滌若干次、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂ , Et₂O:己烷 1 : 1 至純 Et₂O) 得到 1-苄基-3-[5-苄氧基]-2-溴苯氧甲基]-2,5-二氫-1H-吡咯(0.48 g ; 85%)。Rt 1.45 min (系統 B) , [M+H]⁺ 452.5。

至強烈地脫氣的 1-苄基-3-[5-苄氧基]-2-溴苯氧基-甲基]-2,5-二氫-1H-吡咯(0.46 g ; 7.73 mmol)在 5 mL 苯中的混合物中，依次加入 2,2'-偶氮(2-甲基丙腈) (17 mg ; 0.1 mmol)和三-正丁錫氫化物(0.41 mL ; 1.53 mmol)。將反應混合物在微波條件下於 200°C 加熱 2 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，並用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO₂, Et₂O:己烷為 1 : 1) 得到 1'-苄基-6-(苄氧基)-2H-螺[1-苯並呋喃 3,3'-吡咯烷] (0.26 g ; 68%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.20-7.45 (m, 10H), 7.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.87 (dt, *J*=8.7, 5.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J*=8.9, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J*=13.4, 8.9, 5.0 Hz, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H). Rt 1.35 min (系統 B), [M+H]⁺ 372.6. 將該產物(260 mg ; 0.7 mmol)、甲酸銨(0.18 g ; 2.8 mmol)和氫氧化鈣(5 mg ; 0.03 mmol)在甲醇(25 mL)中的混合物攪拌過夜 (於 60°C)。將粗品反應混合物濃縮直到約 5 mL 並通過對甲苯磺酸固相萃取柱體過濾，用 MeOH 洗滌，並以 2 N NH₃/MeOH 洗脫。將產物濃縮得到 2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡咯烷]-6-醇(0.13 g ; 97%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.04-3.30 (m, 3H), 3.01 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H).

以類似方式和按照對化合物 29 的描述，將 2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡咯烷]-6-醇轉化為 3-{6-羥基-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡咯烷]-1'-基}丙酸叔丁酯。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 6.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.84 -2.94 (m, 2H), 2.79 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.55 -2.63 (m, 2H), 2.46 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H) 1.45 (s, 9H), 隨後在 Mitsunobu 化學條件下和酸性水解得到產物：3-{6-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2H-螺[1-苯並呋喃-3,3'-吡咯烷]-1'-基}丙酸鹽酸鹽。 NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (br. s., 1H), 11.55 (br. s., 1H), 7.57 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.36-7.52 (m, 2H), 6.65 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.23-4.81 (m, 2H), 3.14-3.91 (m, 6H), 2.84 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H)。



化合物 333. 3-{5-[(2,6-二氯苯基)甲氧基]-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸鹽酸鹽。將 5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(13.11 g ; 55.02 mmol)、碘化鋅(0.35 g ; 1.1 mmol)、和三甲矽烷基氰化物(22.71 mL ; 181.5 mmol)在室溫下攪拌過夜。隨後，在真空中除去過量的三甲矽烷基氰化物，並將殘留物溶於 THF (250 mL)中。將所得溶液滴加到氫化鋰鋁 (8.56 g ; 225.57 mmol) 在 THF (200 mL)中的混合物中。將所得混合物在回流下加熱 2 小時。接下

來，將該混合物冷卻至 0°C 並用水(10 mL)、2M NaOH 水溶液(20 mL)和水(10 mL)依次處理。此後將混合物在回流下加熱 15 分鐘，再冷卻至室溫，在矽藻土(Kieselguhr)上過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, MeOH)得到 1-(氨甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇(10.7 g; 72%)。在 0°C 下，向 1-(氨甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇(10.50 g; 40 mmol)和 Et₃N (6.52 mL; 46.78 mmol)在 CH₂Cl₂ (100 mL)和 MeOH (16 mL)的混合物中的溶液中滴加氯乙醯氨(3.42 mL; 42.9 mmol)在 CH₂Cl₂ (10 mL)中的溶液。在 0°C 下 1 小時後將反應混合物以 1M HCl 水溶液(200 mL)中止反應。分層後，將有機層用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)並濃縮得到 N-[[5-(苄氧基)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]甲基]-2-氯乙醯胺(10.5 g; 78%)。將殘留物溶於 2-丙醇(100 mL)中並加入叔丁醇鉀(3.71 g; 33mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 小時，隨後在真空中濃縮。使粗製品在 EtOAc 和 0.5M HCl 水溶液之間分配。分層後，有機層用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、乾燥(Na₂SO₄)並在真空中蒸發。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, EtOAc: MeOH 9:1)得到 5-(苄氧基)-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-5'-酮(5.1 g; 54.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.29-7.45 (m, 6H), 7.05 (br. s., 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.61 (dd, *J*=12.2, 1.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.84 (dt, *J*=16.1, 6.7 Hz, 1H), 2.30 (t, *J*=6.7 Hz, 2H)。

在 0°C 下，向前述的產物(0.7 g; 2.26 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液中滴加硼烷-THF 複合物(1M, 11.3 mL; 11.3 mmol)。1 小時後使混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。在 0°C 下，向反應混合物中加入 MeOH (10 mL)，並將所得混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，隨後在真空中濃縮。將殘留物懸浮於 MeOH (10 mL)中，加入 1 M NaOH 水溶液(25 mL)並加熱回流 1 小時。將所得混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% NaHCO₃ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化(SiO₂, EtOAc: MeOH 9:1 至 1:9)得到 5-(苄氧基)-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉] (0.47 g; 70.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.29-7.45 (m, 6H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.78 (dd, *J*=7.0, 2.8 Hz, 2H), 2.95-3.05 (m, 3H),

2.86-2.93 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J=13.0, 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.23 (dddd, $J=13.0, 8.4, 7.0, 1.2$ Hz, 1H). R_t 1.19 min (系統 B), $[M+H]^+$ 296.1

將 5-(苄氧基)-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉] (0.46 g ; 1.56 mmol) 溶於 MeOH (20 mL) 中。加入氫氧化鈣(11 mg ; 0.16 mmol) 並將混合物用 H_2 處理過夜。將反應混合物濃縮得到 2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-5-醇(310 mg ; 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.30 (br. s., 1H) 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 6.54-6.59 (m, 2H) 3.56 (dd, $J=5.8, 3.7$ Hz, 2H) 2.55-2.85 (m, 6H) 2.41 (ddd, $J=13.0, 8.0, 4.5$ Hz, 1 H) 1.91-2.00 (m, 1H). R_t 0.30 min (系統 B), $[M+H]^+$ 206.1

將 2,3 -二氫螺[茛-1,2'-嗎啉] -5-醇(0.3 g ; 1.46 mmol)、丙烯酸叔丁酯(0.64 mL ; 4.38 mmol)和 N,N -二異丙胺(0.76 mL , 4.46 mmol)在 MeOH (20 mL) 中的混合物加熱回流過夜(密閉的硼矽玻璃瓶)。冷卻至室溫後將混合物在真空中濃縮，並使殘留物在 EtOAc 和 5% $NaHCO_3$ 水溶液之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O) 得到叔-丁基 3-{5-羥基-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸酯(0.32 g ; 65.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.69-3.81 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.33-2.79 (m, 10H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). R_t 1.04 min (系統 B), $[M+H]^+$ 334.1

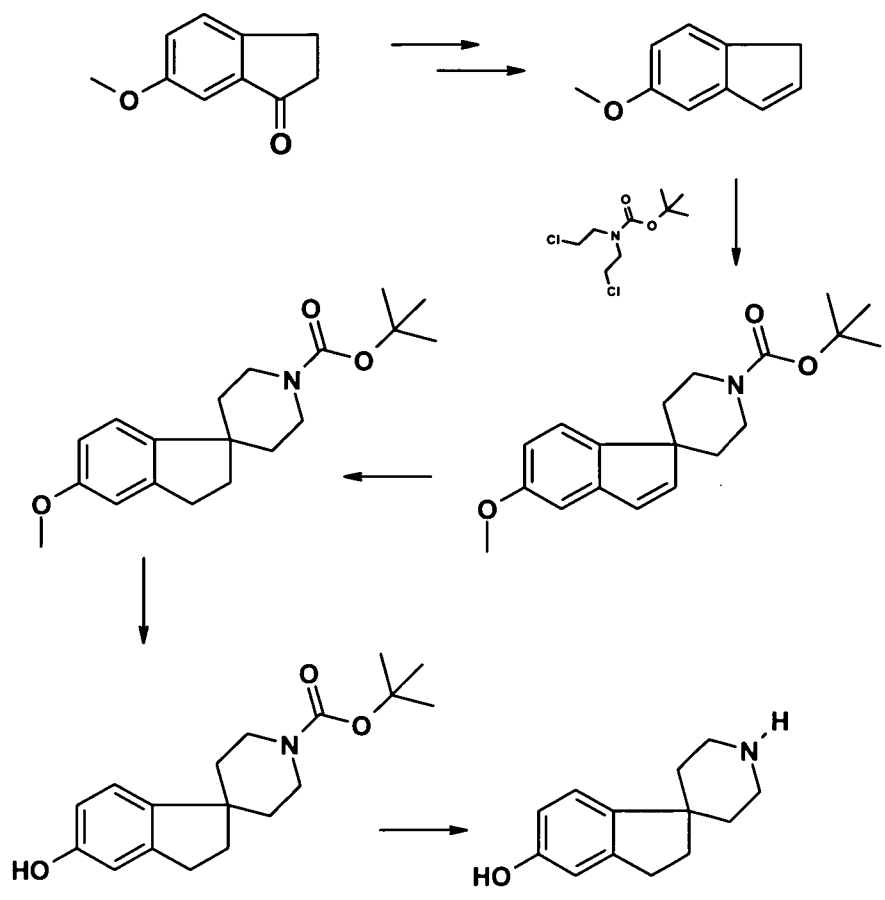
將 3-{5-羥基-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸叔丁酯(315 mg ; 0.94 mmol)、 K_2CO_3 (0.39 g ; 2.83 mmol) 和 2,6-二氯苄基溴(250 mg ; 1.04 mmol) 在 CH_3CN (10 mL) 中的混合物攪拌過夜(在室溫下)。使反應混合物在 5% $NaHCO_3$ 水溶液和 Et_2O 之間分配。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾，並在真空中濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , Et_2O : 己烷 4 : 6) 得到 3-{5-[(2,6-二氯苄基)甲氧基]-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸叔丁酯(0.387 g ; 83%)。 R_t 1.68 min (系統 B), $[M+H]^+$ 492.0., 將其溶於在 1,4-二噁烷(10 mL) 中的 1M HCl 溶液中並在 70°C 下攪拌 2 小時。隨後，在真空中除去溶劑並將殘留物用 iPr_2O 處理，通過過濾收集沉澱並在減壓下乾燥過夜得到 3-{5-[(2,6-二氯苄基)甲氧基]-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸鹽酸鹽

(300 mg, 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 11.20 (bs, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.88 -3.54 (m, 11H), 2.08 -2.18 (m, 1H). R_t 1.45 min (系統 B), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.9。

下列化合物按照類似的方式獲得：

化合物 334. 3-[5-(辛氧基)-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 11.20 (bs, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 -6.86 (m, 2H), 3.85 -4.03 (m, 4H), 3.24 -3.50 (m, 4H), 3.05 -3.23 (m, 2H), 2.80 -3.03 (m, 5H), 2.04 -2.18 (m, 1H), 1.62 -1.75 (m, 2H), 1.18 -1.45 (m, 10 H), 0.85 -0.95 (m, 3H)。

化合物 335. 3-[5-(2,6-二氯苯氧基)-2,3-二氫螺[茛-1,2'-嗎啉]-4'-基}丙酸鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.80 (bs, 1H), 10.60 (bs, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.69 -6.75 (m, 2H), 3.87 -3.99 (m, 2H), 3.05 -3.53 (m, 8H), 2.82 -2.92 (m, 3H), 2.08 -2.18 (m, 1H)。



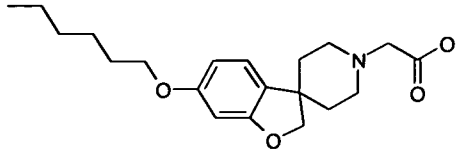
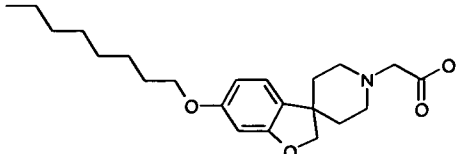
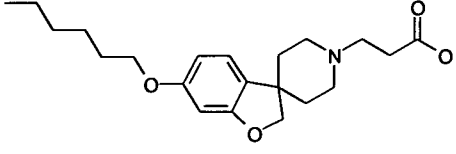
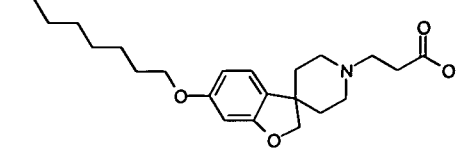
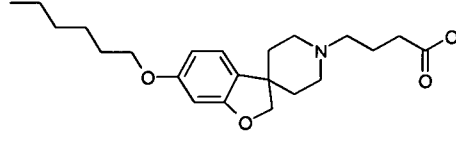
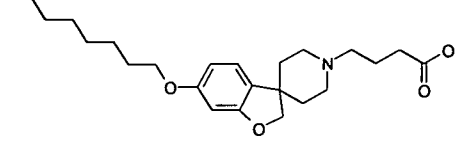
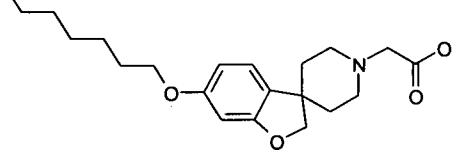
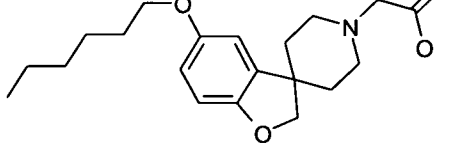
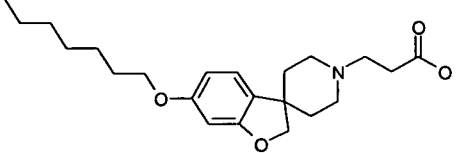
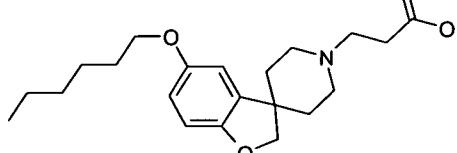
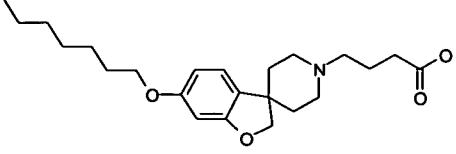
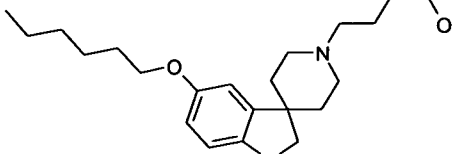
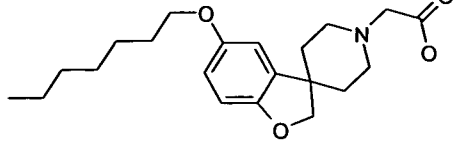
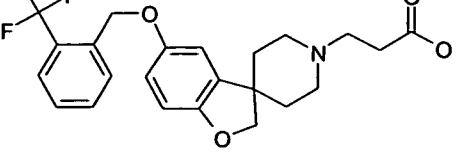
2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-5-醇。在室溫下向 6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(25 g ; 154 mmol)在 MeOH (400 mL)中的溶液中逐份加入 NaBH₄ (7.0 g ; 185 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。隨後，加入水(100 mL)，之後加入 2N 鹽酸(150 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時然後用 MTBE(2-甲氧基-2-甲基丙烷)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、乾燥(NaSO₄)，並在真空中濃縮得到油狀 6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇，25 g (99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.15 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H)。將 6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇 (18.5 g ; 113 mmol)、對甲苯磺酸水合物(0.1 g ; 0.5 mmol)、氫醌(0.1 g ; 1 mmol)、和甲苯(150 mL)加熱回流 1 小時。冷卻至室溫後將混合物用 MTBE (50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉洗滌，然後用鹽水洗滌，乾燥(NaSO₄)，並濃縮得到 5-甲氧基-1H-茛(15.5 g ; 純度 75%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.43 (d, J=8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6 Hz, 1H), 6.85 (dd,

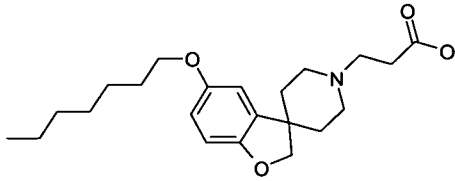
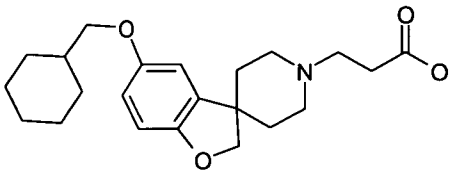
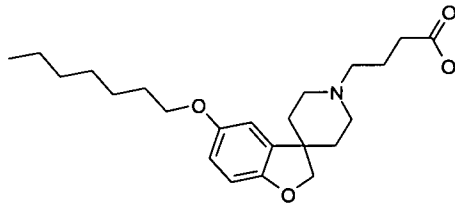
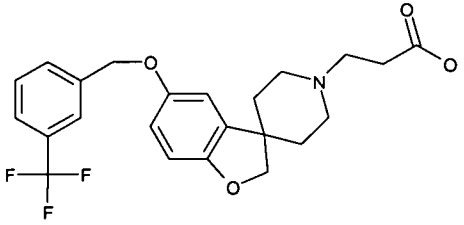
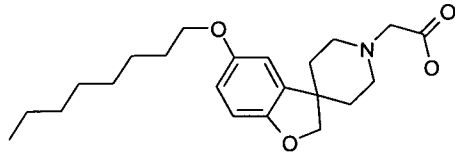
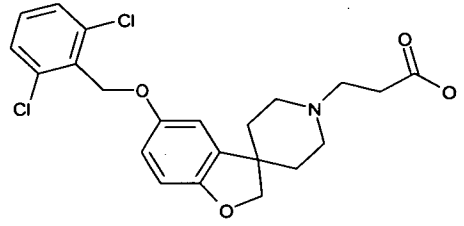
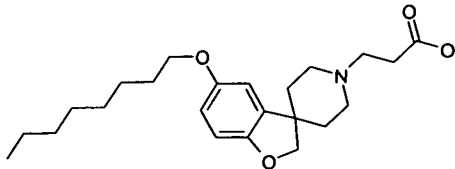
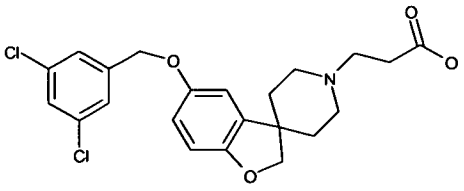
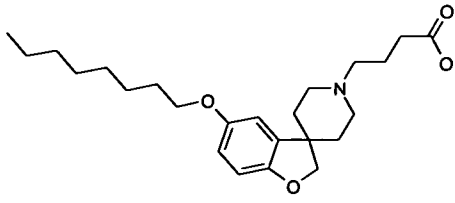
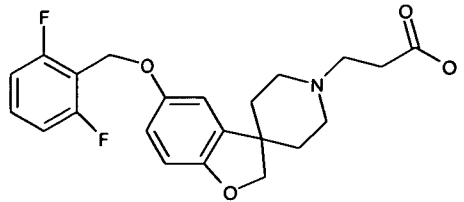
$J=8, 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=6 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 2H)。向該粗品 5-甲氧基-1H-茛(15.0 g; 75% 純, 60 mmol)在 THF (50 mL 在 0°C 下)中的溶液中, 加入雙(三甲基甲矽烷)醯胺鋰(LiHMDS, 1 M 溶液在 THF/乙基苯中, 200 mL; 200 mmol)。將所得棕色溶液在 20 分鐘內滴加至 N,N-雙(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(23 g; 95 mmol)在 THF (100 mL)中的溶液中。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時然後在室溫下攪拌 1 小時。將混合物在真空中濃縮並經柱色譜法純化 (SiO_2 , EtOAc : 己烷 1 : 9) 得到油, 23 g。由戊烷結晶得到 5-甲氧基螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(9.4 g; (50%))。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.22 (d, $J=8 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (t, $J=12 \text{ Hz}$, 2H), 1.98 (dt, $J=12, 4 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (d, $J=12 \text{ Hz}$, 2H)。將 5-甲氧基螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.15 g; 10 mmol)、10% Pd/C (0.6 g; 0.6 mmol)和乙醇(50 mL)的混合物在 5 bar 下氫化 4 小時。通過在 Celite 上過濾除去催化劑並將濾液在真空中濃縮得到 5-甲氧基-2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.8 g; 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.13 (d, $J=8 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=2 \text{ Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (t, $J=12 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J=7 \text{ Hz}$, 2H), 2.05 (t, $J=7 \text{ Hz}$, 2H), 1.80 (dt, $J=12, 4 \text{ Hz}$, 2H), 1.55 (d, $J=12 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9 H)。向 5-甲氧基-2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(320 mg; 1.0 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中的溶液中加入乙硫醇鈉(360 mg; 4.0 mmol)。將混合物在 130°C 下加熱 60 小時。將混合物冷卻至室溫並加入飽和氯化銨溶液(50 mL)。所得混合物用二氯甲烷萃取。將合併的萃取液用鹽水洗滌, 乾燥(NaSO_4), 並濃縮。殘留物經柱色譜法純化 (SiO_2 , EtOAc:己烷 1 : 2) 得到 5-羥基-2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(110 mg (37%))。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.07 (d, $J=8 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=2 \text{ Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.95 (t, $J=12 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J=7 \text{ Hz}$, 2H), 2.07 (t, $J=7 \text{ Hz}$, 2H), 1.75 (dt, $J=12 \text{ Hz}, 2 \text{ Hz}$, 2H), 1.55 (d, $J=12 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 (s, 9H), 將其溶於在二噁烷中 (4 mL) 中的 4 N HCl 中。通過過濾收集沉澱(在 1 小時之後形成), 用 Et_2O 洗滌並乾燥得到 2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-5-醇的 HCl 鹽(65 mg; 75%)。 ^1H NMR

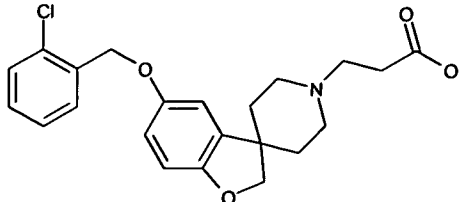
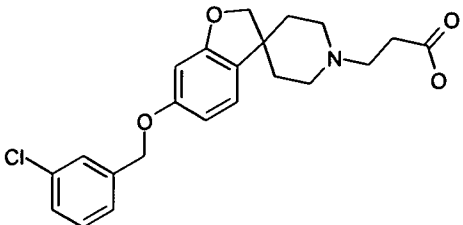
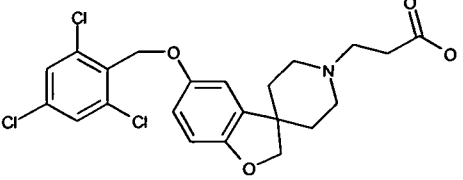
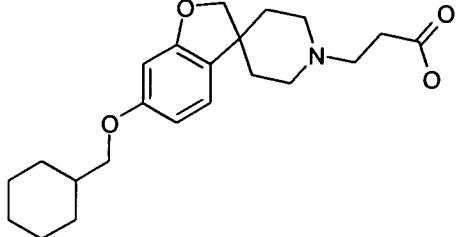
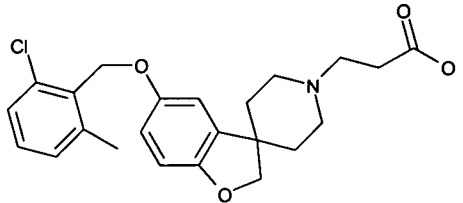
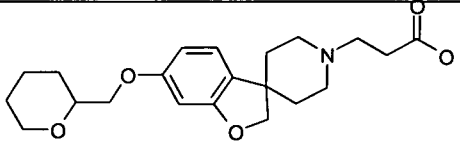
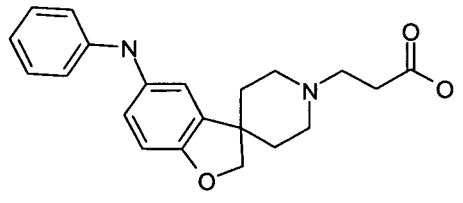
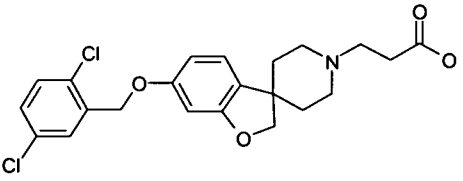
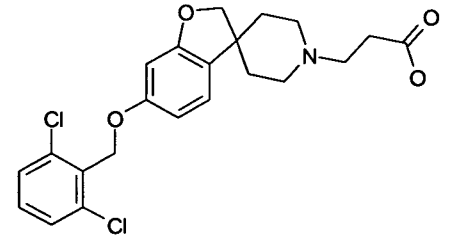
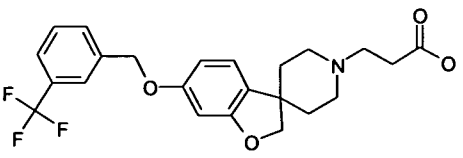
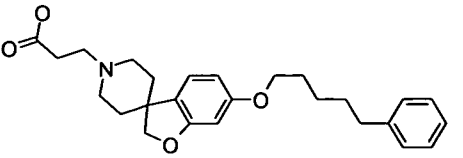
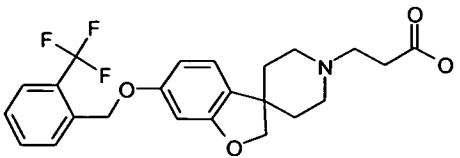
(300 MHz, D₂O) δ ppm 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 3.46 (d, J=12 Hz, 2H), 3.23 (t, J=12 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7 Hz, 2H), 2.14 (t, J=7 Hz, 2H), 2.02 (dt, J=12, 4 Hz, 2H), 1.78 (d, J=12 Hz, 2H)。

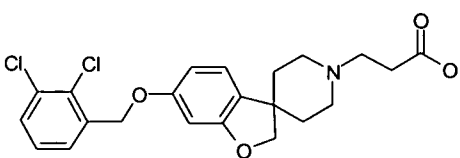
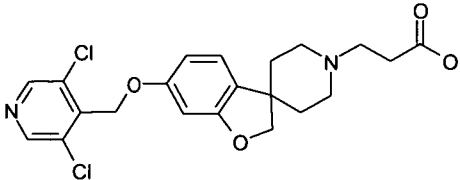
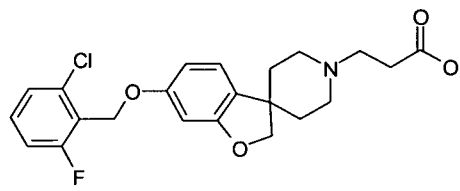
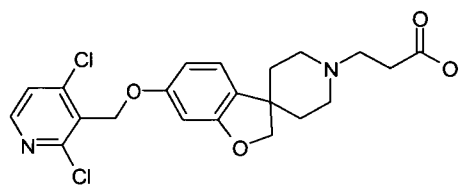
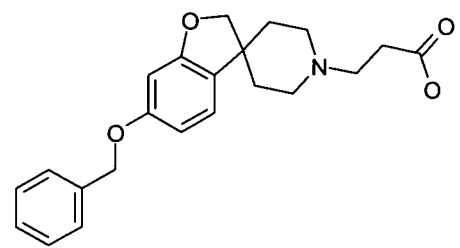
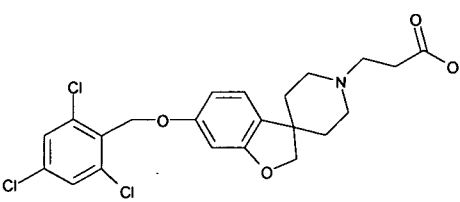
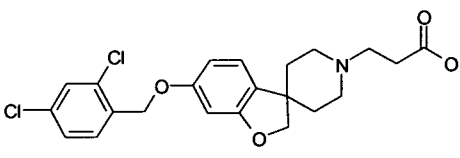
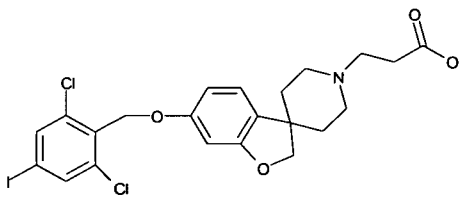
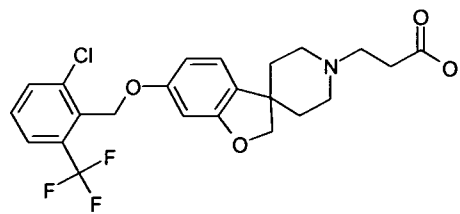
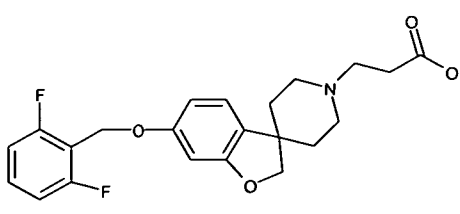
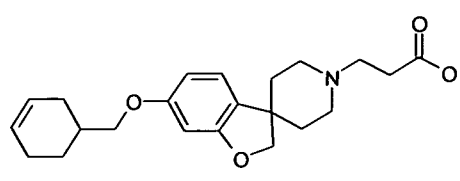
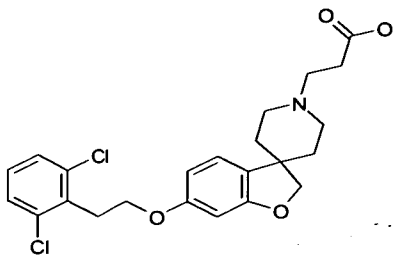
在下表中描述了根據本發明的化合物 1-336 的結構。

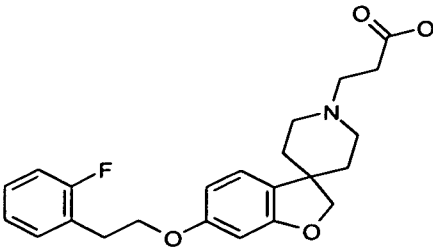
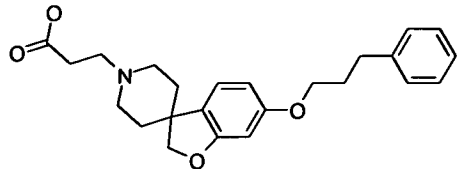
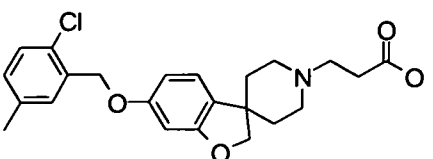
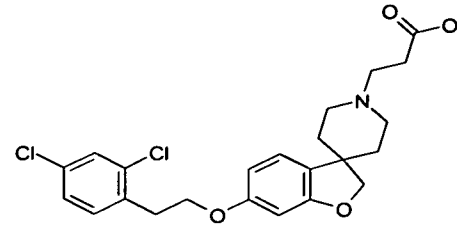
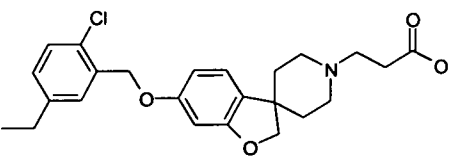
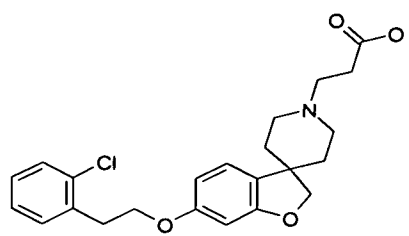
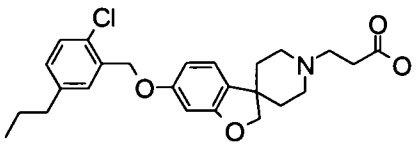
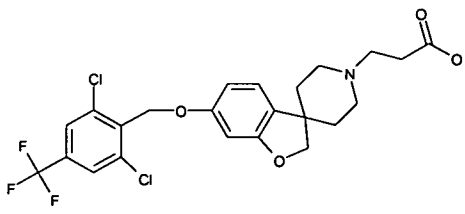
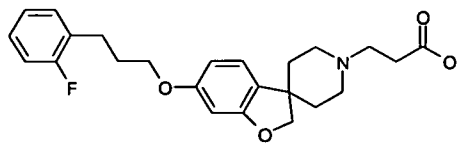
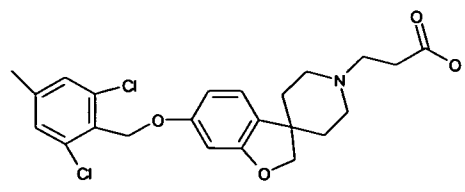
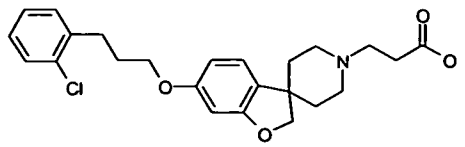
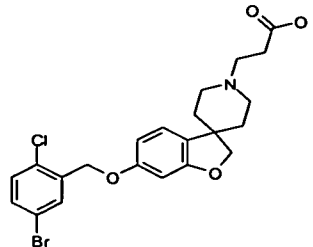
在這些結構中，結構元素  代表 COOH 基團。

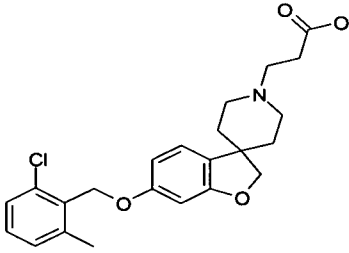
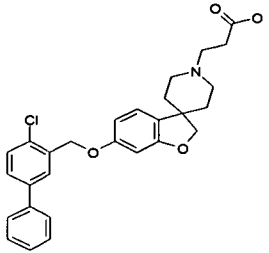
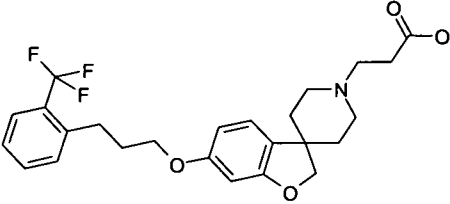
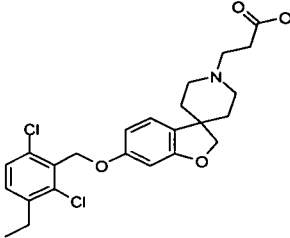
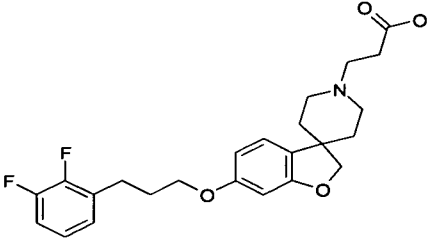
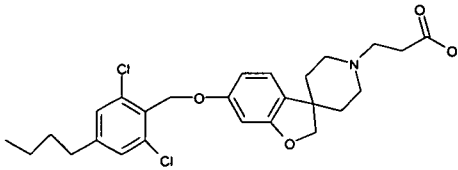
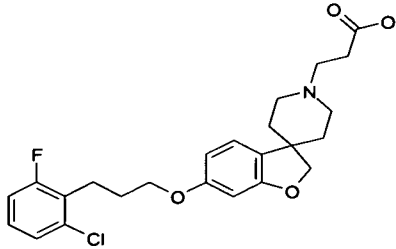
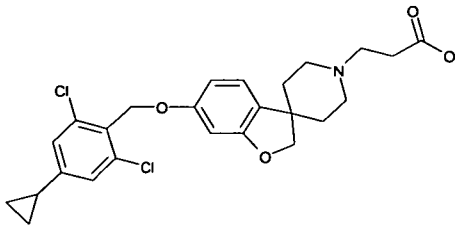
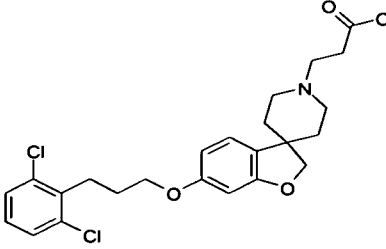
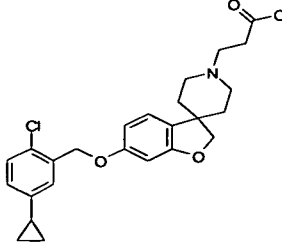
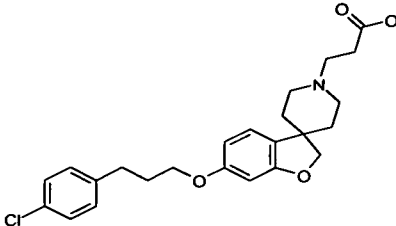
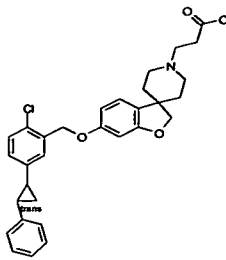
	1		7
	2		8
	3		9
	4		10
	5		11
	6		12
	13		19

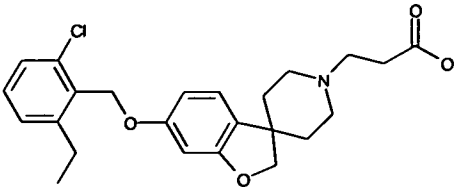
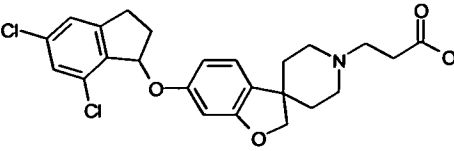
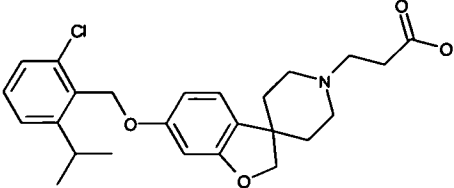
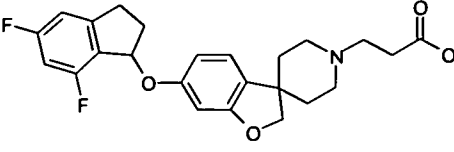
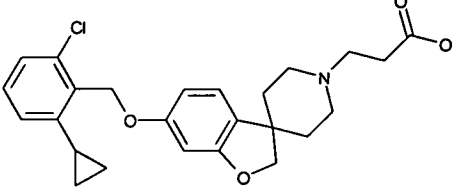
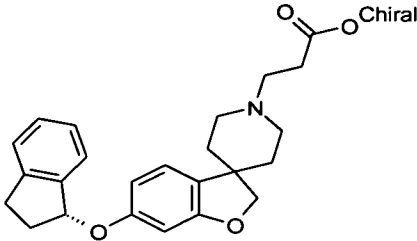
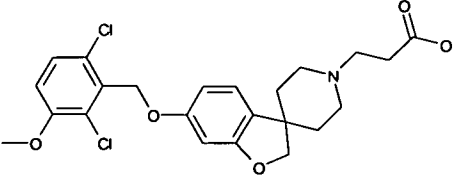
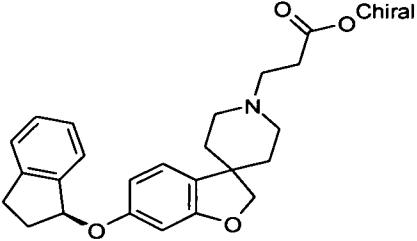
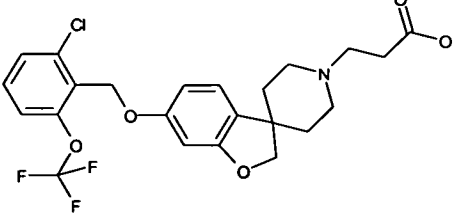
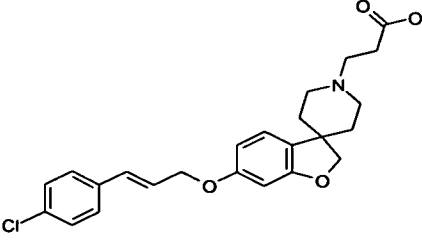
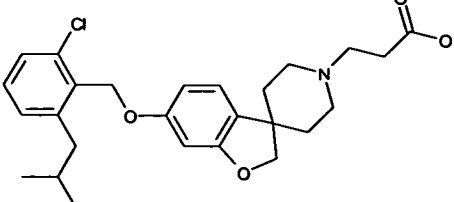
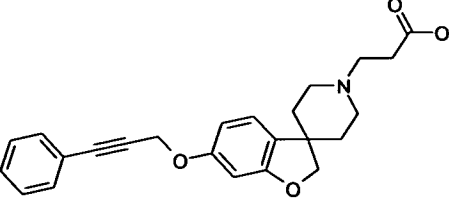
	14		20
	15		21
	16		22
	17		23
	18		24

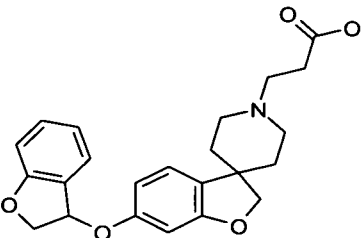
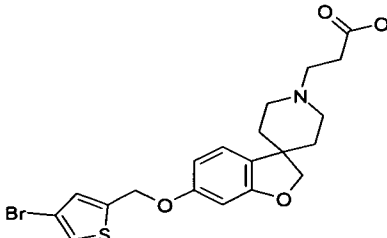
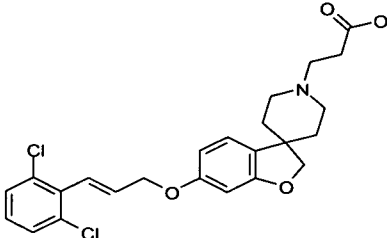
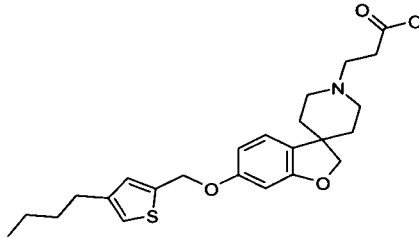
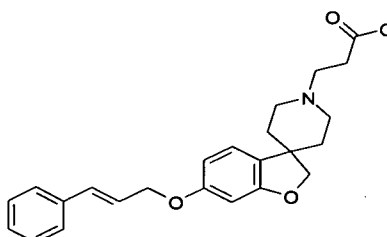
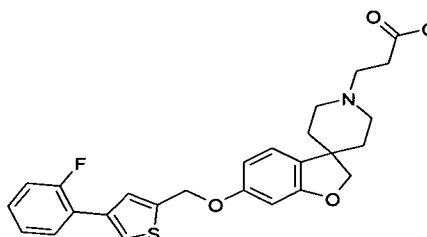
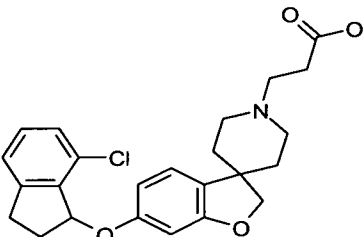
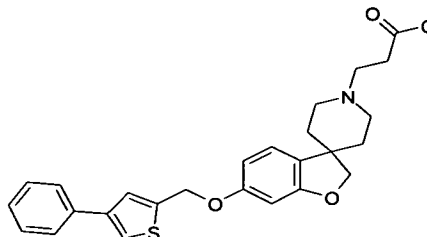
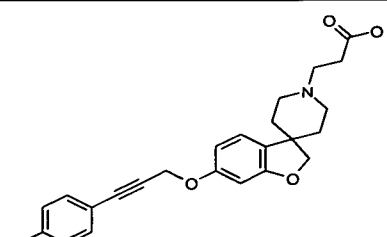
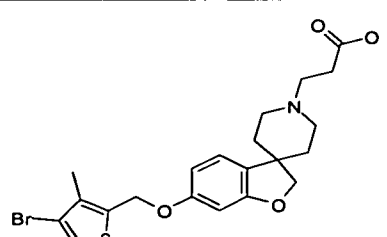
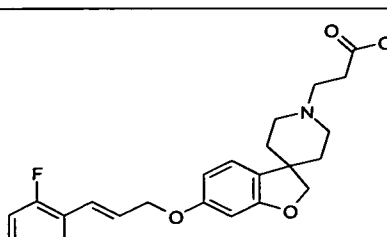
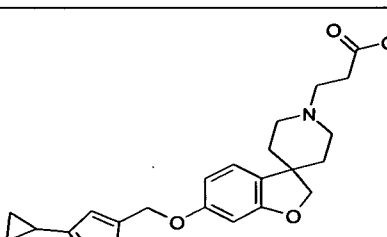
	25		31
	26		32
	27		33
	28		34
	29		35
	30		36

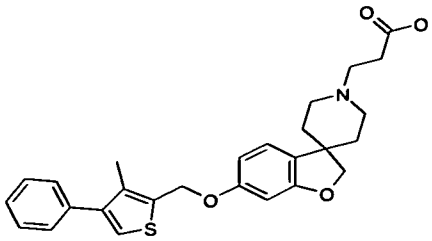
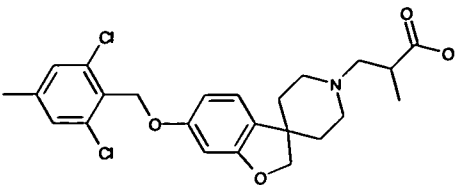
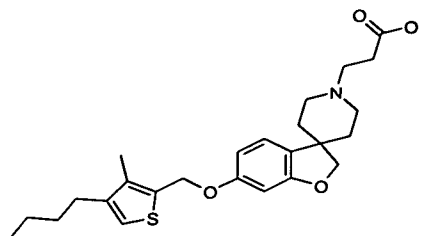
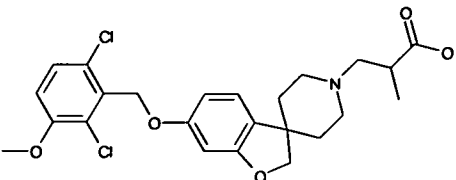
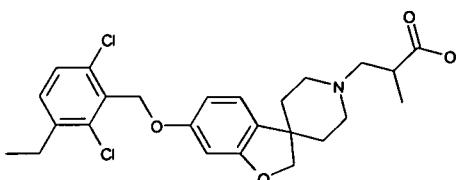
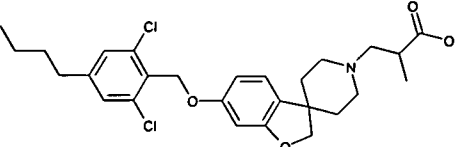
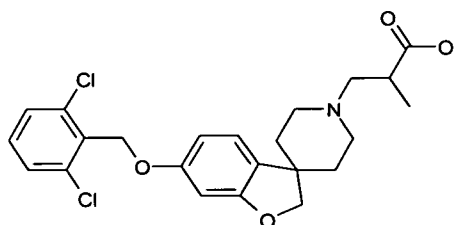
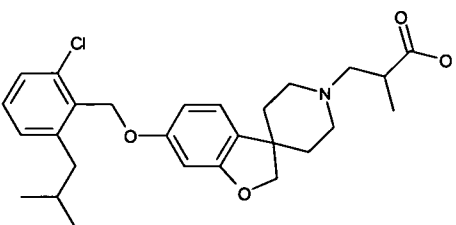
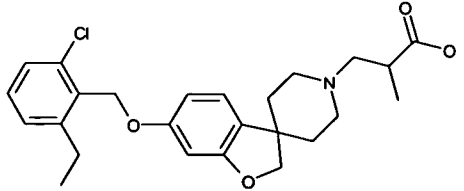
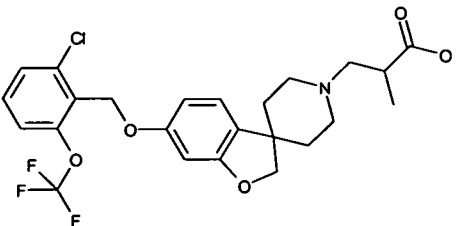
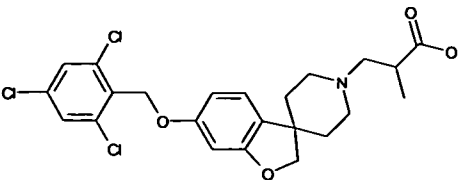
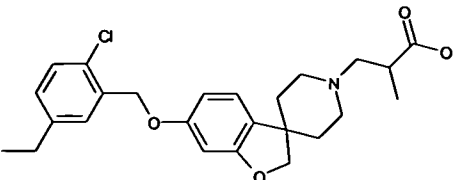
	37		43
	38		44
	39		45
	40		46
	41		47
	42		48

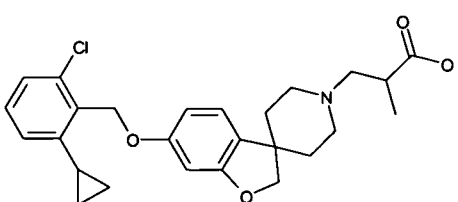
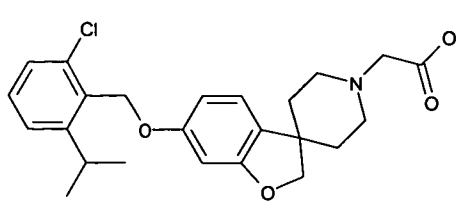
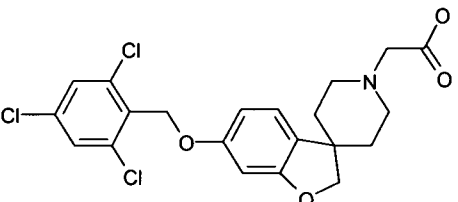
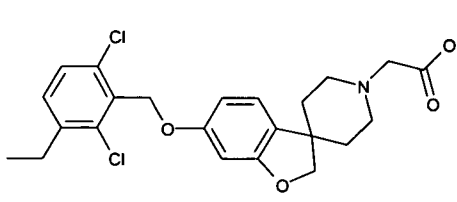
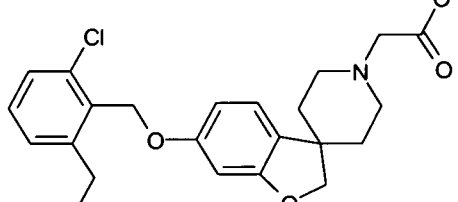
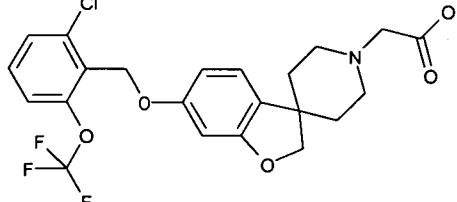
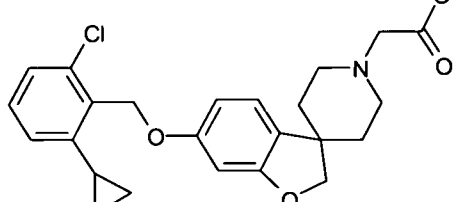
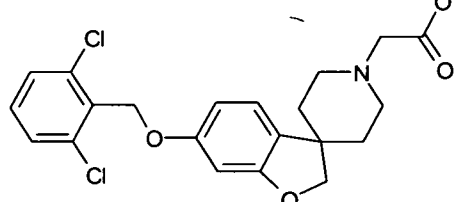
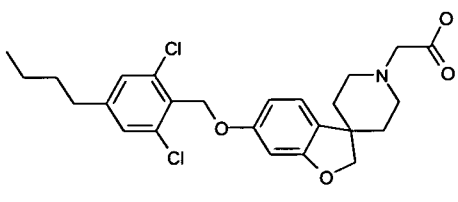
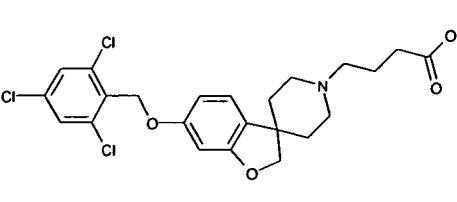
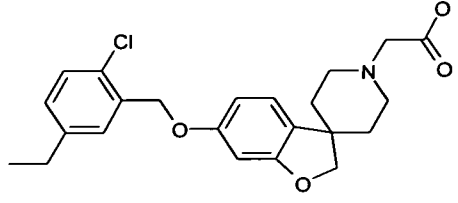
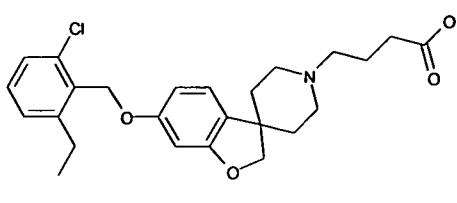
	49		55
	50		56
	51		57
	52		58
	53		59
	54		60

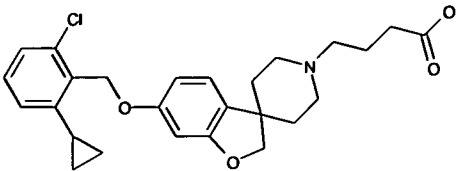
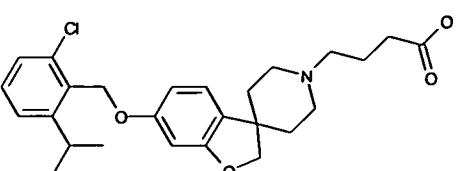
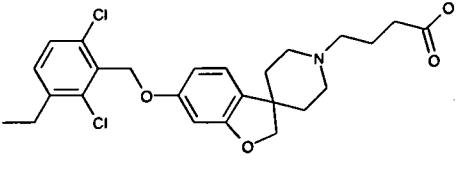
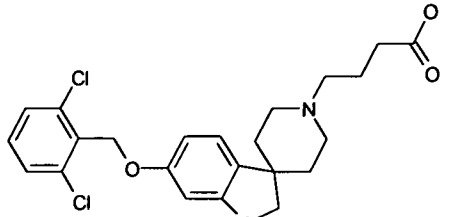
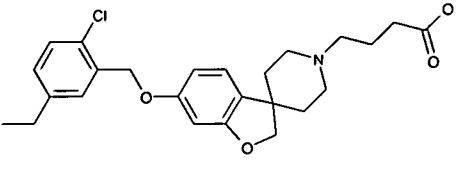
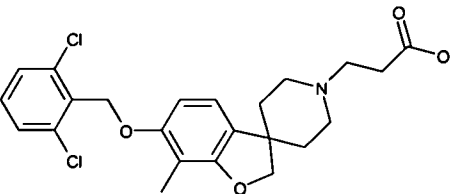
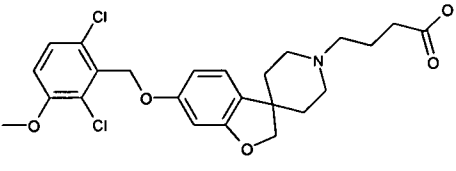
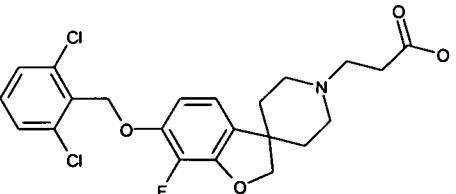
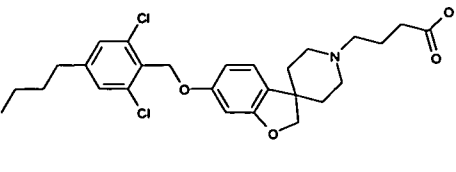
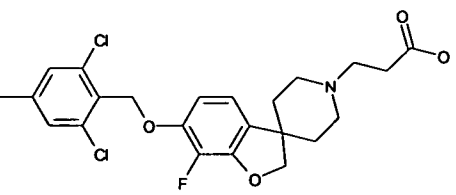
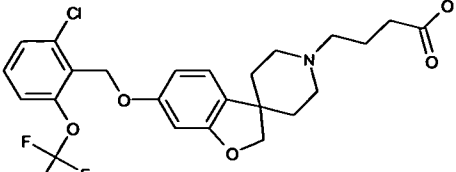
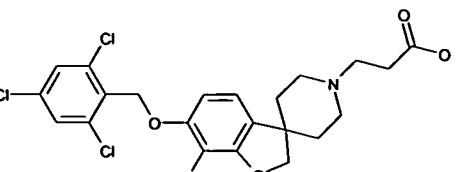
	61		67
	62		68
	63		69
	64		70
	65		71
	66		72

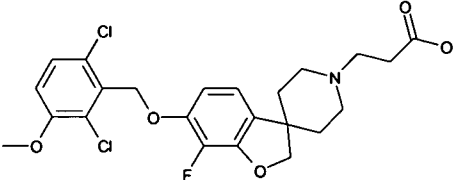
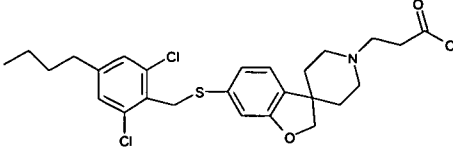
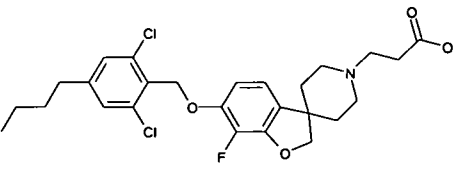
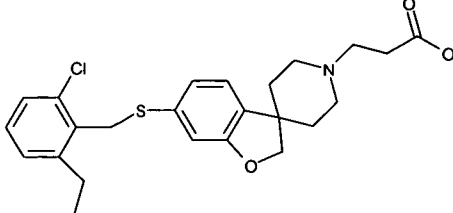
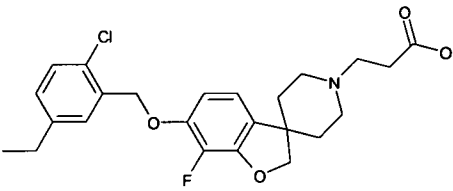
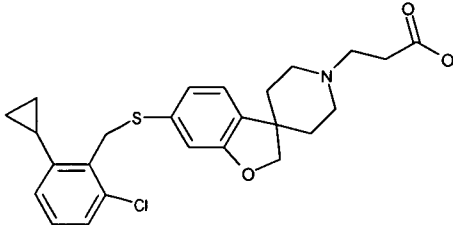
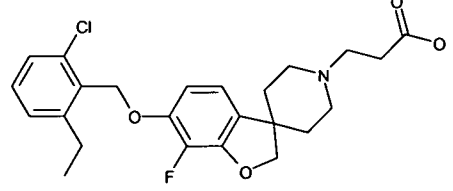
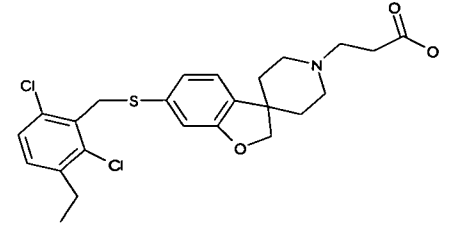
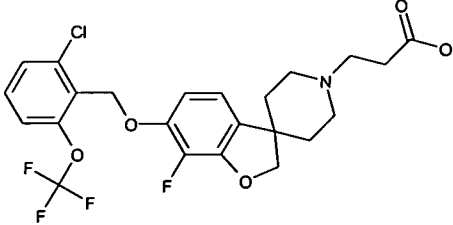
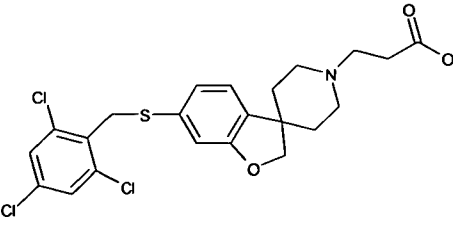
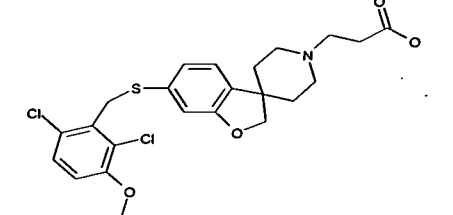
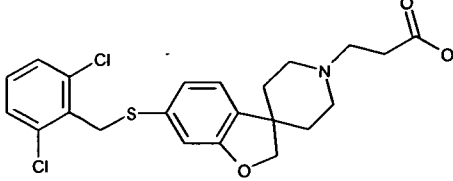
	73		79
	74		80
	75		81
	76		82
	77		83
	78		84

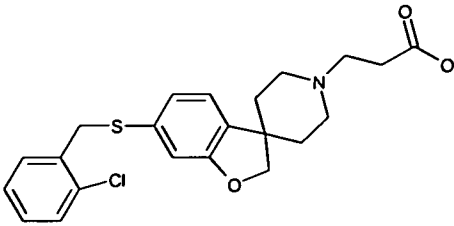
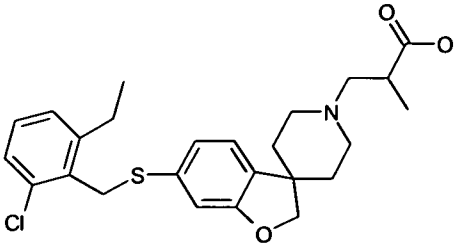
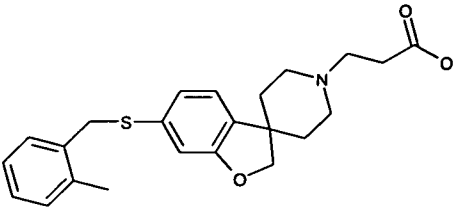
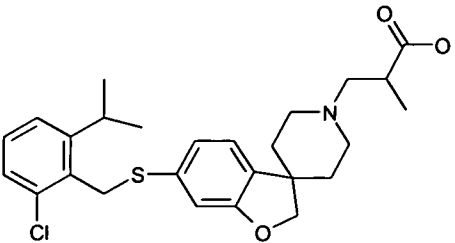
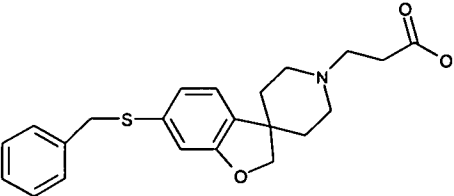
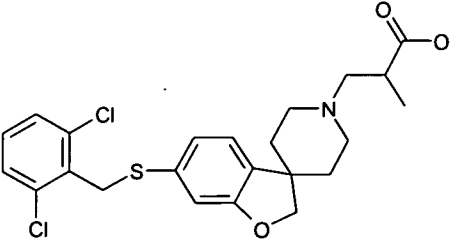
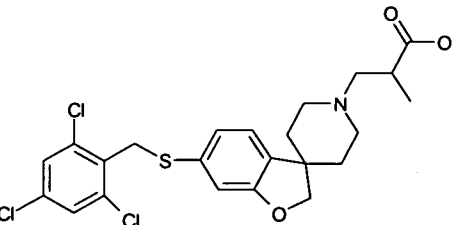
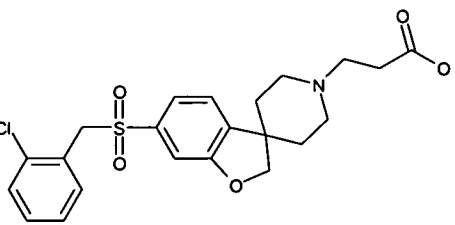
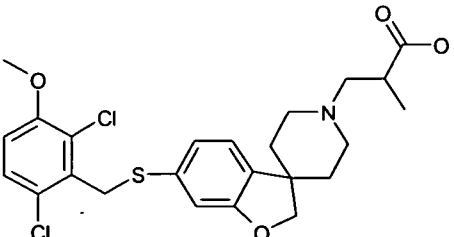
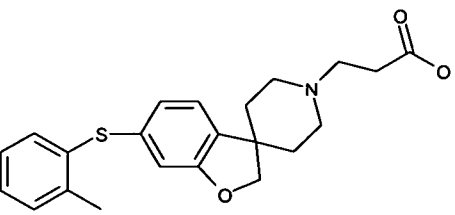
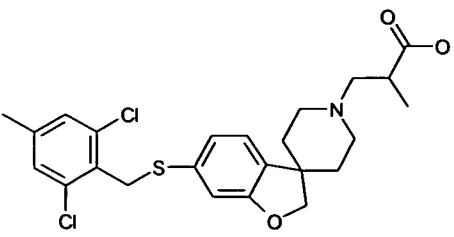
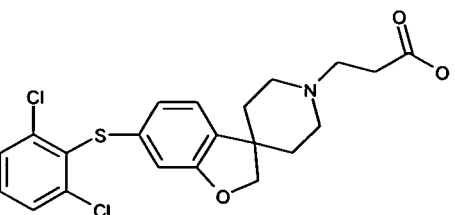
	85		91
	86		92
	87		93
	88		94
	89		95
	90		96

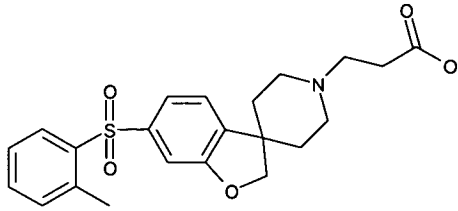
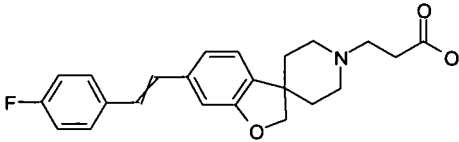
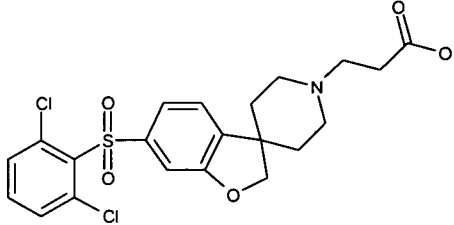
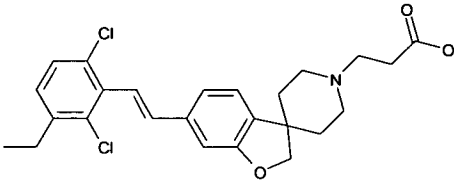
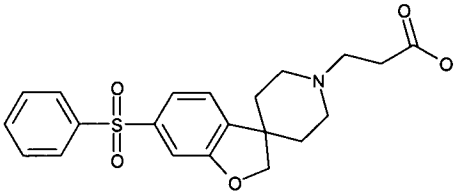
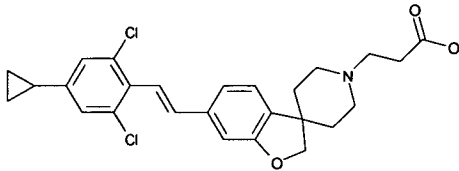
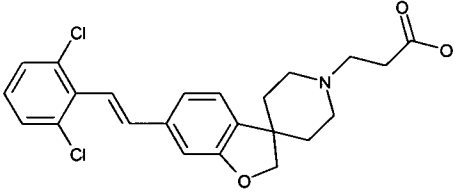
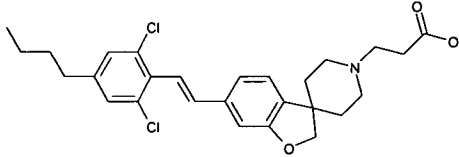
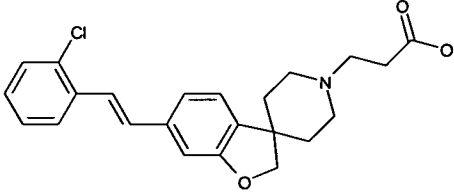
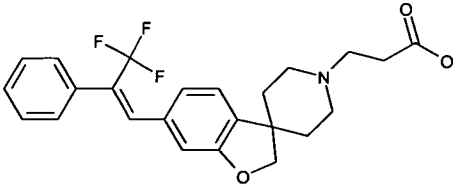
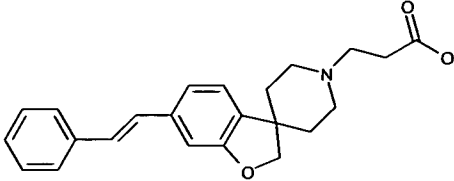
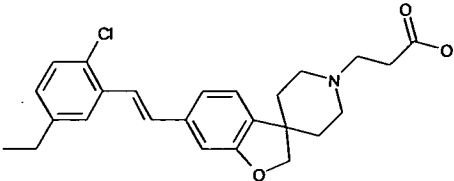
	97		103
	98		104
	99		105
	100		106
	101		107
	102		108

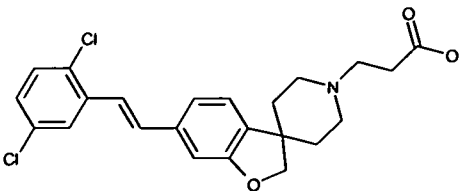
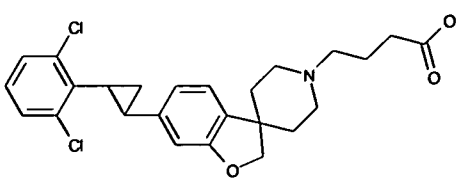
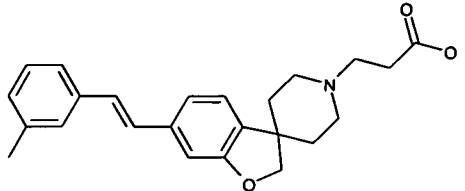
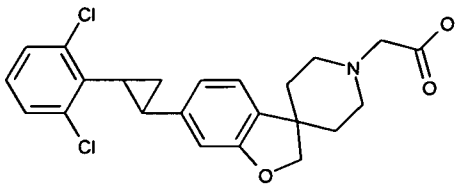
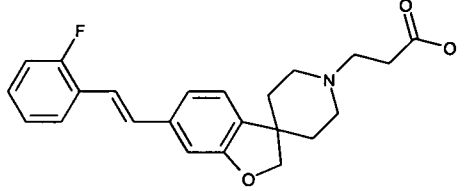
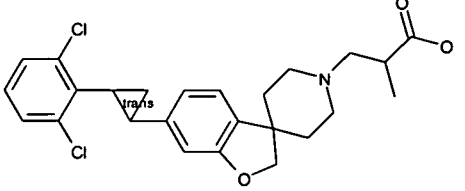
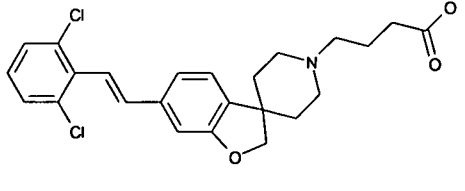
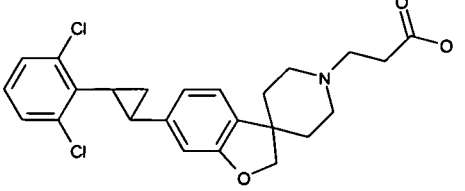
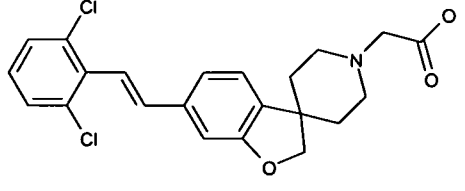
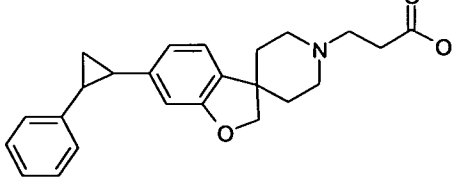
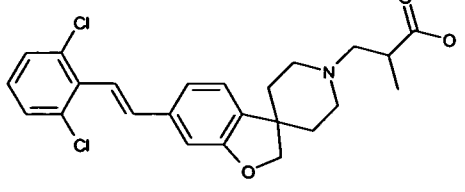
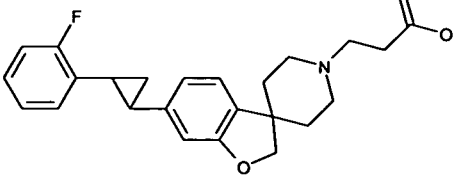
	109		115
	110		116
	111		117
	112		118
	113		119
	114		120

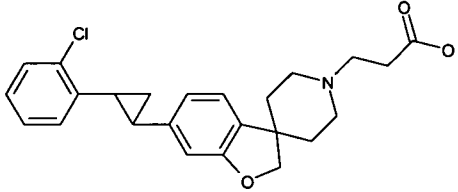
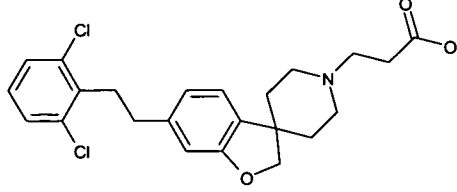
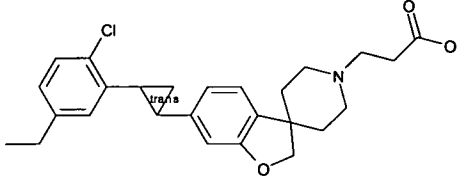
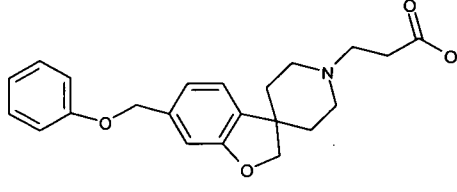
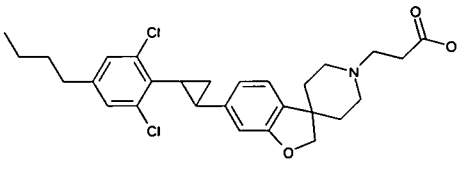
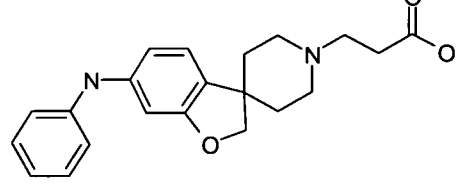
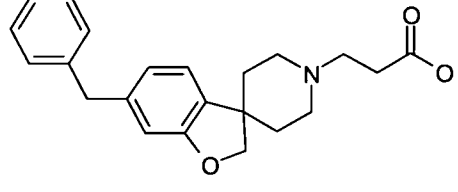
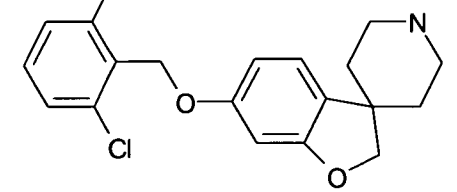
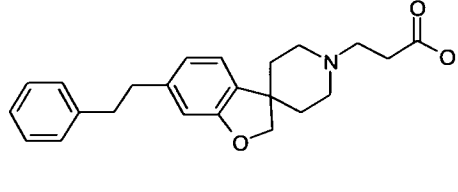
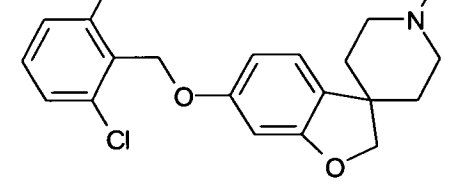
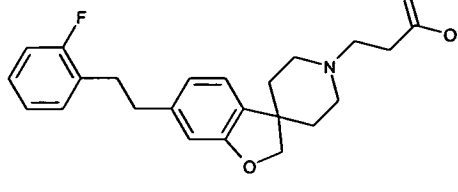
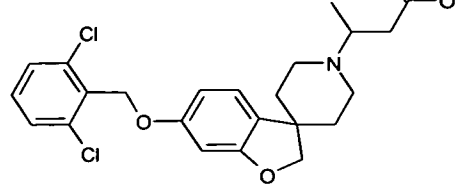
	121		127
	122		128
	123		129
	124		130
	125		131
	126		132

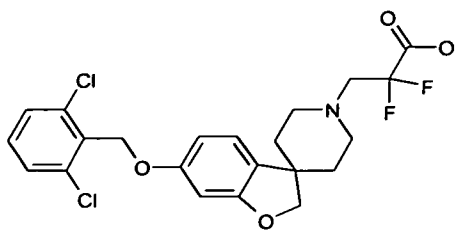
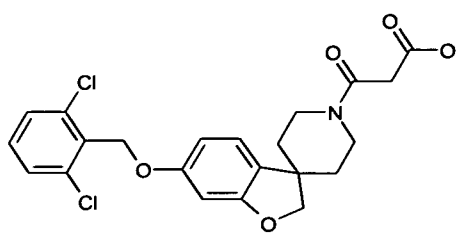
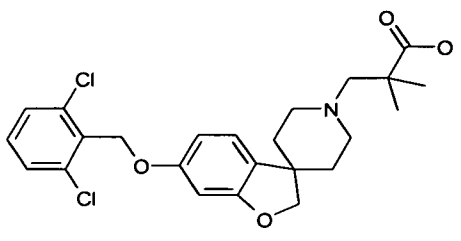
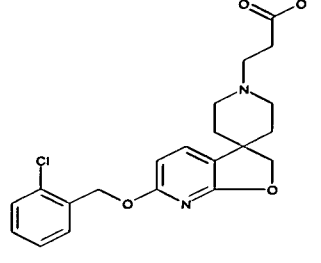
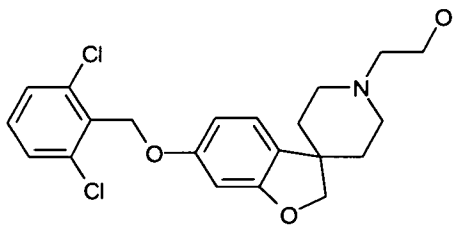
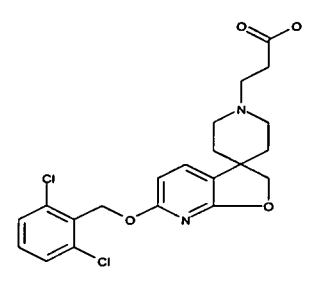
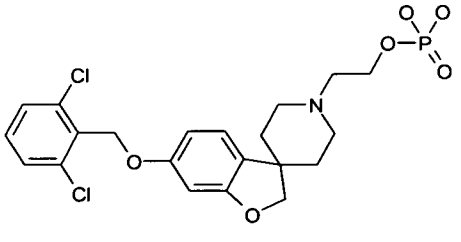
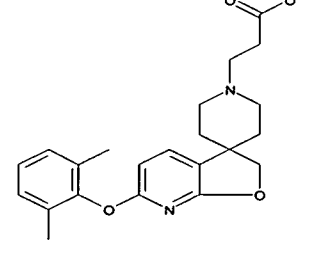
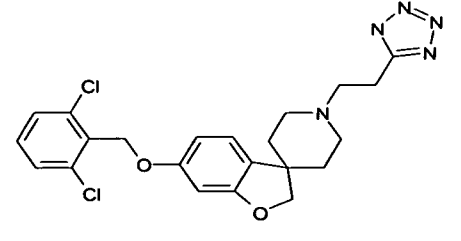
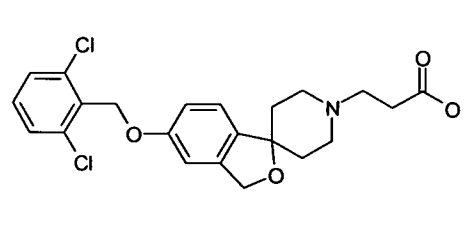
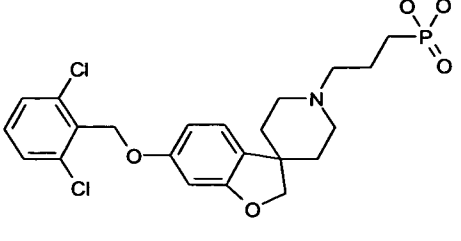
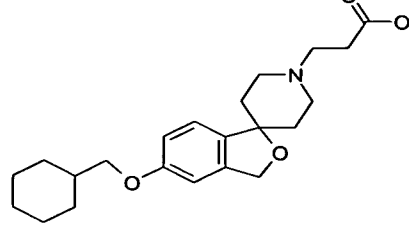
	133		139
	134		140
	135		141
	136		142
	137		143
	138		144

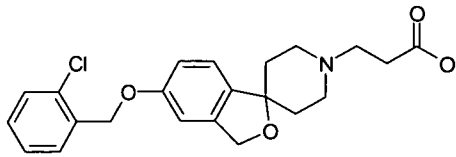
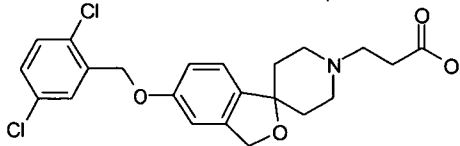
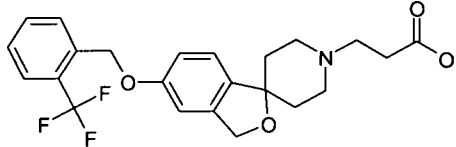
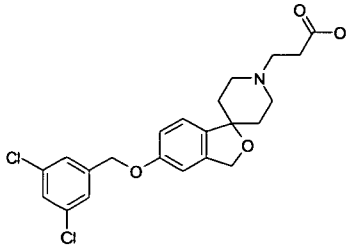
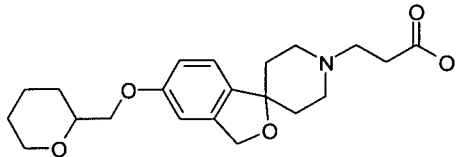
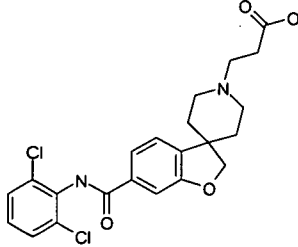
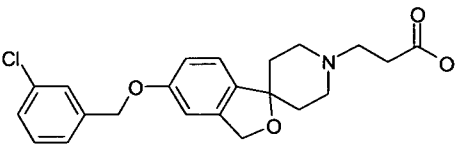
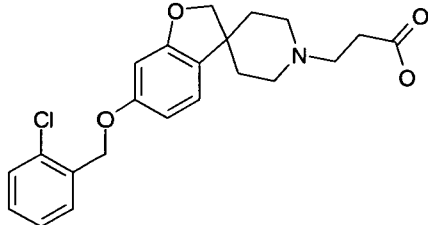
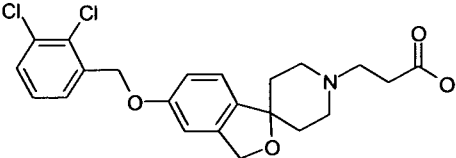
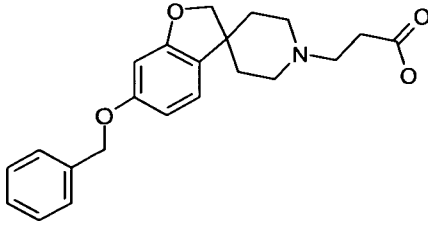
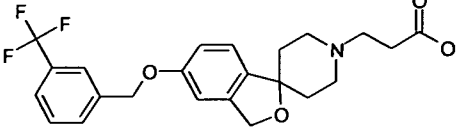
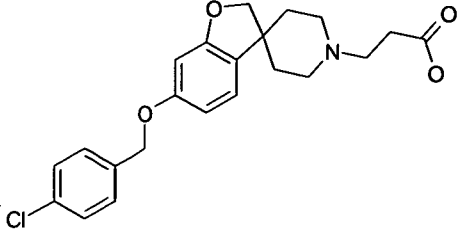
	145		151
	146		152
	147		153
	148		154
	149		155
	150		156

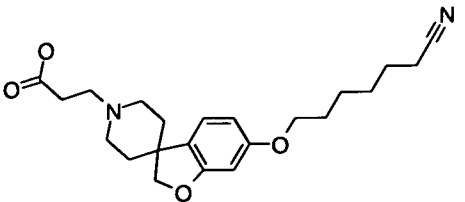
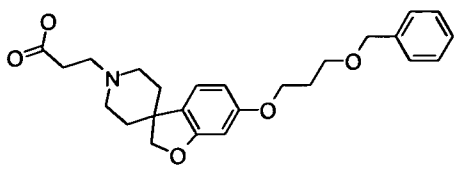
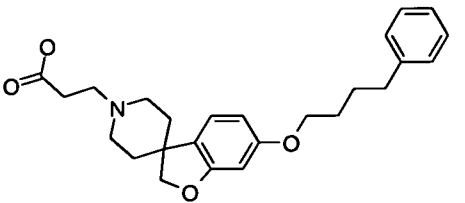
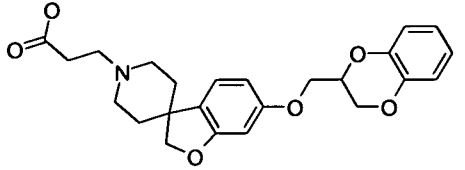
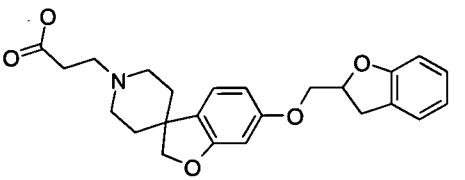
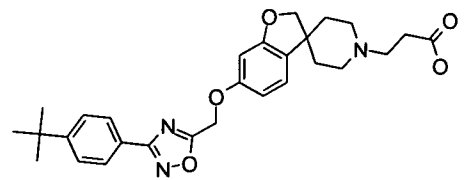
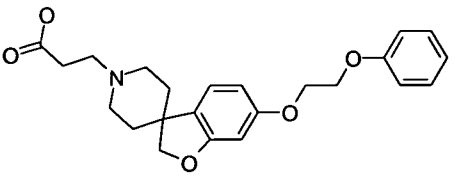
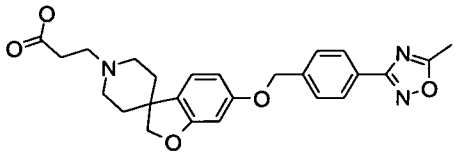
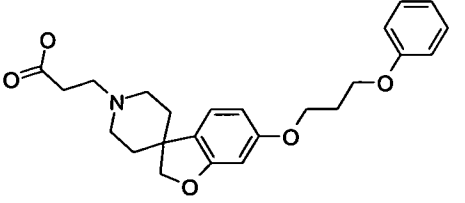
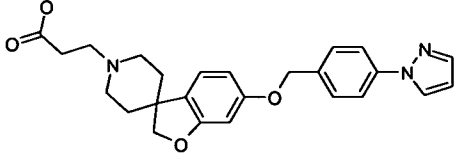
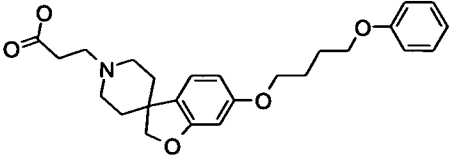
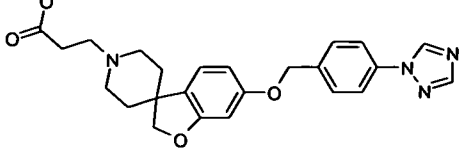
	157		163
	158		164
	159		165
	160		166
	161		167
	162		168

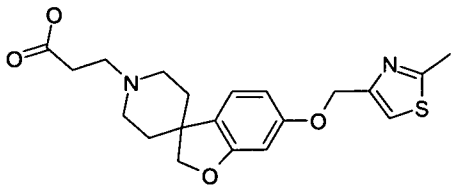
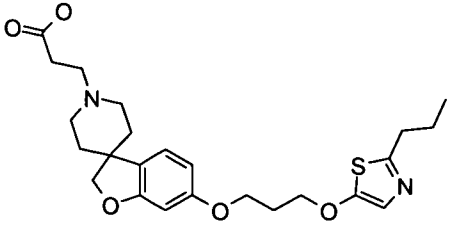
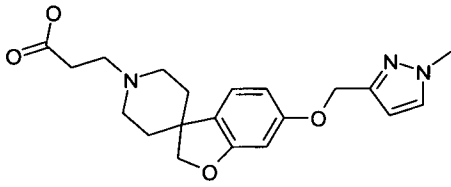
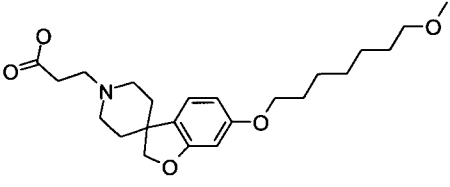
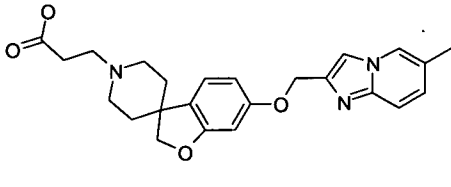
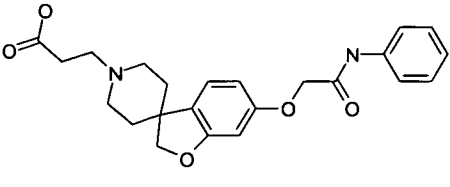
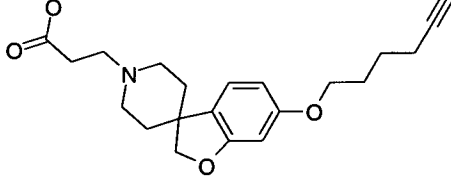
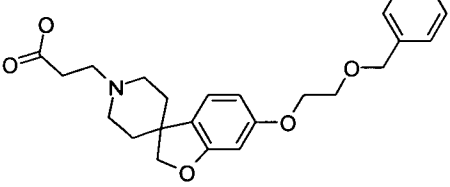
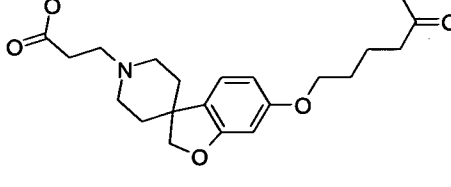
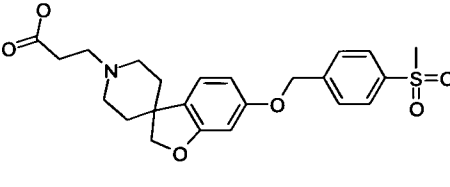
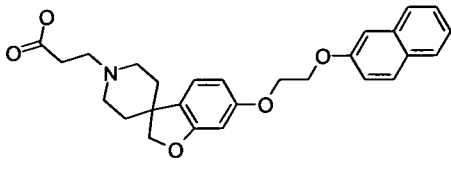
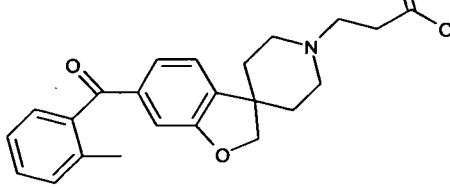
	169		175
	170		176
	171		177
	172		178
	173		179
	174		180

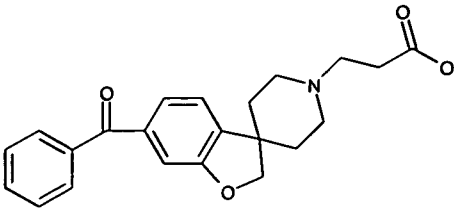
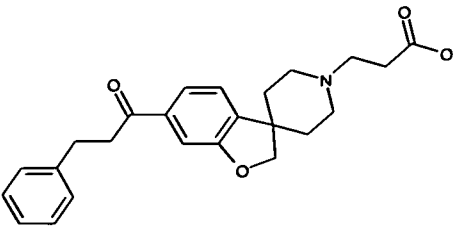
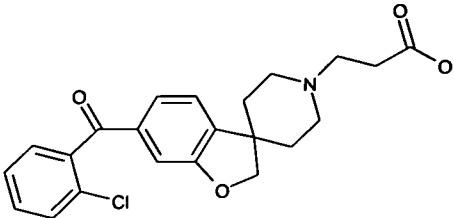
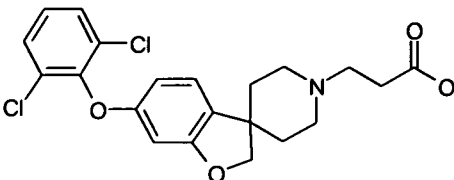
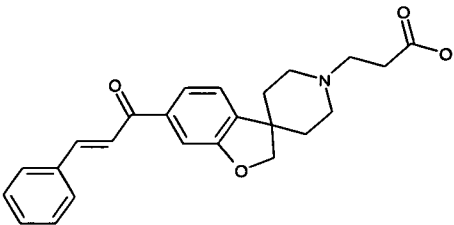
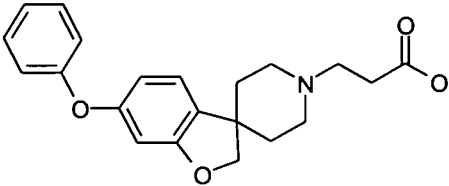
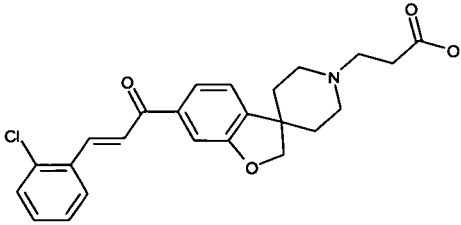
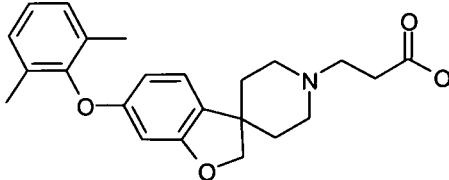
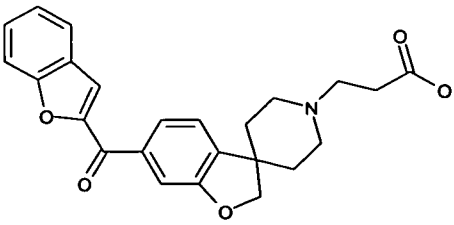
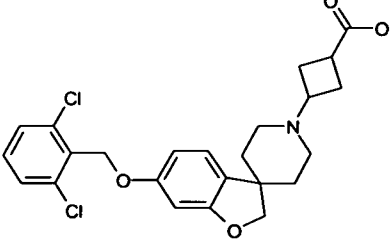
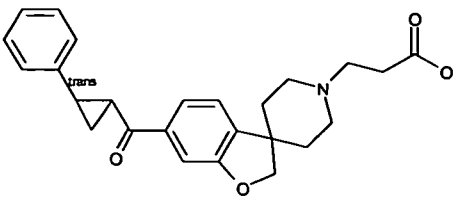
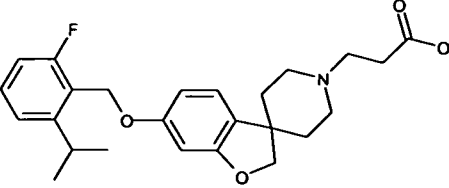
	181		187
	182		188
	183		189
	184		190
	185		191
	186		192

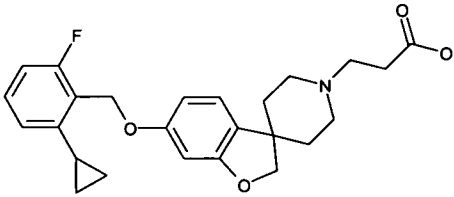
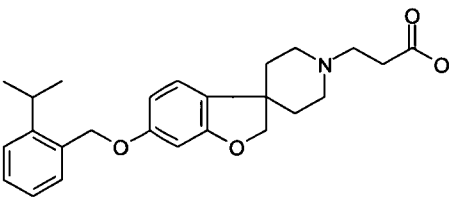
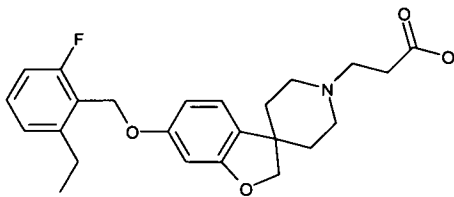
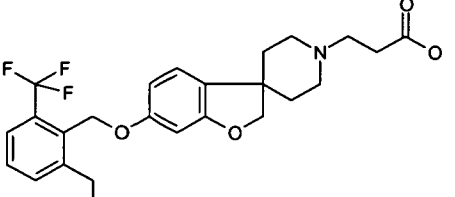
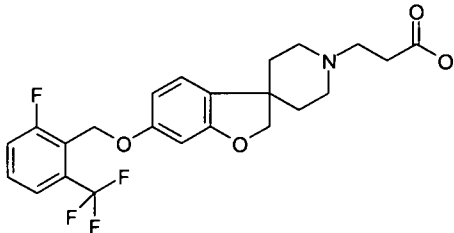
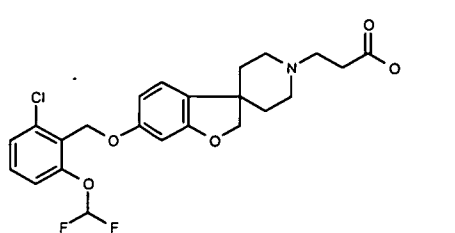
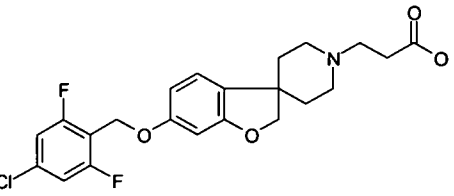
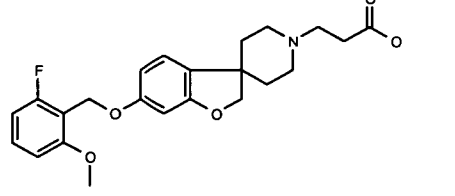
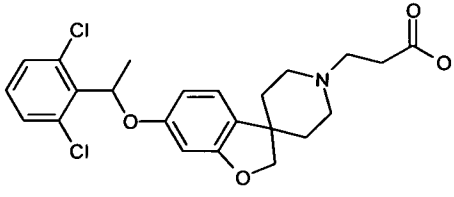
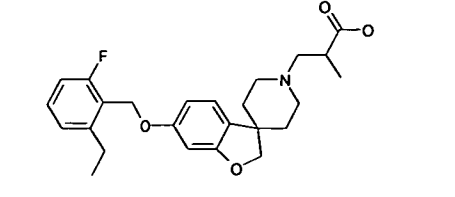
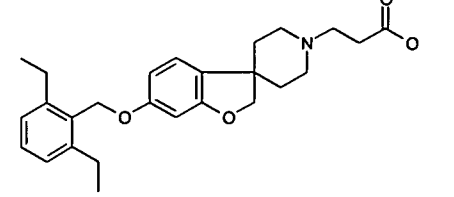
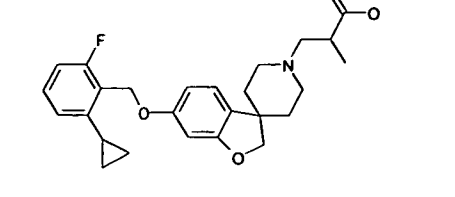
	193		199
	194		200
	195		201
	196		202
	197		203
	198		204

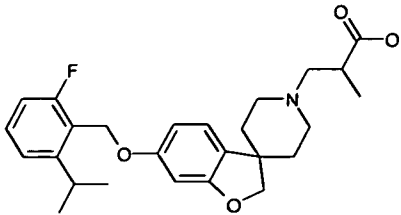
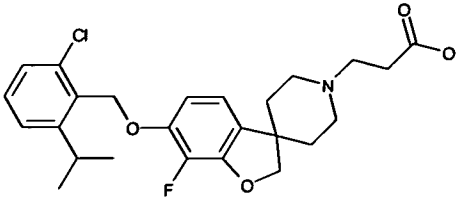
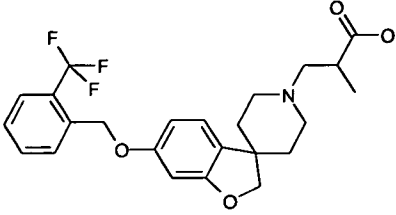
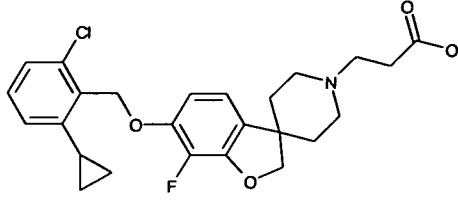
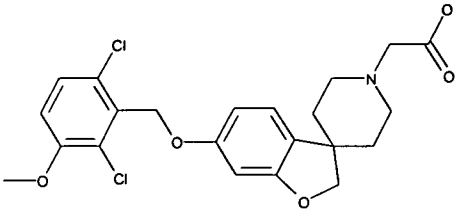
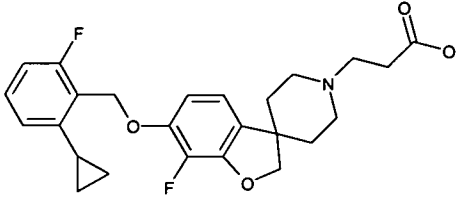
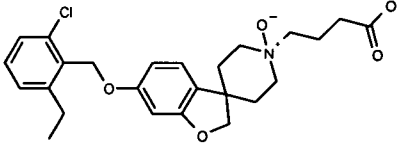
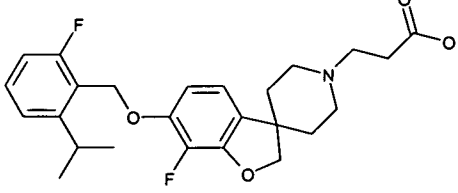
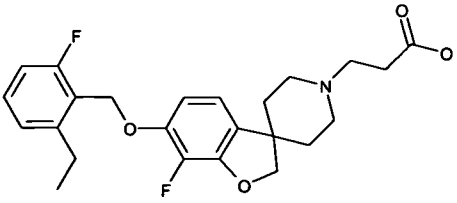
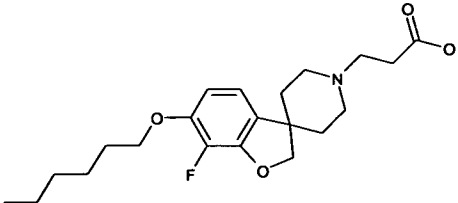
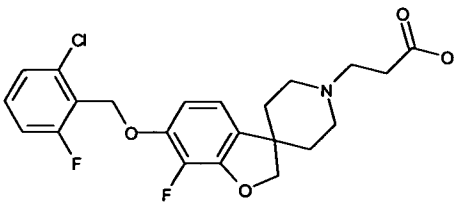
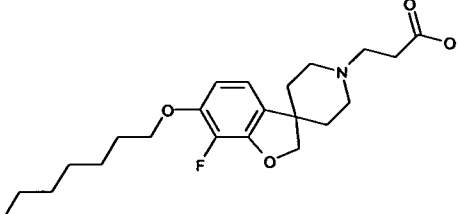
	205		211
	206		212
	207		213
	208		214
	209		215
	210		216

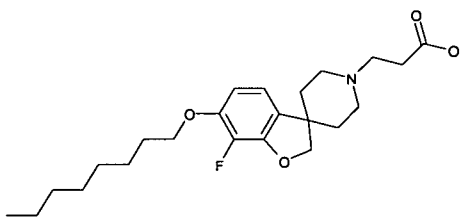
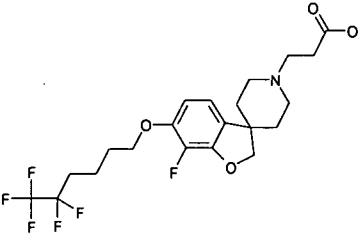
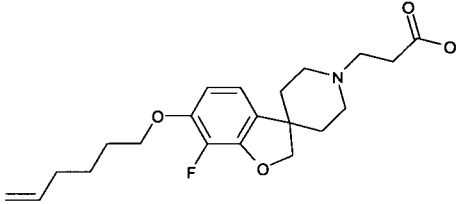
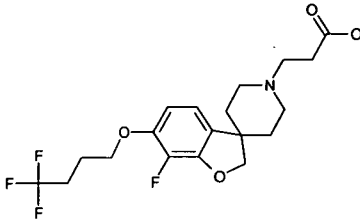
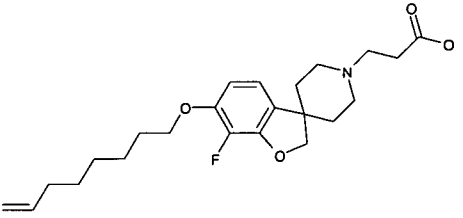
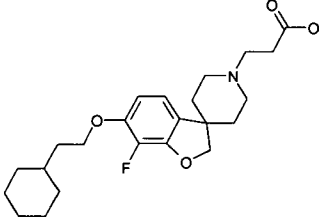
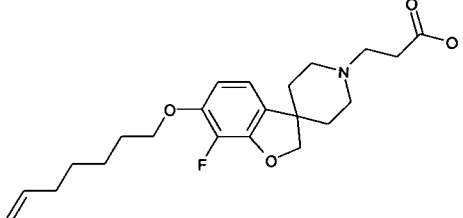
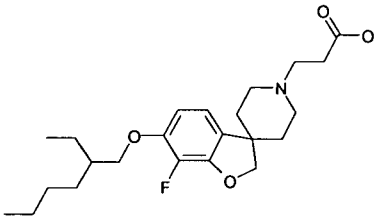
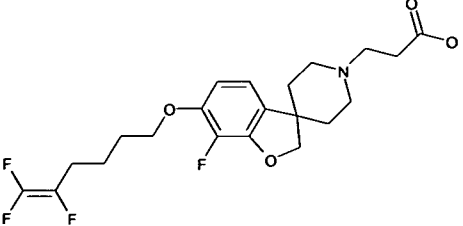
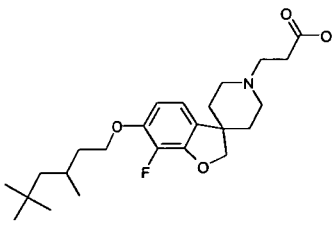
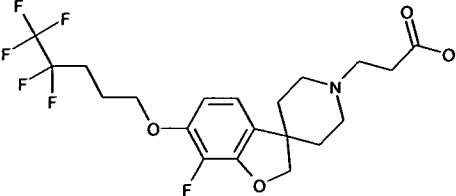
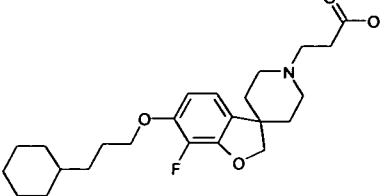
	217		223
	218		224
	219		225
	220		226
	221		227
	222		228

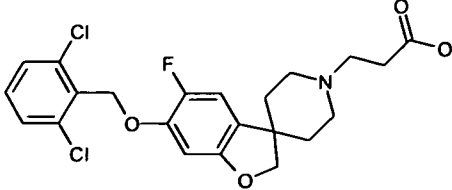
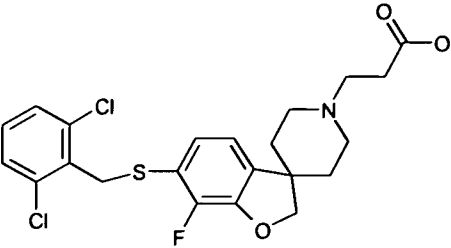
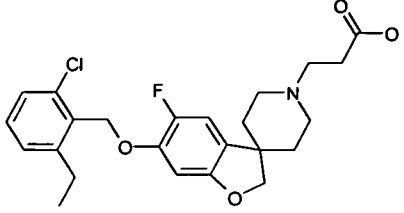
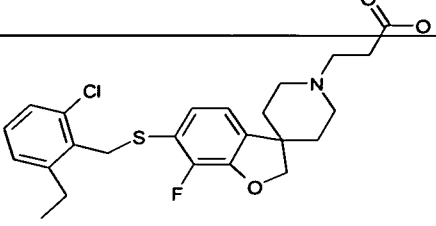
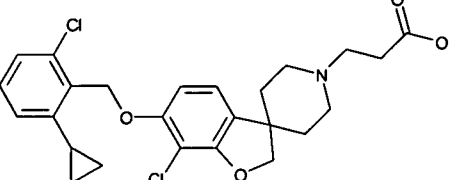
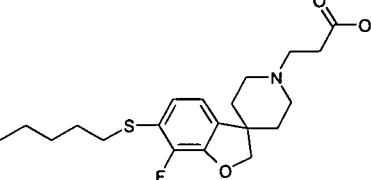
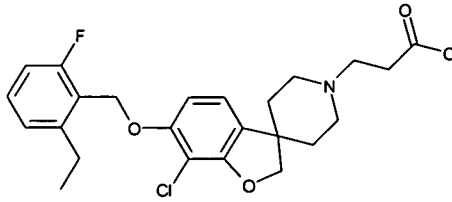
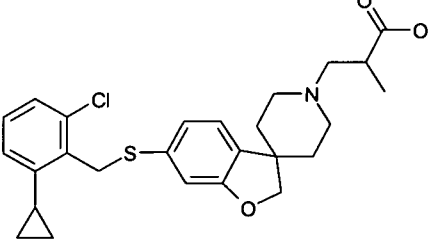
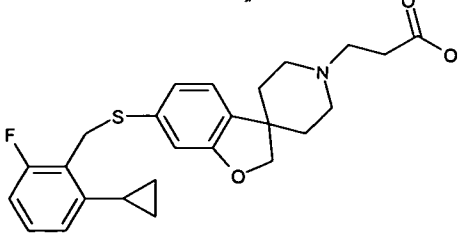
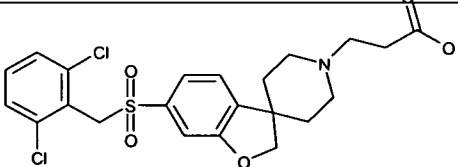
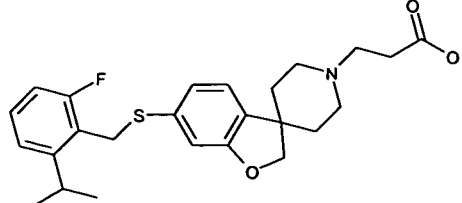
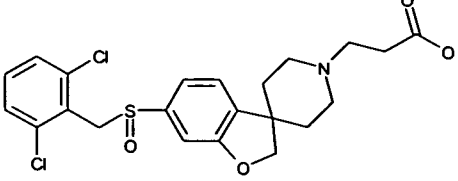
	229		235
	230		236
	231		237
	232		238
	233		239
	234		240

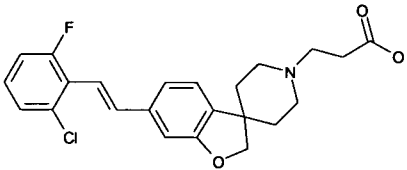
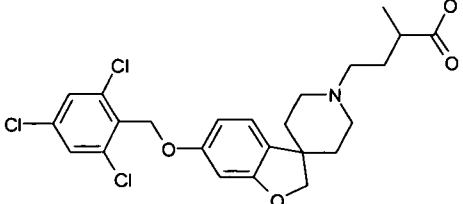
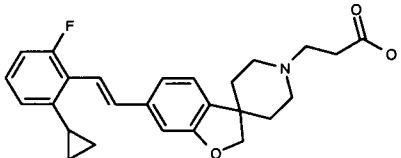
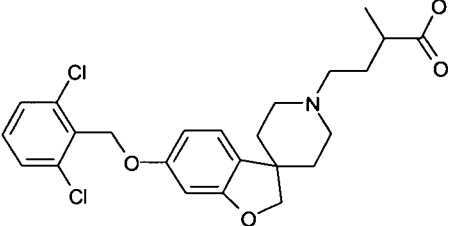
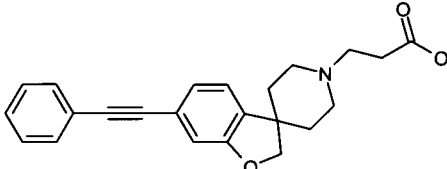
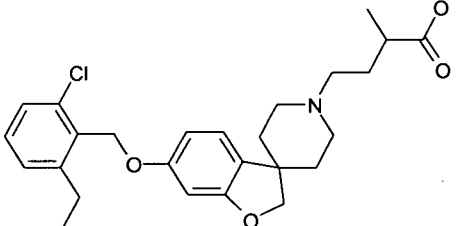
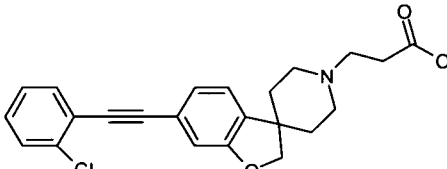
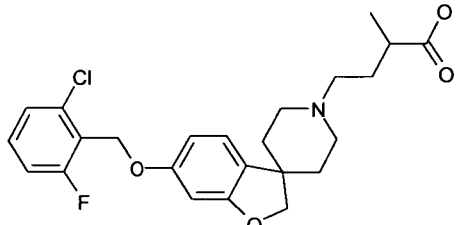
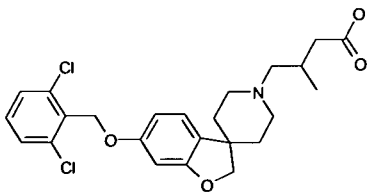
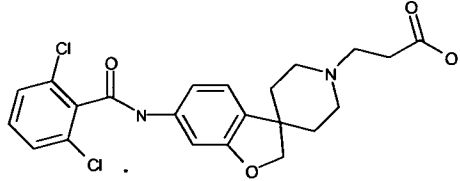
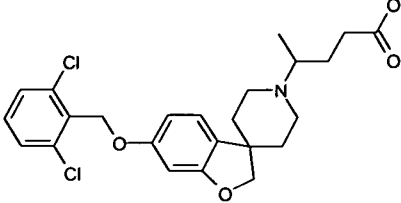
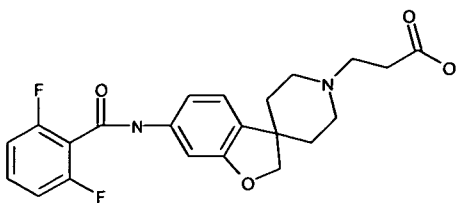
	241		247
	242		248
	243		249
	244		250
	245		251
	246		252

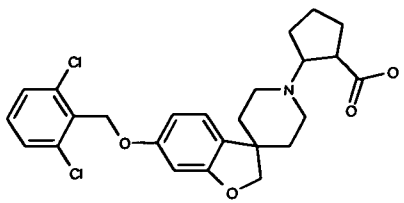
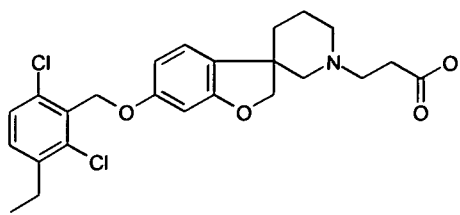
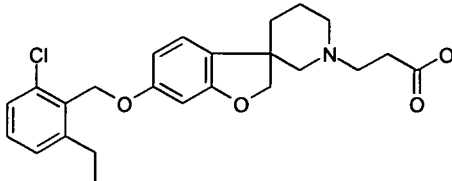
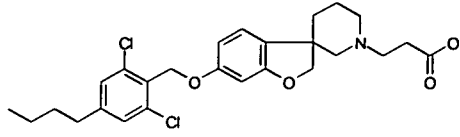
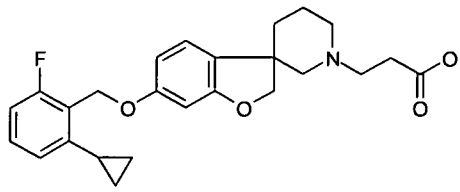
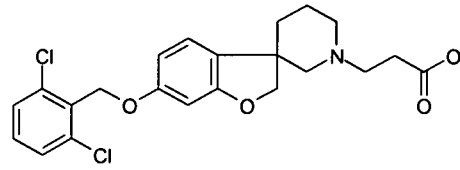
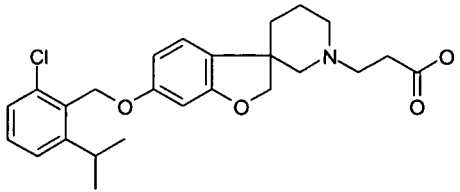
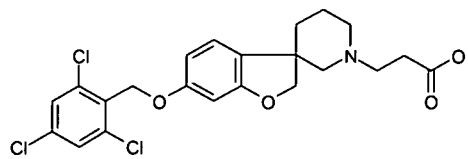
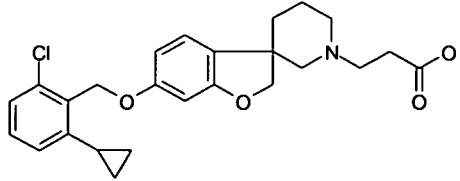
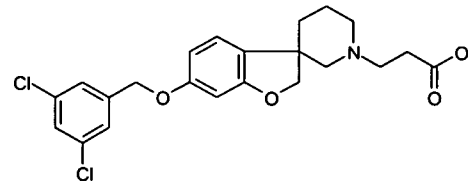
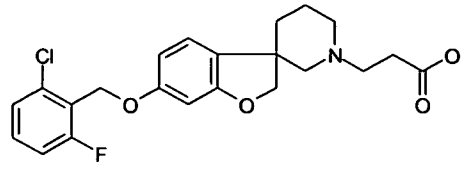
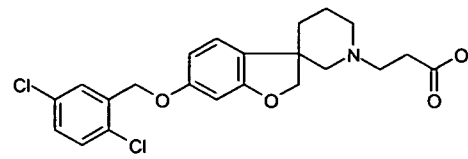
	253		259
	254		260
	255		261
	256		262
	257		263
	258		264

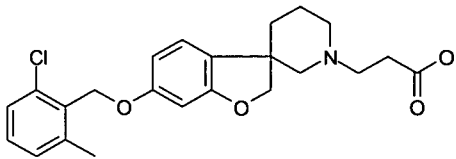
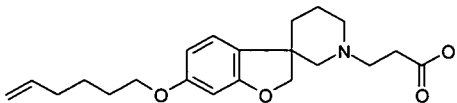
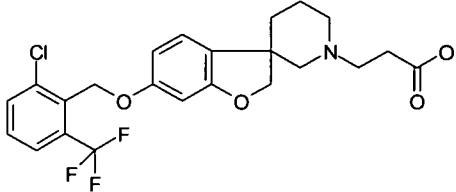
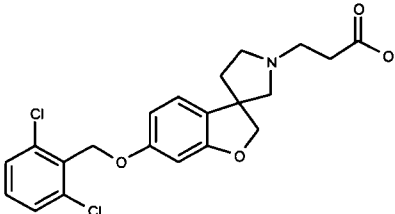
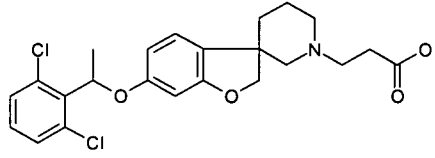
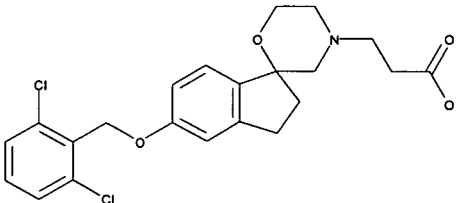
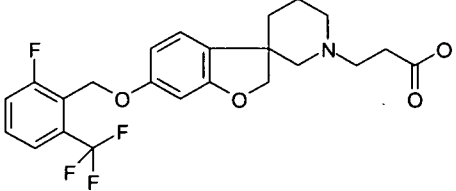
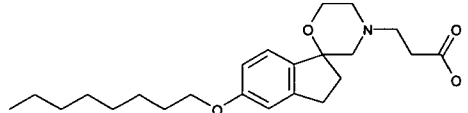
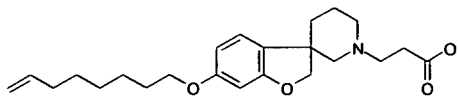
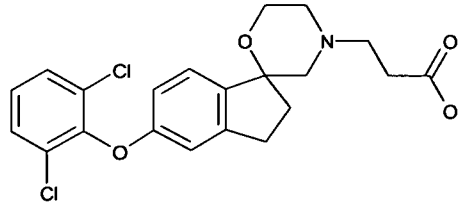
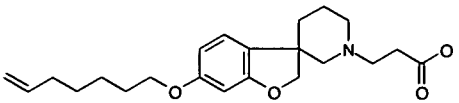
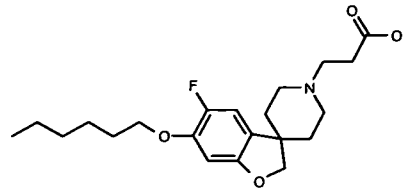
	265		271
	266		272
	267		273
	268		274
	269		275
	270		276

	277		283
	278		284
	279		285
	280		286
	281		287
	282		288

	289		295
	290		296
	291		297
	292		298
	293		299
	294		300

	301		307
	302		308
	303		309
	304		310
	305		311
	306		312

	313		319
	314		320
	315		321
	316		322
	317		323
	318		324

	325		331
	326		332
	327		333
	328		334
	329		335
	330		336

§5. 藥理試驗&資料

在人 S1P5 受體上的體外機能活性(激動)

CHO-人-S1P5-水母光蛋白試驗購自布魯塞爾的 Euroscreen (Euroscreen, 技術檔案, 人溶血磷脂 S1P5 (Edg8) 受體, DNA 克隆和 CHO AequoScreen™ 重組細胞系, 編錄號: ES-593-A, 2006 年 9 月)。人-S1P5-水母光蛋白細胞表達線粒體靶向的脫輔基-水母光蛋白。爲了重建活性的水母光蛋白, 細胞必須裝載腔腸素。激動劑與人 S1P5 受體結合之後細胞內鈣濃度增加且鈣與脫輔基-水母光蛋白/腔腸素複合物的結合導致腔腸素的氧化反應, 結果產生脫輔基-水母光蛋白、腔腸動物醯胺、CO₂ 和光($\lambda_{\max}$ 469nm)。該螢光反應依賴於激動劑濃度。使用 MicroBeta Jet (Perkin Elmer) 測量螢光。化合物的激動效應用 pEC₅₀ 來表示。在 10 點半對數濃度範圍對化合物進行試驗, 在單個點的測量中進行 3 次獨立實驗。

在人 S1P3 受體上的體外機能活性(激動)

CHO-人-S1P3-水母光蛋白試驗 (CHO/Gα16/AEQ/h-S1P₃) 在 Solvay Pharmaceuticals 建立。編碼 S1P3 受體的質粒 DNA (在 GenBank 的保藏號是 NM_005226) 購自 UMR cDNA resource Centre (Rolla, MO)。將載有線粒體靶向脫輔基-水母光蛋白和 Gα16 蛋白的 pcDNA3.1/hS1P3 構造轉染至 CHO K1 細胞系內。

人-S1P3-水母光蛋白細胞表達線粒體靶向的脫輔基-水母光蛋白。爲了重建活性的水母光蛋白, 細胞必須裝載腔腸素。激動劑與人 S1P3 受體結合之後細胞內鈣濃度增加且鈣與脫輔基-水母光蛋白/腔腸素複合物的結合導致腔腸素的氧化反應, 結果產生脫輔基-水母光蛋白、腔腸動物醯胺、CO₂ 和光($\lambda_{\max}$ 469nm)。該螢光反應依賴於激動劑濃度。使用 MicroBeta Jet (Perkin Elmer) 測量螢光。化合物的激動效應用 pEC₅₀ 來表示。在 10 點半對數濃度範圍對化合物進行試驗, 在單個點的測量中進行 3 次獨立實驗。

在人 S1P1 受體上的體外機能活性(激動)(方法 A)

CHO-K1-人-S1P1-水母光蛋白試驗購自布魯塞爾的 Euroscreen Fast (Euroscreen, 技術檔案, 人 S1P1 (Edg1) 受體, DNA 克隆和 CHO-K1 AequoScreen™ 重組細胞系, 編錄號: FAST-0197L, 2010 年 2 月)。人-S1P1-水母光蛋白細胞表達線粒體靶向的脫輔基-水母光蛋白。爲了重建活性的水母光蛋白, 細胞必須裝載腔腸素。激動劑與人 S1P1 受體結合之後細胞內鈣濃度增加且鈣與脫輔基-水母光蛋白/腔腸素複合物的結合導致腔腸素的氧化反應, 結果產生脫輔基-水母光蛋白、腔腸動物醯胺、CO₂ 和光 ($\lambda_{\max}$ 469nm)。該螢光反應依賴於激動劑濃度。使用 MicroBeta Jet (Perkin Elmer) 測量螢光。化合物的激動效應用 pEC₅₀ 來表示。在 10 點半對數濃度範圍對化合物進行試驗, 在單個點的測量中進行 2 次獨立實驗。

在人 S1P1 受體上的體外機能活性 (激動) (方法 B)

CHO-K1-人 S1P1-c-AMP 試驗在布魯塞爾的 Euroscreenfast 進行 (Euroscreen, 人 S1P1 偶聯 G_{i/o}, (Edg1) 受體, 編錄號: FAST-0197C, 2009 年 12 月)。

使表達人 S1P1 的重組 CHO-K1 細胞在不含抗生素的培養基中生長至中對數期, 分離, 離心並再懸浮。對於激動劑將試驗細胞與化合物和福司柯林 (Forskolin) 混合並在室溫下溫育。按照廠家的說明書, 用得自 CIS-BIO International 的 HTRF 試劑盒 (編錄號 62AM2PEB), 溶解細胞並估算 cAMP 濃度。

化合物的激動效應以其 EC₁₀₀ 濃度表示爲參比化合物活性的百分數, 計算 EC₅₀ 並將結果以 pEC₅₀ 報導。在 10 點半對數濃度範圍對化合物進行試驗, 每個實驗雙份進行。

所選擇的化合物的藥理學資料 (受體激動):

化合物	S1P5 pEC ₅₀	S1P1 ^A pEC ₅₀	S1P1 ^B pEC ₅₀	S1P3 pEC ₅₀
29	7	<5.0		<4.5
38	6,7		<5.5	<5.0
51	6,6		<5.5	<5.0
59	7,8		<5.5	<5.0

68	7,5		<5.5	<5.0
74	7,6		<5.5	nd
75	7,7	5,6		<5.0
77	7,6	5,2		<5.0
79	7,2		5,7	<5.0
100	7		<5.5	<5.0
102	7,8	6,2		nd
110	7,8	<5.0		5,7
111	7,6	<5.0		5,7
121	7,1	5,3		<5.0
127	6,9	5,1		5,6
128	7,6		<5.5	<5.0
129	7,5		<5.5	<5.0
132	8,3	<4.5		5,7
136	8	5,9		<5.0
140	8,5	6,8		<5.0
141	8,2	6,5		<5.0
143	7,5	<5.0		nd
153	7,9	6		nd
160	7,7		<5.5	<5.0
171	6,5		<5.5	<5.0
176	7,6	<4.5		<5.0
178	7,1		<5.5	5,5
182	7,4		<5.5	<5.0
203	6,7	<5.0		<5.0
248	6,5		<5.5	<5.0
252	7,3	5,3		5,3
253	7,7	5,6		<5.0
258	7,8	5,6		<5.0
276	7,1	<4.5		<5.0
277	7,8	7,1		<5.0
289	7,5	<4.5		<5.0
296	8,7	7,4		<5.0
299	6	<4.5		<5.0
303	7,6	<4.5		<5.0
317	7	<4.5		<5.0
321	7,1	<4.5		<5.0
326	7,3	<4.5		<5.0

S1P1^A：運用方法 A 測定

S1P1^B：運用方法 B 測定

nd = 沒有測定

體內治療模型；T 型迷津

年齡相關性記憶力缺失發生在人和齧齒類動物中。在 T 型迷津中經一系列連續的操作，自發更替是齧齒類動物變更自由選擇的固有意向。該相繼的過程依賴於工作記憶且敏感於影響記憶力進程的不同藥理學操作 (*Aging and the physiology of spatial memory*. Barnes C.A. *Neurobiol. Aging* 1988 : 563-8; Dember WN, Fowler H. *Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bull.* 1958, 55(6) : 412-427; Gerlai R. *A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res* 1998 95(1) : 91-101)。

對於此研究，將 2 月齡或 12 月齡的雄性 C57BL/6J 小鼠用於在 T 型迷津中的自發更替任務。簡而言之，使小鼠經歷含 15 次試驗的 1 個期間的實驗，該實驗由 1 次“被迫選擇”試驗、之後是 14 次“自由選擇”試驗構成。當全部四隻爪放入迷宮的一個臂內時認為動物進入該臂內。無論先發生什麼事件，一旦 14 次自由選擇試驗已經完成或者 15 分鐘過去，就終止該期間實驗並將動物從迷津撤離。測定每只小鼠表現在 14 次自由選擇試驗期間的更替百分比，該更替百分比用作工作記憶的指數。在 T 型迷津試驗前口服施用本發明的化合物 21 天並在 T 型迷津的當天 t=-30 分鐘時施用。發現本發明的化合物在 0.01-15 mg/kg/天的劑量範圍內在 12 月齡的 C57BL6J 小鼠中逆轉年齡相關性認知衰退高達 100%。因此，接受治療的 12 月齡的小鼠在它們的表現方面與賦形劑治療的 2 月齡的小鼠是相同的。(參見第 1 圖)

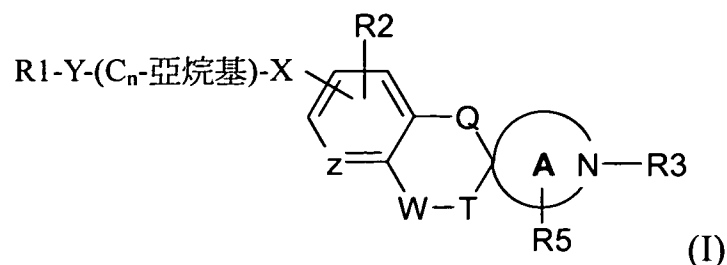
結論:本發明的化合物對年齡相關性認知衰退具有正效應。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)的螺-環胺衍生物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物、或其一種或多種 N-氧化物



其中

R1 選自

氰基，

(2-4C)鏈烯基、(2-4C)炔基，(1-4C)烷基，各自任選地以 CN 或一個或多個氟原子取代，

(3-6C)環烷基、(4-6C)環烯基或(8-10C)二環基團，各自任選地以鹵素或(1-4C)烷基取代，

苯基、聯苯基、萘基，各自任選地以獨立地選自下列的一個或多個取代基取代：鹵素、氰基、任選地以一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、任選地以一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷氧基、氨基、二(1-4C)烷基氨基、和任選地以可以(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基取代的(3-6C)環烷基，

以下列基團取代的苯基：苯氧基、苄基、苄氧基、苯乙基或單環雜環，各自任選地以(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地以一個或多個氟原子取代，

單環雜環，任選地獨立地以下列基團取代：鹵素、任選地以一個或多個氟原子取代的(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、或任選地以(1-4C)烷基或鹵素取代的苯基，

和

二環雜環，任選地以鹵素或(1-4C)烷基取代，其中(1-4C)烷基任選地以一個或多個氟原子取代；

-Y-(C_n-亞烷基)-X-為連接基團，其中，

Y 與 R1 相連，且選自直連鍵、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-、-CH₂-O-、-O-CO-、-CO-O-、-CO-NH-、-NH-CO-和反式-亞環丙基；

n 為 0 至 10 的整數；且

X 與亞苯基/吡啶基部分相連，且選自直連鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-CO-、-CH=CH-和反式-亞環丙基；

R2 為 H 或獨立地選自一個或多個選自鹵素、任選地以一個或多個氟原子取代的(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷基的取代基。

R3 為(1-4C)亞烷基-R4，其中亞烷基可以一個或多個鹵原子取代或以(CH₂)₂ 取代以形成環丙基部分，或者 R3 為(3-6C)亞環烷基-R4、-CH₂-(3-6C)亞環烷基-R4、(3-6C)亞環烷基-CH₂-R4 或-CO-CH₂-R4，其中 R4 為-OH、-PO₃H₂、-OPO₃H₂、-COOH、-COO(1-4C)烷基或四唑-5-基；

Q 為-O-；

-W-T-選自-CH=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-和-CO-O-；

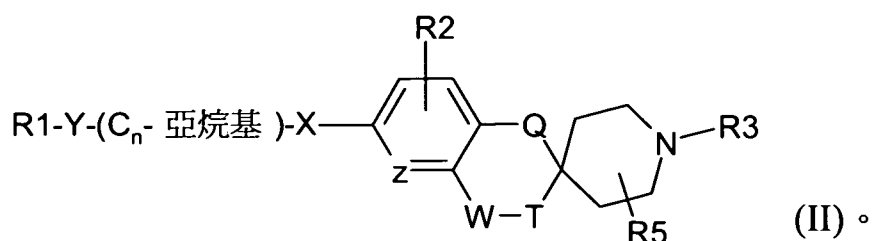
R5 為 H 或獨立地選自一種或多種鹵素；

Z 為 CH、CR₂ 或 N；且

A 代表嗎啉環結構或 5 元、6 元或 7 元環胺。

2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R3 選自-(CH₂)₂-OH、-CH₂-COOH、-(CH₂)₂-COOH、-(CH₂)₃-COOH、-CH₂-CHCH₃-COOH、-CH₂-C(CH₃)₂-COOH、-CHCH₃-CH₂-COOH、-CH₂-CF₂-COOH、-CO-CH₂-COOH、1,3-亞環丁基-COOH、-(CH₂)₂-PO₃H₂、-(CH₂)₃-PO₃H₂、-(CH₂)₂-OPO₃H₂、-(CH₂)₃-OPO₃H₂、-CH₂-四唑-5-基、-(CH₂)₂-四唑-5-基和-(CH₂)₃-四唑-5-基。
3. 如申請專利範圍第 1 至 2 項任一項的化合物，其中 R2 為 H、甲基、氯或氟，且 Z 為 CH 或 CR₂。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項的化合物，其中-W-T-選自-CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-CO-O-；且 R₅ 為 H。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項任一項的化合物，其中 Y 選自直連鍵、-O-、-CO-、-CH=CH-、-C(CF₃)=CH-、-C≡C-和反式-亞環丙基；n 為 0 至 6 的整數。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項任一項的化合物，其中 R₁ 選自(1-4C)烷基、環己基、環己烯基、任選地以鹵素取代的聯苯基、任選地以一個、兩個或三個獨立地選自鹵素、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、三氟甲氧基和任選地以苯基取代的環丙基的取代基取代的苯基、噻吩基、吡啶基、四氫吡喃基，各任選地以鹵素、(1-4C)烷基、環丙基或任選地以鹵素取代的苯基取代、和吡啶基、二氫苯並呋喃基和苯並二噁烷基，各自任選地以鹵素或(1-4C)烷基取代。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項任一項的化合物，其中
R₁ 選自苯基，任選地以一個或多個獨立地選自鹵素、(1-4C)烷基、環丙基和三氟甲基的取代基取代；基團-Y-(C_n-亞烷基)-X-選自-CH₂-O-、-CH₂-S-和-CH=CH-；
且-W-T-為-O-CH₂-。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項任一項的化合物，其 A 代表一哌啶結構。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項任一項的化合物，具有結構(II)



10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項任一項的化合物，其中 R₁ 為 2,6-二氯苯基且 R₃ 為-(CH₂)₂-COOH。

11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項的化合物，其在治療法中使用。
12. 如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項的化合物，其在治療、緩解或預防其中涉及任何 S1P 受體或其中涉及經由任何 S1P 受體調節內源性 S1P 傳訊系統的疾病和病症中使用。
13. 如申請專利範圍第 12 項的化合物，其用於治療、緩解或預防 CNS 機能障礙，如神經變性疾病，特別選自認知障礙、阿爾茨海默病、(血管性)癡呆、尼曼氏皮克氏病、以及在精神分裂症中的認知缺陷、強迫性強迫行為、重性抑鬱、孤獨症、多發性硬化症和疼痛，尤其是認知障礙，如年齡相關性認知衰退。
14. 一種藥物組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項的化合物和至少一種藥學上可接受的輔助劑。
15. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項的化合物的用途，其用於製備治療、緩解或預防其中涉及任何 S1P 受體或其中涉及經由任何 S1P 受體調節內源性 S1P 傳訊系統的疾病和病症的藥物。
16. 如申請專利範圍第 15 項的用途，其中該疾病為 CNS 機能障礙，如神經變性疾病，特別選自認知障礙、阿爾茨海默病、(血管性)癡呆、尼曼氏皮克氏病、以及在精神分裂症中的認知缺陷、強迫性強迫行為、重性抑鬱、孤獨症、多發性硬化症和疼痛，尤其是認知障礙，如年齡相關性認知衰退。