(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 201020257 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098135187 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 16 日
(51)Int. Cl.： *C07D491/20 (2006.01)* *C07D491/153(2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/407 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P25/06 (2006.01)
(30)優先權：2008/10/17 美國 61/106,464
2009/10/13 美國 12/578,148
(71)申請人：再諾製藥公司 (加拿大) XENON PHARMACEUTICALS INC. (CA)
加拿大
(72)發明人：加佛 米赫爾 CHAFEEV, MIKHAIL (CA)；加德瑞 蘇登 CHOWDHURY, SULTAN (CA)；費瑟 勞登 FRASER, LAUREN (CA)；福 傑米 FU, JIANMIN (US)；藍吉爾 強那森 LANGILLE, JONATHAN (CA)；劉辛分 LIU, SHIFENG (CA)；孫傑宇 SUN, JIANYU (CA)；孫夏伊 SUN, SHAOYI (CA)；聖多夫 瑟古 SVIRIDOV, SERGUEI (CA)；伍德 馬克 WOOD, MARK (CA)；那瓦 艾拉 ZENOVA, ALLA (CA)；賈桂 JIA, QI (CA)；卡地由斯 珍 賈桂斯 CADIEUX, JEAN-JACQUES (CA)；高瑟 西蒙 J GAUTHIER, SIMON J. (CA)；道格拉斯 愛咪 法蘭西斯 DOUGLAS, AMY FRANCES (CA)；謝 湯姆 HSIEH, TOM (CA)；恰卡 娜賈司瑞 CHAKKA, NAGASREE (CA)；希克傑維 蘇倫 CIKOJEVIC, ZORAN (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：0 共 1204 頁

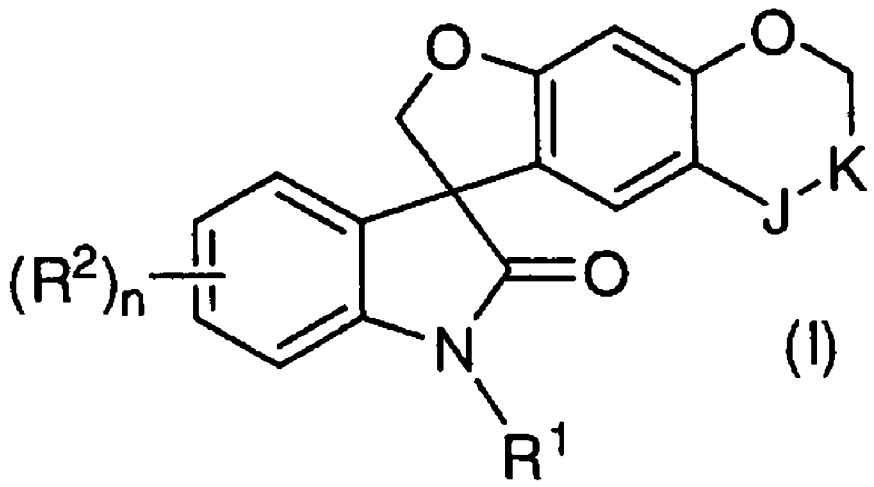
(54)名稱

螺吲哚酮化合物及其作為治療劑之用途

SPIRO-OXINDOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本發明係針對螺吲哚酮化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，其可用於治療及/或預防鈉通道所媒介之疾病或症狀，譬如疼痛。



(I)

(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 201020257 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098135187 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 16 日
(51)Int. Cl.： *C07D491/20 (2006.01)* *C07D491/153(2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/407 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P25/06 (2006.01)
(30)優先權：2008/10/17 美國 61/106,464
2009/10/13 美國 12/578,148
(71)申請人：再諾製藥公司 (加拿大) XENON PHARMACEUTICALS INC. (CA)
加拿大
(72)發明人：加佛 米赫爾 CHAFEEV, MIKHAIL (CA)；加德瑞 蘇登 CHOWDHURY, SULTAN (CA)；費瑟 勞登 FRASER, LAUREN (CA)；福 傑米 FU, JIANMIN (US)；藍吉爾 強那森 LANGILLE, JONATHAN (CA)；劉辛分 LIU, SHIFENG (CA)；孫傑宇 SUN, JIANYU (CA)；孫夏伊 SUN, SHAOYI (CA)；聖多夫 瑟古 SVIRIDOV, SERGUEI (CA)；伍德 馬克 WOOD, MARK (CA)；那瓦 艾拉 ZENOVA, ALLA (CA)；賈桂 JIA, QI (CA)；卡地由斯 珍 賈桂斯 CADIEUX, JEAN-JACQUES (CA)；高瑟 西蒙 J GAUTHIER, SIMON J. (CA)；道格拉斯 愛咪 法蘭西斯 DOUGLAS, AMY FRANCES (CA)；謝 湯姆 HSIEH, TOM (CA)；恰卡 娜賈司瑞 CHAKKA, NAGASREE (CA)；希克傑維 蘇倫 CIKOJEVIC, ZORAN (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：0 共 1204 頁

(54)名稱

螺吲哚酮化合物及其作為治療劑之用途

SPIRO-OXINDOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本發明係針對螺吲哚酮化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，其可用於治療及/或預防鈉通道所媒介之疾病或症狀，譬如疼痛。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對螺吲哚酮化合物，與包含該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與醫藥組合物以治療鈉通道所媒介疾病或症狀(譬如疼痛)以及其他與鈉通道之媒介有關聯疾病與症狀之方法。

【先前技術】

會在神經、肌肉及其他電易激細胞中引發作用電位之電壓選通鈉通道跨膜蛋白質，係為正常知覺、情感、思考及動作之必要成份(Catterall, W.A., *Nature* (2001), 第409卷, 第988-990頁)。此等通道包含高度經處理之α亞單位，其係與輔助β亞單位有關聯。會形成孔隙之α亞單位係足供通道功能用，但通道選通之動力學與電壓依存性，係一部份被β亞單位修改(Goldin等人, *Neuron* (2000), 第28卷, 第365-368頁)。各α-亞單位含有四個同系功能部位I至IV，各具有六個預測之跨膜鏈段。會形成離子傳導孔隙且含有會調節鈉離子傳導之電壓感測器之鈉通道α-亞單位，具有相對分子質量為260,000。電生理學記錄、生物化學純化及分子無性繁殖，已確認十種不同鈉通道α亞單位與四種β亞單位(Yu, F.H. 等人, *Sci. STKE* (2004), 253；與Yu, F.H. 等人, *Neurosci.* (2003), 20：7577-85)。

鈉通道之正字標記包括當越過易激細胞漿膜之電壓被去極化(電壓依賴性選通)，且鈉離子有效與選擇性傳導經過對蛋白質結構固有之傳導孔隙時之快速活化與失活(Sato, C.

等人，*Nature* (2001), 409：1047-1051)。在負或過度極化膜電位下，鈉通道係被關閉。在細胞膜去極化作用後，鈉通道會迅速地開啟，然後失活。通道僅在開啟狀態中傳導電流，而一旦失活，在其可重開之前，即必須返回靜止狀態，藉由細胞膜過度極化作用促成。不同鈉通道亞型係在其活化與失活下之電壓範圍以及其活化與失活動力學中改變。

蛋白質之鈉通道族群已被廣泛地研究，且証實係涉及多種生命體功能。在此領域上之研究已確認α亞單位之變型，其會造成通道功能與活性上之主要改變，其最終可導致主要病理生理學症狀。隨著功能所隱含，此蛋白質族群係被視為治療介入之引動點。$Na_V1.1$與$Na_V1.2$係高度地表現於腦部中(Raymond, C.K.等人，*J. Biol. Chem.* (2004), 279(44)：46234-41)，且對正常腦部功能為重要的。在人類中，於$Na_V1.1$與$Na_V1.2$中之突變，會造成嚴重癲癇狀態，而在一些情況中，為精神衰退(Rhodes, T.H.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2004), 101(30)：11147-52；Kamiya, K.等人，*J. Biol. Chem.* (2004), 24(11)：2690-8；Pereira, S.等人，*Neurology* (2004), 63(1)：191-2)。因此，兩種通道已被認為是用於治療癲癇之經確認有效標的(參閱PCT公告之專利公報案號WO 01/38564)。

$Na_V1.3$係廣泛地表現於全身中(Raymond, C.K.等人，*在上文引述之著作中*)。已証實在神經系統損傷後，於大白鼠之背側角感覺神經元中，具有其向上調節之表現(Hains, B.D.等人，*J. Neurosci.* (2003), 23(26)：8881-92)。在此領域中之許多專家已將$Na_V1.3$視為疼痛治療劑之適當標的(Lai, J.等人，*Curr. Opin.*

Neurobiol. (2003), (3)：291-72003；Wood, J.N. 等人，*J. Neurobiol.* (2004), 61(1)： 55-71； Chung, J.M. 等人，*Novartis Found Symp.* (2004), 261： 19-27； 討論 27-31, 47-54)。

$Na_V1.4$ 表現基本上係受限於肌肉 (Raymond, C.K. 等人，*在上文引述之著作中*)。在此基因中之突變已被証實對於肌肉功能具有深遠作用，包括麻痺 (Tamaoka A., *Intern. Med.* (2003), (9)： 769-70)。因此，此通道可被視為用於治療異常肌肉收縮性、痙攣或麻痺之標的。

心臟鈉通道 $Na_V1.5$ 係主要被表現於心室與心房中 (Raymond, C.K. 等人，*在上文引述之著作中*)，且可被發現於竇房節、室節及可能之浦金埃氏細胞中。心臟作用電位之快速上衝與快速脈衝傳導經過心臟組織，係由於 $Na_V1.5$ 之打開所致。因此，$Na_V1.5$ 係為心節律不齊起源之中樞。於人類 $Na_V1.5$ 中之突變會造成多發性節律不齊徵候簇，包括例如長 QT3 (LQT3)、Brugada 徵候簇 (BS)、遺傳心臟傳導缺陷、突然意外夜間死亡徵候簇 (SUNDS) 及突然嬰兒死亡徵候簇 (SIDS) (Liu, H. 等人，*Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3)： 173-9)。鈉通道阻斷劑療法已被廣泛地使用於治療心節律不齊。於 1914 年發現之第一種抗節律不齊藥物奎尼定，係被分類為鈉通道阻斷劑。

$Na_V1.6$ 係使在整個中樞與末梢神經系統中發現，群集於神經軸索之 Ranvier 節中之大量廣泛地分佈之電壓選通鈉通道編碼 (Caldwell, J.H. 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2000), 97(10)： 5616-20)。雖然在人類中未曾檢出突變型，但 $Na_V1.6$ 係被認

為在與多發性硬化有關聯病徵之表象中扮演一項角色，且已被認為是治療此疾病之標的(Craner, M.J.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2004), 101(21)：8168-73)。

$Na_V1.7$係首先無性繁殖自親鉻細胞瘤PC12細胞系(Toledo-Aral, J. J.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (1997), 94：1527-1532)。其在高含量下存在於小直徑神經元之生長錐細胞中，指出其可在感受傷害訊息之傳遞中扮演一項角色。惟這已被此領域之專家挑戰，因$Na_V1.7$亦被表現於與自主系統有關聯之神經內分泌細胞中(Klugbauer, N.等人, *EMBO J.* (1995), 14(6)：1084-90)，且其本身已牽連自主過程。於自主功能中之隱含角色係以無$Na_V1.7$突變種之產生而証實；刪除所有感官與交感神經元中之$Na_V1.7$會造成致死出生前後表現型(Nassar等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2004), 101(34)：12706-11)。對照上而言，在主要為感受傷害之感覺神經元之一個子集中，藉由刪除$Na_V1.7$表現，在疼痛機制中之一種角色，係經証實(Nassar等人, *在上文引述之著作中*)。進一步支持$Na_V1.7$阻斷劑在神經元之一個子集中為活性，係被以下發現所支持，兩種人類可遺傳之疼痛症狀，原發性肢端紅痛病與家族性直腸疼痛，已被証實係形成圖譜至$Na_V1.7$ (Yang, Y.等人, *J. Med. Genet.* (2004), 41(3)：171-4)。

$Na_V1.8$之表現基本上係被限制於DRG (Raymond, C.K.等人, *在上文引述之著作中*)。關於$Na_V1.8$沒有經確認之人類突變型。但是，無$Na_V1.8$之突變老鼠係存活、能生育及正常外觀。對有害機械刺激之顯著止痛，在有害熱感受上之小缺

失，及炎性痛覺過敏之延遲發展，係對研究人員指出$Na_V1.8$在疼痛發出訊息上係扮演一項主要角色(Akopian, A.N.等人，*Nat. Neurosci.* (1999), 2(6)：541-8)。此通道之阻斷係廣泛地被接受為對疼痛之潛在治療(Lai, J等人，*在上文引述之著作中*；Wood, J.N.等人，*在上文引述之著作中*；Chung, J.M.等人，*在上文引述之著作中*)。PCT公告之專利申請案WO03/037274A2係描述吡唑-醯胺類與磺醯胺類，用於治療中樞或末梢神經系統症狀，特別是疼痛與慢性疼痛，其方式是阻斷與所顯示症狀之展開或復發有關聯之鈉通道。PCT公告之專利申請案WO 03/037890A2係描述六氫吡啶類，以治療中樞或末梢神經系統症狀，特別是疼痛與慢性疼痛，其方式是阻斷與所顯示症狀之展開或復發有關聯之鈉通道。此等發明之化合物、組合物及方法係特別可用於治療神經病原性或炎性疼痛，其方式是抑制離子通量經過包含PN3 ($Na_V1.8$)亞單位之通道。

由Dib-Hajj, S.D.等人所揭示之河豚毒素不敏感之末梢鈉通道$Na_V1.9$(參閱Dib-Hajj, S.D.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (1998), 95(15)：8963-8)係經証實僅留駐在背側根部神經節中。已証實$Na_V1.9$係成為神經營養素(BDNF)所引起之去極化作用與興奮之基礎，且為經証實被配位體所媒介電壓選通鈉通道超族群之唯一成員(Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., *Nature* (2002), 419 (6908)：687-93)。表現此通道之有限型式已使其成為治療疼痛之候選標的(Lai, J等人，*在上文引述之著作中*；Wood, J.N.等人，*在上文引述之著作中*；Chung, J.M.等人，*在*

上文引述之著作中)。

NaX為推斷之鈉通道，其尚未經証實為電壓選通。除了表現於肺臟、心臟、背側根部神經節及末梢神經系統之Schwann細胞中以外，NaX已被發現於神經元與室管膜細胞中，在CNS之限制區域中，特別是在室周圍器官中，其係涉及體液等穩性(Watanabe, E.等人, *J. Neurosci.* (2000), 20(20)：7743-51)。無NaX之老鼠在水-與鹽-耗乏之條件下，顯示異常攝取高滲性鹽水。此等發現指出NaX在體液鈉含量之中樞感覺與鹽攝取行為之調節上，扮演一項重要角色。其表現型式與功能建議其作為治療膽囊纖維變性及其他相關鹽調節病恙之標的。

以用來降低腦部某些區域中神經元活性之鈉通道阻斷劑河豚毒素(TTX)之研究，顯示其在上癮治療上之潛在用途。藥物配對之刺激會在大白鼠中誘出藥物癖好與上癮之復發及藥物尋找行為。底與外側扁桃體(BLA)之功能完整性，係為藉由古柯鹼所調節刺激所誘出之古柯鹼尋找行為之恢復所必須，但並非藉由古柯鹼本身。BLA在海洛因尋找行為之恢復上，係扮演類似角色。BLA對於在大白鼠模式中已消失海洛因尋找行為之經調節與海洛因引動恢復之TTX-所引致失活(Fuchs, R.A.與See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4)：425-33)。

此密切相關蛋白質族群長久以來已被認定為治療介入之標的。鈉通道係被各種不同陣列之藥理劑作為標的。其包括神經毒素、抗節律不齊藥、抗搐搦藥及局部麻醉劑(Clare,

J.J.等人，*現代藥物發現*(2000) 5：506-520)。作用於鈉通道之所有現行藥理劑，具有受體位置在α亞單位上。至少六個不同受體位置供神經毒素用，與一個受體位置供局部麻醉劑及相關藥物用，已被確認(Cestèle, S.等人，*Biochimie* (2000), 第82卷，第883-892頁)。

小分子鈉通道阻斷劑或局部麻醉劑及相關抗癲癇藥與抗節律不齊藥物，會與位於鈉通道孔隙內腔中之重疊受體位置交互作用(Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26：13-25)。在得自四個功能部位之至少三個之S6鏈段中之胺基酸殘基，係有助於此複合藥物受體位置，其中IVS6鏈段係扮演優勢角色。此等區域係高度地保守，且因此迄今已知之大部份鈉通道阻斷劑，會以類似功效，與所有通道亞型交互作用。雖然如此，已能夠產生具有治療選擇性與足夠治療窗口之鈉通道阻斷劑，以治療癲癇(例如拉莫三寧(lamotrignine)、苯妥英及胺甲醯氮䓬)與某些心節律不齊藥(例如利多卡因、托卡因奈得(tocainide)及慢心利(mexiletine))。但是，此等阻斷劑之功效與治療指數並非最適宜，且已限制此等化合物在其中鈉通道阻斷劑係為理想上適合之多種治療領域中之實用性。

急性與慢性疼痛之處理

藥物療法為在所有年齡群中，包括新生兒、嬰兒及兒童，處理急性與慢性疼痛之唯一依靠。疼痛藥物係被美國疼痛學會分類成三個主要種類：1)非類阿片止痛劑-乙醯胺吩(acetaminophen)與非類固醇消炎藥物(NSAID)，包括柳酸鹽(例

如阿斯匹靈)，2)類阿片止痛劑，及3)共止痛劑。

非類阿片止痛劑，譬如乙醯胺吩，與NSAID，可用在由於多種原因所致之急性與慢性疼痛，包括手術、創傷、關節炎及癌症。NSAID為涉及發炎之疼痛所需要，因為乙醯胺吩缺乏消炎活性。類阿片亦缺乏消炎活性。所有NSAID均會抑制環氧化酶(COX)，於是抑制前列腺素合成，且降低炎性疼痛回應。有至少兩種COX異構重組物，COX-1與COX-2。常用非選擇性COX抑制劑包括異丁苯丙酸(ibuprofen)與那丙新(naproxen)。COX-1係被發現於血小板、GI道、腎臟及大部份其他人類組織中，其抑制係被認為是與不利作用譬如胃腸出血有關聯。選擇性COX-2 NSAID之發展，譬如塞拉庫西比(Celecoxib)、維德庫西比(Valdecoxib)及羅費庫西比(Rofecoxib)，具有非選擇性NSAID之利益，伴隨著降低腸與腎臟中之不利作用形態。但是，目前証據指出某些選擇性COX-2抑制劑之慢性用途可能會造成增加中風發生之危險。

類阿片止痛劑之利用係由美國疼痛學會所建議，以疼痛指向之病歷及包括重複疼痛評估之身體為基礎被引發。由於伴隨著阿片製劑利用之寬廣不利作用形態，故療法應包括診斷、整合各學科間治療計劃及適當現行病患監測。進一步建議類阿片應被添加至非類阿片，以處理急性疼痛及對單獨非類阿片不會回應之癌症相關疼痛。類阿片止痛劑係在中樞與末梢神經系統中，對μ與κ類型之專一受體充作催動劑。依類阿片及其配方或投藥模式而定，其可具有較短或較長延續時間。所有類阿片止痛劑均具有會造成呼

吸抑鬱、肝衰竭、上癮及依賴性之危險，且其本身對長期或慢性疼痛處理並不理想。

許多其他藥物種類可加強類阿片或NSAID之作用，在某些狀況中具有獨立止痛活性，或會中和止痛劑之副作用。不管藥物具有其中何種作用，其係被總稱為"共止痛劑"。三環狀抗抑鬱劑、抗癲癇藥藥物、局部麻醉劑、類皮質糖、骨骼肌鬆弛劑、抗痙攣劑、抗組織胺類、苯并二氮七圜類、咖啡鹼、局部藥劑(例如辣椒素)、右旋安非他命及酚噻吨類，全被使用於臨床上，作為輔助療法或個別用於治療疼痛。特別是抗癲癇藥物在治療疼痛症狀上已享有若干程度之成功。例如，加巴潘亭(Gabapentin)，其具有未經確認之治療標的，其係為神經病原性疼痛所需要。其他臨床試驗正嘗試確立中樞神經病原性疼痛可回應離子通道阻斷劑，譬如鈣、鈉及/或NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸鹽)通道之阻斷劑。目前在發展中者係為低親和力NMDA通道阻斷劑，用於治療神經病原性疼痛。文獻係提供實質臨証前電生理學証據，支持利用NMDA拮抗劑以治療神經病原性疼痛。此種藥劑亦發現可在對類阿片止痛法之耐藥性發生後，用於控制疼痛，特別是在癌症病患中。

系統止痛劑，譬如NSAID與類阿片，係欲與僅可作為局部止痛劑/麻醉劑使用之治療劑區別。習知局部止痛劑，譬如利多卡因與賽羅卡因係為非選擇性離子通道阻斷劑，當以系統方式投藥時，其可致死。非選擇性鈉通道阻斷劑之良好描述可參閱Madge, D.等人, *J. Med. Chem.* (2001), 44(2):

115-37。

已知數種鈉通道調制劑作為抗搐搦藥或抗抑鬱劑使用，譬如胺甲醯氮草、阿米替林(amitriptyline)、拉莫三金梟(lamotrigine)及利魯唑(riluzole)，其全部均以腦部河豚毒素-敏感性(TTX-S)鈉通道為標的。此種TTX-S劑係遭受到限制劑量副作用，包括眩暈、失調及倦睡，主要是由於對腦中TTX-S通道之作用所致。

於疼痛中之鈉通道角色

鈉通道在保持正常與病理學狀態上係扮演各式各樣組合之角色，包括電壓選通鈉通道在發生異常神經元活性與神經病原性或病理學疼痛中所扮演之長久以來經認定之角色(Chung, J.M.等人，*在上文引述之著作中*)。在創傷或疾病之後，對末梢神經之傷害，可能會造成對鈉通道活性與發展異常傳入活性之改變，包括自軸索切除傳入與敏化完整感受傷害體之自發活性之異位排放。此等改變可產生對正常無害刺激之長持續異常過敏性，或感覺異常。神經病原性疼痛之實例包括但不限於疱疹後神經痛、三叉神經痛、糖尿病患者之神經病、慢性下方背痛、幻想肢疼痛及癌症與化學療法所造成之疼痛、慢性骨盆疼痛、複合區域性疼痛徵候簇及相關神經痛。

在治療神經病原性疼痛徵候上，利用藥療法已有某種程度之成功，譬如加巴潘亭(gabapentin)，及最近之普瑞加巴林(pregabalin)，作為短期第一線治療藥品。但是，對於神經病原性疼痛之藥療法，一般而言，具有有限之成功，對常用

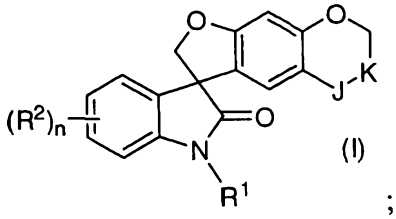
疼痛降低藥物，譬如NSAID與阿片製劑，幾乎無回應。因此，發掘新穎治療形態，仍然有相當可觀需求。

只有有限數目之潛在有效鈉通道阻斷劑在臨床上伴隨著最少不利事件。亦有未達到之醫療需求，以有效且未具有不利副作用地治療神經病原性疼痛及其他鈉通道有關聯之病理學狀態。本發明係提供符合此等重要需求之方法。

【發明內容】

本發明係針對螺吲哚酮化合物，與包含該化合物之醫藥組合物，及使用本發明之化合物與醫藥組合物以治療及/或預防鈉通道所媒介疾病或症狀(譬如疼痛)之方法。本發明亦針對使用本發明化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物以治療其他鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀包括但不限於中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇、自發性震顫及肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風之神經保護、青光眼、神經損傷及多發性硬化；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。本發明亦針對本發明化合物及包含本發明化合物之醫藥組合物關於治療及/或預防疾病或症狀之用途，譬如高膽固醇血症、良性攝護腺增生、搔癢病及癌症。

因此，於一方面，本發明係針對式(I)化合物：



(I)

;

其中：

n為1或2；

J與K之一為-CH_2-，而另一個為-O-；

或J與K兩者各為-CH_2-；

R^1為氫、甲基、環丙基、羧甲基、(3-羧基)苄基、(3-甲磺醯基胺基)苄基、[(3-甲磺醯基胺基)吡啶-2-基]甲基、[(3-羧基)吡啶-2-基]甲基、[(乙氧基)羰基]甲基、2-環丙基乙基、1,3-噻唑-5-基甲基、3-甲氧基丙基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、吡啶-3-基甲基、[3-(氰基)吡啶-2-基]甲基、[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基、3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基、[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基、吡啡-2-基甲基、嘧啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基、[2-(第三-丁氧羰基胺基)吡啶-5-基]甲基、[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基、[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基、{6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基、(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基、[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基、(6-胺基吡啶-2-基)甲基、(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基、(2-羥基嘧啶-5-基)甲基、(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基、(6-胺基吡啶-3-基)甲基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基、

(5-羥基吡啶-2-基)甲基、(5-溴基吡啶-2-基)甲基、肼基羰基甲基、[6-脫氧-D-半乳哌喃糖]-6-基、(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基、[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基、(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基、(3-溴基吡啶-2-基)甲基、[(2-醯亞胺基甲醯胺基)吡啶-5-基]甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-胺基羰基吡啶-2-基)甲基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、2-(氟基甲基)苄基、2-乙氧基乙基、4-氟苯基、(2-氟苯基胺基羰基)甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、4-異噁唑-5-基苄基、3-(苄氧基)丙基、(2S)-2,3-二羥基丙基、4-甲氧基丁基、戊基、異戊基、己基、3-硝基苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[(第三-丁氧羰基胺基)吡啶-2-基]甲基、(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基、四氫呋喃-2-基甲基、3-甲基丁基、氰基甲基、4-羥苄基、3-氰基苄基、4-氟基-3-甲氧基苄基、4-氰基苄基、[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基、(3-氟基吡啶-2-基)甲基、(4-氟基吡啶-2-基)甲基、(5-氟基吡啶-3-基)甲基、(5-氟基吡啶-2-基)甲基、(3-氯基吡啶-2-基)甲基、(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基、(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、2-酮基丁基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基、1,3-苯并噻唑-2-基甲基、(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基、[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基、第三-丁氧羰基、[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-3-

基)甲基、(1-氧化吡啶-2-基)甲基、(3-胺基吡啶-2-基)甲基、六氫吡啶-4-基甲基、[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、嗎福啉-2-基甲基、[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基、(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基、(2S)-嗎福啉-2-基甲基、[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基、[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基、(6-氯基吡啶-2-基)甲基、(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基、[(3-甲胺基羰基)吡啶-2-基]甲基、1-[2-(胺基乙基)胺基羰基吡啶-3-基]甲基、吡啶-2-基甲基、(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、1,4-二氧陸圜-2-基甲基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3-羥丙基、3-鄰苯二甲醯亞胺基丙基、3-胺基苄基、(3-胺基羰基)苄基、(4-胺基羰基)苄基、(3-N,N-二甲胺基羰基)苄基、4-(苄氧基)苯并、4-氟苄基、2,3-二氟苄基、3,5-二氟苄基、2-氯基-4-氟苄基、[3-(2-氟苯基)胺基羰基]苄基、3-(甲氧羰基)苄基、4-(甲氧羰基)苄基、4-(乙氧羰基)苄基、3-(二甲胺基-磺醯基)苄基、3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基、4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基、3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基、2-(二氟甲基)苄基、(3-三氟甲氧基)苄基、(2-氟基-6-三氟甲基)苄基、(2-氟基-5-三氟甲基)苄基、(2-三氟甲氧基)苄基、3-(胺基(羥亞胺基)甲基)苄基、2-胺基-2-(羥亞胺基)乙基、(6-(N'-羥基甲醯亞胺基醯胺基)吡啶-3-基)甲基、2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基、(4-苄基嗎福啉-2-

基)甲基、[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、3-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基、[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、(5-甲氧羰基呋喃-2-基)甲基、5-羧基呋喃-2-基甲基、5-(二甲胺基羰基)呋喃-2基甲基、[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、甲基羰基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基或[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基；

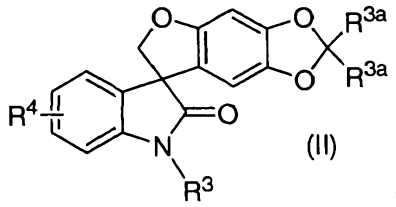
各R^2係獨立為氫、羥基、胺基、(己烷基胺基羰基)胺基、(環戊基胺基羰基)胺基、苄胺基、(環己胺基羰基)胺基、甲磺醯基胺基、(甲基)羰基胺基、N,N-二甲胺基羰基、(乙基)羰基胺基、(丁基)羰基胺基、(第三-丁基)羰基胺基、(戊烷基)羰基胺基、(己烷基)羰基胺基、(甲氧基甲基)羰基胺基、環丁基羰基胺基、[2-甲氧基(乙氧基甲基)]羰基胺基、(甲磺醯基)胺基、(2-三氟甲基苯基)羰基胺基、(環己基)羰基胺基、(環戊基)羰基胺基、(環丙基)羰基胺基、(苯基)羰基胺基、溴基、氰基、氟基、甲基、甲氧基、羥羰基、甲基羰基、四氫吡咯基羰基、胺基羰基、甲胺基羰基、(2-甲氧基乙基)胺基羰基、(環丙基)胺基羰基、戊基胺基羰基、(環丁基)胺基羰基、(環戊基)胺基羰基、己烷基胺基羰基、(環己基)胺基羰基、(4-氟苯基)胺基羰基、(4-氟苄基)胺基羰基、(吡啶-2-基甲基)胺基羰基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基、喹啉基、苯氧基羰基、2-酮基吡烯基、2-酮基四氫吡咯基、

嗎福啉基、2-酮基吡啶基、苄氧基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基、吡啶-2-基甲氧基、吡啶-2-基氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基、2-胺基-1,3-噻唑-4-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、呋喃-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-羥基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基、1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基、4-氟苄基氧基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、3-嗎福啉-4-基苯氧基、4-氟基苯氧基、4-甲氧苯基或4-苯氧基苯基；

或兩個相鄰R^2和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之噻唑基環、經稠合之吡啶基環或經稠合之二氧陸圜烯基環；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(II)化合物：



(II)

；

其中：

各R^{3a}為氫或氟基；

R^3為氫、甲基、3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基、(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基、(4-溴基-2-噻吩基)甲基、1-苯并呋喃-2-基甲基、[2-

甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基、[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基、[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基、5-甲氧基吡啶-3-基、4-溴基苄基、[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、氰基甲基、[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基、(5-氯基-2-噻吩基)甲基、(3-氯基噻吩-2-基)甲基、[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基、{2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基、(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基、[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基、(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基、3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-(環丙基)丙基、4-(甲硫基)苄基、2-氰基乙基、(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基、[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基、(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基、(5-氯基噻吩-2-基)甲基、[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基、(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基、(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基、4-甲氧基苄基、(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基、[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基、(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基、2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基、[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基、[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基、[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基、(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基、2-(1-(甲基乙基)

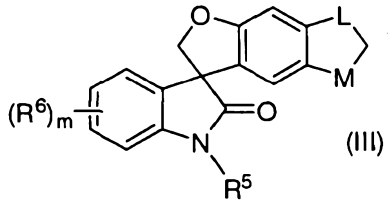
胺基羰基六氫吡啶-3基)乙基、(4-氰基噻吩-2-基)甲基、[5-三氟甲基-4-(甲基)胺基羰基呋喃-2-基]甲基、(5-三氟甲基-4-胺基羰基呋喃-2-基)甲基、[5-三氟甲基-4-(二甲基)胺基羰基呋喃-2-基]甲基、[4-(環丙基)胺基羰基-1,3-噁唑-2-基]甲基、(2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)甲基或[4-(甲基乙基)胺基羰基-1,3-噁唑-2-基]甲基；

各R^4係獨立為氫、氯基、溴基、三氟甲基、氰基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、四氫呋喃-3-基或呋喃-3-基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(III)化合物：



(III)

；

其中：

m為1或2；

L與M之一為$-CH_2-$，而另一個為-O-；

R^5為氫、甲基、嗒吡-4-基甲基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、4-羥苄基、(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-3-基甲基、(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、(2S)-四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、3-甲基丁基、戊基、5-(甲氧羰基)呋喃-2-基、1,4-二氧陸圜-2-基甲基、[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡

唑-4-基]甲基、4-甲氧羰基-1,3-噁唑-2-基、2-氟苄基、4-氟苄基、苄基、4-苯基苄基、(3-溴基異噁唑-5-基)甲基、(5-溴基呋喃-2-基)甲基、環氧丙烷-2-基甲基、(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基、3-氰基苄基、4-氰基苄基、4-(2-氰基苯基)苄基、2-[(苄氧基)甲氧基]丙基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基、(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基、[1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]甲基、[(2S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基]甲基、[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、吡啶-2-基甲基、4-(甲硫基)苄基、(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基、(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基、4-吡啶-2-基苄基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-4-基甲基、吡哄-2-基甲基、(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基、嗒哄-3-基甲基、(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基、3-(苄氧基)苄基、(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基、2H-苯并三唑-2-基甲基、2-甲氧羰基苄基、4-甲氧羰基苄基、3-(苄氧基)丙基、六氫吡啶-4-基甲基、[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基、(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、(2S)-四氫吡咯-2-基甲基、3-羧基苄基、2-羧基苄基、4-羧基苄基、4-(苄氧基)苄基、4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基、4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基、4-吡啶-3-基苄基、(2'-氟聯苯-4-基)甲基、3-(5-甲基-1,2,4-噁

二唑-3-基)苄基、3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基、4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基、3-羥丙基、嗎福啉-2-基甲基、(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基、[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基、4-(1H-四唑-5-基)苄基、3-羥苄基、4-嗎福啉-4-基苄基、四氫吡咯-3-基甲基、[1-((1-甲基乙基)胺基羰基)四氫吡咯-3-基]甲基、[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、3-(環己胺基)羰基苄基、3-[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基苄基、3-[(己基)(甲基)胺基]羰基苄基、3-[(2-乙基丁基)胺基]羰基苄基、3-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、3-[(2-苯基丙基)胺基]羰基苄基、3-[((1S)-1-環己基乙基)胺基]羰基苄基、3-[((1R)-1-環己基乙基)胺基]羰基苄基、2-[(4-乙基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-乙基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-甲氧苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氟苯基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氯苯基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氟基-2-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(庚基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氯苄基)胺基]羰基苄基、2-(六氫吡啶-1-基)羰基苄基、2-[(丁基)胺基]羰基苄基、2-[(3-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氟基-5-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2,3-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-(4-甲氧苯基)乙基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氯苄基)胺基]羰基苄基、2-[(2-(4-氯苯基)乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-甲氧苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-三氟甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(苯基)胺基]羰基苄基、4-[(甲基)胺基]羰基苄基、4-[(2-氟苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-噻吩-2-基乙基)胺基]羰基苄

基、4-(胺基)羰基苄基、4-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基]羰基苄基、4-(嗎福啉-1-基)羰基苄基、4-[(2-乙基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2,6-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(3-氟苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(噻吩-2-基甲基)胺基]羰基苄基、4-[(乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-乙氧基乙基)胺基]羰基苄基、4-[(環丁基)胺基]羰基苄基、4-[(1,3-噻唑-2-基)胺基]羰基苄基、4-[(3-氟基-2-甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-乙基丁基)胺基]羰基苄基、(胺基羰基)甲基、[((4-乙基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,5-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[(二乙胺基)羰基]甲基、[(3,3-二甲基丁基胺基)羰基]甲基、[(3-(1-甲基乙氧基)丙胺基)羰基]甲基；[(丙胺基)羰基]甲基、[(苯基)(甲基)胺基羰基]甲基、[((2,4-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,3-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,6-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、(5-羧基呋喃-2-基)甲基、[5-(二甲胺基羰基)呋喃-2-基]甲基、[5-(甲胺基羰基)呋喃-2-基]甲基、[4-(胺基羰基)-1,3-噁唑-2-基]甲基、[4-((二甲胺基)羰基)-1,3-噁唑-2-基]甲基、2-羥丙基、(2S)-2-羥丙基、2-(苄氧基)丙基、2-(4-氟苄基氧基)丙基、2-(吡啶-2-基氧基)丙基、3-羥丁基、4,4,4-三氟-3-羥丁基、3-胺基丙基、3-酮基丙基、3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基、3-[丁基(甲基)胺基]丙基、3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基、3-[(2-三氟甲氧基苯基)羰基胺基]丙基或3-[(2-氰基乙基)胺基]丙基；且

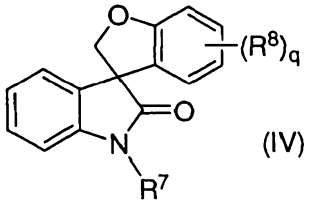
各R^6係獨立為氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氰基、胺基、-C(O)H、$-CH_2-N(CH_3)_2$、(四氫吡咯-1-基)甲基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、2-(4-氟苯基)乙烯基、二苯并[b,d]噻吩-4-基、苯并噻吩-3-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(2-甲基丙氧基)苯基、4-丁氧基苯基、4-甲氧苯基、嘧啶-5-基或呋喃-3-基；

或兩個R^6和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環或經稠合之吡啶基環；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(IV)化合物：



(IV)

；

其中：

q為1, 2或3；

R^7為氫、(5-氯基-2-噻吩基)甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、3-甲基丁基、苄基、4-溴基苄基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、2-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基、六氫吡啶-4-基甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、(5-羥基吡啶-2-基)甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、

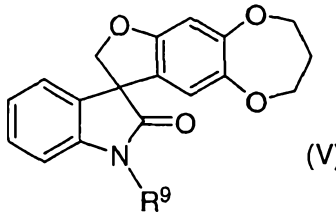
[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基或(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基；且

各R^8係獨立為氫、羥基、溴基、氯基、氰基、氟基、甲基、三氟乙醯基、甲氧基、1-甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、苄氧基、1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基氧基、四氫吡咯-3-基氧基、胺基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、[(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]胺基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、胺基(羥亞胺基)甲基或(四氫吡咯-3-基)胺基；

或兩個R^8基團和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環、經稠合之噻吩基環、經稠合之1,1-二酮基噻吩基環、經稠合之1,2,5-噁二唑基環、經稠合之四氫哌喃基環、經稠合之2,3-二氫吡哄基環、經稠合之3-甲基-4,5-二氫異噁唑基環或經稠合之吡哄基環，而其餘R^8基團，若存在，則係如上述；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(V)化合物：



(V)

；

其中：

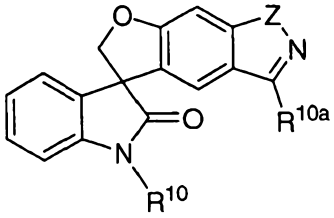
R^9為氫、二苯甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲

基或(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(VI)化合物：



(VI)

；

其中：

Z為-O-或-N(H)-；

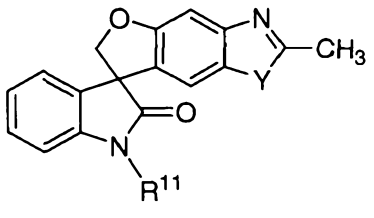
R^{10}為氫、3-甲基丁基、4-甲氧基苄基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、4-異噁唑-5-基苄基、2-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[4-(羥羰基)噁唑-2-基]甲基、[4-(N,N-二甲胺基羰基)噁唑-2-基]甲基、(4-氰基甲基羰基)苄基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、(3-氟基吡啶-2-基)甲基、[4-(甲氧羰基)噁唑-2-基]甲基、4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡咔-2-基甲基；且

R^{10a}為氫、甲基或$-NH_2$；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(VII)化合物：



(VII)

；

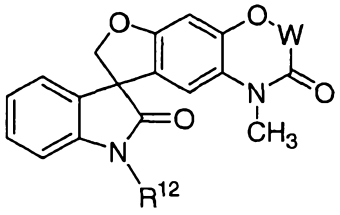
其中：

Y為-O-或-S-；

R^{11}為氫、二苯甲基、3-甲基丁基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-2-基甲基或(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(VIII)化合物：



(VIII)

；

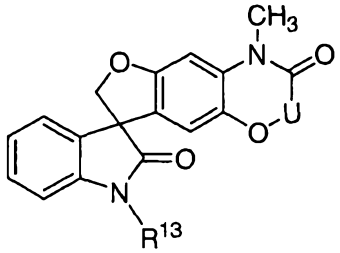
其中：

W為直接鍵結或$-CH_2-$；且

R^{12}為氫、二苯甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(IX)化合物：



(IX)

；

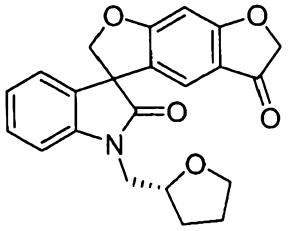
其中：

U為直接鍵結或$-CH_2-$；且

R^{13}為氫、二苯甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(X)化合物：

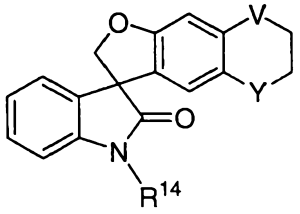


(X)

；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(XI)化合物：



(XI)

；

其中：

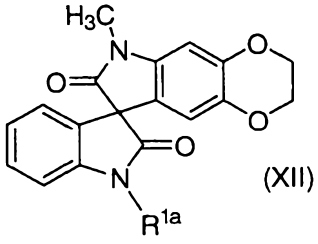
V為-O-、-N(CH_3)-或-CH_2-，且Y為-N(CH_3)-或-CH_2-；

或V為-N(CH_3)-或-CH_2-，且Y為-O-、-N(CH_3)-或-CH_2-；且

R^{14}為氫、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、吡啶-2-基甲基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(XII)化合物：



(XII)

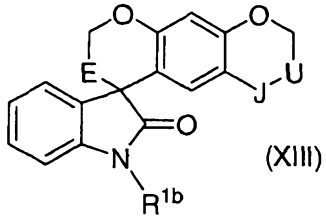
；

其中：

R^{1a}為氫或(吡啶-2-基)甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對式(XIII)化合物：



(XIII)

；

其中：

E為-O-或$-CH_2-$；

J為-O-或$-CH_2-$；

U為直接鍵結或$-CH_2-$；且

R^{1b}為氫、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、二苯甲基或[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係針對醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑，及治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或為其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中治療疼痛之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含

治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供一種在哺乳動物中治療或減輕疾病、症狀或病症嚴重性之方法，其中一或多種$Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$, $Na_V1.4$, $Na_V1.5$, $Na_V1.6$, $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ 或 $Na_V1.9$ 之活化作用或活動過度係牽連該疾病、症狀或病症，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物中治療一範圍鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀例如與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒

素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風所造成之絕血狀態下之神經保護、青光眼或神經損傷、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物，較佳為人類，投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，經由在哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，以治療一範圍鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防高膽固醇血症之方法，其中此方法係包括對有

需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防良性攝護腺增生之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防搔癢病之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可

接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防癌症之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供醫藥療法，且併用一或多種其他本發明化合物或一或多種其他已接受之療法，或作為其任何組合以增加現有或未來藥物療法之功效，或降低伴隨著已接受療法之不利事件。於一項具體實施例中，本發明係關於將本發明化合物與已確立或未來療法結合之醫藥組合物，供本發明中所列示之適應徵用。

於另一方面，本發明係針對如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑與如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療鈉通道所媒介之疾病或症狀。

發明詳述

定義

本文中指稱之某些化學基團可以簡寫符號置於前，指示欲在所指示化學基團中發現之碳原子總數。例如，C_7-C_{12}烷基係描述如下文定義之烷基，具有總共7至12個碳原子，而C_4-C_{12}環烷基烷基係描述如下文定義之環烷基烷基，具有總共4至12個碳原子。於簡寫符號中之碳總數並不包含可能存在於所描述基團之取代基中之碳。

除了前述以外，當使用於本專利說明書與隨文所附請求項中時，除非有相反之指定，否則下列術語具有所指示之意義：

"胺基"係指-NH_2基團。

"氰基"係指-CN基團。

"甲醯基"係指-C(O)H基團。

"羥基"係指-OH基團。

"硝基"係指-NO_2基團。

"酮基"係指=O取代基。

"硫酮基"係指=S取代基。

"三氟甲基"係指-CF_3基團。

"烷基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，未含有不飽和性，具有一至十二個碳原子，較佳為一至八個碳原子或一至六個碳原子，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正-丁基、正-戊基、1,1-二甲基乙基(第三-丁基)、3-

甲基己基、2-甲基己基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷基可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{40}$、$-OC(O)-R^{40}$、$-N(R^{40})_2$、$-C(O)R^{40}$、$-C(O)OR^{40}$、$-C(O)N(R^{40})_2$、$-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{40}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"烯基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，含有至少一個雙鍵，具有二至十二個碳原子，較佳為二至八個碳原子，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烯基可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{40}$、$-OC(O)-R^{40}$、$-N(R^{40})_2$、$-C(O)R^{40}$、$-C(O)OR^{40}$、$-C(O)N(R^{40})_2$、$-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{40}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、

芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"伸烷基"或"伸烷基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫組成，未含有不飽和性，且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、正-伸丁基等。伸烷基鏈係經過單鍵連接至分子之其餘部份，及經過單鍵至該基團。伸烷基鏈對分子其餘部份及對該基團之連接點可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則伸烷基鏈可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{40}$、$-OC(O)-R^{40}$、$-N(R^{40})_2$、$-C(O)R^{40}$、$-C(O)OR^{40}$、$-C(O)N(R^{40})_2$、$-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$（其中t為1至2）、$-S(O)_tOR^{42}$（其中t為1至2）、$-S(O)_pR^{42}$（其中p為0至2）及$-S(O)_tN(R^{40})_2$（其中t為1至2），其中各R^{40}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"伸烯基"或"伸烯基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫組成，含有至少一個雙鍵，且具有二至十二個碳原子，例如伸乙烯基、伸丙烯基、正-伸丁烯基等。伸烯基鏈係經過單鍵連接至分子之

其餘部份，及經過雙鍵或單鍵至該基團。伸烯基鏈對分子之其餘部份及對該基團之連接點，可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則伸烯基鏈可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{40}$、$-OC(O)-R^{40}$、$-N(R^{40})_2$、$-C(O)R^{40}$、$-C(O)OR^{40}$、$-C(O)N(R^{40})_2$、$-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{40}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"芳基"係指烴環系統基團，包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳族環。對本發明之目的而言，芳基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包括經稠合或橋接之環系統。芳基包括但不限於衍生自苊烯蒽、苊烯萘、苊烯菲、蒽、䓛、苯、茀、螢蒽、茚、as-茚省、s-茚省、氫茚、茚、萘、酞、菲、芘、蔻及苯并菲之芳基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則芳基可視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{41}-OR^{40}$、$-R^{41}-OC(O)-R^{40}$、$-R^{41}-N(R^{40})_2$、$-R^{41}-C(O)R^{40}$、

$-R^{41}-C(O)OR^{40}$、$-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$、$-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2),其中各$R^{40}$係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基;各R^{41}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀伸烷基或伸烯基鏈;且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"芳烷基"係指式$-R_b-R_c$基團,其中R_b為如上文定義之伸烷基鏈,且R_c為如上文定義之一或多個芳基,例如苄基、二苯甲基等。芳烷基之伸烷基鏈部份可視情況如上文關於伸烷基鏈所述經取代。芳烷基之芳基部份可視情況如上文關於芳基所述經取代。

"環烷基"係指安定非芳族單環狀或多環狀烴基,僅由碳與氫原子組成,其可包含經稠合或橋接之環系統,具有三至十五個碳原子,較佳係具有三至十個碳原子,且其係為飽和或不飽和,並藉由單鍵連接至分子之其餘部份。單環狀基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚及環辛基。多環狀基團包括例如金鋼烷基、正葙基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環并[2.2.1]庚烷基等。除非在本專利說明書中另有明確述及,否則環烷基可視情況被一或多個取代基取代,取代基獨立選自下列組成之組群:烷基、烯基、

鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、酮基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{41}-OR^{40}$、$-R^{41}-OC(O)-R^{40}$、$-R^{41}-N(R^{40})_2$、$-R^{41}-C(O)R^{40}$、$-R^{41}-C(O)OR^{40}$、$-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$、$-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{40}$係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；各R^{41}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀伸烷基或伸烯基鏈；且各R^{42}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"環烷基烷基"係指式$-R_bR_g$基團，其中R_b為如上文定義之伸烷基鏈，且R_g為如上文定義之環烷基。伸烷基鏈與環烷基可視情況如上文定義經取代。

"經稠合"係指本文中所述之任何環系統，其係稠合至本發明化合物中之現存環結構。當稠合環系統為雜環基或雜芳基時，在變成該稠合環系統之一部份之現存環結構中之任何碳可被氮置換。

"鹵基"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"鹵烷基"係指如上文定義之烷基，其係被一或多個如上文定義之鹵基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟基甲基-2-氟基乙基、3-溴基-2-氟基丙基、

1-溴基甲基-2-溴基乙基等。鹵烷基之烷基部份可視情況如上文關於烷基所定義經取代。

"鹵烯基"係指如上文定義之烯基，其係被一或多個如上文定義之鹵基取代。鹵烷基之烯基部份可視情況如上文關於烯基所定義經取代。

"雜環基"係指安定3-至18-員非芳族環基團，其包含二至十二個碳原子與一至六個雜原子，選自氮、氧及硫所組成之組群。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；且在雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化；及雜環基可為部份或完全飽和。此種雜環基之實例包括但不限於二氧伍圜基、噻吩基[1,3]二硫陸圜基、十氫異喹啉基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、異噻唑啶基、異四氫喔唑基、嗎福啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-酮基六氫吡咔基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、四氫喔唑基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡咯基、四氫吡唑基、哌啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三氧陸圜基、三硫陸圜基、三咔烷基、四氫哌喃基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、1-酮基-硫代嗎福啉基及1,1-二酮基-硫代嗎福啉基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、酮基、硫酮基、硝基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環

基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{41}-OR^{40}$、$-R^{41}-OC(O)-R^{40}$、$-R^{41}-N(R^{40})_2$、$-R^{41}-C(O)R^{40}$、$-R^{41}-C(O)OR^{40}$、$-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$、$-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2),其中各$R^{40}$係獨立為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基;各R^{41}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀伸烷基或伸烯基鏈;且各R^{42}為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"N-雜環基"係指如上文定義之雜環基,含有至少一個氮。N-雜環基可視情況如上文關於雜環基所述經取代。

"雜環基烷基"係指式$-R_bR_h$基團,其中R_b為如上文定義之伸烷基鏈,且R_h為如上文定義之雜環基,而若雜環基為含氮雜環基,則雜環基可連接至烷基,在該氮原子上。雜環基烷基之伸烷基鏈可視情況如上文關於伸烷基鏈所定義經取代。雜環基烷基之雜環基部份可視情況如上文關於雜環基所定義經取代。

"雜芳基"係指5-至14-員環系統基團,包含氫原子,一至十三個碳原子,一至六個雜原子,選自氮、氧及硫所組成之組群,及至少一個芳族環。對本發明之目的而言,雜芳基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統,其可包含經稠合或橋接之環系統;而在雜芳基中之任何氮、碳或

硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化。實例包括但不限於一氮七圜烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧伍圜烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯基、1,4-苯并二氧陸圜基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧伍圜烯基、苯并二氧陸圜烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑亞硫醯基、咔唑基、啡啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲吡基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-氧一氮七圜烯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡吡基、1-氧化嗒吡基、1-苯基-1H-吡咯基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁吡基、呔吡基、喋啶基、喋啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡吡基、嘧啶基、嘧啶酮基、嗒吡基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喏啉基、喹喏啉酮基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三吡基及硫苯基(意即噻吩基)。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜芳基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰

基、酮基、硫酮基、硝基、硫酮基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{41}-OR^{40}$、$-R^{41}-OC(O)-R^{40}$、$-R^{41}-N(R^{40})_2$、$-R^{41}-C(O)R^{40}$、$-R^{41}-C(O)OR^{40}$、$-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$、$-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$、$-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$(其中t為1至2)、$-R^{41}-S(O)_pR^{42}$(其中p為0至2)及$-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{40}$係獨立為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；各R^{41}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀伸烷基或伸烯基鏈；且各R^{42}為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"N-雜芳基"係指如上文定義之雜芳基，含有至少一個氮，且其中雜芳基對分子其餘部份之連接點係經過雜芳基中之氮原子。N-雜芳基可視情況如上文關於雜芳基所述經取代。

"雜芳烷基"係指式$-R_bR_i$基團，其中R_b為如上文定義之伸烷基鏈，且R_i為如上文定義之雜芳基。雜芳烷基之雜芳基部份可視情況如上文關於雜芳基所定義經取代。雜芳烷基之伸烷基鏈部份可視情況如上文關於伸烷基鏈所定義經取代。

"羥烷基"係指式$-R_bOH$基團，其中R_b為如上文定義之伸烷基鏈。-OH基團可連接至伸烷基鏈中之任何碳。雜芳烷基之伸烷基鏈部份可另外視情況如上文關於伸烷基鏈所定

義經取代。

"止痛法"係指於正常情況下回應刺激會痛苦之疼痛不存在。

"感覺異常"係指其中於正常情況下無害之知覺，譬如壓力或輕微接觸，被感覺為極端地痛苦之症狀。

"前體藥物"係意欲表示可在生理學條件下或藉由溶劑分解被轉化成本發明生物活性化合物之化合物。因此，"前體藥物"一詞係指本發明化合物之代謝先質，其係為藥學上可接受。前體藥物當被投予有需要之病患時可為不活性，但在活體內被轉化成本發明之活性化合物。前體藥物典型上係於活體內迅速地轉變，而產生本發明之母體化合物，例如經由在血液中水解。前體藥物化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之優點(參閱Bundgard, H., 前體藥物之設計(1985), 第7-9頁, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。前體藥物之討論係提供於Higuchi, T.等人,"前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S.論集系列, 第14卷，與藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche編著, 美國醫藥協會與Pergamon出版社, 1987，此兩者均全部併於本文供參考。

"前體藥物"一詞亦意謂包括任何共價結合之載體，當此種前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會在活體內釋出本發明之活性化合物。本發明化合物之前體藥物可藉由改變存在於本發明化合物上之官能基而製成，其方式係致使此等改質物係被分裂，在例行操作中或於活體內，成為本發明之母體化合物。前體藥物包括本發明之化合物，其中羥

基、胺基或巯基係結合至任何基團，當本發明化合物之前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會個別分裂以形成自由態羥基、自由態胺基或自由態巯基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中之醇官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基之醯胺衍生物等。

於本文中所揭示之發明亦意謂涵蓋本發明之所有藥學上可接受之化合物係以同位素方式標識，其方式是使一或多個原子被具有不同原子質量或質量數之原子置換。可被併入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘，譬如個別為^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I及^{125}I。此等放射性標識化合物可用以幫助測定或度量化合物之有效性，例如藉由特徵鑒定作用在鈉通道上之位置或模式，或對作用在鈉通道上之藥理學上重要位置之結合親和力。某些以同位素方式標識之本發明化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即^{3}H，與碳-14，意即^{14}C，鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即^{2}H，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔

領。以同位素方式標識之本發明化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術或藉類似如下文陳述之實例與製備中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

於本文中所揭示之發明亦意欲涵蓋所揭示化合物之活體內代謝產物。此種產物可由於例如所投予化合物之氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用等所造成，主要是由於酵素過程。因此，本發明係包括藉由一種過程所產生之化合物，其包括使本發明之化合物與哺乳動物接觸，歷經一段足以產生其代謝產物之時間。此種產物典型上係以下述方式確認，將本發明之放射性標識化合物以可偵測劑量投予動物，譬如大白鼠、老鼠、天竺鼠、猴子，或投予人類，允許足夠時間發生新陳代謝作用，並自尿液、血液或其他生物試樣單離其轉化產物。

"安定化合物"與"安定結構"係意欲表示一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"哺乳動物"包括人類，與家中動物，譬如實驗室動物與家庭寵物(例如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔子)，及非家中動物，譬如野生動物等。

"選用"或"視情況"係意謂隨後描述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。例如"視情況經取代之芳基"係意謂芳基可以或可以不經取代，且說明文係包括經取代之

芳基與未具有取代之芳基。當官能基係被描述為"視情況經取代"，且依次在官能基上之取代基亦為"視情況經取代"等等時，對本發明之目的而言，此種迭代係被限制於五。

"藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑"係包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、矯味增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑，其已被美國食品藥物管理局許可為可接受供使用於人類或家畜動物。

"藥學上可接受之鹽"包括酸與鹼加成鹽兩者。

"藥學上可接受之酸加成鹽"係指保持自由態鹼之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的，且其係與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類譬如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，該有機酸類譬如但不限於醋酸、2,2-二氯醋酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、桂皮酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-酮基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清

酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對-甲苯磺酸、三氟醋酸、十一烯酸等。

"藥學上可接受之鹼加成鹽"係指保持自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。此等鹽係製自添加無機鹼或有機鹼至自由態酸。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。較佳無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲胺乙醇、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、三乙醇胺、丁三醇胺、嘌呤、六氫吡咔、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂等。特佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

通常，結晶化作用會產生本發明化合物之溶劑合物。於本文中使用之"溶劑合物"一詞係指包含一或多個本發明化合物分子與一或多個溶劑分子之聚集體。溶劑可為水，於此種情況中，溶劑合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物存在，包括單水合

物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及其相應之溶劑化合形式。本發明化合物可為真實溶劑合物，而在其他情況中，本發明化合物可僅只是保留偶發之水或水加上一部份偶發溶劑之混合物。

"醫藥組合物"係指本發明化合物與此項技藝中一般所接受用於傳輸生物活性化合物至哺乳動物例如人類之媒質之配方。此種媒質包括所有供其使用之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

"治療上有效量"係指本發明化合物之量，當其被投予哺乳動物，較佳為人類時，足以在哺乳動物較佳為人類中達成鈉通道所媒介疾病或症狀之治療，如下文定義。構成"治療上有效量"之本發明化合物量，係依化合物、症狀及其嚴重性，投藥方式，以及欲被治療哺乳動物之年齡而改變，但可例行性地由一般熟諳此藝者關於其自有知識及本揭示內容而決定。

於本文中使用之"進行治療"或"治療作業"係涵蓋在具有吾人感興趣疾病或症狀之哺乳動物較佳為人類中，治療吾人感興趣之疾病或症狀，且包括：

(a) 防止疾病或症狀發生於哺乳動物中，特別是當此種哺乳動物易罹患該症狀，但尚未被診斷為具有該疾病時；

(b) 抑制疾病或症狀，意即遏制其發展；

(c) 舒解疾病或症狀，意即造成此疾病或症狀之退化；或

(d) 減輕由於此疾病或症狀所造成之病徵，意即減輕疼

痛而未著重於所從屬之疾病或症狀。

於本文中使用之"疾病"與"症狀"術語可交換地使用，或可為不同，在於該特定病恙或症狀可能未具有已知病因劑(以致尚未研究出病因學)，且其因此尚未被認為是疾病，而僅為不期望之症狀或徵候簇，其中或多或少之特定病徵組合已被臨床家確認。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可獲致對掌異構物、非對映異構物及其他立體異構形式，其可以絕對立體化學為觀點，被定義為(*R*)-或(*S*)-，或對胺基酸為(D)-或(L)-。本發明係意謂包括所有可能之異構物，以及其外消旋與光學上純形式。光學活性(+)與(-)、(*R*)-與(*S*)-或(D)-與(L)-異構物可使用對掌性合成單位或對掌性試劑製成，或使用習用技術解析，例如層析與分級結晶。製備/單離個別對掌異構物之習用技術，包括自適當光學上純先質之對掌性合成，或外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之解析，使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)。當本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有指定，否則此等化合物係意欲包括E與Z幾何異構物。同樣地，所有互變異構形式亦意欲被包含在內。

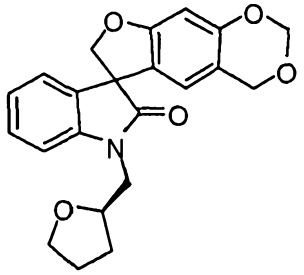
"立體異構物"係指由相同原子組成，藉相同鍵結結合，但具有不同三次元結構之化合物，其係不可交換。本發明意欲涵蓋各種立體異構物及其混合物，且包括"對掌異構物"，其係指兩種立體異構物，其分子係為彼此不可重疊鏡像。

"互變異構物"係指質子從分子之一個原子移轉至相同分子之另一個原子。本發明包括任何該化合物之互變異構物。

亦在本發明範圍內者為本發明之中間化合物，及前文所提及物種之所有多晶型物，與其結晶型。

於本文中使用之化學命名擬案與結構圖係為I.U.P.A.C.命名系統之修正形式，使用ACD/命名9.07版軟體程式，其中本發明化合物係於本文中稱為中央核心結構之衍生物。對本文所採用之複雜化學名稱，取代基係在其所連接基團之前被指稱。例如，環丙基乙基係包含乙基主鏈，具有環丙基取代基。在化學結構圖中所有鍵結均被確認，惟一些被假定結合至足夠氫原子以完成價鍵之碳原子除外。

因此，例如，如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中n為1，J為$-CH_2-$，K為-O-，R^2為氫，且R^1為(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；意即下式化合物：



;

係於本文中稱為1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之具體實施例

本發明之一項具體實施例係為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中J為-O-，

且K為-CH_2-之式(I)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(I)化合物，選自：

1'-甲基-2'-酮基-N-戊基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-(二苯甲基)-4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮；

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯；

1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸；

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈；

5'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯；

4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮

6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3'-[2-(氟基甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈；

1'-(4-氟基-3-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈；

1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈；

(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-(吡啡-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈；

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸乙酯；

1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-己基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-環丙基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-乙氧基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺；

1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

1'-(4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-氯基-4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯；

1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯；

1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸乙酯；

2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸；

3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈；

(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N'-羥基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺；

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

N'-羥基-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯醯肼；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-胺基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺；

1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸；

1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽；

N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺；

1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2S)-嗎福啉-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺；

N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽；

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

1'-甲基-4'-(2-酮基-2H-吡烯-7-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-嗎福啉-4-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧

(S)

陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丁烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)甲烷磺醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環己烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環戊烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丙烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)苯甲醯胺；

2-甲氧基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸

圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)戊醯胺；

2,2-二甲基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)己醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)庚醯胺；

2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

1-己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

1-環戊基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

1-環己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

N-環己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環戊基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環丙基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-4'-(四氫吡咯-1-基羰基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯

(S)

并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(2-甲氧基乙基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-(4-氟苄基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-2'-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-(4-氟苯基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

4'-胺基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(苄胺基)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-羥基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(苄氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-呋喃-3-基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜

(S)

烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N,1'-二甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N,N,1'-三甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

4'-(3-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(3-嗎福啉-4-基苯氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并

二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-(4-氟苄基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-氟基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯；

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯；

1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖；

1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(5-羥基-1H-吡唑-3-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺；

1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-({6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺；

1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈；或

6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

(S)

吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中J為$-CH_2-$，且K為-O-之式(I)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(I)化合物，其係為1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中J與K兩者各為$-CH_2-$之式(I)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(I)化合物，選自：

1'-(二苯甲基)-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例係為如上文在發明內容中所提出之式(II)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中各R^{3a}為氫之式(II)化合物。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中各R^{3a}為氟基之式(II)化合物。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為式(II)化合物，選自：

4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲

哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯；

1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1-苯并呋喃-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-溴基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)

(S)

乙腈；

7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-異丙基-1,3-㗁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯；

1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈；

1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈；

1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二

氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

4'-氯基-1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫嘮唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺；

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈；

2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

N-環丙基-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；及

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7S)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7S)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(四氫呋喃-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

本發明之另一項具體實施例係為如上文在發明內容中所提出之式(III)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(III)化合物，其中各R^6係獨立為氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氰基、胺基、-C(O)H、$-CH_2-N(CH_3)_2$、(四氫吡咯-1-基)甲基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、2-(4-氟苯基)乙烯基、二苯并[b,d]噻吩-4-基、苯并噻吩-3-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(2-甲基丙氧基)苯基、4-丁氧基苯基、4-甲

氧苯基、嘧啶-5-基或呋喃-3-基。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為式(III)化合物，其中兩個R^6和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環或經稠合之吡啶基環。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中L為-O-，且M為$-CH_2-$之式(III)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(III)化合物，選自：

(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮；

6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮；

4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯；

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯；

1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫呋喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈；

4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈；

4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈；

1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(2S)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(甲硫基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啡-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嗒啡-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-酮基-1,3-四氫喔唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-四氫吡咯-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈；

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-羧甲醛；

4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺；

(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基丁基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺；

N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺；

N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(嘧吩-2-基甲基)苯甲醯胺；

N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺；

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺；

N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺；

N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸；

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛；

1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽；

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；及

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-(二苯甲基)-2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮；

3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮；

2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮；

1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

1'-(3-胺基丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；或

1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中L為$-CH_2-$，且M為-O-之式(III)化合物。

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
5.15	1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.16	(8S)-1'-(吡咯-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.17	(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.18	(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.19	6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮	C
5.20	4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.21	1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.22	1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.23	1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.25	9-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.26	9-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.27	9-氟基-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
5.28	1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[呋喃并[2,3-g]吲烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.29	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吲烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.31	1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物	C
5.32	1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.33	1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.34	6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.35	5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.36	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.37	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.38	6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	C
6	1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
6.1	4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
6.2	5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.3	1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
6.4	1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
6.5	1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.6	1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.7	1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.8	1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.1	1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.2	5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯	A
7.10	1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.11	1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.12	1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.13	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
7.14	1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.15	(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.16	N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺	C
7.17	1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
7.18	1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.19	1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.20	1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.21	1'-(4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.22	1'-(2-氯基-4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.23	1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.24	1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.25	1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
7.26	1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.27	1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.28	1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8	1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.1	7'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.2	7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.3	4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.4	1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.5	(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
8.6	(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
8.7	(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.8	(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
8.9	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.10	1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.11	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
8.12	1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.14	3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮	C
8.15	7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
8.16	7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
8.17	3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A
8.18	1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.19	(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9	3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.1	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
9.2	1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.3	1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.4	1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.5	1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.6	1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.7	1'-(吡啡-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.8	1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.9	1'-(嗒啡-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.10	1'-[(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.11	1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.12	1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.13	1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.14	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.15	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.16	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
9.17	1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.18	5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.19	6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.20	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.21	2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.22	1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.23	4-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁呯-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮	A
9.24	3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.25	3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.26	3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.27	5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.28	5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.29	5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.30	5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
9.31	5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.32	5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.33	6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
9.34	6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.35	6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.36	6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.37	1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.38	1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.39	(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.40	{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯	B
9.41	3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.42	3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.43	1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.44	(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
9.45	1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.46	6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
9.47	6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
9.48	6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
9.50	6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
9.51	6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
9.53	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.54	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.55	3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.56	3-甲基-1'-(吡咯-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.57	1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.58	2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯	B
9.59	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.60	1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(III)化合物，選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例係為如上文在發明內容中所提出之式(IV)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(IV)化合物，其中各R^8係獨立為氫、羥基、溴基、氯基、氰基、氟基、甲基、三氟乙醯基、甲氧基、1-甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、苄氧基、1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基氧基、四氫吡咯-3-基氧基、胺基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、[(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]胺基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、胺基(羥亞胺基)甲基或(四氫吡咯-3-基)胺基。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為式(IV)化合物，其中兩個R^8基團和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環、經稠合之噻吩基環、經稠合之1,1-二酮基噻吩基環、經稠合之1,2,5-噁二唑基環、經稠合之四氫哌喃基環、經稠合之2,3-二氫吡咯基環、經稠合之3-甲基-4,5-二氫異噁唑基環或經稠合之吡咯基環，而其餘R^8基團，

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
9.64	5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.65	5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.66	2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮	A
9.67	1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.70	(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.71	6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
9.72	6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
9.73	4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
9.74	4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.75	6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.76	5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
10	1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11	1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.1	1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.2	1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.3	1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.4	1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.5	1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.6	1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.8	1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.10	1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	D
11.12	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	C
11.13	1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.14	1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.15	1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.16	1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.17	1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.18	1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.19	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.20	4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.21	4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.22	1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.23	1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.24	1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.25	4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.26	1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.27	1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.28	1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.29	1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.30	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	C
11.31	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	B
11.32	5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸	C
11.33	N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	B
11.34	1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.35	2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈	B
11.37	4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.38	4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.39	4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.41	1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.42	1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.43	1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.44	1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.45	1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.46	1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.47	6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.48	N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺	C
11.49	6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.50	6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.52	6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.53	6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.54	6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.56	6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
11.58	6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
11.60	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2',5(1'H,6H)-二酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.61	1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.62	N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺	C
11.63	1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.64	(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.65	(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.66	(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.67	(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.68	(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.69	(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮	C
11.70	1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.71	1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.72	1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.73	N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺	B
11.74	5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈	A
11.75	2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	B
11.78	3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A
11.79	3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	B
11.80	2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈	A
11.81	(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.83	1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.84	1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.85	6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.86	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	C
11.87	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	C
11.90	1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.92	1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.94	N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺	B
11.95	1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.97	1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽	A
11.98	N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺	B
11.99	1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
11.100	1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
11.101	1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
11.102	1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.103	1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.104	1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
11.106	(8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.107	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.108	6-氯基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.109	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
11.110	1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.111	5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.112	5,6-二氟-1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
12	N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.1	N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.2	N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.3	N-(2-乙基丁基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.4	N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.5	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺	B
12.6	N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.7	N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.8	N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	D
12.9	N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.10	N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.11	N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.12	N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.13	N-(3-氯苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.14	N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

若存在，則為氫、羥基、溴基、氯基、氰基、氟基、甲基、三氟乙醯基、甲氧基、1-甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、苄氧基、1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基氧基、四氫吡咯-3-基氧基、胺基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、[(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]胺基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、胺基(羥亞胺基)甲基或(四氫吡咯-3-基)胺基。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為式(IV)化合物，選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮；

1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物；

螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物；或

1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物。

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.15	N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.16	N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.17	1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
12.18	N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.19	N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.20	N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.21	N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.22	N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.23	N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.24	N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.25	N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.26	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺	C
12.27	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺	B
12.28	N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.29	N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.30	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺	B
12.31	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.32	N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.33	1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
12.34	N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.35	N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.36	N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.37	N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.38	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲醯胺	B
12.39	N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.40	N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.41	N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.42	N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.43	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺	B
12.44	N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.45	N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	C
12.46	2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.47	N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.48	N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.49	N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.50	N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.51	2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺	B
12.52	N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺	B
12.53	N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.54	N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.55	N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.56	N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	C
12.57	N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	B
12.58	5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	A
12.59	N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	B
12.60	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.61	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
12.62	N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.63	N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺	C
12.64	N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽	B
12.65	N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
13	5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸	C
13.1	N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	A
13.2	N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	B
13.3	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	B
13.4	N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	B
13.5	N-環丙基-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	A
13.6	N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	A

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
13.7	N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
13.11	N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	B
14	1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.1	1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.2	1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.3	1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
14.4	1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.5	1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
15.1	1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
15.2	1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
15.3	1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
15.4	3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽	B
16	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
16.1	4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.2	4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.3	4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
16.4	4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.5	4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.6	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.7	4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.8	4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.9	4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.10	4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
16.11	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
16.12	1'-[(5-氯基-2-嘧吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.13	1'-[(5-氯基-2-嘧吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.14	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
16.59	4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
16.60	4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
16.61	(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.62	(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.88	1'-[(5-氯基-2-嘧吩基)甲基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
17	1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
17.1	1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
17.2	1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
18	2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯	A
18.1	4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯	A
18.2	2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
19	1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
20	6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖	C
21	1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
22	1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
23	1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
28	1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
29.1	1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
29.2	1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
30	1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
31	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺	B
32	1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
32.1	1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
32.2	1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
33.2	5,6-二氟-1'-{4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	C
33.3	1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
33.4	1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
35	1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
35.1	1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
36	1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
37	1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
38	N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺	A
39	1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

6-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(苄氧基)-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-{[1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基]氧基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

3-[(2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
40	1'-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
41	6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈	A
42	6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	A
44	3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
44.1	3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
44.2	3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
44.3	3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
45	6-羥基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
45.1	6-羥基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
46	1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
46.1	1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
46.2	1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B

生物學實例2

電生理學檢測(活體外檢測)

將表現吾人感興趣通道之細胞在具有0.5毫克/毫升G418, +/-1% PSG與10%熱失活牛胎兒血清之DMEM生長培養基

(Gibco)中，於37℃與5% CO_2下培養。為了電生理學記錄，將細胞覆蓋於10毫米培養皿上。

全細胞記錄係藉由已建立之全細胞電壓夾持方法(Bean等人，*在所引述之著作中*)，使用Axopatch 200B放大器與Clampex軟體(Axon儀器，Union City, CA)檢驗。所有實驗係於環境溫度下進行。使電極著火拋光至2-4 Mohm電阻，電壓誤差與電容人為產物係個別藉由串聯電阻補償作用與電容補償作用而被降至最低。數據係在40 kHz下獲取，及在5 kHz下過濾。外部(浴槽)溶液包含：NaCl (140 mM), KCl (5 mM), $CaCl_2$ (2 mM), $MgCl_2$ (1 mM), HEPES (10 mM)在pH 7.4下。內部(吸量管)溶液包含(以mM表示)：NaCl (5), $CaCl_2$ (0.1), $MgCl_2$ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10)在pH 7.2下。

為估計化合物對通道之靜止與失活狀態之穩定狀態親和力(個別為K_r與K_i)，故對來自保持電位-120 mV之去極化電壓-60至+90 mV，使用12.5毫秒試驗脈衝，以建立電流-電壓關係(I-V曲線)。接近IV-曲線尖峰之電壓(-30至0 mV)係在此實驗之整個其餘部份中作為試驗脈衝使用。然後建構穩定狀態失活(有效性)曲線，其方式是在對範圍為-120至-10 mV電位之1秒調節脈衝後，度量8.75毫秒試驗脈衝期間所活化之電流。

化合物結合至鈉通道之穩定狀態電壓-依賴性係藉由度量離子電流在兩個保持電位下之阻斷而測得。結合至靜止狀態通道係藉由使用-120 mV之保持電位測得，以致達成最大利用性。結合至失活狀態通道係在保持電位下評估，以

致僅10%通道可用於打開。膜電位係被保持在此電壓下，歷經至少10秒，以致藥物結合可達成平衡。

於各電壓下之表觀解離常數係使用以下方程式計算：

$$\%\text{抑制} = \frac{[\text{藥物}]}{([\text{藥物}] + K_d)}$$

其中K_d為解離常數(K_r或K_i)，而[藥物]為待測化合物之濃度。

當在此模式中測試時，本發明之代表性化合物係對於如下文表3中所提出之吾人感興趣通道之失活狀態展現親和力，其中"A"係指K_i小於300 nM，而"B"係指K_i大於300 nM。表3中所提供之實例數目係相應於本文之實例：

表3

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
1.2	1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.10	(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.11	(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.12	(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.13	(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
2.27	6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	A
2.34	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.35	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.54	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.65	6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	B
3	6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.29	6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
3.33	4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.34	4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.35	4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.41	螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.3	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
4.6	1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.8	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.10	1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.16	1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.20	1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.22	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	B
4.22	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	B
4.27	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.28	1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.29	1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.36	1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.38	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.43	1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
4.45	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.48	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.49	(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.50	(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.51	(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.54	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.55	1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.68	6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.103	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.1	7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
5.4	(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
5.5	(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.6	(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.7	(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.17	(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.18	(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.4	(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.8	1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.15	(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.4	1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.6	(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.7	(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
8.8	(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.12	1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9	3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.6	1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.20	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.23	4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2',3(1'H,4H)-二酮	B
9.24	3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
10.1	1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.14	1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.27	1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.33	N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	A

實例編號	化合物名稱	K_i (μM)
11.64	(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡咔-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.66	(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.67	(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.69	(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮	B
11.85	6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.6	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.7	4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.9	4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.10	4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.80	1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

生物學實例3

藉由鈉通道阻斷劑所引致之止痛

熱引致之尾部輕彈潛伏期試驗

在此項試驗中，藉由投予本發明化合物所產生之止痛作用，可在老鼠中經過熱引致之尾部輕彈觀察。此項試驗包括熱源，其包括投影燈，具有光束，經聚焦且指向被測試老鼠尾部之一個點上。尾部輕彈潛伏期，其係在藥物治療之前評估，且回應有害熱刺激，意即從施加輻射熱於尾部之背側表面上，至發生尾部輕彈之回應時間，係在40、80、120及160分鐘下度量與記錄。

對此項研究之第一部份，65隻動物係接受基線尾部輕彈潛伏期之評估，一天一次，歷經兩個連續天。然後，將此等動物隨機地指定至11個不同處理組之一，包括媒劑對照物、嗎啡對照組及9種化合物，在30毫克/公斤下，以肌內方式投予。在劑量投藥之後，密切地監測動物之毒性跡象，包括震顫或發作、活動過度、淺臥、快速或抑制之呼吸及未能洗梳。對各化合物之最適宜誘導時間，係經由回歸分析測定。待測化合物之止痛活性係被表示為最大可能作用之百分比(%MPE)，並使用下式計算：

$$\%\ \mathrm{MPE} \quad \frac{\text{服藥後潛伏期} - \text{服藥前潛伏期}}{\text{截止時間(10秒)} - \text{服藥前潛伏期}} \times 100\%$$

其中：

服藥後潛伏期＝在接受藥物後，尾部移離(輕彈)熱源前，各個別動物所花費之潛伏時間。

6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-

服藥前潛伏期=在接受藥物之前，於尾部輕彈離開熱源之前，各個別動物所花費之潛伏時間。

截止時間(10秒)=為對熱源之最高曝露。

急性疼痛(福馬林試驗)

福馬林試驗係作為急性疼痛之動物模式使用。在福馬林試驗中，係使動物在實驗天前之當天，短暫地習慣有機玻璃試驗室20分鐘。在試驗當天，將動物隨機地注射試驗物件。於藥物投藥後30分鐘時，將50微升10%福馬林以皮下方式注射至大白鼠左後足掌之足底表面中。影像數據獲取係在福馬林投藥後立即開始，歷經90分鐘延續時間。

影像係使用Actimetrix Limelight軟體拍攝，其儲存檔案於*.llii延伸區，然後使其轉化成MPEG-4編碼。然後，使用行為分析軟體"觀察者5.1" (5.0版，Noldus資訊技術，Wageningen, The Netherlands)分析影像。影像分析係藉由注意動物行為，並根據類型將每一項記分，及界定行為長度而進行(Dubuisson與Dennis, 1977)。被評分之行為包括：(1)正常行為，(2)未置放重量於該足掌上，(3)提高該足掌，(4)舐/咬或刮搔該足掌。經注射足掌之升高、關照或過度舐、咬及刮搔，係顯示疼痛回應。若兩足掌均靜止於地板上，未具有經注射足掌之顯著關照，過度舐、咬或刮搔，則顯示來自化合物之止痛回應或保護。

福馬林試驗數據之分析，係根據兩項因數進行：(1)百分比最高可能抑制作用(%MPIE)與(2)疼痛評分。%MPIE係藉由一系列步驟計算，其中第一個係將每隻動物之非正常行為

(行為1,2,3)之長度加總。媒劑組之單一數值係經由將媒劑處理組內之所有評分平均而獲得。下列計算係產生每隻動物之MPIE值：

MPIE (%) = 100 - [(處理總和/平均媒劑值) X 100%]

疼痛評分係計算自如上述之加權尺度。將行為之延續時間乘以加權值(回應嚴重性之等級)，並除以觀察之總長度，以測定每隻動物之疼痛等級。計算係以下式表示：

疼痛等級 = [0(To) + 1(T1) + 2(T2) + 3(T3)]/(To + T1 + T2 + T3)

CFA所引致之慢性炎性疼痛

在此項試驗中，觸覺感覺異常係以經校準之von Frey纖絲評估。在適應飼養所設備一整週後，將150微升"完全Freund氏佐劑" (CFA)乳化液(CFA被懸浮於油/鹽水(1:1)乳化液中，在0.5毫克/毫升之濃度下)，於輕微異弗烷(isoflurane)麻醉下，以皮下方式注射至大白鼠左後足掌之足底表面中。使動物自麻醉恢復，並於CFA投藥後一週，評估所有動物之基線熱與機械感受傷害低限。於實驗開始前當天，使所有動物習慣實驗設備20分鐘。將待測與對照物件投予動物，並在藥物投予後之限定時間點下，度量感受傷害低限，以測定對六種可採用治療藥品之每一個之止痛回應。所使用之時間點係預先決定，以對各試驗化合物顯示最高止痛作用。

動物之熱感受傷害低限值係使用Hargreaves試驗評估。將動物放置在膠質玻璃封閉物中，經設置在具有加熱單元之升高玻璃平台上方。玻璃平台對所有試驗嘗試係經恒溫控

制在大約30℃之溫度下。在安置至封閉物之後，允許動物適應20分鐘，直到停止所有探查行為為止。使用226型足底/尾部刺激器止痛計(IITC, Woodland Hills, CA)，以自玻璃平台下方施加輻射熱束至後足掌之足底表面。在所有試驗嘗試期間，熱源之空轉強度與活性強度係個別設定於1與45下，且採用20秒之截止時間，以防止組織傷害。

動物對觸覺刺激之回應低限值，係按照Hargreaves試驗，使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。順應10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面上，以上升順序，從0.1克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌之稍微彎曲。持續測試，直到測定出具有最低力之毛髮引致足掌之快速輕彈，或當達到截止力為大約20克為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。

感受傷害之手術後模式

在此模式中，係度量因在足掌中之足底內切開術所造成之痛覺過敏，其方式是對足掌施加增加之觸覺刺激，直到動物自所施加之刺激縮回其足掌。當動物在3.5%異氟烷(isofluorane)下麻醉(其係經由鼻錐傳輸)時，使用10號解剖刀片，在左後足掌之足底方面中，造成1公分縱向切口，經過皮膚與筋膜，距腳跟之近基邊緣0.5公分開始，並延伸朝向

腳趾。於切開後，使用2, 3-0殺菌絲縫合線，使皮膚放在附近。將已受傷害之位置以多史潑菌素與貝達汀(Betadine)覆蓋。使動物返回其原本籠子，供過夜恢復。

關於經手術(同側)與未經手術(對側)兩足掌，動物對觸覺刺激之縮回低限值，可使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。於適應至少10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面，以上升順序，自10克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌稍微彎曲。持續測試，直到測定出毛髮以最低力引致足掌之快速輕彈，或當達到大約20克之截止力為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。

神經病原性疼痛模式；慢性挾縮損傷

簡言之，係在動物左後腳之中大腿層次處，使用10號解剖刀片，經過皮膚與筋膜，造成大約3公分切口。經由鈍器解剖經過股二頭肌，使左邊坐骨神經外露，小心使出血降至最低。將四個鬆散縛線沿著坐骨神經，使用4-0不可降解經殺菌絲縫合線，每隔1至2毫米間隔打結。當在解剖顯微鏡下，於4倍放大倍率下觀察時，鬆散縛線之張力係足夠緊密，以引致坐骨神經之輕微挾縮。在模擬操作動物中，係使左邊坐骨神經外露，而未進一步處理。將抗細菌軟膏直接塗敷至傷口中，並使用經殺菌縫合線，使肌肉閉合。將

貝達汀(Betadine)塗敷至肌肉及其周圍上，接著以手術夾使皮膚閉合。

動物對觸覺刺激之回應低限值，係使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。於順應10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面，以上升順序，自0.1克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌之稍微彎曲。持續測試，直到測定出毛髮以最低力引致足掌之快速輕彈，或當達到大約20克之截止力為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。

動物之熱感受傷害低限值係使用Hargreaves試驗評估。在觸覺低限值度量之後，將動物放置在膠質玻璃封閉物中，經設置在具有加熱單元之升高玻璃平台上方。玻璃平台對所有試驗嘗試係經恒溫控制在大約24至26℃之溫度下。在安置至封閉物之後，允許動物適應10分鐘，直到停止所有探查行為為止。使用226型足底/尾部刺激器止痛計(IITC, Woodland Hills, CA)，以自玻璃平台下方施加輻射熱束至後足掌之足底表面。在所有試驗嘗試期間，熱源之空轉強度與活性強度係個別設定於1與55下，且使用20秒之截止時間，以防止組織傷害。

神經病原性疼痛模式：脊髓神經結紮

脊髓神經結紮(SNL)神經病原性疼痛模式係作為神經病

(S)

原性疼痛之動物(意即大白鼠)模式使用。在SNL試驗中，將脊髓神經L5與L6之腰根緊密地結紮，以造成神經損傷，其會造成機械性痛覺過敏、機械感覺異常及熱過敏性之發展。手術係在試驗當天之前兩週進行，以使疼痛狀態在動物中充分發展。使用數種脊髓神經結紮變型，以表現本發明化合物之止痛性質之特徵。

(1) L5脊髓神經之結紮；

(2) L5與L6脊髓神經之結紮；

(3) L5脊髓神經之結紮與橫斷面；

(4) L5與L6脊髓神經之結紮與橫斷面；或

(5) L4脊髓神經之溫和刺激，且併用上述(1)-(4)之任一個。

當使動物在經由鼻錐傳輸之3.5%異氟烷(isofluorane)下麻醉時，使用10號解剖刀，在正好對背側中線為側面之皮膚中，造成大約2.5公分縱向切口，使用後骼脊之層次作為切開之中點。在切開之後，將異氟烷再調整至維持含量(1.5%-2.5%)。於中薦骨區域處，以解剖刀造成切口，沿著脊柱側面(在矢狀平面中)滑動刀片，直到刀片碰到胝骨。剪刀尖端係經過切開術引進，且將肌肉與韌帶自脊椎移除，以曝露出2-3公分之脊柱。將肌肉與筋膜自脊椎骨去除，以定位出其中神經自椎骨離開之點。將小玻璃鉤置於脊髓神經中間，並使脊髓神經溫和地自周圍組織提高。一旦脊髓神經已被單離，即將小長度之不可降解6-0經殺菌絲線環繞球玻璃鉤之尖端處纏繞兩次，且送回神經下方。然後，將脊髓神經藉由打結牢固地結紮，確保神經隆起於縛線之兩個側

面上。此程序可按需要重複。在一些動物中，可將L4脊髓神經以小玻璃鉤稍微地摩擦(至高達20次)，以使神經病原性疼痛之發展達到最大程度。將抗細菌軟膏直接塗敷至切口，並使用經殺菌縫合線，使肌肉閉合。將貝達汀(Betadine)塗敷至肌肉及其周圍，接著以手術定長纖維或無菌不可吸收單絲5-0尼龍縫合線，使皮膚閉合。

藉由局部投予本發明化合物至動物所產生之止痛作用，可接著藉由度量動物對機械觸覺刺激之足掌縮回閥值而發現。此等可使用如下文所述之機械感覺異常程序或機械性痛覺過敏程序度量。在藉由任一種方法建立適當基線度量值之後，將本發明化合物之局部配方塗敷在同側腳踝與足部上。然後，將動物放置在塑膠隧道中，歷經15分鐘，以防止彼等舔舐經處理之區域且移除化合物。在藉由下文所述方法之任一種測試同側足掌之前，將動物置於丙烯酸系封閉物中，歷經15分鐘，且回應係在處理後之0.5、1.0及2.0小時下記錄。

A. 機械感覺異常方法

動物對機械感覺異常之疼痛閥值，針對操作與對照兩種動物，可於手術後大約14天，使用手動校準之von Frey纖絲，按下述度量。將動物放置在升高之塑料玻璃封閉物中，經設置在金屬絲網表面上。允許動物適應環境20-30分鐘。將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物同側足掌之足底表面，從2.0克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌之稍微彎曲，以建立基線度量值。刺激係以連續方式

(S)

呈現，以上升或下降順序，直到發現回應上之第一個變化為止，然後記錄四種其他回應，提供總共六種回應。將以公克度量之六種回應輸入由Chaplan, S.R.等人, *J. Neurosci. Methods*, 1994 Jul；53(1)：55-63所述之公式中，且計算50%縮回閥值。這構成機械感覺異常值。

B. 機械性痛覺過敏方法

動物對觸覺刺激之回應閥值係使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在金屬絲網表面上。在此封閉物中順應15分鐘之後，將von Frey毛髮垂直施加至動物同側後足掌之足底表面，具有足夠力，以公克度量，以誘發足掌之脫性回應。此回應係顯示自疼痛刺激之縮回，且構成功效終點。數據係被表示為距基線閥值之百分比變化，以公克度量。

生物學實例4

烏頭素所引致之節律不齊試驗

本發明化合物之抗節律不齊活性係藉由下述試驗証實。節律不齊係藉由靜脈內投予已溶於生理食鹽水中之烏頭素(2.0微克/公斤)而被誘發。待測化合物係在烏頭素投藥後，以靜脈內方式投予5分鐘。抗節律不齊活性之評估係藉由度量從烏頭素投藥至發生期外收縮(ES)之時間，與從烏頭素投藥至發生心室搏動過速(VT)之時間進行。

在異弗烷(isoflurane)(2%之1/4至1/3)麻醉下之大白鼠中，進行氣管切開術，藉由首先在頸部區域中建立切口，然後單

離氣管，並造成2毫米切口，以插入氣管管件進入氣管中2公分，以致管件之開口正好位於口部上方。將管件以縫合線固定，並連接至通風器，歷經實驗期間。

然後，於股區域中造成切口(2.5公分)，並使用鈍器解剖探針，單離股血管。將兩個股靜脈插管，一個供戊巴比妥麻醉劑維持(0.02-0.05毫升)，而一個供灌注與注射藥物及媒劑。將股動脈以傳送器之血壓凝膠導管插管。

使ECG導線連接至胸肌，在導線II位置(右上方/心臟上方-白色導線，與左下方/心臟下方-紅色導線)。導線係以縫合線固定。

將所有手術區域使用以0.9%鹽水濕潤之紗布覆蓋。供應鹽水(1-1.5毫升，0.9%溶液)以濕潤手術後區域。使動物之ECG與通氣平衡至少30分鐘。

節律不齊係以2微克/公斤/分鐘烏頭素灌注5分鐘而被引致。在此段期間內，記錄ECG並連續地監測。本發明化合物可在此等檢測中測試，以測定其在治療節律不齊上之有效性。

生物學實例5

絕血引致之節律不齊試驗

心室節律不齊之齧齒動物模式，在急性心臟轉向術與預防範例兩者中，已被採用於測試潛在治療劑，供人類中之心房與心室節律不齊兩者用。會導致心肌梗塞之心臟絕血，係為發病率與死亡率之常見原因。化合物預防絕血所引致之心室搏動過速與纖維顫動之能力，係為所接受之模式，

(S)

用於測定化合物在臨床環境中對於心房與心室搏動過速與纖維顫動之功效。

麻醉係首先藉由戊巴比妥(腹膜腔內)引致，並藉由靜脈內大丸劑灌注保持著。雄性SD大白鼠具有其以套管插入之氣管，以室內空氣進行人工通氣，在每搏量10毫升/公斤下，60搏/分鐘。將右邊股動脈與靜脈以PE50管件插管，個別供平均動脈血壓(MAP)記錄，與化合物之靜脈內投藥。

將在第4與第5根肋骨間之胸部打開，以產生1.5公分開口，以致心臟可見及。將各大白鼠放置在凹口平台上，並將金屬約束器鉤住肋骨骨架，打開胸腔。使用縫合針以穿透心室，正好在升高前房下方，並在向下對角線方向上離開心室，以致將獲得>30%至<50%閉塞區帶(OZ)。出口位置係低於其中主動脈連接至左心室處下方~0.5公分。將縫合線拉緊，以致鬆散線圈(閉塞物)係環繞動脈支管形成。然後，使胸部以可進入胸部外部之閉塞物末端閉合。

將電極置於導線II位置(右邊前房至頂端)中，供ECG度量，如下述：將一個電極插入右前掌中，而另一個電極插入左後足掌中。

體溫、MAP、ECG及心跳速率係不斷地在整個實驗中記錄。一旦關鍵參數已被安定化，即取得1-2分鐘記錄，以建立基線值。一旦基線值被建立，即起始該化合物或對照物質之灌注。於化合物或對照物之5-分鐘灌注後，將縫合線拉緊以結紮LCA，並在左心室中造成絕血。於結紮後，連續記錄關鍵參數20分鐘，除非MAP達到臨界程度20-30毫米

酮 ；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺 ；

6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 ；

(3R)-3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁

Hg，歷經至少3分鐘，於此種情況中，即停止記錄，因為動物將被宣告死亡，然後使其犧牲。本發明化合物預防節律不齊且維持接近正常MAP與HR之能力，係經評分並與對照組比較。

生物學實例6

關於良性攝護腺增生(BPH)之活體內檢測

本發明化合物用於治療BPH之有效性可藉由下述活體內檢測証實。

使狗在0毫克/公斤與100毫克/公斤間之口服劑量下，經口服用本發明化合物，歷經4週期間。對照組係接受安慰劑。使動物犧牲，並將攝護腺解剖出來，輕拍使其乾燥，然後稱重。

生物學實例7

關於抗高膽固醇血症功效與抗動脈粥瘤硬化劑功效之活體內檢測

狗具有類似人類之心血管系統，使得彼等理想地用於研究經設計以治療心血管病症之醫藥化合物之作用。

使狗在0毫克/公斤至100毫克/公斤之範圍下，每日經口服用本發明化合物，歷經2-4週期間。在2與4週後，將動物採血，並收集其血清，供總膽固醇分析，且與服用單獨媒劑(0毫克/公斤)之動物作比較。

膽固醇之度量係為臨床實驗室環境中所進行最常見試驗之一。經常使用關於血漿或血清中總膽固醇之敏感性定量之簡單螢光計方法。於一種檢測中，係首先使試樣中之膽

(S)

固醇基酯類藉由膽固醇酯酶水解。然後，使所有膽固醇，無論是預先經酯化或在循環中之現有自由態，藉由膽固醇氧化酶氧化成其相應之酮與過氧化氫。ADHP (10-乙醯基-3,7-二羥基啡噁吩)係作為過氧化氫之高度地敏感性與安定探測物使用。辣根過氧化酶會催化ADHP與過氧化氫之反應，產生高度地螢光產物瑞索如吩(resorufin)，其可使用565-580毫微米之激發波長與585-595毫微米之發射波長監控。

生物學實例8

關於治療搔癢病之活體內檢測

本發明化合物可藉由活體內試驗，使用齧齒動物模式，評估關於其作為止癢劑之活性。關於以末梢方式誘發搔癢病之一種經建立模式，係經過血清素之注射至無毛大白鼠之嘴側背後區域(頸部)中。在血清素注射(例如2毫克/毫升，50微升)之前，本發明化合物之劑量可經過口腔、靜脈內或腹膜腔內途徑系統地或以局部方式施用至圓形區域固定直徑(例如18毫米)。在服藥之後，於局部服藥之區域中給予血清素注射。於血清素注射後，動物行為係藉由顯像記錄監控20分鐘- 1.5小時，並將此段時間中抓癢之次數與經媒劑處理之動物作比較。因此，本發明化合物之施用可在大白鼠中壓抑血清素所引致之抓癢。

生物學實例9

細胞色素P450 (CYP450)抑制檢測

CYP450 (CYP)為關於酵素超族群之名稱。各族群係由一或多種亞族群所組成，且各亞族群包含一或多種特定CYP異

構重組物。細胞色素P450 (CYP450)抑制檢測係為螢光為基礎之檢測，使用關於篩檢本發明化合物之CYP同功酶，以測定藉由特定化合物之CYP450抑制之程度。此檢測係以由Vivid CYP450篩檢套件擬案, 2005, Invitrogen公司(Invitrogen公司, 1600 Faraday Avenue, Carlsbad, CA 92008, USA)所述之CYP抑制套件為基礎。

此項檢測係經設計，以評估化合物，其方式是定量涉及肝藥物代謝作用之主要人類CYP450同功酶之抑制。其係基於以下原理，此原理係衍生自測試許多藥理學活性化合物關於其充作大部份藥物生物代謝酵素(主要是CYP)之受質與抑制劑之能力，或關於其干擾現有藥物之新陳代謝作用。關於評估特定CYP同功酶抑制之標準方法係為於有效抑制劑存在與不存在下，測定探測受質(表4)之轉化成其新陳代謝產物。新陳代謝產物之定量係藉由HPLC或利用經生物代謝成螢光產物(螢光檢測)之探測受質而達成。

四種CYP同功酶係經研究：CYP3A4、2C9、2C19及2D6。特定言之，CYP3A4係經証實為涉及藥物在身體中新陳代謝作用之最重要同功酶之一(參閱http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm)。會抑制特定CYP同功酶之藥物可降低藥物之新陳代謝作用，且增加作為關於該同功酶之受質之藥物之血清濃度。下文所報告之CYP3A4數據可用以預測關於特定化合物之可能臨床藥物-藥物交互作用。

表 4. 所使用之 CYP450 同功酶 (CYP) 與受質

CYP	受質頭字語	結構名稱
3A4	BOMCC	7-(苄氧基甲氧基)-3-氰基香豆素
2C19	EOMCC	7-(乙氧基甲氧基)-3-氰基香豆素
2C9	BOMF	(苄氧基甲氧基)螢光素
2D6	MOBFC	7-(4-甲氧基苄氧基)-4-三氟甲基香豆素

表 5. CYP450 同功酶抑制劑

同功酶	抑制劑	在 10 μM 檢測中之濃度	在 10 μM 檢測中之 % 抑制	IC_{50} (nM)
3A4	酮康唑	0.1 μM	50 +/- 10%	88 +/-30 nM
2C9	磺胺苯吡唑	0.420 μM	50 +/- 15%	345 +/-20 nM
2C19	酮康唑	7.62 μM	65 +/- 10%	3132 +/- 680 nM
2D6	奎尼定	0.0137 μM	55 +/- 15%	15 +/- 5 nM

表 6. 術語

名稱	定義
再生系統 (RS)	100x 包含 333 mM 葡萄糖-6-磷酸與 40 U/ 毫升葡萄糖-6-磷酸脫氫酶在 100 mM 磷酸鉀緩衝劑 (pH 8.0) 中。
桿狀病毒微粒體 (Bac)	製自昆蟲細胞之微粒體，該細胞係被含有關於人類 CYP 同功酶 (1 μM 特定 P450 含量) 與兔子 NADPH 還原酶之 cDNA 之桿狀病毒感染。
$NADP^+$	菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽，在 10 μM 下，於磷酸鉀緩衝劑 (100 mM, pH 8.0) 中。需要 NADP+ 藉由再生系統之轉化成 NADPH，以起動 CYP450 反應。
反應緩衝劑	含有 100 或 200 mM 磷酸鉀緩衝劑。
預混物	含有反應緩衝劑、RS、Bac。個別地針對各同功酶製備。

受質混合物含有反應緩衝劑、受質 (BOMCC、EOMCC、

BOMF 或 MOBFC) 及 NADP+。個別地針對各同功酶製備。

此項檢測可被使用於單一濃度篩檢或供 IC_{50} 測定。在單一濃度篩選檢測中，待測化合物之最後檢測濃度為 10 μM。在 IC_{50} 測定檢測中，IC_{50} 可使用 3、6 或 12 點曲線，以三份複製，使用連續性地稀釋之經選擇起始濃度測定。

製備階段：

在製備階段中，將待測化合物、對照組 (乙腈 (ACN) 或二甲亞碸 (DMSO) 且無桿狀病毒微粒體) 及已知抑制劑 (表 5) 在水中，於適當濃度下稀釋至 10% ACN 或 DMSO。預混物與受質混合溶液亦根據套件說明書製成。預混物係由 P450 桿狀病毒微粒體、再生系統 (RS) 及 Vivid® CYP450 反應緩衝劑所組成。受質混合物係由 Vivid® 受質、NADP+ 及 Vivid® CYP450 反應緩衝劑所組成。

檢測階段：

在檢測階段中，將 30 微升水添加至 96-井檢測板之各井中。然後，添加待測化合物、負對照組或已知抑制劑之水儲備液中之 10 微升 10% ACN 或 DMSO 至經指定之井中，根據檢測板平面佈置。第三個步驟為添加 50 微升預混物溶液至各工作井 (惟對於無桿狀病毒微粒體對照井，係替代地添加 50 微升緩衝劑) 中。接著，將檢測板於環境溫度下，在黑暗中預熱 20 分鐘。當完成預熱時，將 10 微升受質混合溶液添加至各工作井 (包含無桿狀病毒微粒體對照井) 中。這會造成最後 1% ACN 或 DMSO 濃度。將檢測板立即放置在 PolarStar 板讀取器中，以讀取最初螢光。將檢測板再一次於環境溫

度下，在黑暗中培養20、30或60分鐘，依同功酶之反應時間而定(表7)。將10微升終止試劑添加至各工作井中，並讀取最後螢光。

表7：　同功酶反應時間與終止試劑

同功酶	反應時間(分鐘)	終止試劑之濃度
3A4	20	10 μM酮康唑
2C19	20	30 μM酮康唑
2C9	30	10 μM磺胺苯吡唑
2D6	60	1 μM奎尼定

數據分析：

在最初與最後螢光讀數間之差異係被使用以計算抑制百分比。ACN或DMSO讀數表示0%抑制，而無桿狀病毒微粒體讀數表示100%抑制。藉由該化合物或已知抑制劑之抑制百分比係以溶劑(ACN或DMSO)對照組與無桿狀病毒微粒體對照組之比較為基礎計算而得。為使任何螢光化合物或背景效應降至最低，最初相對螢光單位(RFU)係自最後RFU減去。

測定關於各化合物或對照組對於各CYP450同功酶之%抑制：

$$\%\text{抑制} = \frac{\text{化合物(RFU最後-最初)} - \text{DMSO對照組(RFU最後-最初)}}{\text{無Bac (RFU最後-最初)} - \text{DMSO對照組(RFU最後-最初)}} \text{X100}$$

本發明之代表性化合物，當在上述檢測中測試時，係展現如下文在表8中所提出CYP3A4同功酶之抑制百分比，其中"A"係指在10 μM下低於50%之抑制百分比，而"B"係指在

10 μM下大於50%之抑制百分比。在表8中所提供之實例編號係相應於本文之實例：

表8

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
1	2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.1	1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.2	1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.3	1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.4	5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.5	7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.6	1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.7	1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.8	1'-(1-苯并呋喃-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.9	1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.10	(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
1.10	(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.11	(R)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
1.11	(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.12	(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.13	(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.14	1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.15	1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.16	1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.17	1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.3	1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.6	1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.9	1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.11	1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
2.14	1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.16	1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	A
2.22	6-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
2.23	5-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
2.24	6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
2.25	6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮	B
2.26	6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮	A
2.27	6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	B
2.28	1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 鹽酸鹽	B
2.29	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 鹽酸鹽	A
2.30	4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
2.31	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.34	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.35	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.36	2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.38	3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮	B
2.39	6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
2.40	6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
2.41	1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.45	1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.49	5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.50	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈	A
2.53	1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯	B

酯；

6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

(3R)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
2.54	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.61	1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.63	4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.64	4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.65	6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	A
2.66	6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
3	6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.1	4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.2	6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.3	5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.4	5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.5	6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.6	3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.7	5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
3.8	5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.10	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.11	3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.12	2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.13	3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	A
3.14	1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮	A
3.15	7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.16	7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.17	4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.21	6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.22	1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	A
3.23	4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁呻-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮	A
3.24	2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.25	(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.26	(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
3.28	2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
3.29	6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	A
3.30	6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	A
3.32	4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.33	4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.34	4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.35	4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.40	螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物	A
3.41	螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.42	6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.44	5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.45	5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮	B
3.46	6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.47	5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.48	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
3.49	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
3.50	4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.51	螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.2	1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.3	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.4	1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.5	1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.6	1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.7	5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯	B
4.8	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.9	1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.10	1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.11	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯	A
4.12	1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.13	1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.14	1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.15	1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.16	1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.17	1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.18	1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.20	1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.21	1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.22	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	B
4.23	4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.24	4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈	A
4.25	1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.26	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.27	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.28	1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.29	1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.33	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.34	4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.35	4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.36	1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.37	1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.38	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.40	1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
4.41	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.42	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
4.43	1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.44	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.45	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.46	1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.47	1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.48	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.49	(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.50	(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.51	(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.52	1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.53	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.54	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.55	1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.56	2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.57	2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.58	2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.59	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	A
4.60	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮	A
4.61	6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.62	6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.63	6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.64	5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.65	5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.66	5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.67	1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.68	6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.70	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.72	1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.73	(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈	B
4.74	7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.75	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.76	1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.77	1'-[(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.78	[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯	B
4.79	1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.80	3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈	B
4.81	1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.82	1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.83	6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.84	4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈	A
4.85	1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.86	4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.87	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	B
4.88	1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	B

吲哚]-5-甲腈；

1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氯基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(二苯甲基)-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮；

1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.89	4'-氯基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.90	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.91	4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.92	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.93	3'-[2-(氟基甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	B
4.94	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	B
4.95	1'-(4-氟基-3-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.96	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	B
4.97	1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.98	1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.99	1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.100	1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.101	1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.102	1'-(吡啶-2-基甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.103	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.104	1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.105	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈	A
4.106	3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈	A
4.107	(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.108	(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.109	(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.110	1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.111	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈	A
4.112	1'-[(3-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.113	1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.114	(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.116	(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.118	1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.119	1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.120	1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.121	1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.122	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
4.124	1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.125	1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.126	6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.129	1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮	A
4.130	1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5	1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.1	7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
5.2	(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.3	(3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.4	(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.5	(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.6	(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.7	(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
5.8	3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	B
5.9	1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.10	1'-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.11	1'-{[3-(三氟甲基)吡哄-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.12	1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.13	1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.14	1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.15	1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.16	(8S)-1'-(吡哄-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.17	(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.18	(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
5.19	6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮	A
5.20	4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.21	1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.22	1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.23	1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.25	9-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.26	9-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.27	9-氟基-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.28	1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[呋喃并[2,3-g]吭烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.29	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吭烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.31	1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物	A
5.32	1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
5.33	1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.34	6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.35	5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.36	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.37	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.38	6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	A
6	1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.1	4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.2	5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.3	1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.4	1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.5	1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
6.6	1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.7	1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
6.8	1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.1	1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.2	5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯	B
7.4	(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.5	1'-己基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.6	1'-(2-環丙基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.7	1'-(2-乙氧基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.8	1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.9	1'-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.10	1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
7.11	1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.12	1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.13	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.14	1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.15	(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.16	N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺	B
7.17	1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.18	1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.19	1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.20	1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.21	1'-(4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
7.22	1'-(2-氯基-4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.23	1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.24	1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
7.25	1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.26	1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.27	1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
7.28	1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8	1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.1	7'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.2	7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.3	4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
8.4	1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.5	(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.6	(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.8	(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.9	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.10	1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.11	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.12	1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.13	1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
8.14	3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮	A
8.15	7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
8.16	7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
8.17	3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A
8.18	1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
8.19	(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9	3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.1	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.2	1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.3	1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.4	1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.5	1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.6	1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.7	1'-(吡咔-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
9.8	1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.9	1'-(嗒吡-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.10	1'-[(2-酮基-1,3-四氫喏唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.11	1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.12	1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.13	1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.14	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.15	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	B
9.16	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.17	1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.18	5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.19	6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.20	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
9.21	2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.22	1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.23	4-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁吡-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮	A
9.24	3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.25	3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.26	3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.27	5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.28	5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.29	5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.30	5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.31	5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.32	5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.33	6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
9.34	6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
9.35	6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.36	6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.37	1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.38	1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.39	(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.40	{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯	A
9.41	3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.42	3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.43	1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.44	(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯	A
9.45	1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.46	6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
9.47	6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
9.48	6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
9.50	6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	B
9.51	6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	A
9.53	甲基3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸鹽	B
9.54	1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.55	3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.56	3-甲基-1'-(吡咯-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.57	1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.58	2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯	A
9.59	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯	A
9.60	1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
9.64	5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.65	5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.66	2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮	B
9.67	1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.70	(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.71	6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
9.72	6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
9.73	4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.74	4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
9.75	6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
9.76	5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
10	1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11	1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.1	1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.2	1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.3	1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.4	1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.5	1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.6	1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.8	1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.10	1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.12	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	A
11.13	1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.14	1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.15	1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.16	1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.17	1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.18	1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.19	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.20	4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.21	4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.22	1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.23	1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.24	1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.25	4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.26	1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.27	1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.28	1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.29	1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.30	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	A
11.31	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	A
11.33	N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	B
11.34	1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.35	2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈	A
11.37	4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.38	4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.39	4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.41	1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.42	1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.43	1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.44	1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.45	1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.46	1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.47	6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.48	N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺	A
11.49	6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.50	6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.52	6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.53	6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.54	6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.56	6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.58	6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.60	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2',5(1'H,6H)-二酮	A
11.61	1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.62	N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺	B
11.63	1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.64	(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.65	(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.62	(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.67	(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.68	(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.69	(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮	A
11.70	1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.71	1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫喔唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.72	1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.73	N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺	B
11.74	5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈	B
11.75	2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	B
11.77	1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸	A
11.78	3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A
11.79	3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.80	2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈	A
11.81	(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.83	1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.84	1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.85	6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.86	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	A
11.87	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸	A
11.90	1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.92	1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.94	N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺	B
11.95	1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.97	1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽	B
11.98	N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺	B
11.99	1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.100	1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.101	1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	A
11.102	1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.103	1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.104	1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.106	(8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.107	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.108	6-氯基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
11.109	1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
11.110	1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
11.111	5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
11.112	5,6-二氟-1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
12	N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.1	N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.2	N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.3	N-(2-乙基丁基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.4	N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.5	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺	B
12.6	N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.7	N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.8	N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.9	N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.10	N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.11	N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.12	N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.13	N-(3-氯苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.14	N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.15	N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.16	N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.17	1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.18	N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.19	N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.20	N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.21	N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.22	N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.23	N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.24	N-[2-(4-氟苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.25	N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.26	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺	B
12.27	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺	A
12.28	N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.29	N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.30	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺	B
12.31	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.32	N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.33	1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
12.34	N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.35	N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.36	N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.37	N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.38	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲醯胺	B
12.39	N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.40	N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.41	N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.42	N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.43	4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺	A
12.44	N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.45	N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
12.46	2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
12.47	N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
12.48	N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
12.49	N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.50	N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B

喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-{[3-(三 氟 甲 基)吡 啶 -2-基]甲 基 }螺 [呋 喃 并 [3,2-e][2,1,3]苯 并 噁 二 唑 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-{[3-(三 氟 甲 基)吡 啶 -2-基]甲 基 }-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [3,2-f][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -9,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

5,6-二 氟 -1'-(六 氫 吡 啶 -4-基 甲 基) 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 鹽 酸 鹽 ；

5,6-二 氟 -1'-[(1-甲 基 六 氫 吡 啶 -4-基)甲 基]螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 鹽 酸 鹽 ；

N',6-二 羥 基 -1'-(4-甲 氧 基 苄 基)-2'-酮 基 -1',2'-二 氫 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-5-羧 醯 亞 胺 醯 胺 ；

6-羥 基 -2'-酮 基 -1'-[(2R)-四 氫 呋 喃 -2-基 甲 基]-1',2'-二 氫 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-5-甲 腈 ；

6-羥 基 -2'-酮 基 -1'-[2-(三 氟 甲 基)苄 基]-1',2'-二 氫 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-5-甲 腈 ；

1'-[(5-氯 基 -2-噻 吩 基)甲 基]-5-(6-甲 氧 基 吡 啶 -3-基)螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

5,6-二 氟 -1'-{4-[(3R)-四 氫 吡 咯 -3-基 胺 基]苄 基 }螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 鹽 酸 鹽 ；

9-氟 基 -2,3-二 氫 -螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

7,8-二 氫 -6H-螺 [呋 喃 并 [2,3-g]吃 烯 -3,3'-吲 哚]-2'(1H)-酮 ；

6-氟 基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [3,2-f][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -9,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.51	2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺	B
12.52	N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺	B
12.53	N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
12.54	N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.55	N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.56	N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	B
12.57	N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	B
12.58	5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	B
12.59	N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺	B
12.60	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.61	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
12.62	N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	B
12.63	N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺	A
12.64	N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽	B
12.65	N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺	A
13	5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸	A
13.1	N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	B
13.2	N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺	B
13.3	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	A
13.4	N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	A
13.5	N-環丙基-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	B
13.6	N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
13.7	N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺	A
13.11	N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	B
14	1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
14.1	1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.2	1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.3	1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
14.4	1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
14.5	1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
15.1	1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
15.2	1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
15.3	1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
15.4	3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽	B

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.1	4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.2	4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.3	4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.4	4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.5	4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.6	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.7	4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.8	4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.9	4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.10	4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.11	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.12	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.13	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.14	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.15	1'-甲基-4'-(2-酮基-2H-吃烯-7-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.16	1'-甲基-4'-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.17	1'-甲基-4'-嗎福啉-4-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.18	1'-甲基-4'-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.19	4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.20	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丁烷羧醯胺	A
16.21	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.22	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)甲烷磺醯胺	A
16.23	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環己烷羧醯胺	A
16.24	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環戊烷羧醯胺	A
16.25	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺	A
16.26	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丙烷羧醯胺	A
16.27	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)苯甲醯胺	B
16.28	2-甲氧基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺	A
16.29	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺	A
16.30	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)戊醯胺	A
16.31	2,2-二甲基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺	A
16.32	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)己醯胺	A

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.33	N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)庚醯胺	B
16.34	2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺	A
16.35	1-己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲	B
16.36	1-環戊基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲	A
16.37	1-環己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲	A
16.38	N-環己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.39	N-環戊基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.41	1'-甲基-4'-(四氫吡咯-1-基羰基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.42	1'-甲基-2'-酮基-N-戊基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.43	N-(2-甲氧基乙基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.44	N-(4-氟苄基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.45	N-己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	B
16.46	1'-甲基-2'-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.47	N-(4-氟苯基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.50	4'-胺基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.51	4'-羥基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.52	4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.53	1'-甲基-4'-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.54	4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.55	1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.56	1'-甲基-4'-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.57	4'-(苄氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.58	1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.59	4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
16.60	4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
16.61	(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.62	(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.63	(7R)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.64	(7S)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.65	(7S)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.66	(7R)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.67	1'-甲基-4'-(1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.68	4'-呋喃-3-基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.69	1'-甲基-4'-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.70	1'-甲基-4'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.71	1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈	A
16.73	1'-甲基-4'-(四氫呋喃-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.74	1'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
16.75	4'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.77	N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.78	N,N,1'-三甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺	A
16.79	4'-(3-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.80	1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.81	1'-甲基-4'-(3-嗎福啉-4-基苯氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.82	4'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

9-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

9-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

9-氟基-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；及

6-氯基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(V)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(V)化合物，選自下列組成之組群：

1'-(二苯甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h]

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
16.83	4'-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.84	4'-(4-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.85	1'-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.86	1'-甲基-4-(4-氟苄基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.87	4'-(4-氟基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
16.88	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
17	1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
17.1	1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
17.2	1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
18	2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯	A
18.1	4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯	B
18.2	2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
19	1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
20	6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖	A
21	1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
22	1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
23	1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
24	4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
25	1'-甲基-4'-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
26	4'-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
27	4'-(5-羥基-1H-吡唑-3-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
28	1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
29.1	1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
29.2	1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
30	1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
31	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺	A
32	1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
32.1	1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
32.2	1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
33.2	5,6-二氟-1'-{4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
33.3	1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
33.4	1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
34	1'-[(6-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
35	1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

(S)

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
35.1	1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
36	1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
37	1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
38	N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺	A
39	1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
41	6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈	A
42	6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺	B
44	3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
44.1	3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
44.2	3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
44.3	3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	CYP3A4之%抑制
45	6-羥基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	A
45.1	6-羥基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	A
46	1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
46.1	1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
46.2	1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B

*****

於本專利說明書中引用之所有美國專利、美國專利申請案公報、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利刊物，均以其全文併於本文供參考。

雖然前述發明已大致詳細地加以描述以幫助瞭解，但應明瞭的是，某些改變與修正可在隨文所附請求項之範圍內實施。因此，所述具體實施例係被認為是說明性而非限制性，且本發明並非受限於本文中所予之詳細說明，而是可在隨文所附請求項之範圍與等效事物內修正。

(S)

[1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(VI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中Z為-O-或-N(H)-，且R^{10a}為氫或甲基之式(VI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中Z為-O-，且R^{10a}為甲基之式(VI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中Z為-N(H)-，且R^{10a}為氫之式(VI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(VI)化合物，選自：

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲唑

(S)

-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡咁-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯；

2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸；

N,N-二甲基-2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

3-{4-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}-3-酮基丙烷腈；或

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中R^{10a}為$-NH_2$之式(VI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(VI)化合物，選自：

3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

(S)

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(VII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中Y為-O-之式(VII)化合物。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為其中Y為-S-之式(VII)化合物。

在此項具體實施例中，另一項具體實施例為式(VII)化合物，選自：

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(VIII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中W為直接鍵結之式(VIII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(VIII)化合物，選自：

1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮；

1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中W為$-CH_2-$之式(VIII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(VIII)化合物，選自：

1'-(二苯甲基)-1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(IX)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中U為直接鍵結之式(IX)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(IX)化合物，選自：

1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；或

3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中U為$-CH_2-$之式(IX)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(IX)化合物，選自：

4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁吩-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮；或

4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2',3(1'H,4H)-二酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(X)化合物，其係為1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2',5(1'H,6H)-二酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(XI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中V與Y兩者

各為 $-CH_2-$ 之式(XI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XI)化合物，選自：

1-(二苯甲基)-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮；

5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮；或

1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中V為-O-，且Y為 $-N(CH_3)-$ 之式(XI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XI)化合物，選自：

1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中V為 $-N(CH_3)-$，且Y為-O-之式(XI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XI)化合物，其係為4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為其中V為 $-CH_2-$，且Y為-O-之式(XI)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XI)化合物，

(S)

選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(XII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XII)化合物，選自：

6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮；或

6-甲基-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(XIII)化合物。

在此項具體實施例中，一項具體實施例為式(XIII)化合物，選自：

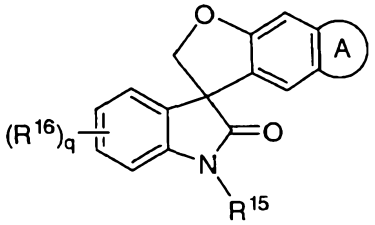
1'-(二苯甲基)-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為式(Ia)化合物：



(Ia)

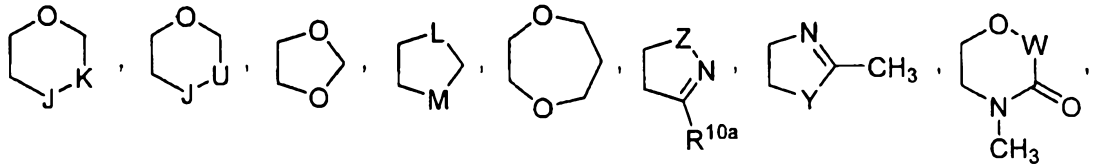
；

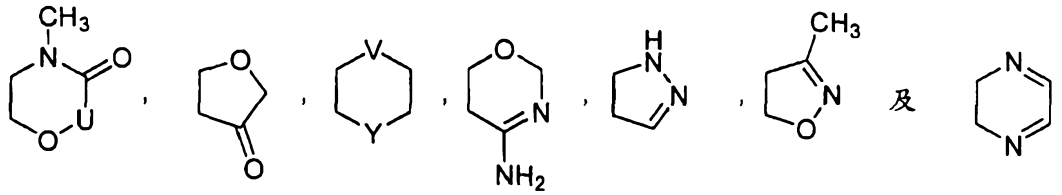
其中：

R^{15}係個別如關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)及式(XI)化合物中之R^1, R^3, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}或R^{14}所定義，如上文在發明內容中所提出；

R^{16}係個別如關於式(I)、式(II)及式(III)化合物中之R^2, R^4或R^6所定義，如上文在發明內容中所提出；且

(A)為稠合環，選自下列：





其中J, K, L, M, U, V, W, Y及Z均如關於式(I)、式(III)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(XI)及式(XIII)化合物所述，如上文在發明內容中所提出；

或(A)為在苯環上之單一取代基(意即並非稠合環)，選自$-N(R^{26})R^{27}$、$-OR^{30}$或$-C(O)R^{31}$，其中R^{26}與R^{27}係各獨立為氫、烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜

(S)

芳基；R^{30}為烷基、環烷基或雜環基，且R^{31}為烷基或鹵烷基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明之另一項具體實施例為在哺乳動物較佳為人類中，治療、預防或改善疾病或症狀之方法，其中疾病或症狀係選自下列組成之組群：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病與精神病學疾病及其組合，且其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

此具體實施例之一項具體實施例係為其中疾病或症狀係選自下列組成之組群：神經病原性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、損傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、神經發生性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、牙痛、中樞媒介之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷及其組合。

此具體實施例之另一項具體實施例係為其中疾病或症狀係選自下列組成之組群：與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所

引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，藉由在該哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道以治療疼痛之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防高膽固醇血症之方法，其中此方法包括

(S)

對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防良性攝護腺增生之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防瘙癢病之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體

藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防癌症之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物之細胞中降低離子通量經過電壓依賴性鈉通道之方法，其中此方法包括使細胞與如上述本發明化合物之具體實施例接觸，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明化合物之特殊具體實施例係更詳細描述於下文本發明化合物之製備中。

本發明化合物之利用性與測試

本發明化合物會在哺乳動物中，尤其是在人類中調制，較佳為抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道。任何此種調制，無論其係為部份或完全抑制或預防離子通量，於本文中有時係被稱為"阻斷"，而相應化合物為"阻斷劑"或"抑制劑"。一般而言，本發明化合物會調制鈉通道之活性向下，抑制鈉通道之電壓依賴性活性，及/或降低或預防鈉離子通

(S)

量越過細胞膜，其方式是預防鈉通道活性，譬如離子通量。

本發明化合物會抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道。此等化合物較佳為鈉通道之狀態或頻率依賴性改變劑，對靜止/密閉狀態具有低親和力，而對失活狀態具有高親和力。此等化合物可能會與位於通道之鈉傳導孔隙之內腔中之重疊位置交互作用，類似關於其他狀態依賴性鈉通道阻斷劑所述(Cestèle, S.等人，*在上文引述之著作中*)。此等化合物亦可能會與內腔外部之位置交互作用，且對於鈉離子傳導經過通道孔隙具有異位作用。

任何此等結果最終可負責藉由此等化合物所提供之整體治療利益。

因此，本發明化合物為鈉通道阻斷劑，且因此可在哺乳動物較佳為人類及其他生物體中用於治療疾病與症狀，包括其係為迷行電壓依賴性鈉通道生物學活性之結果，或其可藉由調制電壓依賴性鈉通道生物學活性而被改善之所有人類疾病與症狀。

如本文定義，鈉通道所媒介之疾病或症狀係指在哺乳動物較佳為人類中，於調制鈉通道時會被改善之疾病或症狀，且包括但不限於疼痛，中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。

因此，本發明係關於化合物，醫藥組合物，及使用此等化合物與醫藥組合物以在哺乳動物較佳為人類中治療鈉通道所媒介疾病之方法，且較佳為相關於疼痛之疾病，中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇，其方式是對需要此種治療之哺乳動物，較佳為人類，投予有效量之鈉通道阻斷劑調制(尤其是抑制)劑。

因此，本發明係提供治療哺乳動物或保護哺乳動物免於發展鈉通道所媒介疾病(尤其是疼痛)之方法，其包括對有需要之哺乳動物，尤其是人類，投予治療上有效量之本發明化合物或包含治療上有效量之本發明化合物之醫藥組合物，其中化合物係調制一或多種電壓依賴性鈉通道之活性。

本發明化合物在媒介，尤其是抑制鈉通道離子通量上之一般數值，可使用下文在生物學檢測段落中所述之檢測測定。或者，化合物在治療症狀與疾病上之一般數值，可在用於証實化合物治療疼痛功效之工業標準動物模式中確立。人類神經病原性疼痛症狀之動物模式已被發展，其會造成可重現之感官短缺(感覺異常、痛覺過敏及自發性疼痛)，歷經持續之一段時間，其可藉由感官測試評估。藉由建立所存在機械、化學及溫度所引致之感覺異常與痛覺過敏之程度，在人類中所發現之數種生理與病理症狀可被製

作模型，允許評估藥療法。

在末梢神經損傷之大白鼠模式中，於受傷害神經中之異位活性，係相應於疼痛之行為跡象。在此等模式中，鈉通道阻斷劑與局部麻醉劑利多卡因之靜脈內應用，可在不會影響一般行為與運動神經功能之濃度下壓抑異位活性且逆轉觸覺感覺異常(Mao, J. 與 Chen, L.L, *Pain* (2000), 87： 7-17)。在此等大白鼠模式中有效劑量之體形變化比例法，係轉化成類似在人類中經証實有效之劑量(Tanelian, D.L. 與 Brose, W.G., *Anesthesiology* (1991), 74(5)： 949-951)。再者，以皮膚貼藥形式應用之 Lidoderm® 利多卡因，目前為一種供疱疹後神經痛用之 FDA 許可治療藥物(Devers, A. 與 Glaler, B.S., *Clin. J. Pain* (2000), 16(3)： 205-8)。

鈉通道所媒介之疾病或症狀亦包括與 HIV 有關聯之疼痛、HIV 治療所引致之神經病、三叉神經痛、舌與咽神經痛、轉移性浸潤續發之神經病、肥胖病痛楚、丘腦損傷、高血壓、自身免疫疾病、氣喘、藥癮(例如阿片製劑、苯并二氮七圜、安非他命、古柯鹼、酒精、丁烷吸入)、阿耳滋海默氏病、癡呆症、與老化有關聯之記憶力減弱、Korsakoff 徵候簇、再狹窄、尿機能障礙、失禁、巴金生氏病、腦血管絕血、神經官能症、胃腸疾病、鐮狀細胞貧血病、移植排斥、心臟衰竭、心肌梗塞、再灌注損傷、間歇性跛行、絞痛、搐搦、呼吸病症、大腦或心肌絕血、長-QT 徵候簇、兒茶酚胺能多型心室搏動過速、眼部疾病、痙攣狀態、痙攣性截癱、肌病、重症肌無力、先天性肌強直性痙攣病、

高血鈣症週期性麻痺、低血鉀症週期性麻痺、禿髮、焦慮病症、精神病症、躁狂、妄想狂、季節性情感病症、恐懼病症、迷亂性強迫病症(OCD)、恐怖症、孤獨癖、Aspergers徵候簇、Retts徵候簇、崩潰病症、注意力不足病症、攻擊性、衝動控制病症、血栓形成、預箝制病、充血性心力衰竭、心動停止、Freidrich氏失調症、脊髓與小腦失調症、脊髓病、神經根病、系統性紅斑狼瘡、肉芽腫疾病、橄欖體-橋腦-小腦萎縮、脊髓與小腦失調症、偶發失調症、肌纖維顫動、進行性淡蒼球萎縮、進行性核上麻痺與痙攣狀態、外傷性腦部傷害、腦水腫、水腦損傷、脊髓損傷、神經性厭食、善飢、Prader-Willi徵候簇、肥胖、視神經炎、白內障、視網膜出血、絕血性視網膜病、色素性視網膜炎、急性與慢性青光眼、斑點變性、視網膜動脈閉塞、舞蹈病、亨丁頓氏舞蹈症、大腦水腫、直腸炎、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、杜萊德徵候簇、英納二氏綜合症、Brugado徵候簇、Liddle徵候簇、克隆氏病、多發性硬化及與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、散佈性硬化、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、Charcot-Marie牙齒徵候簇、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、軟骨石灰沉著病、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、肌強直病失養症、肌肉營養不良、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、精神障礙、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家

族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、發熱發作、失神發作(癲癇小發作)、肌陣攣發作、無緊張發作、陣攣發作、Lennox Gastaut、West Syndome(嬰兒痙攣)、多重抵抗性發作、發作預防(抗-產生癲癇發作)、家族性地中海熱徵候簇、痛風、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動與心室纖維顫動及因一般或局部麻醉劑。

於本文中使用之"疼痛"一詞係指所有種類之疼痛，且被認為包括但不限於神經病原性疼痛、炎性疼痛、感受傷害疼痛、自發性疼痛、神經性疼痛、口面疼痛、灼傷疼痛、灼痛口部徵候簇、軀體疼痛、內臟疼痛、肌面疼痛、牙痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、損傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、反射交感性失養症、臂神經叢撕除、神經發生性膀胱、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、中樞媒介之疼痛、急性疼痛(例如肌骨與手術後疼痛)、慢性頭痛、偏頭痛、家族性偏癱偏頭痛、與頭痛有關聯之症狀、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷、中風後疼痛、丘腦損傷、神經根病、HIV疼痛、疱疹後疼痛、非心臟病胸痛、刺激性腸徵候簇及與腸病症和消化不良有關聯之疼痛，及其組合。

除了疼痛以外，鈉通道阻斷劑具有臨床用途。癲癇與心節律不齊經常為鈉通道阻斷劑之標的。得自動物模式之最近証據，指出鈉通道阻斷劑亦可在因中風或神經損傷所造

成之絕血狀態下及在患有多發性硬化(MS)之病患中用於神經保護(Clare, J.J.等人，*在上文引述之著作中*，與Anger, T.等人，*在上文引述之著作中*)。

本發明亦關於化合物，醫藥組合物，及使用此等化合物與醫藥組合物以治療或預防疾病或症狀之方法，譬如良性攝護腺增生(BPH)、高膽固醇血症、癌症及搔癢病(癢症)。

良性攝護腺增生(BPH)，亦稱為良性前列腺肥大，係為影響老化男性之最常見疾病之一。BPH為進行性症狀，其特徵為攝護腺組織之結狀腫大，造成尿道之阻塞。BPH之影響可包括膀胱平滑肌之肥大、代償失調之膀胱、急性尿滯留及尿道感染之經增加發生率。

BPH具有高大眾健康衝擊，且為在年長男性中關於手術介入之最常見原因之一。已進行嘗試以闡明病因學與發病原理，且因此實驗模式已被發展出。自發性動物模式係被限制於黑猩猩與狗。在人類與狗中之BPH係共有許多共同特徵。在兩物種中，BPH之發展係隨著已進展之年齡自然地發生，且可藉由早期/前發身期閹割而被預防。對手術之醫療替代方式係為治療BHP及其影響所極為期望的。

在男性與狗兩者中之攝護腺上皮增生係為雄激素敏感性，遭受伴隨著雄激素喪失之退化，及當雄激素被取代時恢復上皮增生。得自攝護腺之細胞已被証實會表現高含量之電壓選通鈉通道。免疫染色研究清楚地証實關於電壓選通鈉通道在攝護腺組織中之証據(*Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005；8(3)：266-73)。

高膽固醇血症，意即經提高之血液膽固醇，在例如動脈粥瘤硬化、冠狀動脈疾病、血脂肪過多、中風、胰島素過多、高血壓、肥胖、糖尿病、心血管疾病(CVD)、心肌絕血及心臟病發作之發展上，係為經確立之危險因素。因此，已知在具有高膽固醇含量之個體中降低總血清膽固醇之含量會降低此等疾病之風險。低密度脂蛋白膽固醇之降低特別是在預防CVD上之一個必要步驟。雖然有多種高膽固醇血症療法，但在此技藝領域中有持續需求且持續搜尋替代療法。

本發明係提供化合物，其可作為抗高膽固醇血症劑使用，及其相關症狀。本發明化合物可以多種方式發生作用。雖然不希望被束縛於任何特定作用機制，但該化合物可為酵素醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)之直接或間接抑制劑，其會造成抑制膽固醇之酯化作用及輸送越過腸壁。另一種可能性可為本發明化合物可為在肝臟中膽固醇生物合成之直接或間接抑制劑。可能情況是，本發明之一些化合物可充作ACAT與膽固醇生物合成之直接或間接抑制劑兩者。

搔癢病，一般稱為癢症，係為常見皮膚症狀。雖然搔癢病之確實原因係為複雜且缺乏瞭解，但長久以來係被認知為與疼痛有交互作用。特定言之，咸認鈉通道多半沿著神經軸索傳達或傳播癢症信號沿著皮膚。癢症脈衝之傳遞會造成令人不舒服之感覺，其會誘發對抓癢之需求或反射。

從神經生物學層次，一般認為有特定介體之共有複雜性、

相關神經元途徑及癢症與疼痛之中央過程，且最近數據指出在疼痛-與癢症-有關聯之末梢介體及/或受體之間有寬廣重疊(Ikoma等人，*Nature Reviews Neuroscience*, 7：535-547, 2006)。顯著地，疼痛與癢症在末梢神經系統與中樞神經系統中具有神經元敏化作用之類似機制，但亦顯示情節差異。

例如，得自抓癢之溫和疼痛刺激在消除癢症感覺上是有效的。對照上而言，止痛劑譬如類阿片可產生嚴重搔癢病。在疼痛與癢症間之拮抗交互作用，可被利用於搔癢病療法上，且目前研究係集中於未來止痛劑與止癢藥療法之共同標的之確認。

已証實本發明化合物在許多動物模式中，於口服劑量範圍為1毫克/公斤至100毫克/公斤下具有止痛作用。本發明化合物亦可用於治療搔癢病。

癢症或皮膚刺激之類型包括但不限於：

a) 牛皮癬搔癢病、由於血液透析所致之癢症、瘧原搔癢病，及因皮膚病症(例如接觸性皮膚炎)、系統病症、神經病、精神原因素或其混合所造成之搔癢；

b) 因過敏性反應、昆蟲咬傷、過敏性(例如乾燥皮膚、痤瘡、濕疹、牛皮癬)、炎性症狀或損傷所造成之癢症；

c) 與女陰前庭炎有關聯之癢症；及

d) 來自投予另一種治療劑之皮膚刺激或炎性作用，例如抗生素、抗病毒劑及抗組織胺類。

本發明化合物亦可在哺乳動物較佳為人類中用於治療或預防某些激素敏感性癌症，譬如攝護腺癌(腺癌)、乳癌、

卵巢癌、睪丸癌、甲狀腺腫瘤形成。電壓選通鈉通道已被証實係被表現在攝護腺與乳癌細胞中。初生$Na_V1.5$之向上調節係在人類乳癌中發生，作為轉移性過程之一個完整部份，且可同時充作轉移性表現型與治療標的之新穎標記物(*Clin. Cancer Res.* 2005年8月1日；11(15)：5381-9)。電壓選通鈉通道α-亞單位，特別是$Na_V1.7$之功能性表現，係伴隨著在攝護腺癌(CaP)中，於活體外強轉移可能性。電壓選通鈉通道α-亞單位免疫染色，使用對鈉通道α亞單位專一之抗體，在攝護腺組織中係為顯著，且在CaP相對於非CaP病患中顯著地較強(*Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2005；8(3)：266-73)。

本發明化合物亦可在伴隨著BPH之哺乳動物中用於治療或預防病徵，譬如但不限於急性尿滯留與尿道感染。

本發明化合物亦可用於治療或預防某些內分泌平衡缺失或內分泌病，譬如先天性腎上腺增生、甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能減退症、骨質疏鬆症、骨軟化症、佝僂病、Cushing氏徵候簇、Conn氏徵候簇、醛固酶過多症、性腺機能減退、生殖腺官能過旺、不孕症、生育力及糖尿病。

本發明係容易地提供許多不同方式，以確認可作為治療劑使用之鈉通道調制劑。鈉通道調制劑之確認可使用多種活體外與活體內檢測評估，例如，度量電流、度量膜電位、度量離子通量(例如鈉或胍鹽)、度量鈉濃度、度量第二信使與轉錄含量，及使用例如電壓敏感性染料、放射性示蹤劑及貼片夾持電生理學。

一種此類擬案係涉及篩檢化學劑關於調制鈉通道活性之

能力，於是確認其作為調制劑。

於Bean等人，*J. General Physiology* (1983), 83： 613-642與Leuwer, M.等人，*Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1)： 47-54中所述之典型檢測，係利用貼片夾持技術，以研究通道之行為。此種技術係為熟諳此藝者所已知，且可使用現行技術，被發展至低或中通過量檢測中，以評估化合物關於其調制鈉通道行為之能力。

使用已知鈉通道毒素之競爭性結合檢測，譬如河豚毒素、α-蝎毒素、烏頭素、BTX等，可適合用於確認對特定鈉通道具有高選擇性之潛在治療劑。在此種結合檢測中利用BTX係為習知，且係被描述於McNeal, E.T.等人，*J. Med. Chem.* (1985), 28(3)： 381-8；與Creveling, C.R.等人，*神經科學上之方法，第8卷：神經毒素*(Conn PM版) (1992), 第25-37頁，大學出版社，New York中。

此等檢測可在天然內源環境或在重組環境中，於表現吾人感興趣通道之細胞或細胞或組織萃取物中進行。可使用之檢測包括板檢測，其係度量經過替代標記物之Na+流入量，譬如^{14}C-胍流入量，或測定細胞去極化作用，使用螢光染料，譬如FRET為基礎者，及其他螢光檢測或放射性標識結合檢測，採用放射性標識之烏頭素、BTX、TTX或STX。更直接度量可以手動或自動化電生理學系統施行。胍流入量檢測係更詳細地解釋於下文生物學檢測段落中。

待測化合物之通過量為在選擇欲被使用篩選檢測上之一項重要考量。在一些策略中，於數千種化合物中之數百種

欲被測試之情況中，一般不期望使用低通過量方式。但是，在其他情況中，低通過量係令人滿意地鑒別有限數目化合物間之重要差異。經常必須合併檢測類型，以確認特定鈉通道調制化合物。

使用貼片夾持技術之電生理學檢測，係被接受為詳細特徵鑒定鈉通道化合物交互作用之金標準，且如Bean等人，*在上文引述之著作中*，與Leuwer, M.等人，*在上文引述之著作中*所述者。有一種手動低通過量篩檢(LTS)方法，其每天可比較2-10種化合物；一種關於自動化中等通過量篩檢(MTS)之最近發展系統，在每天20-50個貼片(意即化合物)下；及一種來自分子裝置公司(Sunnyvale, CA)之技術，其允許自動化高通過量篩檢(HTS)，在每天1000-3000個貼片(意即化合物)下。

一種自動化貼片夾持系統係利用平面狀電極技術，以加速藥物發現之速率。平面狀電極係能夠達成高電阻，細胞貼附密封，接著為安定、低噪聲全細胞記錄，其可與習用記錄比較。適當儀器為PatchXpress 7000A (Axon儀器公司, Union City, CA)。多種細胞系與培養技術，其包括黏連細胞以及自發性地於懸浮液中生長之細胞，係被分等級，以提供密封成功率與安定性。安定地表現高程度有關聯鈉離子通道之不滅細胞(例如HEK與CHO)可被接合至高密度懸浮培養物中。

可選擇其他檢測，其允許研究人員確認會阻斷特定通道狀態之化合物，譬如開啟狀態、關閉狀態或靜止狀態，或

其會阻斷從開啟至關閉、關閉至靜止或靜止至開啟之轉移。熟諳此藝者一般係熟悉此種檢測。

結合檢測亦可採用，但是，此等只具有有限之功能性價值與信息量。設計包括傳統放射性濾器為基礎之結合檢測，或同焦點為基礎之螢光系統，可得自Evotec OAI公司集團(Hamburg, Germany)，此兩者均為HTS。

放射性通量檢測亦可使用。在此項檢測中，通道係以渥特里丁(veratridine)或烏頭素刺激而開啟，並以毒素保持在安定化開啟狀態下，而通道阻斷劑係藉由其預防離子流入之能力而被確認。此檢測可利用放射性^{22}[Na]與^{14}[C]胍鹽離子作為示蹤劑。在活細胞中之FlashPlate & Cytostar-T板係避免分離步驟且適合HTS。閃爍板技術亦已進展此方法至HTS適合性。由於此檢測之功能性方面，故信息量係合理地良好。

又另一種格式係使用FLIPR系統膜電位套組(HTS)度量膜電位之再分佈，其可得自分子動態學(Molecular Dynamics)(Amersham Biosciences之一個部門, Piscataway, NJ)。此方法係被限制於減緩膜電位改變。一些問題可由於化合物之螢光背景所造成。待測化合物亦可直接影響細胞膜之流動性，且會導致增加胞內染料濃度。又由於檢測之功能性方面，故信息量係合理地良好。

可使用鈉染料以度量鈉離子流入經過通道之速率或量。此類型之檢測係提供關於潛在通道阻斷劑之極高信息量。此檢測為功能性，且直接度量Na+流入量。CoroNa紅色、SBFI及/或鈉綠色(Molecular Probes公司, Eugene OR)可用以度量Na

流入量；全部均為Na回應性染料。其可與FLIPR儀器合併使用。此等染料於篩檢中之利用未曾於先前被描述於文獻中。鈣染料在此格式中亦可具有潛力。

在另一種檢測中，係使用FRET為基礎之電壓感測器以度量待測化合物直接阻斷Na流入之能力。市購可得之HTS系統包括VIPR™II FRET系統(Aurora生物科技公司，San Diego, CA, Vertex醫藥公司之一個部門)，其可搭配FRET染料使用，其亦可得自Aurora生物科技。此項檢測係度量對電壓改變之亞秒回應。無需通道功能之改變劑。此檢測係度量去極化作用與過度極化，且提供比例計輸出，以供定量。此項檢測之稍微較不昂貴MTS變型係採用FLEXstation™(分子裝置公司)，並搭配得自Aurora生物科技之FRET染料。測試本文中所揭示化合物之其他方法，亦為熟諳此藝者所立即已知且可採用。

此等結果係提供分析待測化合物與鈉通道間之結構-活性關係(SAR)之基礎。於待測化合物核心結構上之某些取代基，有助於提供更有效抑制化合物。SAR分析為熟諳此藝者目前可採用工具之一，以確認本發明化合物之較佳具體實施例作為治療劑使用。

然後，將經如此確認之調制劑在多種活體內模式中測試，以測定其是否會減輕疼痛，尤其是慢性疼痛或其他症狀，譬如節律不齊與癲癇、良性攝護腺增生(BPH)、高膽固醇血症、癌症及搔癢病(癢症)，伴隨著最少不利事件。下文在生物學檢測段落中所述之檢測，可使用於評估本發明化合

物之生物學活性。

典型上，本發明之成功治療劑將符合一部份或全部下列標準。口服使用性應在於或高於20%。動物模式功效係低於約0.1微克至約100毫克/公斤體重，而標的人類劑量係在0.1微克至約100毫克/公斤體重之間，惟在此範圍外之劑量為可接受的("毫克/公斤"係意謂被投予病患每千克身體質量之化合物毫克數)。治療指數(或中毒量對治療劑量之比例)應大於100。功效(當藉由IC_{50}值表示時)應低於10 μM，較佳係低於1 μM，而最佳係低於50 nM。IC_{50}("抑制濃度-50%")為在本發明之一項檢測中，於特定時期內，為達成離子通量經過鈉通道之50%抑制作用所需要化合物量之一種度量。在胍流入量檢測中，本發明化合物已証實IC_{50}範圍係從低於一毫微莫耳濃度至低於10微莫耳濃度。

在本發明之一種替代用途中，本發明化合物可用於活體外或活體內研究，作為舉例劑，供比較目的，以發現其他亦可用於治療或保護以防止本文中所揭示各種疾病之化合物。

本發明之另一方面係關於在生物試樣或哺乳動物(較佳為人類)中抑制$Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$, $Na_V1.4$, $Na_V1.5$, $Na_V1.6$, $Na_V1.7$, $Na_V1.8$或$Na_V1.9$活性，此方法包括對該哺乳動物，較佳為人類，投予式I化合物或包含該化合物之組合物，或使該生物試樣與其接觸。於本文中使用之"生物試樣"一詞，係包括但不限於細胞培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；及血液、唾液、尿液、糞

便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

生物試樣中 $Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$, $Na_V1.4$, $Na_V1.5$, $Na_V1.6$, $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ 或 $Na_V1.9$ 活性之抑制，可用於熟諳此藝者已知之多種目的。此種目的之實例包括但不限於鈉離子通道在生物學與病理學現象中之研究；及新穎鈉離子通道抑制劑之比較評估。

如上文在發明內容中所提出之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及/或本文中所述之醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑，與一或多種如上文在發明內容中所提出之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，可用於製備藥劑，以在哺乳動物中治療鈉通道所媒介之疾病或症狀。

本發明之醫藥組合物與投藥

本發明亦關於含有本文中所揭示本發明化合物之醫藥組合物。於一項具體實施例中，本發明係關於一種組合物，其包含本發明化合物，在藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑中，而當被投予動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類病患時，其量可有效調制，較佳為抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，以治療鈉通道所媒介之疾病，譬如疼痛。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，呈純形式或在適當醫藥組合物中之投藥，可經由充作類似利用性之藥劑之任何所接受投藥模式進行。本發明之醫藥組合物可經由將

本發明化合物與適當藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑合併而製成，且可被調配成製劑，呈固體、半固體、液體或氣體形式，譬如片劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸藥、凝膠、微球體及氣溶膠。投予此種醫藥組合物之典型途徑包括但不限於口服、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、直腸、陰道及鼻內。於本文中使用之非經腸一詞，包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或灌注技術。本發明之醫藥組合物係經調配，以允許其中所包含之活性成份在對病患投予該組合物時係為生物可利用。被投予患者或病患之組合物係採取一或多種劑量單位形式，其中例如片劑可為單一劑量單位，而呈氣溶膠形式之本發明化合物之容器可容納多個劑量單位。製備此種劑型之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭；例如，參閱*製藥科學與實務*，第20版(Philadelphia製藥學與科學學院，2000)。欲被投予之組合物無論如何將含有治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以根據本發明之陳述內容治療吾人感興趣之疾病或症狀。

可用於此處之醫藥組合物亦含有藥學上可接受之載劑，包括任何適當稀釋劑或賦形劑，其包含任何本身不會引致產生對接受組合物之個體有害抗體之藥劑，且其可投予而無不當毒性。藥學上可接受之載劑包括但不限於液體，譬如水、鹽水、甘油及乙醇等。藥學上可接受之載劑、稀釋劑及其他賦形劑之充分討論，係呈現於**REMINGTON氏醫藥科學**(Mack出版公司，N.J. 現行版本)中。

本發明之醫藥組合物可呈固體或液體形式。於一方面，載劑為微粒子，以致組合物係例如呈片劑或粉末形式。載劑可為液體，其中組合物為例如口服糖漿、可注射液體或可用於例如吸入投藥之氣溶膠。

當欲供口服投藥時，醫藥組合物較佳係呈固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式係被包含在本文中被視為固體或液體之形式中。

作為供口服投藥用之固體組合物，醫藥組合物可被調配成粉末、顆粒、壓縮片劑、丸劑、膠囊、口香糖、扁片或其類似形式。此種固體組合物典型上含有一或多種惰性稀釋劑或可食用載劑。此外，一或多種下列物質可以存在：黏合劑，譬如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶性纖維素、西黃蓍樹膠或明膠；賦形劑，譬如澱粉、乳糖或糊精，崩解劑，譬如海藻酸、海藻酸鈉、Primogel、玉米澱粉等；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂或Sterotex；助流劑，譬如膠態二氧化矽；增甜劑，譬如蔗糖或糖精；矯味劑，譬如薄荷、柳酸甲酯或橘子矯味劑；及著色劑。

當醫藥組合物係呈膠囊之形式，例如明膠膠囊時，除了上述類型之物質以外，其可含有液體載劑，譬如聚乙二醇或油。

醫藥組合物可呈液體之形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳化液或懸浮液。此液體可供口服投藥，或藉由注射傳輸，作為兩種實例。當欲供口服投藥時，較佳組合物除了本發明化合物以外，含有一或多種增甜劑、防腐劑、染料/著色

劑及矯味增強劑。在意欲藉由注射投予之組合物中，一或多種界面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、安定劑及等滲劑可被加入。

本發明之液體醫藥組合物，無論其係為溶液、懸浮液或其他類似形式，可包含一或多種下列佐劑：無菌稀釋劑，譬如注射用水，鹽水溶液，較佳為生理食鹽水，林格氏溶液，等滲氯化鈉，不揮發油，譬如合成單或二酸甘油酯，其可充作溶劑或懸浮媒質，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，譬如苄醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，譬如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，譬如乙二胺四醋酸；緩衝劑，譬如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及調整滲透性之作用劑，譬如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可被裝在由玻璃或塑膠製成之安瓿瓶、用後即棄注射器或多重劑量小玻瓶中。生理食鹽水為較佳佐劑。可注射醫藥組合物較佳為無菌。

欲供非經腸或口服投藥用之本發明液體醫藥組合物應含有一數量之本發明化合物，以致將獲得適當劑量。典型上，此量係為至少0.01%之本發明化合物在組合物中。當欲供口服投藥時，此量可在組合物重量之0.1與約70%之間改變。較佳口服醫藥組合物係含有約4%與約50%間之本發明化合物。根據本發明之較佳醫藥組合物與製劑係被製成，以致在本發明稀釋之前，非經腸劑量單位含有0.01至10重量%間之化合物。

本發明之醫藥組合物可能欲供局部投藥，於此種情況中，

載劑可適當地包括溶液、乳化液、軟膏或凝膠基料。例如，此基料可包括一或多種下列物質：石蠟油、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦油，稀釋劑，譬如水與醇，及乳化劑與安定劑。增稠劑可存在於供局部投藥之醫藥組合物中。若欲供經皮投藥，則組合物可包括經皮貼藥或離子電滲裝置。局部配方可含有本發明化合物之濃度為約0.1至約10% w/v (每單位體積之重量)。

本發明之醫藥組合物可能欲供直腸投藥，呈例如栓劑形式，其將在直腸中熔解，並釋出藥物。供直腸投藥之組合物可含有油質基料，作為適當無刺激性賦形劑。此種基料係包括但不限於羊毛脂、可可豆脂及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物可包含各種物質，其係修改固體或液體劑量單位之物理形式。例如，此組合物可包含會形成塗層外殼環繞活性成份之物質。形成塗層外殼之物質典型上為惰性，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶性塗覆劑。或者，活性成份可被裝入明膠膠囊中。

呈固體或液體形式之本發明醫藥組合物可包含一種會結合至本發明化合物，且藉以幫助化合物傳輸之作用劑。可以此能力發生作用之適當作用劑包括單株或多株抗體、蛋白質或微脂粒。

本發明之醫藥組合物可包含劑量單位，其可以氣溶膠投予。氣溶膠一詞係用以表示多種系統，範圍從膠態性質者至包含加壓包裝之系統。傳輸可藉由液化或壓縮氣體，或藉由會分配活性成份之適當泵系統。本發明化合物之氣溶

膠可以單相、兩相或三相系統傳輸，以傳輸活性成份。氣溶膠之傳輸包括必要之容器、促動器、活門、亞容器等，其可一起構成套件。熟諳此藝者無需過度實驗即可決定較佳氣溶膠。

本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技藝上所習知之操作法製成。例如，意欲藉由注射投予之醫藥組合物，可藉由將本發明化合物與無菌蒸餾水合併以形成溶液而製成。可添加界面活性劑，以幫助均勻溶液或懸浮液之形成。界面活性劑為以非共價方式與本發明化合物交互作用，以促進化合物在水溶液傳輸系統中之溶解或均勻懸浮之化合物。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽係以治療上有效量投予，其將依多種因素而改變，包括所採用特定化合物之活性；化合物之代謝安定性與作用長度；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；投藥模式與時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或症狀之嚴重性；及接受治療之病患。一般而言，治療上有效之日服劑量為(對70公斤哺乳動物而言)約0.001毫克/公斤(意即0.07毫克)至約100毫克/公斤(意即7.0克)；治療上有效劑量較佳為(對70公斤哺乳動物而言)約0.01毫克/公斤(意即0.7毫克)至約50毫克/公斤(意即3.5克)；治療上有效劑量更佳為(對70公斤哺乳動物而言)約1毫克/公斤(意即70毫克)至約25毫克/公斤(意即1.75克)。

本文中所提供之有效劑量範圍並非意欲成為限制，而係代表較佳劑量範圍。但是，最佳劑量係針對個別病患作修

訂，其係為熟諳有關聯技藝者所明瞭且可測定(參閱，例如Berkow等人編著，*Merck手冊*，第16版，Merck公司，Rahway, N.J., 1992；Goodmanetna編著，*Goodman與Cilman氏治療學之藥理學基礎*，第10版，Pergamon出版公司，Elmsford, N.Y., (2001)；*Avery氏藥物治療：臨床藥理學與治療學之原理與實務*，第3版，ADIS出版公司，Williams與Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *藥理學*, Little, Brown公司，Boston (1985)；Osolci al.編著，*Remington氏醫藥科學*，第18版，Mack出版公司(Easton, PA) (1990)；Katzung, *基礎與臨床藥理學*，Appleton與Lange, Norwalk, CT (1992))。

對於各治療所需要之總劑量可藉由多劑量或以單一劑量，在當天期間內(若需要)投予。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量，直到在此等狀況下達到最適宜效果為止。診斷醫藥化合物或組合物可單獨或搭配針對該病理學疾病或針對該病理學疾病其他病徵之其他診斷劑及/或醫藥投予。本發明化合物及/或組合物投藥之接受者，可為任何脊椎動物，譬如哺乳動物。在哺乳動物中，較佳接受者為靈長類動物目(包括人類、無尾猿及猴子)、偶蹄類動物目(包括馬、山羊、母牛、綿羊、豬)、齧齒動物目(包括老鼠、大白鼠、兔子及大頰鼠)及食肉類動物目(包括貓與狗)之哺乳動物。在鳥類中，較佳接受者為火雞、雞及相同目之其他成員。最佳接受者為人類。

對局部應用而言，較佳係投予有效量之根據本發明醫藥

組合物至標的區域，例如皮膚表面、黏膜等，其係鄰近欲被治療之末梢神經元。一般而言，此量之範圍為每次塗敷約0.0001毫克至約1克之本發明化合物，依欲被治療之面積而定，無論其用途為診斷、預防或治療，病徵嚴重性及所採用局部媒劑之性質。較佳局部製劑為軟膏，其中每cc軟膏基料係使用約0.001至約50毫克活性成份。醫藥組合物可被調配成經皮組合物或經皮傳輸裝置("貼藥")。此種組合物包括例如背襯、活性化合物儲器、控制膜、內襯及接觸黏著劑。此種經皮貼藥可用以提供連續搏動，或依要求傳輸本發明化合物，按需要而定。

本發明之組合物可藉由採用此項技藝中已知之程序進行調配，以在對病患投藥後，提供活性成份之快速、持續或延遲釋出。受控釋出藥物傳輸系統包括滲透泵系統與溶解系統，含有聚合體塗覆之儲器或藥物-聚合體基質配方。受控釋出系統之實例係示於美國專利3,845,770與4,326,525中，及在P. J. Kuzma等人，*區域性麻醉* 22 (6)：543-551 (1997)中，其全部均併於本文供參考。

本發明之組合物亦可經過鼻內藥物傳輸系統傳輸，供局部、系統及鼻子至腦部醫藥療法用。受控粒子分散(CPD)^{TM}技術、傳統鼻噴霧劑瓶、吸入器或霧化罐係為熟諳此藝者已知，以提供藥物之有效局部與系統傳輸，其方式是以嗅覺區域與鼻旁竇作為標的。

本發明亦關於適合投予女性人類或動物之陰道內殼層或核芯藥物傳輸裝置。此裝置可包含活性醫藥成份在聚合體

基質中，被護套圍繞，且能夠以實質上零級型式，以每日為基礎釋出化合物，類似用以施加罩酮之設計，如PCT公告之專利申請案號WO 98/50016中所述。

供眼部傳輸之現行方法包括局部投藥(眼藥水)、結合膜下注射、眼周圍注射、玻璃狀體內注射、手術植入物及離子電滲法(利用小電流以輸送離子化藥物進入且經過身體組織)。熟諳此藝者將合併最良好適合賦形劑與該化合物，以提供安全且有效眼內投藥。

最適合途徑係依被治療症狀之性質與嚴重性而定。熟諳此藝者亦熟悉決定投藥方法(口腔、靜脈內、吸入、皮下、直腸等)、劑型、適當醫藥賦形劑及與化合物傳輸至有需要病患有關聯之其他事項。

組合療法

本發明化合物可有用地併用一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑或作成其任何組合，以治療鈉通道所媒介之疾病與症狀。例如，本發明化合物可併用其他治療劑，同時、相繼或個別地投予，其包括但不限於：

- 阿片製劑止痛劑，例如嗎啡、海洛因、古柯鹼、氧基嗎啡、羥甲左嗎南(levorphanol)、烯丙左嗎喃(levallorphan)、羥基二氫待因酮(oxycodone)、可待因、二氫可待因、丙氧吩、那美吩(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、二氫可待因酮、氫莫風(hydromorphone)、美利皮定(meripidine)、美沙酮(methadone)、丙烯嗎啡、那諾松(naloxone)、那瑞克松(naltrexone)、丁潑諾吩(buprenorphine)、環丁甲二羥嗎喃、

那布吩(nalbuphine)及戊唑星(pentazocine)；

- 非阿片製劑止痛劑，例如乙醯美尼吩(acetomeniphen)、柳酸鹽(例如阿斯匹靈)；
- 非類固醇消炎藥物(NSAID)，例如異丁苯丙酸(ibuprofen)、那丙新(naproxen)、菲諾丙吩(fenoprofen)、酮基丙吩(ketoprofen)、塞拉庫西比(celecoxib)、二可吩拿克(diclofenac)、二氟新諾(diflusinal)、依托多拉克(etodolac)、聯苯丁酮酸、菲諾丙吩(fenoprofen)、氟吩尼索(flufenisal)、氟雙丙吩、異丁苯丙酸(ibuprofen)、吲哚美薩辛(indomethacin)、酮基丙吩(ketoprofen)、酮洛拉克(ketorolac)、甲氯滅酸、甲滅酸、美氧胺(meloxicam)、那布美東(nabumetone)、那丙新(naproxen)、尼美沙利得(nimesulide)、硝基氟雙丙吩、歐沙咁(olsalazine)、噁普羅辛(oxaprozin)、苯基保泰松(phenylbutazone)、吡氧胺(piroxicam)、硫酸沙咁(sulfasalazine)、沙林達克(sulindac)、四苯醯吡咯乙酸(tolmetin)及周美皮克(zomepirac)；
- 抗搐搦藥，例如胺甲醯氮莫、羧一氮七圜烯、拉莫三金臬(lamotrigine)、法普酸鹽、托皮拉美(topiramat)、加巴潘亭(gabapentin)及普瑞加巴林(pregabalin)；
- 抗抑鬱劑，譬如三環狀抗抑鬱劑，例如阿米替林(amitriptyline)、可洛米胺(clomipramine)、迪斯普胺(despramine)、丙咪咁及諾三替林(nortriptyline)；
- COX-2選擇性抑制劑，例如塞拉庫西比(celecoxib)、羅費庫西比(rofecoxib)、培瑞庫西比(parecoxib)、維德庫西比

(valdecoxib)、德拉庫西比(deracoxib)、依托庫西比(etoricoxib)及魯米庫西比(lumiracoxib)；

- α-腎上腺素能藥物，例如多氧唑辛(doxazosin)、塔蘇羅辛(tamsulosin)、可樂寧(clonidine)、胍發辛(guanfacine)、迪美托米定(dexmetatomidine)、蒙達非尼(modafinil)及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；
- 巴比妥酸鹽鎮靜藥，例如阿莫巴比妥(amobarbital)、烯丙異丙巴比妥、仲丁巴比妥、布塔必妥(Butabital)、美發巴比妥(Mephobarbital)、美沙必妥(metharbital)、美梭赫西妥(methohexital)、戊巴比妥、吩巴比妥(phenobartital)、司可巴比妥(secobarbital)、塔布妥(talbutal)、席爾密拉(theamylal)及硫戊妥(thiopental)；
- 速激肽(NK)拮抗劑，特別是NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如(αR,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮八圜烯并[2,1-g][1,7]嗪啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎福啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞皮坦特(aprepitant)、蘭尼皮坦特(lanepitant)、達皮坦特(dapitant)及3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺基]-2-苯基-六氫吡啶(2S,3S)；
- 煤焦油止痛劑，特別是捕熱息痛(paracetamol)；
- 血清素再攝取抑制劑，例如帕西汀(paroxetine)、色他林(sertraline)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀(fluoxetine)脫

甲基新陳代謝產物)、新陳代謝產物去甲基色他林(demethylsertraline)、'3-氟伯斯胺(fluvoxamine)、帕西汀(paroxetine)、西塔洛蘭(citalopram)、西塔洛蘭(citalopram)新陳代謝產物脫甲基西塔洛蘭(citalopram)、約西塔洛蘭(escitalopram)、d,l-芬弗拉胺(fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、愛弗西汀(ifoxetine)、氰基多硫七圜烯(cyanodothiepin)、利多西汀(litoxetine)、達波西汀(dapoxetine)、那發坐酮(nefazodone)、些利可胺(ericlamine)、搓唑酮(trazodone)及氟西汀(fluoxetine)；

- 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，例如馬普洛替林(maprotiline)、洛非丙胺(lofepramine)、莫塔吉平(mirtazepine)、氧普替林(oxaprotiline)、非坐胺(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安斯林(mianserin)、布若普利翁(buproprion)、布若普利翁(buproprion)新陳代謝產物羥基布若普利翁(hydroxybuproprion)、諾米吩辛(nomifensine)及威氧咁(viloxazine)(Vivalan®))，尤其是選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如瑞玻西汀(reboxetine)，特別是(S,S)-瑞玻西汀(reboxetine)，及溫拉發辛(venlafaxine)杜奧西汀(duloxetine)致類神經病症鎮靜劑/解焦慮劑；
- 雙血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如溫拉發辛(venlafaxine)、溫拉發辛(venlafaxine)新陳代謝產物O-脫甲基溫拉發辛(venlafaxine)、可洛米胺(clomipramine)、可洛米胺(clomipramine)新陳代謝產物脫甲基可洛米胺(clomipramine)、杜奧西汀(duloxetine)、米那西普蘭(milnacipran)及丙咪咁；

(S)

- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，譬如多臭佩吉(donepezil)；
- 5-HT_3拮抗劑，譬如翁丹西從(ondansetron)；
- 代謝移變麩胺酸酯受體(mGluR)拮抗劑；
- 局部麻醉劑，譬如慢心利(mexiletine)與利多卡因；
- 皮質類固醇，譬如地塞米松；
- 抗節律不齊藥，例如慢心利(mexiletine)與苯妥英；
- 蠅蕈鹼拮抗劑，例如托帖洛定(tolterodine)、普吡維林(propiverine)、搓普席姆(tropsium) t氯化物、達里吩那新(darifenacin)、梭利吩那新(solifenacin)、鐵米伯林(temiverine)及依普拉搓品(ipratropium)；
- 類大蒜苷；
- 類香草素受體催動劑(例如瑞新非拉素(resinferatoxin))或拮抗劑(例如辣椒氮平(capsazepine))；
- 鎮靜藥，例如苯乙哌啶酮、胺甲丙二酯、安眠酮(methaqualone)及二氯拉吩脒(dichloralphenazone)；
- 解焦慮劑，譬如苯并二氮七圜類，
- 抗抑鬱劑，譬如莫塔札平(mirtazapine)，
- 局部藥劑(例如利多卡因、卡伯沙辛(capsacin)及樹脂非洛素(resiniferotoxin))；
- 肌肉鬆弛劑，譬如苯并二氮七圜類、氯苯胺丁酸(baclofen)、異丙安寧(carisoprodol)、氯唔脒(chlorzoxazone)、環苯雜林(cyclobenzaprine)、甲卡巴摩(methocarbamol)及歐弗瑞那定(orphrenadine)；
- 抗組織胺或H1拮抗劑；

- NMDA受體拮抗劑；
- 5-HT受體催動劑/拮抗劑；
- PDEV抑制劑；
- Tramadol®；
- 膽鹼能(菸鹼酸)止痛劑；
- α-2-δ配位體；
- 前列腺素E2亞型拮抗劑；
- 白三烯素B4拮抗劑；
- 5-脂肪氧化酶抑制劑；及
- $5\text{-}HT_3$拮抗劑。

可使用此種組合治療及/或預防之鈉通道所媒介疾病與症狀，包括但不限於疼痛，中樞與末梢所媒介，急性、慢性、神經病原性，以及具有有關聯疼痛之其他疾病，及其他中樞神經病症，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；或心血管病症，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉病症，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。

於本文中使用之"組合"係指一或多種本發明化合物與一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑之任何混合物或替換。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括同時或相繼地傳輸本發明化合物與一或多種治療劑。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明化合物與另一種治療劑之劑型。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明

化合物與另一種治療劑之投藥途徑。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明化合物與另一種治療劑之配方。劑型、投藥途徑及醫藥組合物係包括但不限於本文中所述者。

配件套組

本發明亦提供套組，其含有醫藥組合物，其包含一或多種本發明化合物。此套組亦包含關於利用該醫藥組合物以調制離子通道活性，治療疼痛，以及如本文中所揭示其他利用性之說明書。商業包裝較佳係含有一或多個單位劑量之醫藥組合物。例如，此種單位劑量可為足供製備靜脈內注射之量。一般熟諳此項技藝者將顯見的是，光線及/或空氣敏感之化合物可能需要特殊包裝及/或調配。例如，可使用對光不透明及/或經密封以免與環境空氣接觸及/或以適當塗層或賦形劑調配之包裝。

本發明化合物之製備

本發明化合物係藉由本文中所揭示之方法，及藉由類似PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所述及類似PCT公告之專利申請案WO 2008/046049中所述之方法製成，其揭示內容均於此處以全部，以其全文併入，特別是關於揭示於其中之製備方法，關於揭示於其中之化合物。

亦應明瞭的是，熟諳此藝者係能夠以類似如下文所述之方式，參考PCT公告之專利申請案WO 2006/110917之揭示內容，利用適當起始物質，並修改合成參數，按需要而定，製造本發明化合物。一般而言，起始成份可得自一些來源，

譬如 Sigma Aldrich, Lancaster 合成公司, Maybridge, Matrix Scientific, TCI 及 Fluorochem USA 等，或根據熟諳此藝者所已知之來源合成(參閱，例如 Smith, M.B. 與 J. March, *高等有機化學：反應、機制及結構*, 第 5 版 (Wiley, 2000 年 12 月))，或可按 PCT 公告之專利申請案 WO 2006/110917 中所述製成，或可藉由本文中所揭示之方式製成。

保護基可根據標準技術添加或移除，其係為熟諳此藝者所已知且如本文中所述。

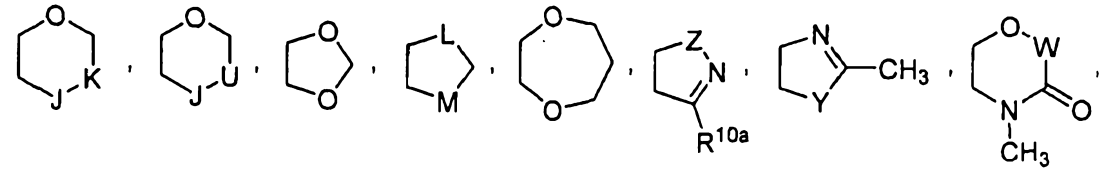
保護基之使用係詳細描述於 Greene, T.W. 與 P.G.M. Wuts, *Greene 氏有機合成上之保護基* (2006), 第 4 版, Wiley 中。保護基亦可為聚合體樹脂，譬如 Wang 樹脂或氯化 2-氯基三苯甲烷樹脂。

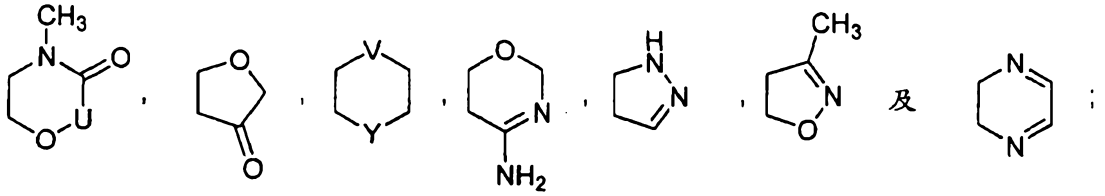
熟諳此藝者亦應明瞭的是，雖然本發明化合物之此種經保護衍生物本身可能未具有藥理學活性，但其可被投予哺乳動物，接著在身體中經生物代謝，以形成具藥理學活性之本發明化合物。此種衍生物可因此被描述為"前體藥物"。本發明化合物之所有前體藥物係被包含在本發明之範圍內。

所有下文所述化合物，當被製備時，其可以自由態鹼或酸形式存在，可經由以適當無機或有機鹼或酸處理，而被轉化成其藥學上可接受之鹽。下文所製成化合物之鹽可藉標準技術被轉化成其自由態鹼或酸形式。應明瞭的是，本發明化合物之所有多晶型物、非晶質形式、無水物、水合物、溶劑合物及鹽係意欲在本發明之範圍內。再者，含有

酸或酯基之所有本發明化合物可藉熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所述之方法，個別被轉化成其相應之酯或酸。

或者，本發明化合物可按照下文在反應圖式1-27中所述之程序合成，其中除非另有指明，否則q為1或2，各X為鹵基，較佳為溴基或氯基，R"為烷基，R^{15}係如關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(XI)、式(XII)及式(XIII)化合物中之R^1, R^{1a}, R^{1b}, R^3, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}或R^{14}所定義，R^{16}係如關於式(I)、式(II)及式(III)化合物中之R^2, R^4或R^6所定義，且 (A) 係被定義為下列之一：





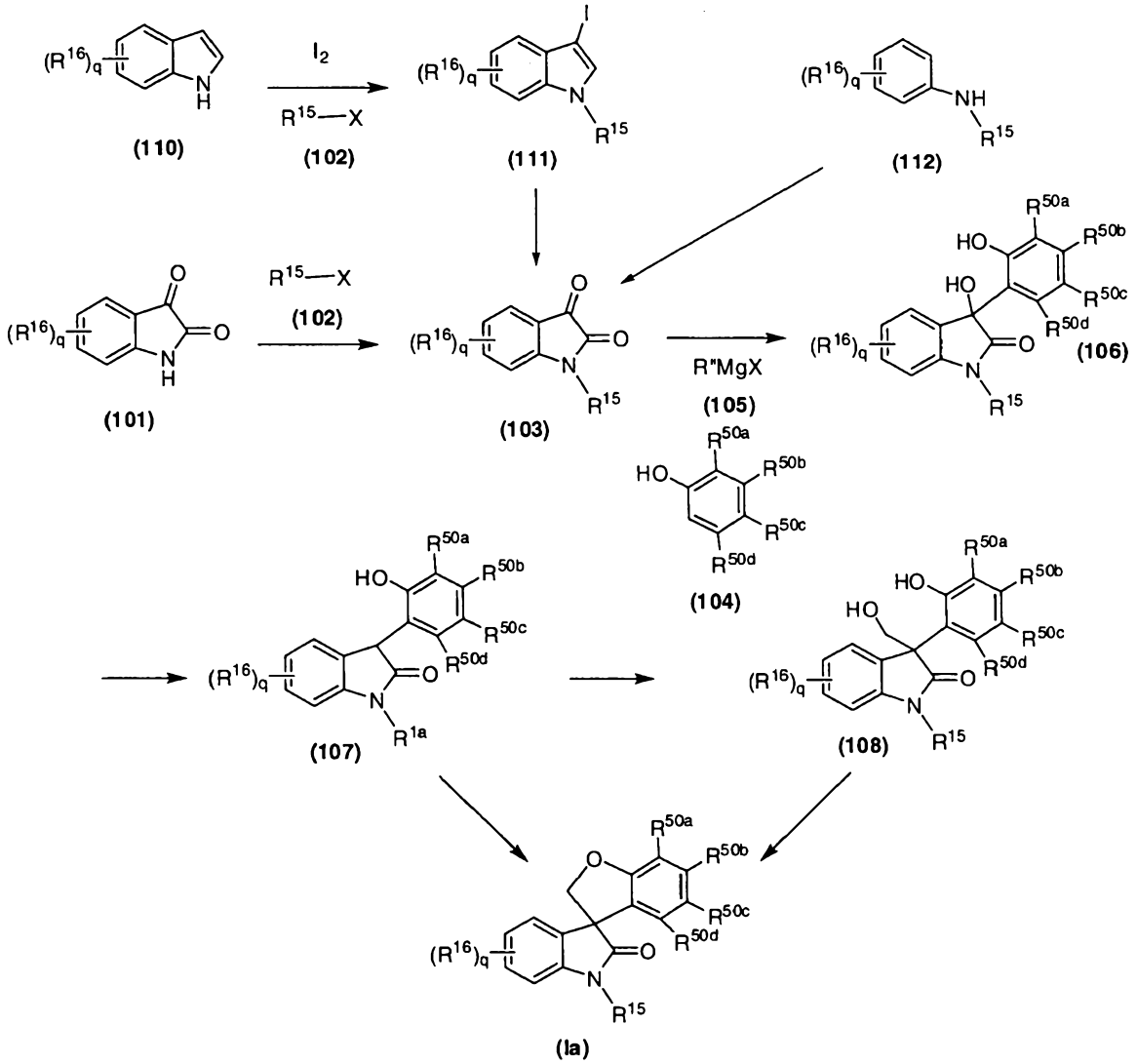
其中J, K, L, M, U, V, W, Y及Z均如關於式(I)、式(III)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(XI)及式(XIII)化合物所述。

式(Ia)、式(Iaa)及式(Iab)化合物之製備

式(Ia)、式(Iaa)及式(Iab)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式1與2中所提出之方法製成，其中R^{50a}, R^{50b}, R^{50c}及R^{50d}係各獨立為氫、羥基、溴基、氯基、氰基、氟基、甲基、三氟乙醯基、甲氧基、1-甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、苄氧基、1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基氧基、四氫吡咯-3-基氧基、胺基、

磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、[(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]胺基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、胺基(羥亞胺基)甲基或(四氫吡咯-3-基)胺基；或R^{50a}與R^{50b}，或R^{50b}與R^{50c}，或R^{50c}與R^{50d}，和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環、經稠合之噻吩基環、經稠合之1,1-二酮基噻吩基環、經稠合之1,2,5-噁二唑基環、經稠合之四氫哌喃基環、經稠合之2,3-二氫吡咯基環、經稠合之3-甲基-4,5-二氫異噁唑基環或經稠合之吡咯基環，且其餘R^{50a}, R^{50b}, R^{50c}及R^{50d}，若存在，則係如上述：

反應圖式1



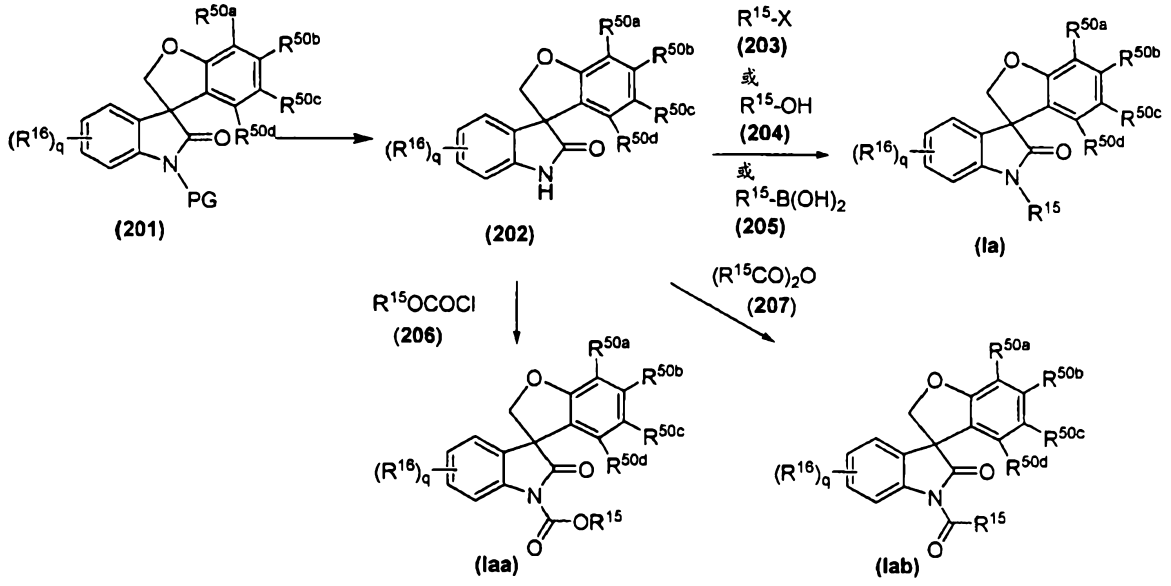
式(101)、式(102)、式(104)、式(105)、式(110)及式(112)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

如上文所提出，式(Ia)化合物係以下述方式製成，首先使式(101)吲哚醌化合物以式(102)氯基或溴基化合物烷基化，而得式(103)產物。或者，以碘使式(110)吲哚化合物碘化，且以式(102)氯基或溴基化合物烷基化，而得式(111)產物。(111)以氯化釕(III)單水合物與過碘酸鈉之氧化作用，獲得式(103)吲哚醌產物。或者，式(112)苯胺化合物以氯化草醯之處理，獲得式(103)吲哚醌化合物。將式(104)酚化合物以式(105)之Grignard試劑，在低溫(0℃)下處理，以形成苯氧基鎂鹵化物中間物，使其與式(103)吲哚醌化合物之酮基-羰基，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷或四氫呋喃中反應，而得式(106)吲哚酮。式(107)化合物係在移除於吲哚酮之C-3位置處之羥基後，經由以矽烷譬如但不限於三乙基矽烷處理式(106)化合物而獲得。式(107)化合物亦可藉由將式(106)化合物以二氯化亞硫醯/三乙胺處理，然後以鋅粉還原而達成。將式(107)化合物以烷基化試劑，譬如但不限於氯基碘甲烷或1,2-二溴乙烷，使用鹼，譬如但不限於碳酸銫，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺中處理，經由分子內環化作用，而得本發明之式(Ia)化合物。或者，將化合物(107)以矽烷基化合物處理，譬如但不限於氯化三甲基矽烷，以產生矽烷基醚中間物，將其以三氟甲烷磺酸鐿(III)

與甲醛處理，而得式(108)化合物。式(108)化合物亦可藉由將式(107)化合物，以鹼處理，譬如但不限於LiOH、iPr_2NH、LDA，且隨後與甲醛反應而獲得。式(108)化合物經由Mitsunobu反應，於膦試劑存在下，譬如但不限於三苯膦、三丁基膦或三甲膦，及二乙基、二異丙基或二-第三-丁基之氮二羧酸酯或N,N,N',N'-四甲基偶氮基二羧醯胺，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃、醋酸乙酯或二氯甲烷中之分子內環化作用，係獲得本發明之式(Ia)化合物。

式(Ia)、(Iaa)及(Iab)化合物亦可藉由下文在反應圖式2中所示之方法製成，其中q, R^{15}, R^{16}, R^{50a}, R^{50b}, R^{50c}及R^{50d}均如上文定義，且PG為氮保護基：

反應圖式2



式(203)、式(204)、式(205)、式(206)及式(207)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所揭示之方法製備。

式(201)化合物，其中PG為氮保護基，譬如但不限於二苯

甲基，係經過如上文反應圖式1中所示之順序合成。當保護基為二苯甲基時，其係在氫之高壓下被移除，譬如60-120 psi，以形成式(202)吲哚酮化合物；其亦可藉由式(201)化合物，以三乙基矽烷與三氟醋酸，在70℃至100℃下處理而被移除。式(Ia)化合物之形成係藉由式(202)化合物以烷基化試劑R^{15}-X (203)之烷基化作用而達成，其中X為氯基、溴基、碘基或OTs，或者，當X為氯基時，試劑係產生自其相應之醇(204)，其方式是與氯化試劑，譬如但不限於二氯化亞硫醯或氯化N-(氯基亞甲基)-N-甲基甲胺鹽(Vilsmeier試劑))，於鹼存在下，譬如但不限於氫化鈉、鈉雙(三甲基矽烷基)胺、氫氧化鋰或碳酸銫，在溶劑中，譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、2-丁酮、丙酮、乙腈或彼等之任兩種之組合，於碘化鉀存在或不存在下反應。

或者，式(202)化合物與醇(204)，在Mitsunobu反應條件下，於膦試劑存在下，譬如但不限於三苯膦、三丁基膦或三甲膦，及二乙基、二異丙基、二-第三-丁基之氮二羧酸酯或N,N,N',N'-四甲基偶氮基二羧醯胺，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃、醋酸乙酯或二氯甲烷中之反應，係提供式(Ia)化合物。

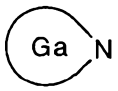
或者，式(202)化合物與二羥基硼烷(205)，於銅試劑譬如但不限於醋酸銅與4-(N,N-二甲胺基)吡啶，鹼譬如但不限於六甲基二矽氮化鈉存在下，在溶劑譬如但不限於甲苯中之反應，係提供式(Ia)化合物。

或者，當在化合物(203)中之R^{15}為芳基或雜芳基時，化合物(203)係與化合物(202)，於鈀觸媒譬如但不限於醋酸鈀

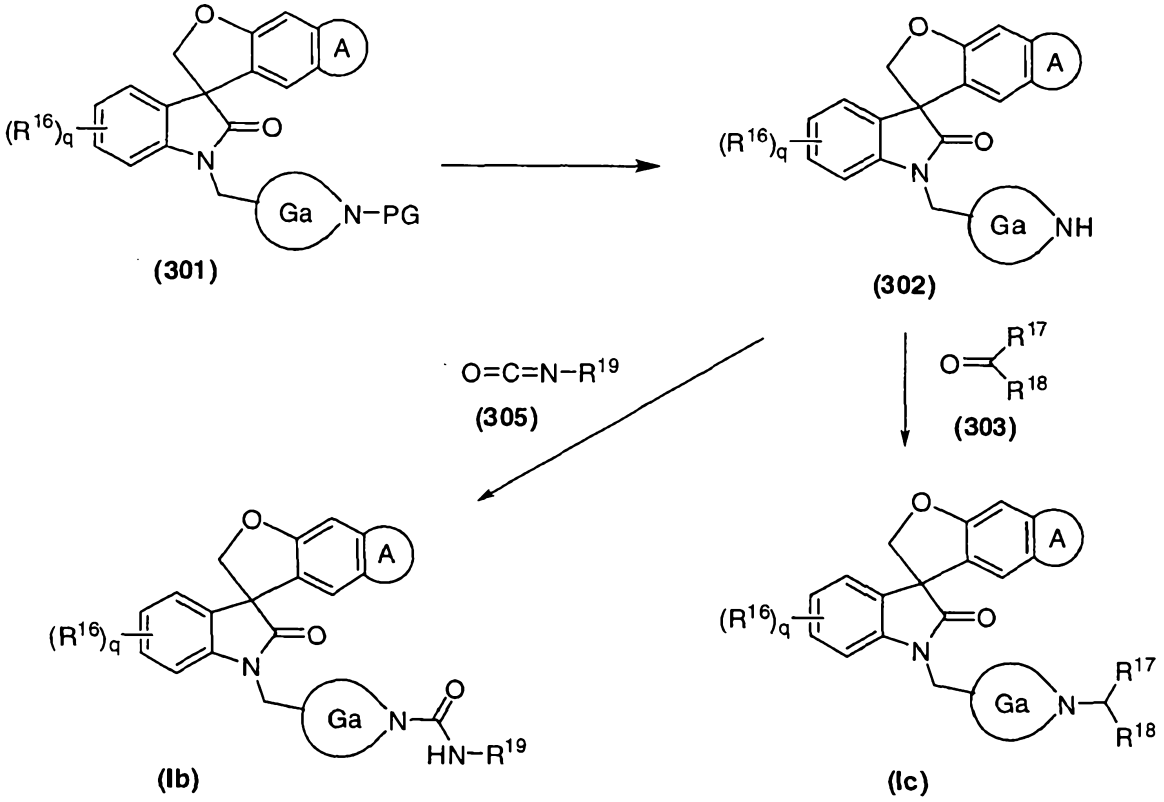
(II)，配位體譬如但不限於9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃，及鹼譬如但不限於碳酸銫存在下，在溶劑譬如但不限於1,4-二氧陸圜中反應，以提供式(Ia)產物。

一般而言，式(202)化合物，以鹼譬如但不限於氫化鈉或三乙胺，及氯甲酸酯試劑譬如但不限於氯甲酸乙酯或二碳酸二-第三-丁酯之處理，係提供式(Iaa)胺基甲酸酯化合物。式(202)化合物，以醯化試劑譬如但不限於醋酸酐之處理，係提供式(Iab)化合物。

式(Ib)與式(Ic)化合物之製備

式(Ib)與(Ic)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式3中所提出之方法製成，其中  為N-雜環基，PG為氮保護基，q與R^{16}及 均如上文定義，R^{17}與R^{18}係各獨立為氫或烷基，且R^{19}為氫、烷基或芳基：

反應圖式3



式(301)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。式(303)與式(305)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法製成。

一般而言，式(Ib)與式(Ic)化合物係藉由上文在反應圖式3中所提出之程序，以下述方式製成，式(301)化合物使用熟諳此藝者已知之方法之去除保護，以產生式(302)化合物。(302)以醛或酮(303)，於還原劑存在下，譬如但不限於氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉，或者，以甲醛與甲酸，在回流水中之還原胺化作用，係提供式(Ic)胺化合物。

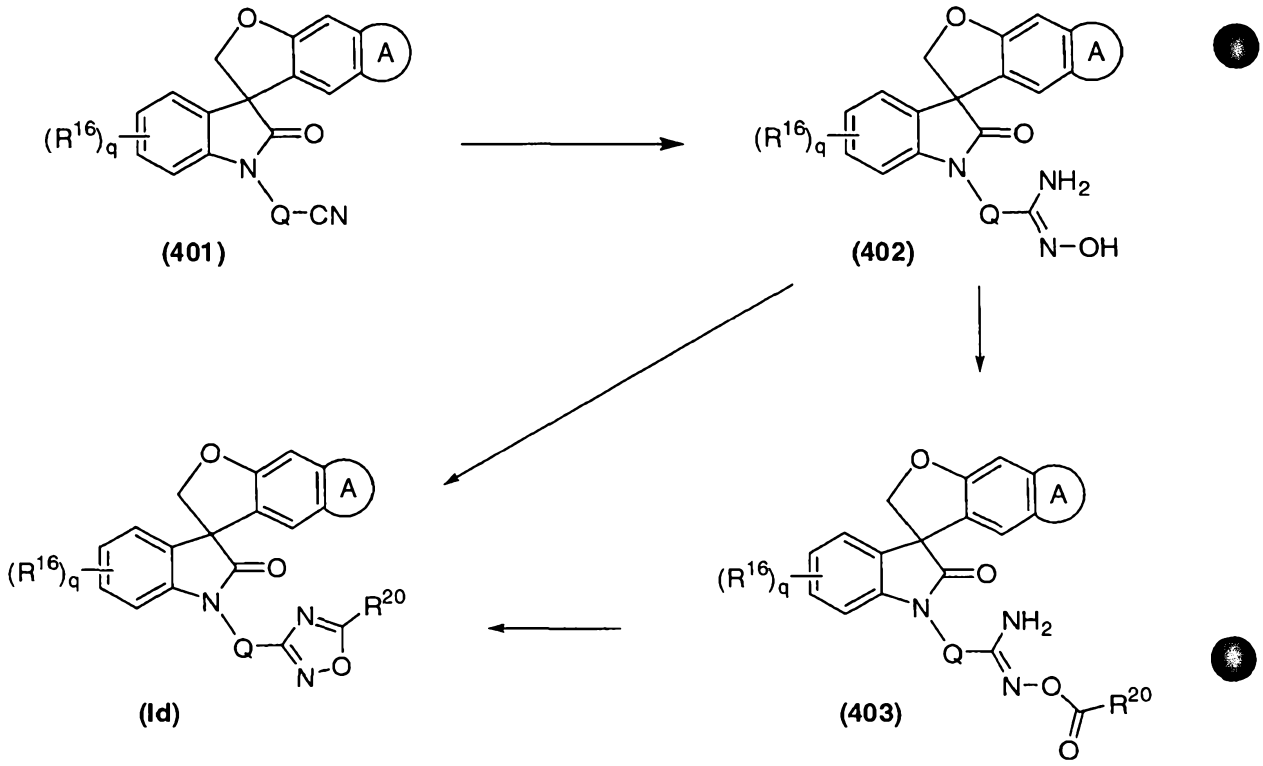
於另一方面，式(Ib)脲化合物係藉由將式(302)胺化合物，以異氰酸酯，於鹼存在下，譬如但不限於三乙胺或二異丙基乙胺，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷或氯仿中處理而製

成。

式(Id)化合物之製備

式(Id)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式4中所提出之方法製成，其中q與R^{16}及Ⓐ均如上文定義，Q為伸烷基鏈、芳烷基或雜芳烷基(其中-CN為在芳烷基之芳基上或在雜芳烷基之雜芳基上之取代基)，且R^{20}為氫、烷基、鹵烷基或環烷基：

反應圖式4



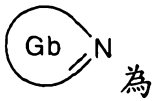
式(401)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

反應圖式4係說明式(Id)噁二唑化合物之概要合成。式(402)化合物可藉由將式(401)化合物以羥胺，在溶劑譬如但不限於二甲亞碸中處理而獲得。式(402)化合物係藉由與經

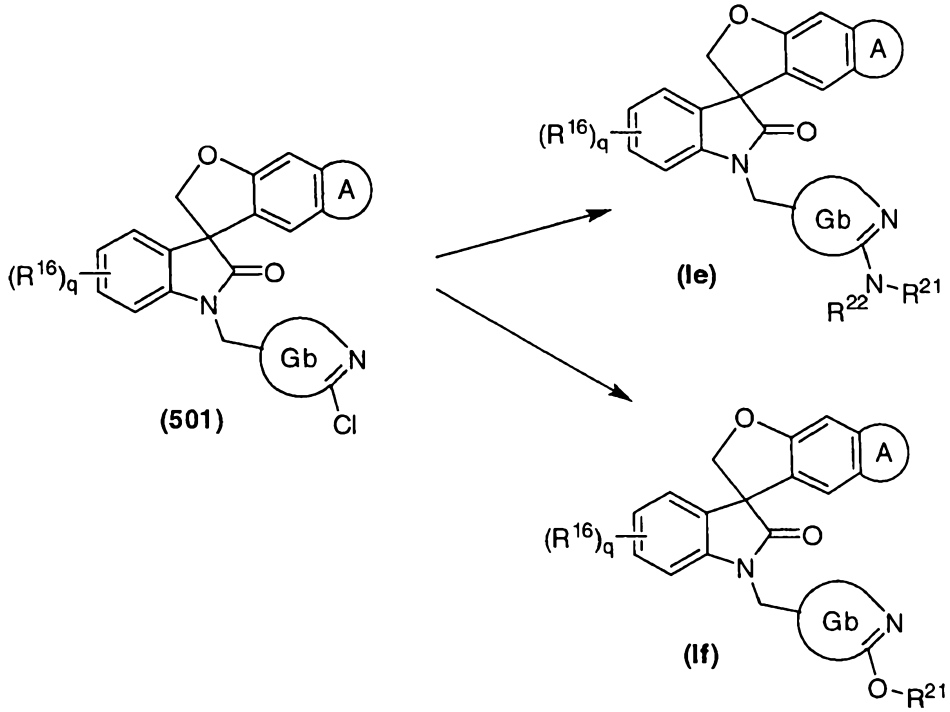
適當取代之酐或氯化醯，於鹼存在下，譬如但不限於吡啶(亦作為溶劑)，在微波反應器中，於高溫譬如170℃下反應，而被轉化成式(Id)化合物。或者，唔二唑環形成係經由使化合物(402)，與經適當取代之酐或氯化醯，於鹼存在下，譬如但不限於二異丙基胺，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷中反應而達成。

或者，式(402)化合物可與經適當取代之氯化醯，於鹼存在下，譬如但不限於二異丙基胺，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷中反應，以導致式(403)化合物之形成，然後，將其以鹼，譬如但不限於吡啶(亦作為溶劑)，在微波反應器中，於高溫譬如170℃下處理，以提供式(Id)化合物。

式(Ie)與式(If)化合物之製備

式(Ie)與式(If)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式5中所提出之方法製成，其中q, R^{16}及  均如上文定義，  為N-雜芳基，且R^{21}與R^{22}係各獨立為氫、烷基、芳烷基或芳基，或R^{21}與R^{22}和彼等兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜芳基或N-雜環基：

反應圖式5



式(501)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，上文反應圖式5係說明式(Ie)與式(If)化合物之概要合成。式(Ie)化合物係藉由將式(501)化合物，以胺，譬如但不限於二甲胺、六氫吡啶或嗎福啉，在溶劑中，譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺，於高溫譬如120℃下處理而獲得。

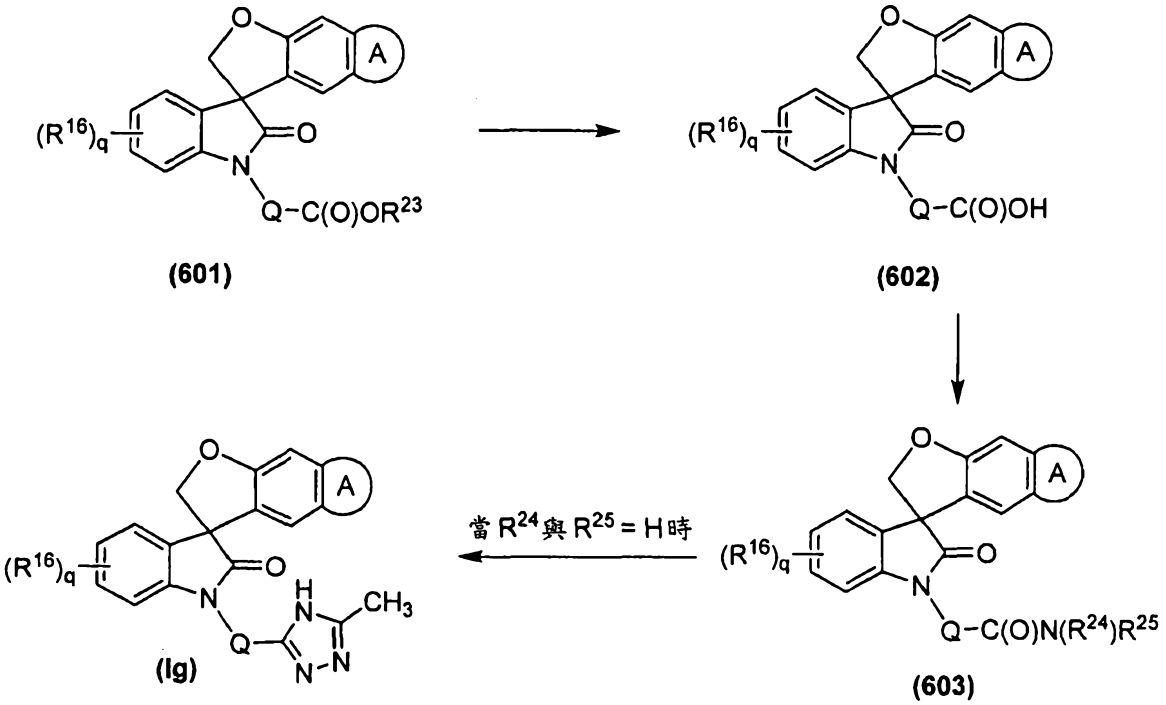
於另一方面，式(If)化合物係藉由將式(501)化合物，以氧化物親核劑，譬如但不限於甲醇鈉，在溶劑中，譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺，於高溫譬如120℃下處理而獲得。

式(Ig)化合物之製備

式(Ig)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式6中所提出之方法製成，其

中q, R^{16}及 (A) 均如上文定義，Q為伸烷基鏈、芳烷基或雜芳烷基(其中-C(O)OR^{23}為在芳烷基之芳基上或在雜芳烷基之雜芳基上之取代基)，R^{23}為烷基，且R^{24}與R^{25}係各獨立為氫、烷基、環烷基、芳基或雜芳基：

反應圖式6



式(601)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式6係說明作為式(Ig)之化合物之概要合成。式(601)酯化合物係被轉化成其相應之式(602)羧酸，藉由式(601)酯化合物，以鹼，譬如但不限於氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在混合溶劑譬如但不限於四氫呋喃或甲醇與水中之處理。式(602)酸化合物可被轉化成混合酐，經由以氯甲酸異丁酯，於鹼譬如但不限於N-甲基嗎福啉或其相應之氯化醯存在下之處理，其方式是以氯化草醯，於

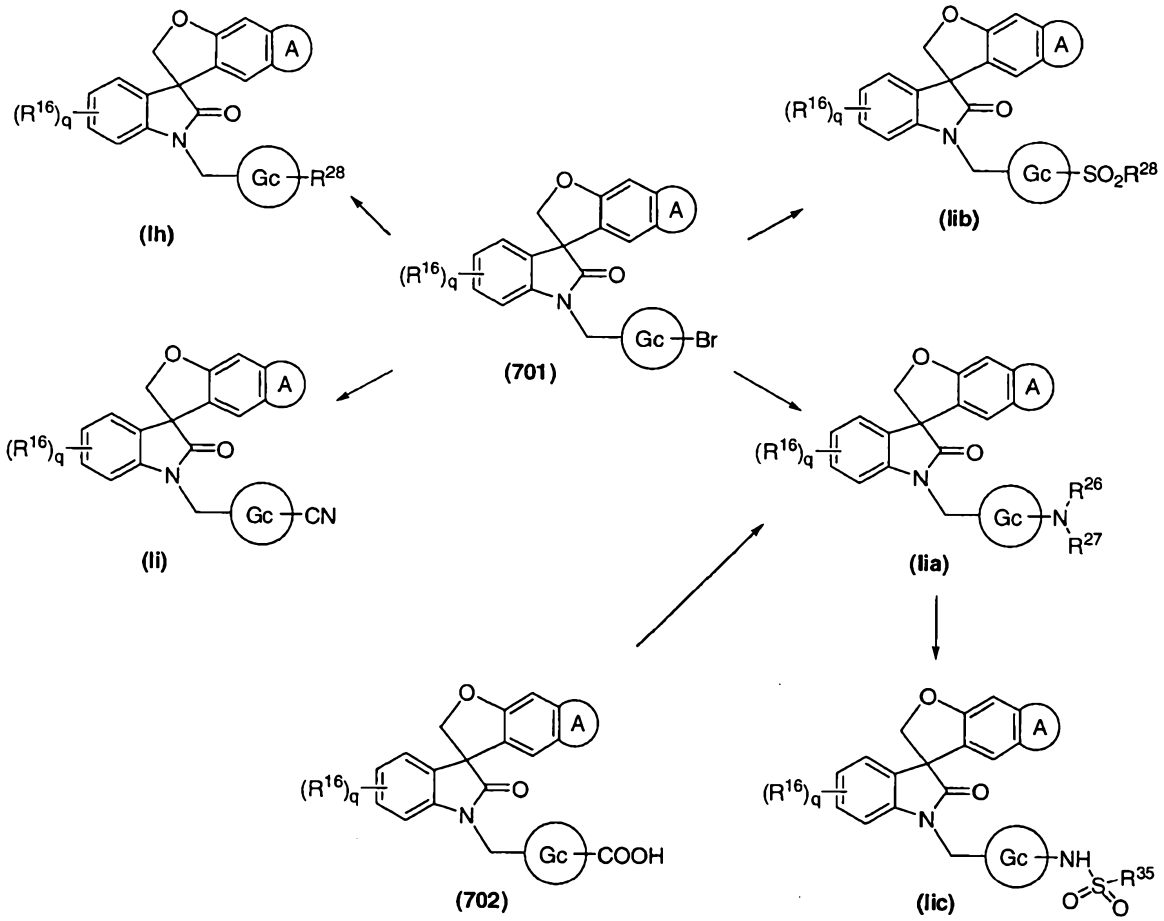
催化量之N,N-二甲基甲醯胺存在下，在溶劑譬如但不限於甲苯、二氯甲烷或氯仿中處理。混合酐係直接地與以下反應，或氯化醯係與以下反應，於鹼存在下，譬如但不限於三乙胺或二異丙基乙胺、一級或二級胺，以形成醯胺化合物(603)。當R^{24}與R^{25}係各為氫時，式(603)化合物係與N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙醯，在溶劑譬如但不限於1,4-二氧陸圜中反應，以產生中間物，其係與肼反應，以形成(Ig)之三唑化合物。

式(Ih)、式(Ii)、式(Iia)、式(Iib)、式(Iic)、式(Ij)、式(Ik)、式(Ika)、式(Ikb)、式(Ikc)、式(Ikd)、式(Ike)及式(Ikf)化合物之製備

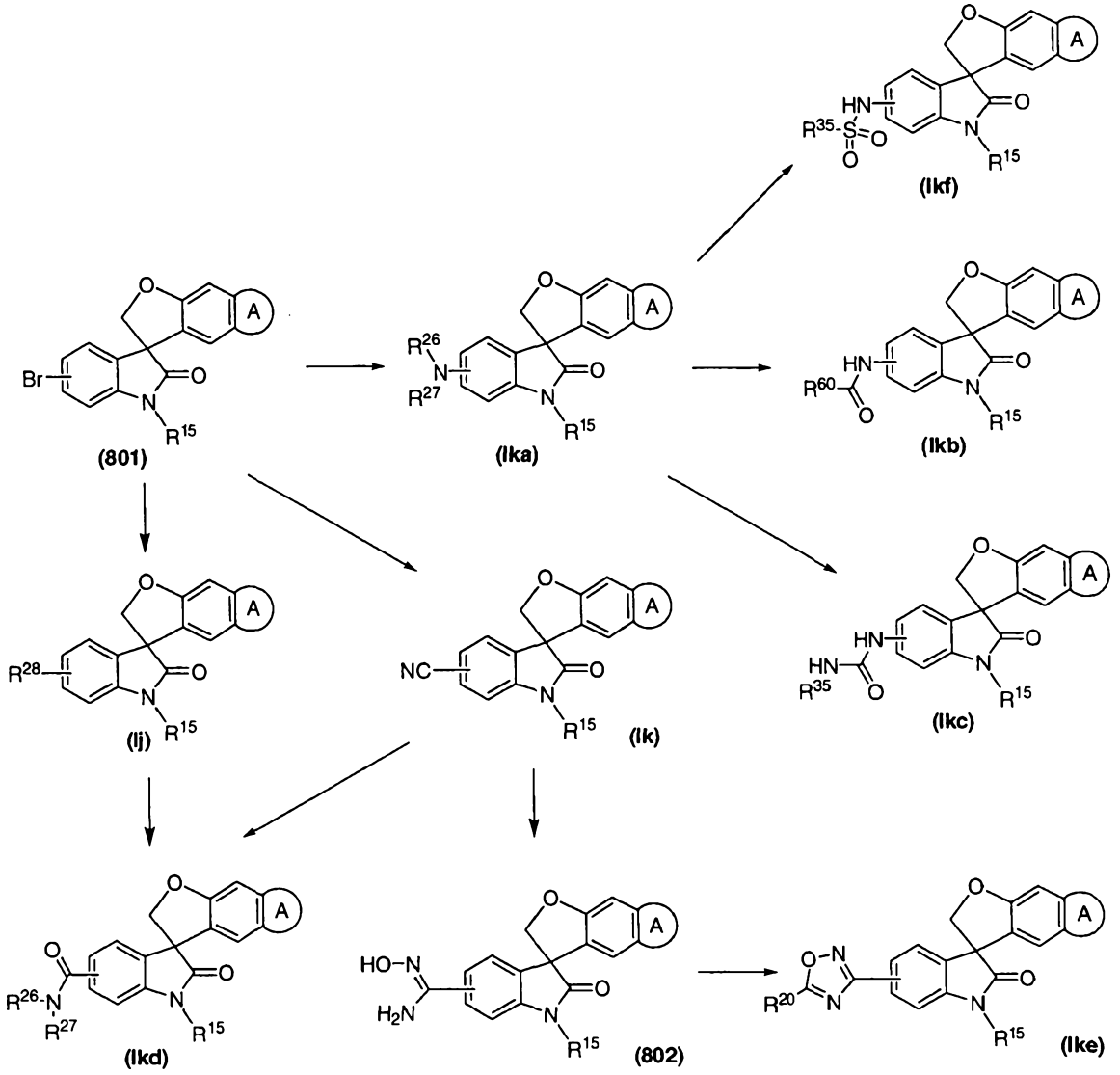
式(Ih)、式(Ii)、式(Iia)、式(Iib)、式(Iic)、式(Ij)、式(Ik)、式(Ika)、式(Ikb)、式(Ikc)、式(Ikd)、式(Ike)及式(Ikf)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式7與8中所提出之方法製成，其中q, R^{15}, R^{16}, R^{20}及(A)均如上文定義，(Gc)為芳基或雜芳基，R^{26}, R^{27}及R^{28}係各獨立為氫、烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且R^{35}為烷基、芳基或雜芳基：

(S)

反應圖式7



反應圖式8



式(701)與式(801)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，式(Ih)、式(Ii)、式(Iia)、式(Iib)、式(Iic)、式(Ij)、式(Ik)、式(Ika)、式(Ikb)、式(Ikc)、式(Ikd)、式(Ike)及式(Ikf)化合物係如反應圖式7或反應圖式8中所示合成。式(701)或式(801)化合物係與一級或二級胺，於鈀觸媒存在下，譬如但不限於醋酸鈀、肆(三苯膦)鈀(0)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，使用或未使用配位體，譬如但不限於三苯膦、三(鄰

-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯，鹼，譬如但不限於碳酸鈉、碳酸銫或第三-丁醇鈉，在溶劑譬如但不限於甲苯、二氧陸圜或四氫呋喃中反應，以提供式(Iia)或式(Ika)胺基化合物(參閱Muci, A.R.等人，*現代化學論題*(2002), 219：131)。

或者，式(701)或式(801)化合物係與化合物之環化內醯胺類型，於銅觸媒譬如但不限於碘化銅(I)，配位體譬如但不限於8-羥基喹啉或外消旋-反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺，鹼譬如但不限於碳酸鉀存在下，在溶劑譬如但不限於二甲亞碸中反應，係提供式(Iia)或式(Ika)產物。

或者，式(702)羧酸化合物係與疊氮磷酸二苯酯，於胺存在下，譬如但不限於三乙胺與第三-丁醇，在溶劑譬如但不限於甲苯中反應，獲得第三-丁氧羰基保護之胺基中間物，其在酸性處理時，會導致式(Iia)胺基化合物之形成，其中R^{26}與R^{27}係各為氫。

化合物(701)或(801)係與烷基、乙烯基、芳基或雜芳基二羥基硼烷，或烷基、乙烯基、芳基或雜芳基錫烷試劑，於鈀觸媒存在下，譬如但不限於醋酸鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，使用或未使用配位體，譬如但不限於三苯膦、三(鄰-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯，鹼，譬如但不限於碳酸鈉、碳酸銫或碳酸氫鈉，在溶劑譬如但不限於二甲氧基乙烷、二氧陸圜或四氫呋喃中反應，以提供式(Ih)或(Ij)偶合產物(參閱Kotha, S.等人，*Tetrahedron* (2002), 58：9633，與

Miyaura, N. 等人, *Chem. Rev.* (1995), 95: 2457，及 Farina, V. 等人, *Org. React.* (1997), 50： 1)。

化合物(701)或(801)係與氰化鈉、氰化鋅或氰化三丁基錫及氰化鉀，於鎳觸媒譬如但不限於氯化鎳(II)，或鈀觸媒譬如但不限於醋酸鈀、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，及配位體譬如但不限於三(鄰-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯存在下，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺、1-甲基四氫吡咯酮或乙腈中反應，以提供式(Ii)或式(Ik)氰基化合物(參閱 Marcantonio, K.M. 等人, *Org. Lett.* (2004), 6： 3723-5，與 Yang, C. 等人, *Org. Lett.* (2004), 6： 2837-40)。

化合物(701)係與磺酸鈉，譬如但不限於甲烷磺酸鈉，於銅觸媒譬如但不限於碘化銅，與L-脯胺酸之鈉鹽存在下，在溶劑譬如但不限於二甲亞碸中反應，以提供式(Iib)碸產物。

在式(Ika)化合物中，當R^{26}與R^{27}係各為氫時，其係與羧酸偶合，藉由熟諳此藝者進行，以提供式(Ikb)醯胺化合物。或者，式(Ika)胺基化合物以胺，於偶合劑譬如但不限於氯甲酸三氯甲酯存在下處理，係提供式(Ikc)脲化合物。

化合物(801)係與醇及一氧化碳，於鈀觸媒譬如但不限於醋酸鈀，與配位體譬如但不限於1,3-雙(二環己基鏻)丙烷雙(四氟硼酸鹽)，及鹼譬如但不限於碳酸鉀存在下，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中反應，以提供式(Ij)酯化合物，其中R^{28}為-$COOR^{25}$(其中R^{25}係如上文定義)。當R^{25}

為苯基時，將式(Ij)酯化合物以胺，於鹼存在下，譬如但不限於碳酸鉀，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中處理，以提供式(Ikd)醯胺化合物。或者，式(Ij)酯化合物係被水解，使用鹼，譬如但不限於氫氧化鋰或氫氧化鈉，而得酸，其可與胺偶合，由熟諳此藝者進行，以提供式(Ikd)醯胺化合物。或者，式(Ik)腈化合物，以碳酸鈉水溶液與過氧化氫，在溶劑譬如但不限於乙醇中之水解作用，係提供式(Ikd)一級醯胺化合物。

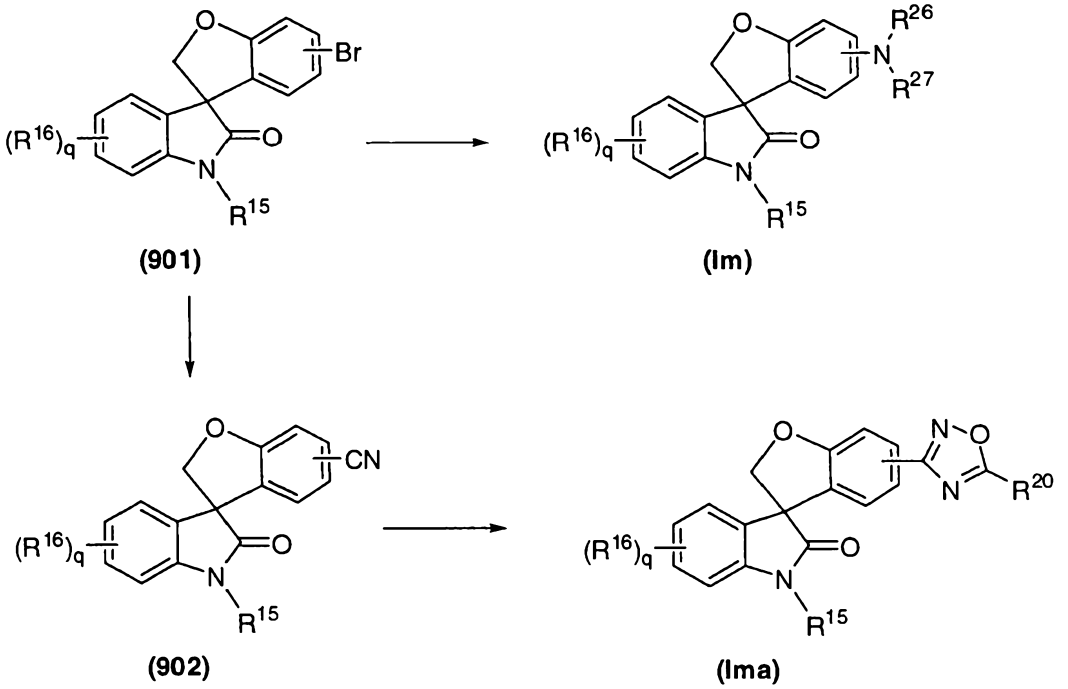
或者，式(802)化合物可藉由將式(Ik)化合物，以羥胺，在溶劑譬如但不限於二甲亞碸中處理而獲得。式(802)化合物係藉由與經適當取代之酐或氯化醯，於鹼存在下，譬如但不限於吡啶(亦作為溶劑)，在微波反應器中，於高溫譬如170℃下反應，而被轉化成式(Ike)化合物。

或者，當R^{26}與R^{27}係各為氫時，式(Iia)與(Ika)化合物係與氯化磺醯試劑，譬如但不限於氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如但不限於吡啶，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷或氯仿中反應，以提供式(Iic)與(Ikf)磺醯胺產物。

式(Im)與式(Ima)化合物之製備

式(Im)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式9中所提出之方法製成，其中q, R^{15}, R^{16}, R^{20}, R^{26}及R^{27}均如上述：

反應圖式9



式(901)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，式(Im)與式(Ima)化合物係如反應圖式9中所示合成。式(901)化合物係與一級或二級胺，於鈀觸媒存在下，譬如但不限於醋酸鈀(II)、肆(三苯膦)鈀(0)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，使用或未使用配位體，譬如但不限於三苯膦、三(鄰-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯，鹼，譬如但不限於碳酸鈉、碳酸銫或第三-丁醇鈉，在溶劑譬如但不限於甲苯、二氧陸圜或四氫呋喃中反應，以提供式(Im)胺基化合物(參閱Muci, A.R.等人，*現代化學論題*(2002), 219： 131)。

化合物(901)係與氰化鈉、氰化鋅或氰化三丁基錫及氰化鉀，於鎳觸媒譬如但不限於氯化鎳(II)，或鈀觸媒譬如但不

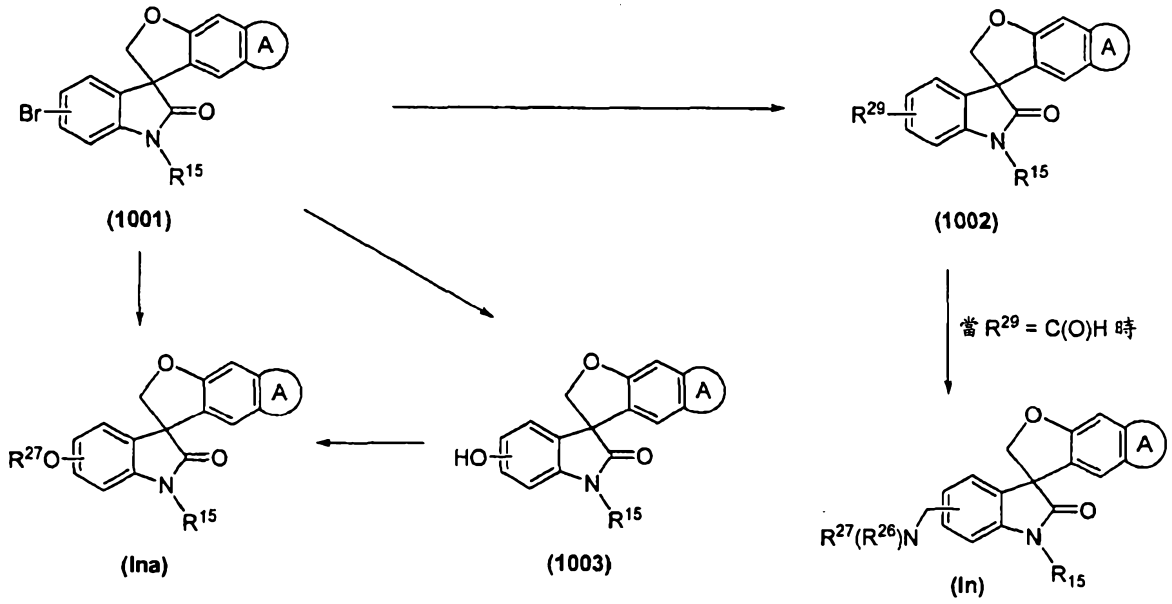
限於醋酸鈀、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，及配位體譬如但不限於三(鄰-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯存在下，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺、1-甲基四氫吡咯酮或乙腈中反應，以提供式(902)氰基化合物(參閱Marcantonio, K.M.等人, *Org. Lett.* (2004), 6： 3723-5，與Yang, C.等人, *Org. Lett.* (2004), 6： 2837-40)。

將式(902)化合物，以羥胺，及以經適當取代之酐或氯化醯，於鹼存在下，譬如但不限於吡啶(亦作為溶劑)，在微波反應器中，於高溫譬如170℃下處理，以提供式(Ima)噁二唑產物。

式(In)與(Ina)化合物之製備

式(In)與(Ina)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式10中所提出之方法製成，其中R^{15}, R^{26}, R^{27}及 (A) 均如上文定義，且R^{29}為-C(O)H、烷基、羥烷基或甲醯基：

反應圖式10



式(1001)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，式(In)化合物可如反應圖式10中所示合成。式(1001)化合物，以鋰試劑，譬如但不限於正-丁基鋰或第三-丁基鋰，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃或乙醚中之處理，係產生陰離子，其係與親電子劑反應，以提供式(1002)化合物。當親電子劑為N,N-二甲基甲醯胺時，係獲得其中R^{29}為C(O)H之式(1002)醛化合物，其係與胺，在還原胺化條件下，於還原劑譬如但不限於氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉存在下反應，以提供式(In)胺化合物。

或者，式(1001)化合物，以醇，譬如但不限於苄醇、酚或經取代之芳基與雜芳基羥基化合物，於銅試劑譬如但不限於碘化銅(I)，配位體譬如但不限於3,4,7,8-四甲基-1,10-二氮菲，及鹼譬如但不限於碳酸銫存在下，在溶劑譬如但不限於甲苯中之處理，係提供式(Ina)醚化合物。

或者，式(1001)化合物，以鋰試劑譬如正-丁基鋰或第三-丁基鋰，硼試劑譬如但不限於硼酸三甲酯之處理，接著為以過氧化氫之氧化作用，獲得式(1003)羥基化合物。式(1003)化合物，以芳基或雜芳基鹵化物，於銅試劑譬如但不限於碘化銅(I)，配位體譬如但不限於1-丁基-1H-咪唑，及鹼譬如但不限於碳酸鉀存在下，在溶劑譬如但不限於甲苯中處理，係提供式(Ina)醚化合物。

或者，式(1003)化合物，以鹼，譬如但不限於碳酸銫，在

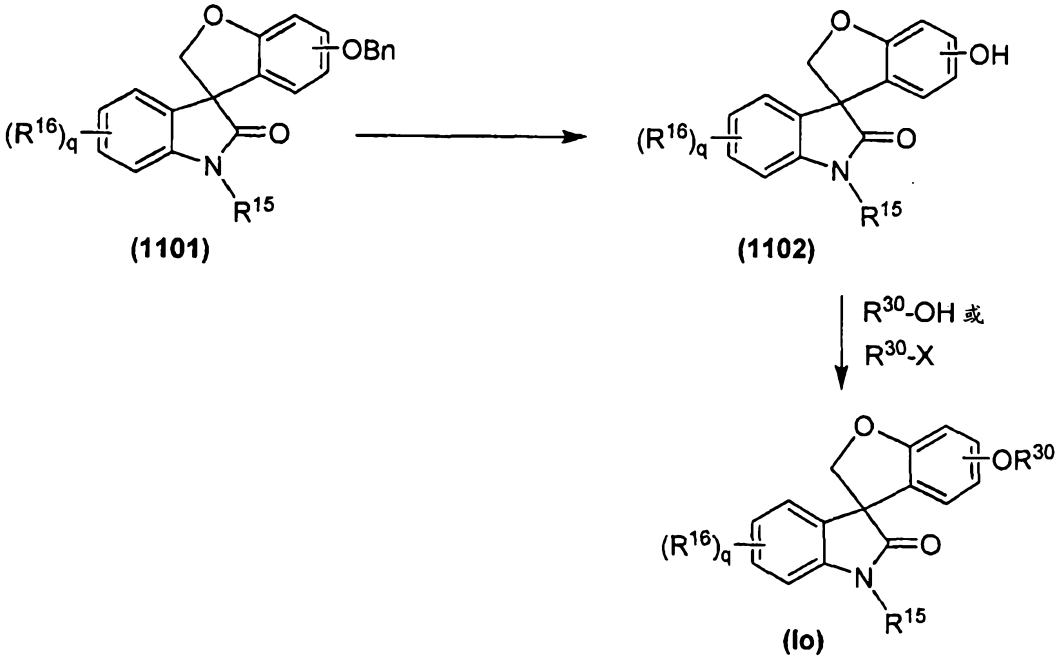
(S)

溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中處理，及與鹵基試劑R^{27}-X之反應，獲得式(Ina)醚化合物。

式(Io)化合物之製備

式(Io)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式11中所提出之方法製成，其中q, R^{15}及R^{16}均如上文定義，且R^{30}為烷基、環烷基或雜環基：

反應圖式11



式(1101)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式11係說明式(Io)化合物之概要合成。(1101)之苄基保護基係選擇性地藉由在氫之一大氣壓力下，以觸媒，譬如但不限於鈀/碳，在溶劑譬如但不限於甲醇中之氫化作用被移除，以提供式(1102)化合物。式(1102)化合物與醇(R^{30}-OH)，於Mitsunobu反應條件下，於膦試劑存

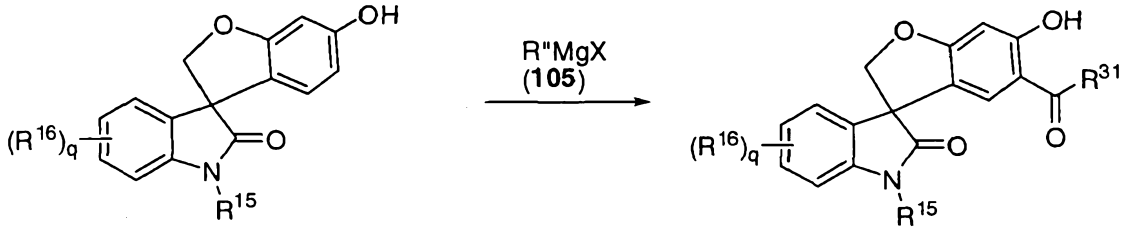
在下，譬如但不限於三苯膦、三丁基膦或三甲膦，及二乙基、二異丙基、二-第三-丁基之氮二羧酸酯或N,N,N',N'-四甲基偶氮基二羧醯胺，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃、醋酸乙酯或二氯甲烷中反應，係提供式(Io)化合物。

或者，式(1102)化合物，以鹼，譬如但不限於碳酸鉀或氫化鈉，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃中處理，及與烷基鹵化物R^{30}-X之反應，係提供式(Io)化合物。

式(Ip)化合物之製備

式(Ip)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式12中所提出之方法製成，其中R", q, R^{15}及R^{16}均如上文定義，且R^{31}為烷基或鹵烷基：

反應圖式12



(1201) (Ip)

式(1201)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。式(105)化合物係為市購可得。

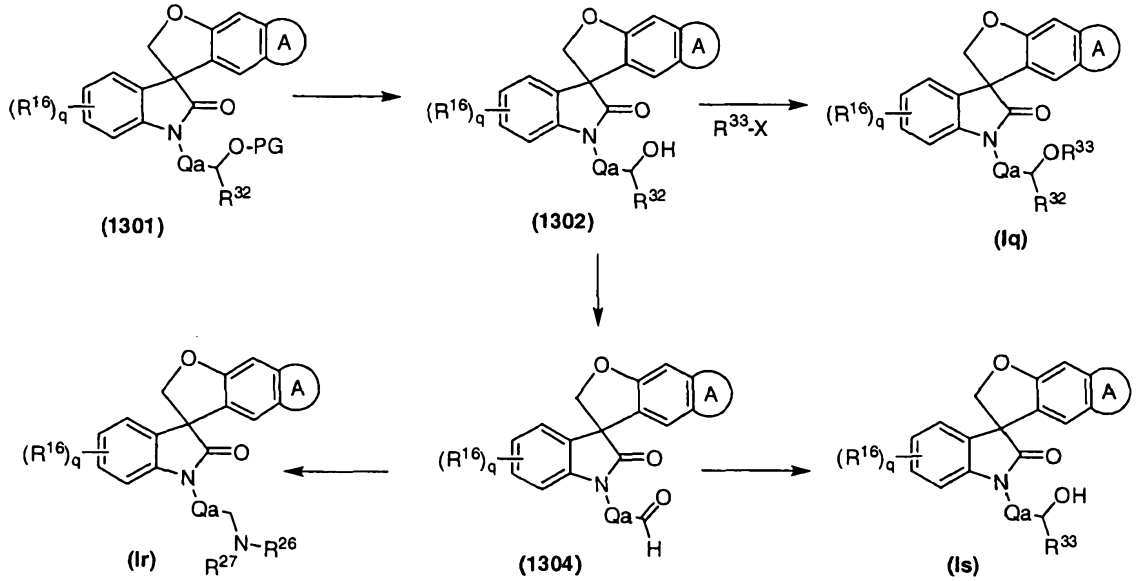
一般而言，反應圖式12係說明式(Ip)化合物之概要合成。式(1201)醇化合物，以式(105)之Grignard試劑，在低溫(0℃)下之處理，形成苯氧基鎂鹵化物中間物，其係與親電子劑，譬如但不限於三氟醋酸酐，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷

或四氫呋喃中反應，而得式(Ip)化合物。

式(Iq)、式(Ir)及式(Is)化合物之製備

式(Iq)、式(Ir)及式(Is)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式13中所提出之方法製成，其中q, R^{16}, R^{26}, R^{27}及 (A) 均如上文定義，且Qa為C_1-C_3伸烷基鏈，R^{32}為氫或烷基，且R^{33}為氫、烷基、鹵烷基、環烷基或雜環基：

反應圖式13

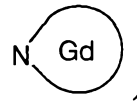


式(1301)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。化合物R^{33}-X係為市購可得。

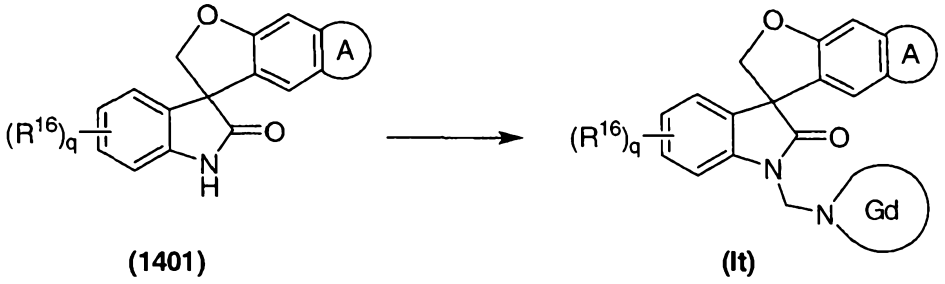
一般而言，反應圖式13係說明式(Iq)、式(Ir)及式(Is)化合物之概要合成。在式(1301)化合物中之氧保護基係藉由使用熟諳此藝者所已知之方法移除，以提供式(1302)醇化合物。以鹵化物(溴基、氯基或溴基)試劑(R^{33}-X)，於鹼存在下，譬如但不限於碳酸銫、氫化鈉或碳酸鉀，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺中之烷基化作用，係提

供式(Iq)化合物。當在式(1302)化合物中之R^{32}為氫時，一級醇係藉由氧化劑譬如但不限於1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍圜-3-(1H)-酮(Dess-Martin過碘烷)氧化，以形成其相應之式(1304)醛化合物，其係與胺，在還原胺化條件下，於還原劑譬如但不限於氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉存在下反應，以提供式(Ir)胺化合物。於另一方面，式(1304)醛化合物係與親核劑反應，譬如但不限於溴化甲基鎂，或三氟甲基三甲基矽烷與氟化銫之組合，以形成式(Is)化合物。

式(it)化合物之製備

式(it)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式14中所提出之方法製成，其中q, R^{16}及  均如上文定義，且  為視情況經取代之N-雜環基：

反應圖式14



(1401) (It)

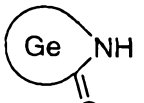
式(1401)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式14係說明式(it)化合物之概要合成。式(1401)化合物，以甲醛，於視情況經取代之N-雜環基存在

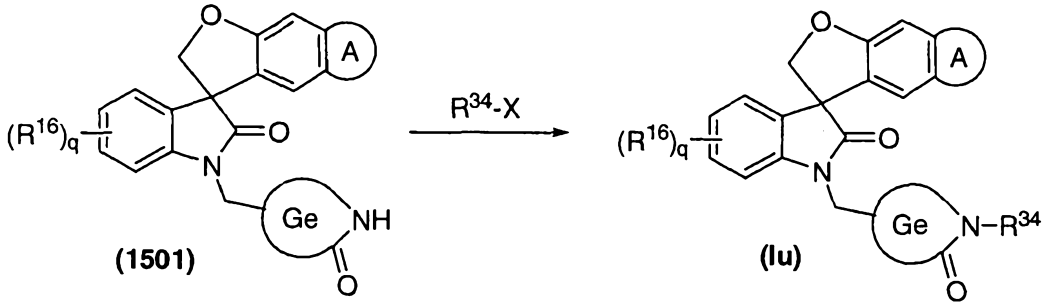
(S)

下，譬如但不限於4-甲基六氫吡咔或六氫吡啶，在溶劑譬如但不限於甲醇中之處理，係提供式(it)化合物。

式(Iu)化合物之製備

式(Iu)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式15中所提出之方法製成，其中X, q, R^{16}及 (A) 均如上文定義，且  為視情況經取代之N-雜芳基或視情況經取代之N-雜環基，及R^{34}為烷基或芳烷基：

反應圖式15



式(1501)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。化合物R^{34}-X係為市購可得。

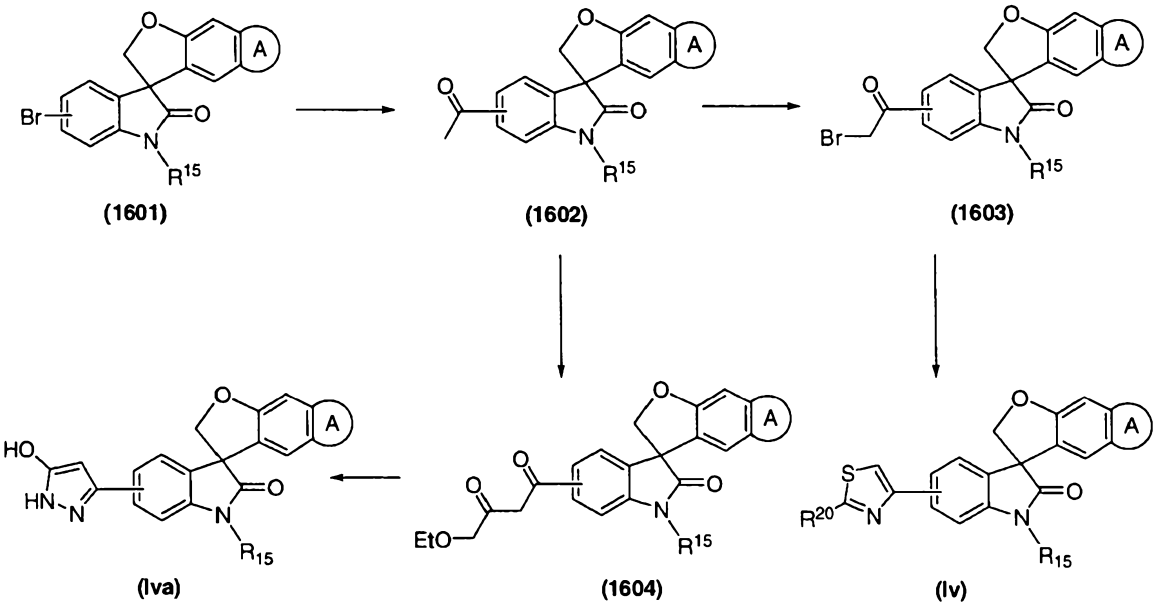
一般而言，反應圖式15係說明式(Iu)化合物之概要合成。式(1501)化合物，以鹼，譬如但不限於氫化鈉與烷基化試劑(R^{34}-X)，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺中之處理，係提供式(Iu)化合物。或者，烷基化作用係經由使式(1501)化合物，與烷基化試劑，譬如但不限於硫酸二甲酯，在相轉移反應條件下，使用鹼，譬如但不限於氫氧化鈉，相轉移觸媒，譬如但不限於四丁基溴化銨，在溶劑譬

如但不限於四氫呋喃水溶液中反應而達成，以提供式(Iu)化合物。

式(Iv)與(Iva)化合物之製備

式(Iv)與(Iva)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式16中所提出之方法製成，其中R^{15}, R^{20}及 (A) 均如上文定義：

反應圖式16

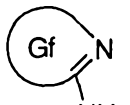


式(1601)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

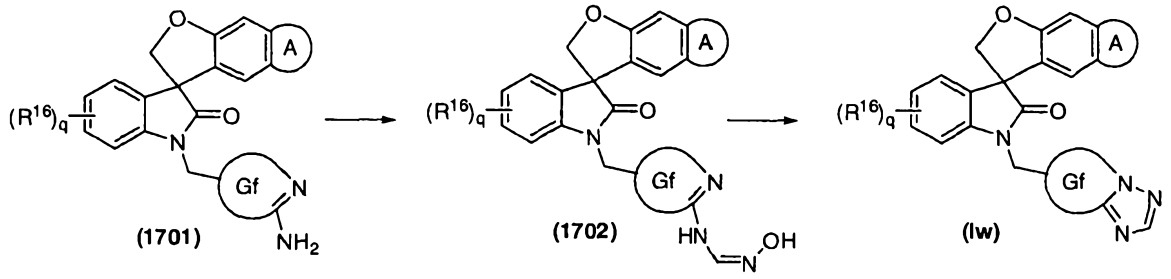
一般而言，反應圖式16係說明式(Iv)與(Iva)化合物之概要合成。式(1601)化合物，以乙烯基醚，譬如但不限於丁基乙烯基醚，於鈀觸媒譬如但不限於醋酸鈀(II)，配位體譬如但不限於1,3-雙(二苯基膦基)丙烷，及鹼譬如但不限於碳酸鉀存在下，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中處理，係提供式(1602)化合物。(1602)以三溴化苯基三甲基銨之溴

化，獲得式(1603)溴基化合物。(1603)與含硫之試劑譬如但不限於硫基乙醯胺或硫脲之反應，獲得式(Iv)噻唑化合物。或者，(1602)以強鹼譬如但不限於氫化鈉之處理，接著為與碳酸二乙酯，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃中之反應，獲得式(1604)二羧基化合物，使其以肼環化，以提供式(Iva)吡唑化合物。

式(Iw)化合物之製備

式(Iw)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式17中所提出之方法製成，其中q, R^{16}及  均如上文定義，且 為視情況經取代之N-雜芳基：

反應圖式17



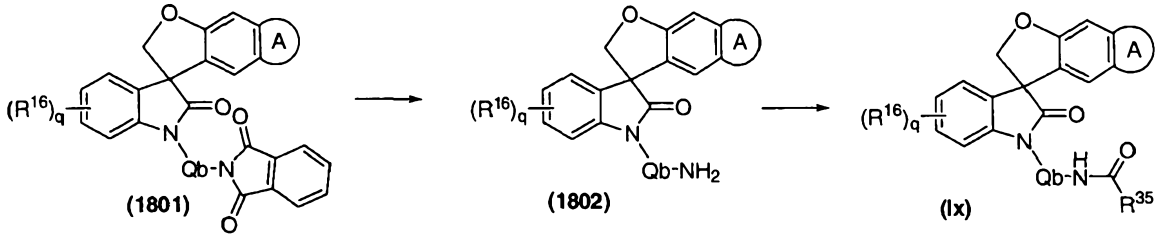
式(1701)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式17係說明式(Iw)化合物之概要合成。式(1701)化合物以N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛之處理，獲得式(1702)醯亞胺基甲醯胺化合物，其在以三氟醋酸酐，於溶劑譬如但不限於四氫呋喃中處理時，係提供式(Iw)環化之化合物。

式(Ix)化合物之製備

式(Ix)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式18中所提出之方法製成，其中q與R^{16}及 (A) 均如上文定義，Qb為伸烷基鏈或芳烷基，且R^{35}為烷基、芳基或雜芳基：

反應圖式18



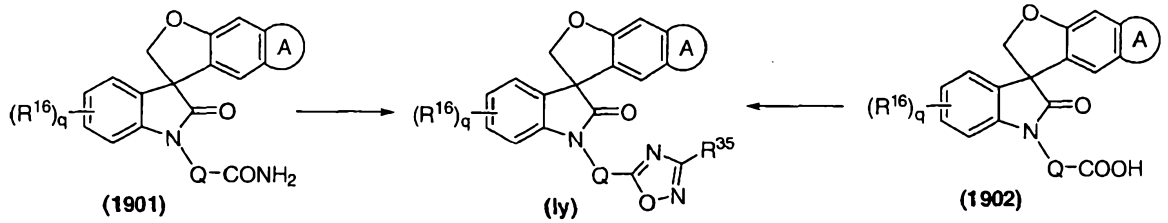
式(1801)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式18係說明式(Ix)化合物之概要合成。式(1801)化合物以肼之處理，獲得式(1802)胺基化合物，其在與醯化試劑反應，藉由熟諳此藝者進行時，係提供式(Ix)醯胺化合物。

式(Iy)化合物之製備

式(Iy)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式19中所提出之方法製成，其中q, R^{16}及 (A) 均如上文定義，Q為伸烷基鏈、芳烷基、芳基或雜芳基(其中$-CONH_2$為在芳烷基之芳基上及在雜芳烷基之雜芳基上之取代基)，且R^{35}為烷基、芳基或雜芳基：

反應圖式19



式(1901)與(1902)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

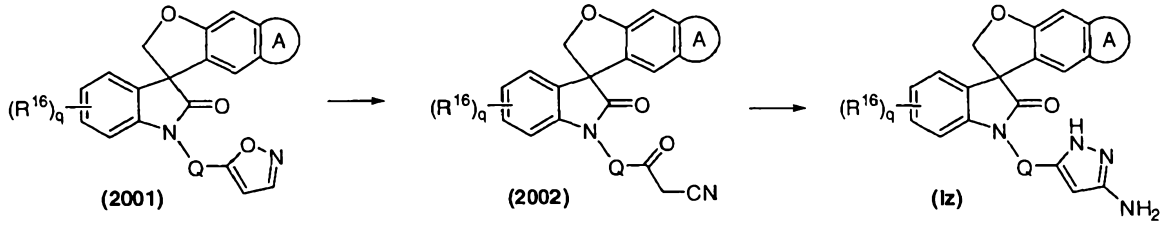
一般而言，反應圖式19係說明式(Iy)化合物之概要合成。式(1901)化合物，以醯胺乙醯基，譬如但不限於二甲基乙醯胺二甲基縮醛，在溶劑譬如但不限於1,4-二氧陸圜中之處理，接著為與羥胺，於醋酸存在下之反應，獲得式(Iy)噁二唑化合物。

或者，式(1902)酸化合物，以氯化草醯，於催化量之N,N-二甲基甲醯胺存在下處理，產生其相應之氯化醯，其在與肼化合物，譬如但不限於N-羥基乙肼，於溶劑譬如但不限於吡啶中反應時，係提供式(Iy)噁二唑產物。

式(Iz)化合物之製備

式(Iz)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式20中所提出之方法製成，其中q與R^{16}及 (A) 均如上文定義，Q為伸烷基鏈、芳烷基、芳基或雜芳基：

反應圖式20



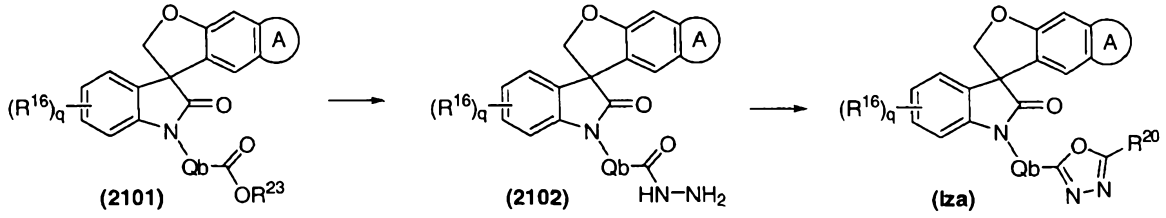
式(2001)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式20係說明式(Iz)化合物之概要合成。式(2001)化合物，以強鹼譬如但不限於氫化鈉處理，獲得式(2002)氰基化合物。(2002)與肼，在溶劑譬如但不限於乙醇中之反應，係提供式(Iz)吡唑化合物。

式(Iza)化合物之製備

式(Iza)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式21中所提出之方法製成，其中q, R^{16}, R^{20}及(A)均如上文定義，Qb為伸烷基鏈或芳烷基或芳基或雜芳基，且R^{20}為烷基、芳基或雜芳基：

反應圖式21



式(2101)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式21係說明式(Iza)化合物之概要合成。

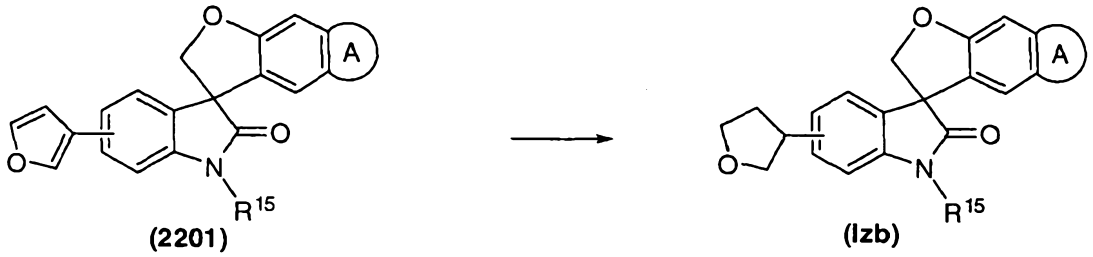
(S)

式(2101)酯化合物，以肼，在溶劑譬如但不限於乙醇中處理，獲得式(2102)醯肼化合物，其在與經適當取代之酐或氯化醯，於鹼譬如但不限於吡啶(亦作為溶劑)存在下反應時，係提供式(Iza)噁二唑產物。

式(Izb)化合物之製備

式(Izb)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式22中所提出之方法製成，其中R^{15}與(A)均如上文定義：

反應圖式22



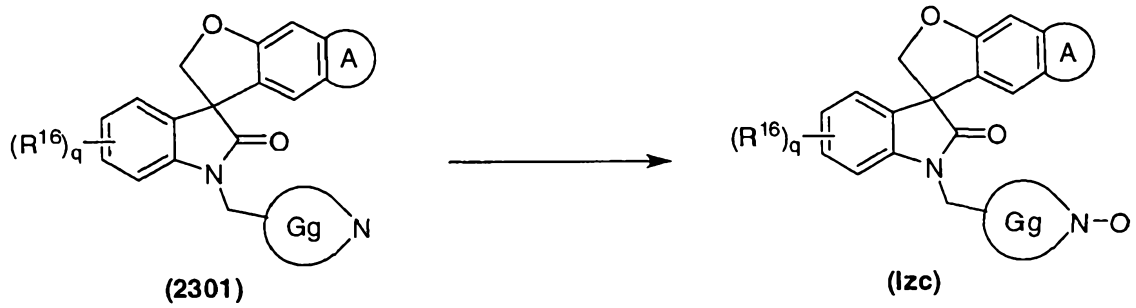
式(2201)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式22係說明式(Izb)化合物之概要合成。式(2201)呋喃化合物，以氫，於鈀觸媒存在下，譬如但不限於鈀/碳，在溶劑譬如但不限於醋酸乙酯或甲醇中處理，係提供式(Izb)四氫呋喃產物。

式(Izc)化合物之製備

式(Izc)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式23中所提出之方法製成，其中R^{16}與(A)均如上文定義，且(Gg)為含氮雜芳基：

反應圖式23



(2301) (Izc)

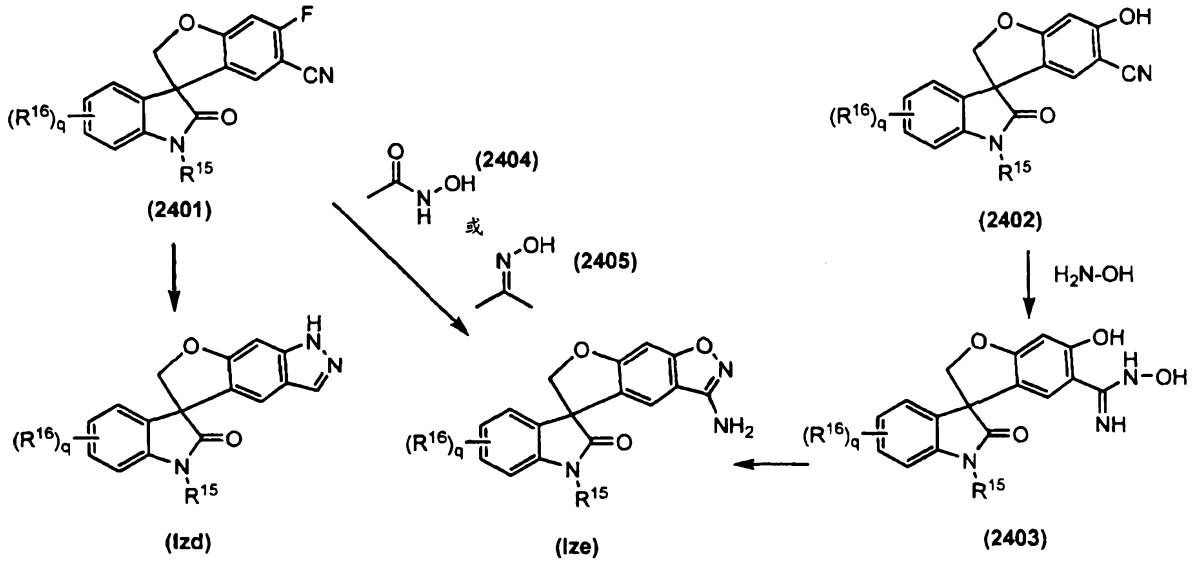
式(2301)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式23係說明式(Izc)化合物之概要合成。式(2301)化合物，以氧化劑，譬如但不限於3-氯過苯甲酸，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷中之處理，係提供式(Izc) N-氧化物產物。

式(Izd)與(Ize)化合物之製備

式(Izd)與(Ize)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式24中所提出之方法製成，其中q, R^{15}及R^{16}均如上文定義：

反應圖式24



(S)

式(2401)與(2402)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。化合物(2404)與(2405)係為市購可得。

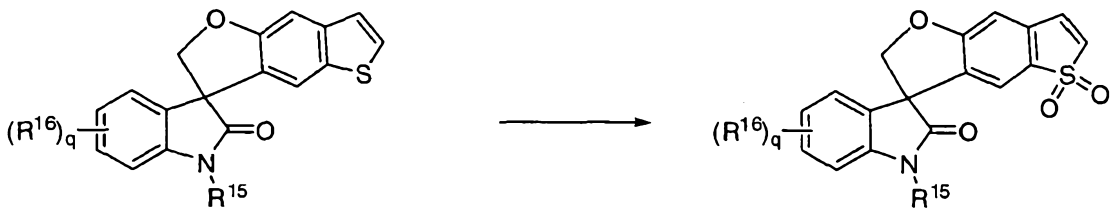
一般而言，反應圖式24係說明式(Izd)與(Ize)化合物之概要合成。式(2401)化合物，以肼，在溶劑譬如但不限於二甲氧基乙烷中之處理，接著為與亞硝酸異戊酯及次亞磷酸，在溶劑譬如但不限於乙醇中之反應，係提供式(Izd)吲唑產物。

式(2401)化合物，以乙醯異羥肟酸(2404)或丙酮肟(2405)，於鹼存在下，譬如但不限於碳酸銫，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中之處理，係提供式(Ize)異噁唑產物。或者，式(2402)化合物以羥胺之處理，獲得式(2403)醯亞胺醯胺中間物，其係接受分子內Mitsunobu反應，提供式(Ize)異噁唑產物。

式(Izf)化合物之製備

式(Izf)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式25中所提出之方法製成，其中q, R^{15}及R^{16}均如上文定義：

反應圖式25



(2501) (Izf)

式(2501)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本

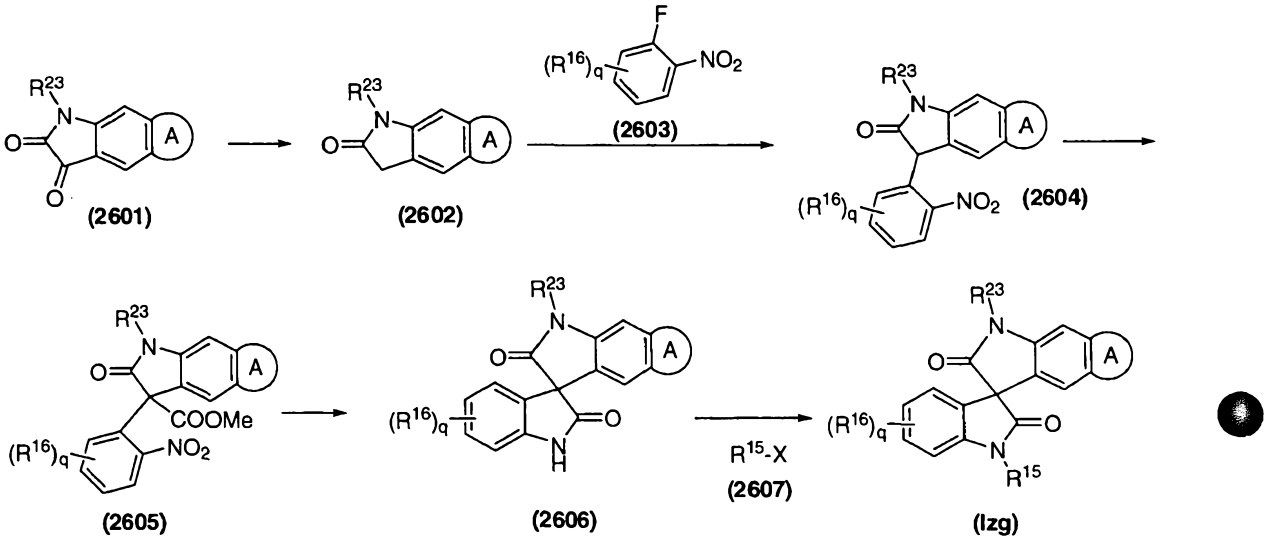
文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式25係說明式(Izf)化合物之概要合成。式(2501)化合物，以氧化劑，譬如但不限於3-氯過苯甲酸，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷中之處理，係提供式(Izf)二氧化物產物。

式(Izg)化合物之製備

式(Izg)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式26中所提出之方法製成，其中q, R^{15}, R^{16}, R^{23}及 (A) 均如上文定義：

反應圖式26



式(2601)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。式(2603)與式(2607)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所揭示之方法製備。

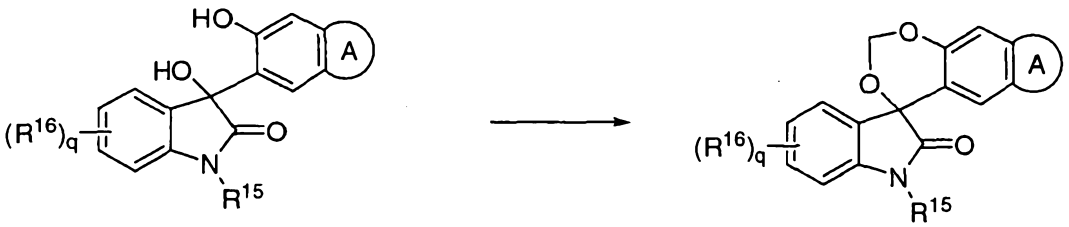
一般而言，反應圖式26係說明式(Izg)化合物之概要合成。

式(2601)化合物以肼之處理，獲得經還原之式(2602)化合物。(2602)，以強鹼，譬如但不限於氫化鈉，在溶劑譬如但不限於N,N-二甲基甲醯胺中之處理，接著為與經取代之2-F-硝基苯之反應，獲得式(2604)化合物。(2604)，以強鹼，譬如但不限於鋰雙(三甲基矽烷基)胺，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃中之處理，及與式(2605)氰甲酸甲酯反應。(2605)以氫，於觸媒、鈀/碳存在下，在溶劑譬如但不限於甲醇中之還原作用，獲得式(2606)經環化產物。使式(2606)化合物以式(2607)氯基或溴基化合物烷基化，而得式(Izg)產物。

式(Izh)化合物之製備

式(Izh)化合物為如上文在發明內容中所提出之本發明化合物。其可藉由下文在反應圖式27中所提出之方法製成，其中q, R^{15}, R^{16}及 (A) 均如上文定義：

反應圖式27



(2701) (Izh)

式(2701)化合物可根據熟諳此藝者已知之方法，或藉由本文中所揭示之方法，或藉由PCT公告之專利申請案WO 2006/110917中所揭示之方法製成。

一般而言，反應圖式27係說明式(izh)化合物之概要合成。式(2701)化合物，以碘基氯甲烷或二碘甲烷，於鹼存在下，譬如但不限於碳酸銫，在溶劑譬如但不限於四氫呋喃或

N,N-二甲基甲醯胺中處理，係提供式(Izh)經環化產物。

【實施方式】

下述製備，其係針對用於製備本發明化合物之中間物之製備，下述實例，其係針對本發明化合物之製備，及下述生物學實例係被提供作為指引，以幫助本發明之實施，而並不意欲在本發明之範圍上成為限制。

製備1

1,3-雙(羥甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇(4.0克，24.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(50毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加異丙基氯化鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，12.0毫升，24.0毫莫耳)。將所形成之懸浮液在0℃下攪拌0.5小時，並以一份添加吲哚醌(3.1克，21.2毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌48小時，且以飽和氯化銨水溶液(80毫升)與醋酸乙酯(200毫升)稀釋。分離液相，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取水相。將合併之有機溶液以鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物以煮沸之醋酸乙酯(10毫升)研製，過濾，及在真空中乾燥，而得3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.11克，62%)，為灰白色微晶性固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

(S)

7.18-7.10 (m, 1H), 7.01-6.74 (m, 4H), 2.77 (br s, 3H)； MS (ES+) m/z 313.1 (M + 1)。

B. 3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

將3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.81克，15.4毫莫耳)與48%氫碘酸水溶液(25毫升)之混合物於回流下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並以水(50毫升)與醋酸乙酯(50毫升)稀釋。使混合物短暫地音振，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以水(20毫升)洗滌，及在真空中乾燥，而得3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.52克，99%)，為淡黃色固體：MS (ES+) m/z 297.2 (M + 1)。

C. 1,3-雙(羥甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.66克，12.4毫莫耳)、對-甲醛(1.85克，61.8毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)與水(30毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，逐滴添加氫氧化鈉(2.96克，74.1毫莫耳)在水(30毫升)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌1.5小時，並藉由逐滴添加10%鹽酸水溶液酸化至pH 5，且以醋酸乙酯(50毫升)稀釋。分離液相，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取水相。將合併之有機溶液以鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(67至100%梯度液)，而得1,3-雙(羥甲基)-3-(5-羥基-2-

甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.80克，41%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 379.0 (M + 23)。

製備2

6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

A. 3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於3-溴酚(4.4克，25.4毫莫耳)在四氫呋喃(100毫升)中之經攪拌溶液內，慢慢添加異丙基氯化鎂(12.7毫升，2M四氫呋喃溶液，25.4莫耳)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(100毫升)，接著，在0℃下添加1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮(5.0克，16.9莫耳)在二氯甲烷(100毫升)中之溶液。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，藉由添加飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所獲得之固體自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.4克，81%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-5.83 (m, 9H), 5.13-4.71 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 449.9 (M - 17), 451.9 (M - 17)。

(S)

B. 3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

將3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.5克，11.8毫莫耳)、三乙基矽烷(20.0毫升，過量)及三氟醋酸(20.0毫升，過量)之混合物於環境溫度下攪拌16小時。使混合物在真空下濃縮。將殘留物以乙醚處理，以形成懸浮液。過濾，獲得3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.3克，82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (br s, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.95 (s, 2H)； MS (ES+) m/z 452.0 (M + 1), 450.0 (M + 1)。

C. 6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

在氬氣下，於3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.3克，9.5毫莫耳)、氯基碘甲烷(1.8毫升，25.3毫莫耳)在四氫呋喃(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(9.9克，30.5毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空下濃縮。將殘留物以乙醚/己烷處理，而得6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.46克，78%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

6.93 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 161.5, 151.8, 141.4, 131.6, 129.3, 128.0, 124.5 (d), 124.0, 114.2, 112.6 (d), 109.2 (d), 80.1, 57.5, 36.9； MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1), 465.9 (M + 1)。

製備 3

1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在 0℃下，於 3-甲氧基-4-甲基酚 (Jorgensen, E. C. 等人, *J. Med. Chem.* (1971), 14： 1199-202) (7.5 克，54.3 毫莫耳) 在二氯甲烷 (160 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂 (29.0 毫升，2M，在四氫呋喃中，58 毫莫耳)。將所形成之混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘，接著添加 1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮 (10.4 克，36.3 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 10 分鐘，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯 (300 毫升) 中，並以飽和氯化銨溶液 (2 x 200 毫升) 洗滌。使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (19.10 克)，為粗製褐色油： MS (ES-) m/z 450.3 (M - 1)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

(S)

在0℃下，於1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(15.4克，34.1毫莫耳)與三乙基矽烷(15毫升)之經攪拌混合物中，添加三氟醋酸(15毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，並在真空中濃縮至乾涸。使殘留物在Branson超音波工作台上之水浴中自乙醚(25毫升)再結晶，而得1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(11.0克，74%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.16 (m, 12H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 436.3 (M + 1)。

製備4

4-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 4-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

在0℃下，於4-氯基吲哚醌(9.10克，50.0毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(2.20克，55.0毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著添加溴基二苯甲烷(14.80克，56.8毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌20小時，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物自乙醚與己烷再結晶，而得4-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(14.20克，81%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.17 (m, 11H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 369.9 (M + 23), 371.9 (M + 1)。

B. 4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備3A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3-甲氧基-4-甲基酚，及使用4-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮，獲得4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(87%)，為米黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 1H), 7.36-7.16 (m, 10H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.13-2.91 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 505.9 (M + 1), 507.9 (M + 1)。

C. 4-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(9.25克，19.1毫莫耳)在二氯甲烷(25毫升)中之經攪拌溶液內，添加三乙基矽烷(10毫升)。使混合物冷卻至0℃，接著慢慢添加三氟醋酸(10毫升)，歷經5分鐘。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌5小時，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物在乙醚(25毫升)中，於Branson超音波工作台上之水浴中研製，而得4-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(8.90克，定量)，為米黃色固體：MS (ES+) m/z 468.0 (M + 1), 470.0 (M + 1)。

製備5

3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-溴酚(11.9克，69.2毫莫耳)在二氯甲烷(160.0毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下添加異丙基氯化鎂(2.0M，在四氫呋喃中，38.0毫升，76.1毫莫耳)。將溶液在0℃下攪拌30分鐘，然後添加1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮(10.0克，34.6毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌16小時，接著在真空中濃縮至乾涸。使所得之殘留物溶於醋酸乙酯(400.0毫升)中，並以飽和氯化銨溶液(3 x 100.0毫升)洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。藉急驟式層析純化，使用己烷中之30%醋酸乙酯，獲得3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(11.7克，70%)，為米黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (br s, 1H), 7.47-7.16 (m, 11H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.57 (br s, 1H)； MS (ES+) m/z 484.2 (M + 1), 486.2 (M + 1)。

B. 3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(13.1克，27.1毫莫耳)在三乙基矽烷(25.0毫升)中之冰冷經攪拌溶液內，添加三氟醋酸(25.0毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌64小時，然後在真空中濃縮至乾涸。在Branson超音波工作台上之水浴中自乙醚(25.0毫升)再結晶，獲得3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(10.1

克，79%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 7.40-7.03 (m, 13H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.58-6.50 (m, 1H), 5.10 (s, 1H)； MS (ES-) m/z 468.2 (M - 1), 470.2 (M - 1)。

製備6

1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於3,4-二甲酚(2.50克，20.5毫莫耳)在四氫呋喃(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(10.2毫升，2.0M四氫呋喃溶液，20.40毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(200毫升)，接著添加1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(5.00克，15.95毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌54小時，以飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將有機層以水、鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，將殘留物藉管柱層析純化，而得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.10克，73%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 10H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 418.1 (M - 17)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(93%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 11H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 420.2 (M + 1)。

製備7

1-(二苯甲基)-5-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-5-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

在0℃下，於5-氟基吲哚醌(6.00克，36.3毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(1.60克，40.0毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著添加溴基二苯甲烷(10.0克，38.0毫莫耳)。將混合物在60℃下攪拌7小時，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸，使殘留物自醋酸乙酯與己烷再結晶，而得1-(二苯甲基)-5-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮(6.30克，52%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.27 (m, 11H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 354.2 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-5-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用1-(二苯甲基)-5-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-5-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(99%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.36-7.19 (m, 11H), 6.94 (s, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 466.4 (M - 1)。

C. 1-(二苯甲基)-5-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-5-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氟基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-5-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(94%)：熔點179-181℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.19 (m, 11H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 2H), 6.45-6.39 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 452.1 (M + 1)。

製備8

1-(二苯甲基)-6-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-6-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-氟基吲哚醌(Sadler, P. W., *J. Org. Chem.* (1956), 21(2)：169-70)

置換4-氯基吲哚醌，獲得1-(二苯甲基)-6-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮(76%)：熔點167-169℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41-7.27 (m, 11H), 6.77 (s, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 354.1 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-6-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用1-(二苯甲基)-6-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-6-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(84%)：熔點147-149℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 7.44-7.20 (m, 11H), 6.90 (s, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 450.1 (M - 17)。

C. 1-(二苯甲基)-6-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-6-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-6-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(99%)：熔點121-123℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.16 (m, 11H), 6.95 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.25-6.21 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz,

2H), 3.08-3.01 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 451.9 (M + 1)。

製備9

3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-甲基苯并[d]異噁唑-6-醇(Iranpoor, N.等人, *Tetrahedron Lett.* (2006), 47： 8247)置換3,4-二甲酚，及使用1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(76%)：熔點199-201℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.89-6.75 (m, 5H), 4.83 (AB, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 417.0 (M + 1)。

B. 3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-羥基-3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.70克；8.9毫莫耳)與三乙基矽烷(8.4毫升，52.6毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟醋酸(7.0毫升，90.8毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌57小時，在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以乙醚-己烷(1:2)洗滌，而得3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.34克，

93%)：熔點 195-197℃（乙醚/己烷）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.03-6.81 (m, 6H), 6.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.04 (Aq, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 401.0 (M + 1)。

製備 10

1-二苯甲基-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)二氫吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-氟基-3-甲氧基酚置換3,4-二甲酚，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(95%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50-9.00 (br, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 8H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56-6.46 (m, 2H), 4.43-4.00 (br, 1H), 3.81 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 456.1 (M + 1)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備3B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(73%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33-8.84 (br, 1H), 7.41-7.25 (m, 9H), 7.22-7.04 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 12.2 Hz, 1H),

6.56-6.49 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 440.1 (M + 1)。

製備 11

1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-氟基酚置換3,4-二甲酚，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(76%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.39 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 10H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.62-6.55 (m, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 448.0 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備3B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(78%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 9H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 5.16 (s, 1H)；MS (ES+) m/z 410.0 (M + 1)。

製備 12

1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-甲氧基酚置換3,4-二甲酚，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(99%)：MS (ES+) m/z 420.2 (M - 17), 460.2 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在環境溫度下，於1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(27.9克，63.8毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(2毫升)與三乙基矽烷(1.5毫升)。使反應混合物回流15小時。使混合物在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉由急驟式層析純化，使用己烷中之25%醋酸乙酯，而得1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.40克，27%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.18 (m, 11H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)。

製備13

1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3,4-二甲酚，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(88%)，為淡黃色粉末：熔點210-212℃(水)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (br s, 1H), 7.42-7.24 (m, 11H), 6.97-6.79 (m, 4H), 6.54 (br s, 1H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 143.0, 142.7, 138.3, 137.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 123.7, 121.6, 120.8, 115.6, 110.8, 103.3, 74.1, 64.4, 63.8, 57.2； MS (ES+) m/z 488.2 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(定量)，為淡粉紅色固體：熔點157-160℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (br s, 1H), 7.42-7.27 (m, 10H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.2, 149.2, 142.8, 142.6, 138.2, 137.8, 135.8, 130.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 1275, 126.8, 123.6, 121.7, 118.9, 117.0, 110.6, 103.8, 64.3, 63.8, 57.4, 47.4； MS (ES+) m/z 450.3 (M + 1)。

製備 14

1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於吃-7-醇 (Cube, R.V. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15(9)：2389-93) (0.55 克，3.66 毫莫耳)在四氫呋喃(11 毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，在氮氣下添加異丙基氯化鎂(2.4 毫升，2M，在四氫呋喃中，4.8 毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌30分鐘。添加1-(二苯甲基)二氫吲哚-2,3-二酮(1.16 克，3.70 毫莫耳)在二氯甲烷(4 毫升)中之懸浮液。將反應物在0℃下攪拌10分鐘，然後溫熱至環境溫度，並攪拌15.5小時。將反應物以飽和氯化銨溶液(10 毫升)稀釋，且於減壓下移除有機溶劑。將殘留混合物以水(50 毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(50 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(7:3)，而得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.37 克，81%)，為淡黃色固體：熔點204-206℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 10H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.52-6.47 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.121 (dd, J = 5.7, 4.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 486.1 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-

吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(81%)，為淡黃色固體：熔點207-210℃(己烷)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (br s, 1H), 7.37-7.22 (m, 11H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56-6.50 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.1, 155.4, 154.9, 143.4, 137.5, 137.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.3, 125.9, 122.9, 115.8, 114.6, 112.8, 106.7, 66.5, 58.8, 47.3, 24.4, 22.6； MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1)。

製備15

1-(二苯甲基)-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并-二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備14A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯-7-醇(Lange, J.等人，*Heterocycles* (2000), 53(1)： 197-204)置換吃-7-醇，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并-二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(70%)，為淡橘色固體：熔點115-118℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H),

7.42-7.29 (m, 11H), 6.98-6.80 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.14-3.98 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 150.9, 148.9, 143.3, 143.0, 138.2, 137.8, 132.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.4, 123.7, 122.5, 121.7, 120.2, 110.8, 107.7, 74.0, 70.71, 70.65, 57.3, 32.3； MS (ES+) m/z 502.1 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(91%)，為灰白色粉末：熔點193-195℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (br s, 1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.25-3.99 (m, 4H), 2.22-2.06 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.9, 151.7, 151.6, 145.3, 143.3, 137.4, 137.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 126.5, 126.1, 123.1, 120.2, 118.2, 112.9, 112.0, 71.0, 70.8, 58.9, 47.2, 32.3； MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1)。

製備16

1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-

1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-醇(Fujita等人, *Synthesis* (1982)： 62-9)(10.3克，68.9毫莫耳)在無水四氫呋喃(150毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，添加異丙基氯化鎂(34.4毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，68.9毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，並添加1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮(18.8克，59.9毫莫耳)與無水二氯甲烷(150毫升)。將反應混合物於回流下加熱6天，且使其冷卻至環境溫度。將反應混合物以飽和氯化銨水溶液(200毫升)與醋酸乙酯(200毫升)稀釋，並分離液相。以醋酸乙酯(2 x 200毫升)萃取水相，且將合併之有機溶液以鹽水(2 x 200毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(3/1)，接著自己烷/醋酸乙酯再結晶，而得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.10克，10%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (br s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (d7.8 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 445.2 (M - 17)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-羥基-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-

(S)

羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(87%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 447.4 (M + 1)。

製備17

7-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮之合成

A. 7-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮之合成

按照如製備14A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-羥基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3(4H)-酮(Loudon與Ogg, *J. Chem. Soc.*, 1955：739-743)置換吡-7-醇，獲得7-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮(27%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 11H), 7.01-6.77 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.38-6.27 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.19 (s, 3H); MS (ES-) m/z 491.5 (M - 1)。

B. 7-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮之合成

於7-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮(4.0克，8.1毫莫耳)在三氟醋酸(1.8毫升，24.4毫莫耳)中之溶液內，添加三乙基矽烷(3.9毫升，24.4毫莫耳)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，且將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10至100%梯度液)，而得7-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲

基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(2.66克，71%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 10H), 6.99-6.95 (m, 3H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 477.0 (M + 1)。

製備18

6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮之合成

A. 7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮之合成

於7-胺基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(10.0克，56毫莫耳)在水(80毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加濃硫酸(17毫升)。於0℃下攪拌10分鐘後，逐滴添加亞硝酸鈉(4.1克，59毫莫耳)在水(10毫升)中之溶液。在攪拌0.5小時後，於回流下，將反應混合物逐滴添加至硫酸銅(50克)在水(300毫升)中之溶液內。一旦添加完成後，立即使反應混合物冷卻至環境溫度，並以醋酸乙酯(5 x 200毫升)萃取。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉由以冰冷醋酸乙酯(25毫升)研製而純化，且藉真空過濾收集固體，風乾，及在高真空下乾燥，而得7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(3.22克，32%)，為黃褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 180.1 (M + 1)。

B. 6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮之合成

按照如製備16A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮置換2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-醇，獲得6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(74%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 10H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.35-6.30 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 475.0 (M - 17)。

C. 6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮之合成

按照如製備17B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮置換7-(1-二苯甲基-3-羥基-2-酮基二氫吲哚-3-基)-6-羥基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁呯-3(4H)-酮，獲得6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(65%)，為非晶質固體：MS (ES+) m/z 477.4 (M + 1)。

製備19

6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

A. 5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

於5-羥基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(Itoh等人，*J. Org. Chem.* 2002 (67)：7424-7428) (1.00克，6.6毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺

(10毫升)中之溶液內，添加咪唑(0.54克，7.9毫莫耳)，接著為氯-第三-丁基二甲基矽烷(1.10克，7.3毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(0至50%梯度液)，而得5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(1.53克，87%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60-6.53 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H)。

B. 5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

於5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(1.45克，5.4毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加氫化鈉(0.26克，在礦油中之60%分散液，6.6毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，接著添加碘甲烷(1.0毫升，16毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，並以水(20毫升)與醋酸乙酯(20毫升)稀釋。分離液相，並以醋酸乙酯(2 x 20毫升)萃取水相。將合併之有機溶液以水(5 x 20毫升)與鹽水(2 x 20毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(0至25%梯度液)，而得5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(1.26克，83%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

(S)

C. 5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

於5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(1.20克，4.3毫莫耳)在無水四氫呋喃(15毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，逐滴添加氟化四-正-丁基銨(4.7毫升，1M，在四氫呋喃中，4.7毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。於殘留物中，添加醋酸乙酯(10毫升)與1M鹽酸溶液(20毫升)，並使所形成之懸浮液音振5分鐘。藉真空過濾收集產物，以醋酸乙酯(10毫升)洗滌，風乾，及在高真空下乾燥，而得5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(0.47克，67%)，為粉紅色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (br s, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H)；MS (ES-) m/z 164.2 (M - 1)。

D. 6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備16A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-醇，獲得6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(66%)，為粉紅色固體：MS (ES+) m/z 461.1 (M - 17)。

E. 6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備9B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-

羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換3-羥基-3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(98%)，為黃色非晶質固體：MS (ES+) m/z 463.4 (M + 1)。

製備20

5-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

A. 6-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

於6-羥基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(4.9克，32毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(40毫升)中之溶液內，添加咪唑(2.6克，39毫莫耳)與氯-第三-丁基二甲基矽烷(5.4克，35毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，並以醋酸乙酯(100毫升)稀釋。過濾所形成之懸浮液，且使濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於無水N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中，並冷卻至0℃。於此溶液中，添加氫化鈉(1.6克，在礦油中之60%分散液，39毫莫耳)，且將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(6.1毫升，97毫莫耳)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，且使殘留物溶於水(100毫升)與醋酸乙酯(100毫升)中。分離液相，並以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取水相。將合併之有機溶液以水(2 x 100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析

(S)

純化，使用己烷/醋酸乙酯(5/1)，而得6-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(6.55克，72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79-6.72 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

B. 6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備19C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換5-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮，獲得6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(99%)，為黃褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H)； MS (ES-) m/z 164.2 (M - 1)。

C. 5-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備15A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-醇，獲得5-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(46%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47-7.25 (m, 10H), 7.06-6.71 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 479.1 (M + 1)。

D. 5-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備17B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用5-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換7-(1-二苯甲基-3-羥基-2-酮基二氫吲哚-3-基)-6-羥基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3(4H)-酮，獲得5-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(73%)，為淡粉紅色固體：MS (ES+) m/z 463.4 (M + 1)。

製備21

7-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 7-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氯基-1H-吲哚-2,3-二酮置換4-氯基-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得7-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(38%)，為橘色固體：熔點172-173℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.60 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 11H), 7.22-7.17 (m, 1H)。

B. 7-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2,3-二氫苯并呋喃-6-醇(0.52克，3.8毫莫耳)在無水四氫呋喃(25毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加異丙基氯化鎂(2.1毫升，在四氫呋喃中之2M溶液，4.2毫莫耳)。將所形成之懸浮液在0℃下攪拌0.5小時，接著以一份添加7-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(2.11克，15.5毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(0%至50%梯度液)，

而得7-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.12克，95%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 7.56-7.18 (m, 13H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

C. 7-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得7-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(64%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.44-7.20 (m, 13H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

製備22

1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-7-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮(Kalia, N. 等人, *J. Med. Chem.* 2007；50：21-39)置換4-氯基-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-7-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮(56%)，為橘色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.47 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 10H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13-

7.05 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H)； MS (ES+) m/z 353.9 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備21B中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-7-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮置換7-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(99%)，為無色固體：熔點121-122℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 10H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.78-6.65 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 467.9 (M + 1)。

製備23

1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-4-氟基-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-氟基-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮(Cassebaum, *J. Prakt. Chem.* (1960) 12： 91-92)置換4-氯基-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-4-氟基-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮(45%)，為褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 11H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 367.7 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備21B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用1-(二苯甲基)-4-氟基-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-7-氯基-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(56%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 7.40-7.09 (m, 11H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.28 (br s, 3H)；MS (ES+) m/z 503.8 (M + 23)。

C. 1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氟基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(61%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 465.7 (M + 1)。

製備24

3-(5-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-(5-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴酚置換3,4-二甲酚，及使用1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二

酮，獲得3-(5-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2-酮(62%)，為白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 5.00-4.81 (m, 2H), 4.09 (s, 1H)； MS (ES+) m/z 449.9 (M - 17), 451.3 (M - 17)。

B. 3-(5-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備17B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(5-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2-酮置換7-[1-(二苯甲基)-3-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮，獲得3-(5-溴基-2-羥苯基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(89%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (br s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.00-4.85 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 452.0 (M + 1)。

製備25

8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-異戊基-6H-噻唑并[5,4-e]吲哚-7(8H)-酮之合成

A. 6-(3-甲基丁基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮之合成

在環境溫度下，於6H-噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮(2.83克，13.9毫莫耳)在無水四氫呋喃(120毫升)與N,N-二甲基甲醯胺

(80毫升)之混合物中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(23.0克，70毫莫耳)。將深紫色混合物攪拌0.5小時，接著以一份添加1-溴基-3-甲基丁烷(4.15毫升，35.0毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，並倒入800毫升冰水中，且以醋酸乙酯萃取。使橘色溶液經過矽藻土過濾，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸，並將殘留物以乙醚研製，而得6-(3-甲基丁基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮(2.2克，57%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

B. 8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(3-甲基丁基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用6-(3-甲基丁基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(3-甲基丁基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮(46%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.81-3.59 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 427.0 (M + 1)。

C. 8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(3-甲基丁基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮之合成

按照如製備12B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-異戊基-6H-噻唑并[5,4-e]吲哚-7(8H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(3-甲基丁基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮(93%)：MS (ES+) m/z 411.0 (M + 1)。

製備26

8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

A. 6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮之合成

在環境溫度下，於2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(Lackey與Sternbach, *Synthesis* 1993：993-997) (3.08克，15.0毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(150毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(0.9克，60%，在礦油中，22.5毫莫耳)。將深紫色混合物攪拌20分鐘，接著以一份添加2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(3.80克，16.5毫莫耳)。將暗色溶液於環境溫度下攪拌1小時，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物與水(150毫升)混合，並攪拌。濾出微細橘色沉澱物，及乾燥，而得6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(4.13克，78%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H)。

B. 8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-{[5-(三氟甲基)

呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮(76%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36-6.32 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 48.7, 16.3 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32-4.20 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 471.9 (M - 17)。

C. 8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

在0℃下，於8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮(1.81克，3.70毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加三乙基矽烷(6.0毫升)與三氟醋酸(10毫升)。將所形成之混合物在0℃下攪拌2小時，及在真空中濃縮至乾涸，而得8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(1.70克，97%)：MS (ES+) m/z 473.9 (M + 1)。

製備27

8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮之合成

A. 6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮之合成

在環境溫度下，於2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8(3H,6H)-二酮(2.05克，10.0毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(4.4克，12.0毫莫耳)。將暗色混合物攪拌1小時，接著以一份添加4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯(3.07克，12.0毫莫耳)與碘化鉀(0.66克，4.0毫莫耳)。將暗色混合物在70℃下攪拌16小時。將混合物倒入5%鹽酸溶液(300毫升)中，並以醋酸乙酯萃取。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(30至50%梯度液)，而得6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(0.59克，20%)：MS (ES+) m/z 290.2 (M + 1)。

B. 8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-

2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮：R_f 0.45（醋酸乙酯/己烷，1/1）；MS (ES+) m/z 408.1 (M - 17)。

C. 8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備12B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮 (76%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27-9.07 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.38-4.08 (m, 5H), 3.94-3.57 (m, 4H), 3.18-2.89 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 410.0 (M + 1)。

製備28

8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

A. 8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3,4-二甲酚，及使用6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮(80%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 4.89-4.69 (m, 2H), 4.34-4.04 (m, 9H)；MS (ES+) m/z 487.9 (M - 17)。

B. 8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備26C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮置換8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮，獲得8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(89%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.89-4.74 (m, 2H), 4.31-4.06 (m, 8H)。

製備29

3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽之合成

A. 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇之合成

於7-溴基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯(90%，10.40克，41.0毫莫耳)在四氫呋喃(70毫升)中之-78℃溶液內，在氮氣下，慢慢添加正-丁基鋰溶液(1.4M，在己烷中，32毫升，45毫莫耳)，並將所形成之懸浮液於-78℃下攪拌35分鐘。然後逐滴添加硼酸三甲酯(6.0毫升，54毫莫耳)，且將透明溶液於-78℃下攪拌25分鐘，及在環境溫度下16小時。使反應物冷卻至0℃，並慢慢添加過氧化氫水溶液(8.2毫升，35%，95毫莫耳)。將所形成之混合物在0℃下攪拌10分鐘，且於環境溫度下5小時。藉過濾移除不溶性物質，及將濾餅以醋酸乙酯洗滌。使濾液在減壓下濃縮，並使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)中，且以鹽酸(100毫升，1M)酸化。分離液層，並以水(2 x 50毫升)萃取有機溶液。以5M氫氧化鈉使合併之水溶液中和至pH~6-7，且以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將此有機溶液以鹽水(200毫升)洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(2:1)，而得4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇(6.04克，89%)，為淡褐色固體：熔點84-87℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.40-6.28 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 4.30 (dd, J = 4.2, 4.2 Hz, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 145.6, 130.5, 114.7, 108.0, 104.1, 65.3, 49.8, 40.1；MS (ES+) m/z 166.1 (M + 1)。

B. 3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備21B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇置換2,3-二氫苯并呋喃-6-醇，及使用1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮置換7-氯基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(56%)，為無色粉末：熔點184-186℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 153.8, 145.8, 144.1, 142.8, 139.3 (q, J = 42 Hz), 132.7, 128.9, 128.5, 123.7, 122.2, 119.6, 119.1 (q, J = 266 Hz),114.1, 112.3, 109.1, 108.3, 103.1, 74.7, 64.9, 49.2, 39.4, 36.4；MS (ES+) m/z 461.2 (M + 1)。

C. 3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽之合成

於三乙基矽烷(1.1毫升，6.9毫莫耳)在三氟醋酸(6.5毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，以固體分次慢慢添加3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.00克，2.18毫莫耳)。使所形成之褐色溶液溫熱至回流，並於氮氣下攪拌2小時。使反應物冷卻，且於減壓下移除溶劑。使殘留物自醋酸乙

酯/己烷沉澱，及藉過濾收集，而得3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽(1.09克，90%)，為淡灰色粉末：熔點143-148℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br s, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.08 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 445.2 (M + 1)。

製備30

3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽之合成

A. 1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用吲哚醌置換4-氯基吲哚醌，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換溴基二苯甲烷，獲得1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-吲哚-2,3-二酮(47%)，為濃稠紅色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.5, 158.8, 151.8, 138.5, 125.3, 123.8, 117.7, 111.7, 68.4, 44.7, 29.3, 25.8；MS (ES+) m/z 232.1 (M + 1)。

B. 3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備13A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇置換唌-7-醇，及使用1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(91%)，為淡灰色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 8.94 (s, 0.4H), 8.80 (s, 0.6H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.51 (s, 0.4H), 4.44 (s, 0.6H),4.29-4.17 (m, 3H), 3.90-3.64 (m, 4H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.04-1.78 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H)；^{13}C NMR (非對映異構物) (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.4, 179.2, 149.4, 149.3, 146.2, 143.2, 143.0, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 125.9, 125.7, 123.6, 123.5, 117.6, 112.7, 112.4, 110.4, 110.3, 107.4, 79.3, 79.2, 76.9, 76.7, 68.3, 68.2, 65.3, 49.5, 44.7, 44.6, 39.5, 29.3, 29.1, 25.7, 25.6；MS (ES+) m/z 419.1 (M + 23)。

C. 3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽之合成

按照如製備12B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-羥基-3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽(93%)，為粉紅色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (非對映異構物) δ 9.07 (br s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.63, 6.57 (s, 1H), 6.24, 6.21 (s, 1H), 4.71, 4.68 (s, 1H), 4.32-4.11 (m, 3H),

(S)

3.85-3.58 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.79, 2.75 (s, 3H), 1.98-1.61 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 381.1 (M + 1)。

製備 31

3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備 14A 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-醇 (McMurtrey, K.D. 等人, *J. Org. Chem.* (1970), 35(12)： 4252-3) 置換吡-7-醇，及使用 1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-吲哚-2,3-二酮置換 1-(二苯甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得 3-羥基-3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (92%)，為淡褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.87-3.63 (m, 4H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.02-1.74 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.8, 179.7, 151.54, 151.52, 143.1, 143.0, 138.0, 137.4, 130.12, 130.10, 129.32, 129.29, 126.1, 126.0, 123.8, 114.8, 114.6, 113.1, 113.0, 110.4, 110.3, 103.5, 79.11, 79.06, 76.9, 76.7, 68.32, 68.26, 64.6, 48.9, 44.6, 38.5, 29.3, 29.1, 25.7, 25.6； MS (ES+) m/z 418.9 (M + 23)。

B. 3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於三乙基矽烷(1.3毫升，8.2毫莫耳)在三氟醋酸(8毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，逐滴添加3-羥基-3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.04克，2.62毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)中之溶液。使所形成之溶液溫熱至回流，並於氮氣下攪拌90分鐘。一旦冷卻，立即將溶劑於減壓下移除，而得3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽，為淡褐色泡沫物：MS (ES+) m/z 381.0 (M + 1)。

製備32

3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備6A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4H-苯并[d][1,3]二氧陸圜烯-7-醇置換3,4-二甲酚，及使用(R)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮置換1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(62%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 366.2 (M - 17)。

B. 3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備9B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-羥基-3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四

氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-羥基-3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(84%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 368.2 (M + 1)。

製備33

4-甲基苯磺酸(S)-2-(苄氧基甲氧基)丙酯之合成

在0℃下，於(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙-1-醇(Banfi, L. 等人, *J. Org. Chem.* (1984), 49：3784-90) (11.40克，0.058莫耳)在二氯甲烷(50毫升)與吡啶(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加氯化對-甲苯磺醯(11.0克，0.057莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，以醋酸乙酯稀釋，並以水、5%鹽酸溶液、水及鹽水洗滌；以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，而得4-甲基苯磺酸(S)-2-(苄氧基甲氧基)丙酯(17.10克，84%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 7H), 4.71 (s, 2H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H)。

製備34

2-(溴基甲基)-7-氟基苯并呋喃之合成

A. 7-氟基苯并呋喃-2-羧酸乙酯之合成

將3-氟基-2-羥基苯甲醛(5.00克，35.7毫莫耳)、碳酸鉀(9.85克，71.4毫莫耳)及溴醋酸乙酯(4.30毫升，39.3毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(70毫升)中之混合物，於100℃下加熱16小時。以水(500毫升)稀釋混合物，並以醋酸乙酯(3 x 150毫升)

萃取。將合併之有機溶液以鹽水(150毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(己烷/醋酸乙酯，49/1→9/1)，而得7-氟基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(3.86克，52%)，為帶黃色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.54 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

B. (7-氟基苯并呋喃-2-基)甲醇之合成

在0℃下，於7-氟基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(3.70克，17.8毫莫耳)在四氫呋喃(70毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鋰鋁(6.7毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，13.3毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時，並分次慢慢添加固體硫酸鈉十水合物(15.0克)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘，且於環境溫度下30分鐘。濾出固體，並以醋酸乙酯(3 x 150毫升)洗滌。將合併之濾液以鹽水(150毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(己烷/醋酸乙酯，7/1→4/1)，而得(7-氟基苯并呋喃-2-基)甲醇(2.4克，81%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 167.1 (M + 1)。

C. 2-(溴基甲基)-7-氟基苯并呋喃之合成

將(7-氟基苯并呋喃-2-基)甲醇(1.38克，8.31毫莫耳)、四溴甲烷(4.41克，13.3毫莫耳)及三苯膦(2.61克，9.97毫莫耳)在二氯甲烷(42毫升)中之混合物，於0℃下攪拌2小時，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化(己烷/醋酸

乙酯，49/1)，而得2-(溴基甲基)-7-氟基苯并呋喃(1.85克，97%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H)。

製備35

4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯之合成

於(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲醇(Kim, H.Y.等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15：3207-11) (2.02克，17.1毫莫耳)與吡啶(14毫升，173毫莫耳)在二氯甲烷(11毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加氯化對-甲苯磺醯(3.85克，20.2毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌20分鐘，並於環境溫度下另外15.5小時。將溶液以二氯甲烷(100毫升)稀釋，且相繼以鹽酸(100毫升，2M)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(2:1至3:2)，而得4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯(3.40克，73%)，為無色固體：熔點53-54℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.35 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 295.0 (M + 23)。

製備36

4-甲基苯磺酸(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯之合成

按照如製備35中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲醇(Kim, H.Y.等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15：3207-11)置換(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲醇，

獲得4-甲基苯磺酸(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯(79%)，為無色固體：熔點53-55℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.34 (dd, J = 11.2, 10.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 132.7, 130.0, 128.1, 72.4, 68.8, 67.8, 66.5, 66.4, 21.8；MS (ES+) m/z 294.9 (M + 23)。

製備37

7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 7-溴基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃及氮氣下，於芝麻醇(7.32克，53.1毫莫耳)在無水四氫呋喃(150毫升)中之溶液內，添加異丙基氯化鎂溶液(2.0M，在四氫呋喃中，30.1毫升，60.2毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著添加7-溴基吲哚醌(8.0克，35.4毫莫耳)。將經懸浮之混合物於環境溫度下攪拌16小時。以飽和氯化銨水溶液(300毫升)與醋酸乙酯(250毫升)稀釋反應混合物，並分離液相。以醋酸乙酯(200毫升)萃取水相，且將合併之有機溶液以鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製固體以乙醚研製，過濾，並在減壓下乾燥，而得7-溴基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(9.8克，77%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.54 (s,

(S)

1H), 6.21 (s, 1H), 5.92 (dd, J = 6.1, 0.8 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1), 365.8 (M + 1)。

B. 7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於7-溴基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(9.50克，27.3毫莫耳)在三氟醋酸(24毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙基矽烷(6.12克，52.8毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時。藉由添加己烷與乙醚混合物(2:1，300毫升)使反應淬滅。過濾沉澱物，以己烷與醚混合物(100毫升)洗滌。使固體在減壓下乾燥，而得7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(8.40克，93%)，為灰白色粉末：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.91 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H)； MS (ES+) m/z 347.9 (M + 1), 349.9 (M + 1)。

C. 7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(8.40克，24.1毫莫耳)、聚甲醛(2.88克，96.0毫莫耳)及水(80毫升)之混合物中，添加氫氧化鈉(3.84克，96.0毫莫耳)。將深綠色溶液在0℃下攪拌4小時。以3N鹽酸鹽使混合物酸化至pH 4，並以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之醋酸乙酯溶液以25%氯化銨溶液(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮

至乾涸。將殘留物以甲苯(300毫升)處理，獲得灰白色沉澱物。過濾沉澱物，並於減壓下乾燥，獲得7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.80克，53%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87-6.74 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.03 (br, 1H), 4.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H)； MS (ES-) m/z 376 (M - 1), 378 (M - 1)。

製備38

3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於4-(苄氧基)酚(9.01克，45.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(100.0毫升)中之淡黃色溶液內，添加異丙基氯化鎂(26.3毫升，52.5毫莫耳，在四氫呋喃中之2.0M溶液)。將反應溶液攪拌0.5小時，接著分次添加1-((5-氯基噻吩-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮(8.31克，30.0毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。藉由添加飽和氯化銨溶液(50.0毫升)使反應淬滅，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，以飽和氯化銨溶液(2 x 25.0毫升)、鹽水(2 x 25毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯，而得3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.90克，28%)，為無色固體：熔

點 174-175℃ ；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (br, 1H), 7.40-7.27 (m, 7H), 7.14 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.86 (ABq, 2H), 4.84 (s, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 152.6, 149.790, 141.7, 136.8, 135.8, 130.4, 130.1, 129.1, 128.6, 127.9, 127.6, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 124.3, 120.2, 116.3, 114.4, 109.6, 79.1, 70.6, 39.2； MS (ES+) m/z 478.2 (M - 1), 476.2 (M - 1) 。

B. 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (4.90 克，10.3 毫莫耳) 在二氯甲烷 (100.0 毫升) 中之溶液內，添加三氟醋酸 (12.9 克，113.2 毫莫耳) 與三乙基矽烷 (13.2 克，113.2 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 4 小時，然後在真空中濃縮至乾涸。將膠黏殘留物以醋酸乙酯 (100.0 毫升) 稀釋，以水 (3 x 100.0 毫升) 洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以乙醚研製，過濾，並乾燥，而得 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (2.90 克，61%)，為無色固體：熔點 173-175℃ ；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 7.3-7.27 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.79-6.68 (m, 3H), 5.04 (ABq, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.84 (s, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 151.5, 149.7, 142.8, 138.8, 137.8, 130.2, 128.8, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 125.2, 124.2, 122.7, 117.6, 117.6, 116.3,

114.9, 109.1, 70.2, 48.1, 38.6; MS (ES+) m/z 464.3 (M + 1), 462.3 (M + 1)。

C. 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.80克，6.07毫莫耳)、聚甲醛(0.73克，24.3毫莫耳)在四氫呋喃(10.0毫升)中之混合物內，添加氫氧化鈉(0.97克，24.3毫莫耳)在水(10.0毫升)中之水溶液。將反應溶液攪拌2小時，接著，藉由添加10%鹽酸水溶液(30.0毫升)使反應淬滅。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取反應混合物。將合併之有機溶液以飽和氯化銨(3 x 50毫升)、鹽水(50.0毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以乙醚研製，過濾，並乾燥，而得3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.71克，91%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 494.2 (M + 1), 492.3 (M + 1)。

製備39

3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於3-(苄氧基)酚(8.7克，43.5毫莫耳)在四氫呋喃(100毫升)中之經攪拌溶液內，慢慢添加異丙基氯化鎂(22.7毫升，2M四氫呋喃溶液，45.4毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，及在真空中濃縮至乾涸。添加二氯甲烷(100

毫升），接著，在0℃下，添加1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(12.4克，39.5毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌16小時，並以飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使所獲得之固體自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(19.60克，97%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 13H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)；MS (ES+) m/z 536.3 (M + 23)。

B. 3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

將3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(10.0克，19.5毫莫耳)、三乙基矽烷(15.6毫升，97.5毫莫耳)及三氟醋酸(15.0毫升，195毫莫耳)之混合物混合，並在0℃下攪拌20分鐘。使混合物在真空下濃縮。將殘留物以乙醚研製，而得3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.40克，76%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.25 (m, 14H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.99 (s, 2H)；MS (ES+) m/z 498.3 (M + 1)。

製備40

N'-羥基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺之合成

於4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(1.30克，32.9毫莫耳)在二甲亞碸(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加羥胺在水中之50重量%溶液(2毫升)。將反應物加熱，並於80℃下攪拌1小時，然後冷卻至環境溫度，且藉由添加蒸餾水(25毫升)使產物沉澱。將固體過濾，及風乾，而得N'-羥基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺(1.32克，93%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 7.40-7.03 (m, 13H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.58-6.50 (m, 1H), 5.10 (s, 1H)； MS (ES+) m/z 428.0 (M + 1)。

製備41

2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-[(環丙基羰基)氧基]乙醯亞胺醯胺之合成

將2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺(0.40克，1.0毫莫耳)、二異丙基胺(0.16克，1.6毫莫耳)及環丙烷氯化碳醯(0.16克，1.6毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之經攪拌溶液，於環境溫度下攪拌16小時。將自溶液沉澱之無色固體過濾，以水(5毫升)與乙醚(5毫升)洗滌，而得2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-[(環丙基羰基)氧基]乙醯亞胺醯胺，為無色固體(0.25克，53%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.77 (ABq, 2H),

4.43 (ABq, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 0.86-0.73 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 171.9, 156.5, 153.6, 148.9, 144.8, 141.9, 130.8, 130.0, 128.6, 117.4, 108.8, 104.4, 101.8, 104.5, 101.8, 104.4, 101.8, 93.0, 77.5, 58.4, 11.7, 8.45, 8.42； MS (ES+) m/z 456.1 (M + 1), 478.1 (M + 23)。

製備 42

N'-羥基-2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺之合成

於 2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈(2.00 克，6.25 毫莫耳)在乙醇(40 毫升)與二甲亞碸(5 毫升)中之混合物內，添加羥胺(25.0 克，1.6 毫升，在水中之 50 重量%溶液)。將反應溶液於環境溫度下攪拌 2 小時，以形成無色沉澱物。過濾固體。將殘留物以水(3 x 20 毫升)洗滌，並乾燥，而得 N'-羥基-2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺(1.88 克，85%)，為無色固體：熔點 235-238℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 4.29 (s, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 155.7, 148.7, 147.9, 143.0, 142.1, 132.3, 129.1, 123.7, 123.3, 120.5, 110.0, 103.9, 101.8, 93.6, 80.2, 57.8, 40.3； MS (ES+) m/z 354.18 (M + 1), 337.2 (M - 17)。

製備 43

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈之合成

於5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.97克，3.46毫莫耳)在2-丁酮(25毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(3.39克，10.39毫莫耳)與α-溴-間-甲苯甲腈(0.85克，4.33毫莫耳)。將混合物加熱至回流，歷經2小時，冷卻至環境溫度，及過濾。將固體以醋酸乙酯洗滌。使濾液在真空中濃縮，將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯-己烷(1:5-1:1)，接著自醋酸乙酯與乙醚再結晶，而得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(1.26克，92%)，為無色固體：熔點187-193℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.58 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 2H), 5.11-4.70 (m, 4H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 162.0, 161.4, 141.5, 137.5, 132.6, 131.9, 131.6, 130.7, 129.9, 128.9, 124.3, 123.9, 120.2, 119.9, 118.7, 118.4, 113.1, 108.8, 93.4, 80.5, 72.5, 57.7, 43.4, 29.0；MS (ES+) m/z 394.8 (M + 1)。

製備44

N'-羥基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺之合成

於3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(1.15克，2.92毫莫耳)在二甲亞碸(20毫升)中之溶液內，添加羥胺(50重量%，在H_2O中，2毫升，32.67毫莫耳)。將反應物於80℃下攪拌3小時，冷卻至環境溫度。藉過濾收集沉澱物，並以水與乙醚洗滌，且在真空中乾燥，而得N'-羥基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']

二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺(0.85克，68%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.09 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.83 (m, 3H), 4.70 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.49 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 2.96 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 427.8 (M + 1)。

製備45

6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

於6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.0克，11.8毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加咪唑(1.97克，28.9毫莫耳)與氯化三異丙基矽烷(6.03毫升，28.5毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以醋酸乙酯(50毫升)萃取兩次，使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並使濾液濃縮，且藉急驟式層析純化，使用己烷中之30%醋酸乙酯，獲得6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.68克，69%產率)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48-8.08 (br, 1H), 7.29-6.90 (m, 4H), 6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.34-0.98 (m, 21H)。

製備46

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

於6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.46克，6.0毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，在0℃及氮氣下，添加氫化鈉(0.24克，6.0毫莫耳)。將上述混合物在0℃下攪拌20分鐘，接著添加4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯(1.69克，6.6毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後加熱至60℃，歷經5小時。以飽和氯化銨水溶液(10毫升)使反應淬滅，倒入水(15毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 40毫升)萃取。將合併之有機溶液以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之25%醋酸乙酯，而得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.70克，58%)，為無色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 4H), 2.10-1.66 (m, 4H), 1.34-0.98 (m, 21H)； MS (ES+) m/z 494.2 (M + 1)。

製備47

5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

A. 3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3,4-二氟酚(10.33克，79.4毫莫耳)在無水四氫呋喃(60毫升)中之溶液內，在0℃及氮氣下，添加異丙基氯化鎂(39.7毫升，79.4毫莫耳)，並將溶液於環境溫度下攪拌3小時。

(S)

藉迴轉式蒸發移除四氫呋喃，且使殘留物再溶於無水二氯甲烷(140毫升)中。使溶液於氮氣下冷卻至0℃，然後添加N-二苯甲基吲哚醌(13.77克，43.9毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至環境溫度。3天後，以飽和氯化銨水溶液(60毫升)使反應淬滅，及在真空中濃縮。使殘留物再溶於醋酸乙酯(150毫升)中，並以水(2 x 100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物自乙醚沉澱，而產生3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(12.08克，61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H)； MS (ES+) m/z 426.2 (M - 17)。

B. 3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(11.72克，26.4毫莫耳)在三氟醋酸(60毫升)中之溶液內，在氮氣下添加三乙基矽烷(10.55毫升，66.0毫莫耳)，並將反應混合物攪拌16小時。在真空中濃縮之後，將殘留物藉管柱層析純化(30%醋酸乙酯在己烷中)。自乙醚/己烷沉澱，接著過濾，產生3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.29克，56%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (br s, 1H), 7.37-7.12 (m, 12H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.12 (s, 1H)； MS (ES+) m/z 428.2 (M + 1)。

C. 1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

於3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.30克，14.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(120毫升)中之溶液內，在氬氣下添加碳酸銫(14.4克，44.2毫莫耳)，接著逐滴添加氯基碘甲烷(3.21毫升，44.2毫莫耳)。20小時後，使反應混合物在真空中濃縮，並再溶於醋酸乙酯(50毫升)與水(50毫升)中。將水層以醋酸乙酯(6 x 50毫升)萃取。濾出若干產物，為無色沉澱物。將合併之有機溶液以水(2 x 150毫升)與鹽水(150毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。自乙醚/己烷沉澱，獲得1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(4.51克，70%)，為無色固體：熔點213-216℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.26 (m, 10H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 156.6 (d, J = 11.0 Hz), 151.2 (dd, J_{C-F} = 248.2, 14.5 Hz), 145.6 (dd, J_{C-F} = 241.5, 13.85 Hz), 141.7, 137.4, 137.1, 131.5, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 124.2 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz), 123.8, 123.3, 112.4, 111.5 (dd, J = 20.4, 1.6 Hz), 100.1 (d, J = 22.4), 80.8, 58.9, 57.5；MS (ES+) m/z 440.2 (M + 1), 462.2 (M + 23)。

D. 5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

於1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(6.06克，13.8毫莫耳)在甲醇(100毫升)、醋酸乙酯(25毫升)及醋酸(1毫升)中之溶液內，在氬氣下，於鋼彈形容器中，

(S)

添加鈀(20%，在活性碳上，於額定上50% H_2O，2.0克，3.76毫莫耳)。將彈形容器置於氫(50 psi)下，並在65℃下加熱16小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯(15毫升)與甲醇(50毫升)洗滌。使濾液濃縮，及使殘留物自甲醇沉澱。過濾，獲得5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.63克，96%)，為無色固體：熔點>200℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.7, 156.70 (d, J = 10.9), 151.3 (dd, J_{C-F}= 248.7, 14.3 Hz), 145.7 (dd, J_{C-F}= 241.6, 13.8 Hz), 140.3, 131.6, 129.4, 124.0, 123.7, 123.4 (dd, J = 6.3, 3.1 Hz), 111.9 (d, J = 20.4 Hz), 110.7, 100.1 (d, J = 22.4 Hz), 80.7, 58.4；MS (ES+) m/z 274.2 (M + 1)。

製備48

N'-羥基-3-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)丙醯亞胺醯胺之合成

於3-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)丙腈(2.00克，6.0毫莫耳)在二甲亞碸(15.0毫升)中之經攪拌溶液內，添加羥胺(在水中之50重量%溶液，1.6毫升，24毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌16小時，然後，在添加水/乙醇(3:1，100毫升)時，使產物沉澱。將溶劑傾析，並將殘留固體在蒸餾水(75毫升)中研製。將固體過濾，及風乾，而得N'-羥基-3-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)丙醯亞胺醯胺，為

無色固體(2.00克，91%)：MS (ES+) m/z 368.2 (M + 1)。

製備49

4-氯基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於1,3-苯并二氧伍圜烯-5-醇(4.86克，22.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(100毫升)中之溶液內，逐滴添加異丙基氯化鎂溶液(49.6毫莫耳，24.8毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液)，歷經10分鐘。將反應混合物攪拌30分鐘，在此時間下，以一份添加4-氯基吲哚醌(4.00克，22.0毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，並藉由添加10%鹽酸水溶液(25.0毫升)使反應淬滅，且使混合物在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，以飽和氯化銨(3 x 30.0毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以熱乙醚研製，而得4-氯基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.70克，95%)，為米黃色固體：熔點250-253℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30,(s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.1, 148.6, 147.0, 145.6, 139.6, 130.6, 130.1, 129.6, 122.3, 118.6, 108.9, 108.4, 101.1, 97.4, 75.8； MS (ES-) m/z 304.2 (M - 17), 302.2 (M - 17)。

製備50

4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在環境溫度下，於4-氯基-3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.00克，18.8毫莫耳)在無水二氯甲烷(70.0毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(30.7克，269毫莫耳)與三乙基矽烷(18.0毫升，13.1克，113毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。以水(100.0毫升)使反應混合物淬滅，並過濾固體。將固體以乙醚研製，而得4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.71克，83%)，為無色固體：熔點210-225℃(分解)；MS (ES+) m/z 304.1 (M + 1), 302.1 (M + 1)。

製備51

4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-雙(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.5克，14.9毫莫耳)、聚甲醛(1.78克，59.4毫莫耳)在水(50.0毫升)中之懸浮液內，添加氫氧化鈉(2.38克，59.4毫莫耳)在水(10.0毫升)中之水溶液。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，並以10%鹽酸(50.0毫升)使反應淬滅。過濾沉澱物，且以水(100.0毫升)洗滌。將濾液以醋酸乙酯(3 x 50.0毫升)萃取。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以醋酸乙酯與乙醚研製，而得4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-雙(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.91克，72%)，為無色固體：熔點>210℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.2

Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.87 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 4.86 (br, 1H), 4.64 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 150.3, 146.9, 146.8, 139.9, 129.1, 129.0, 128.6, 122.7, 116.0, 108.8, 107.6, 101.2, 97.7, 63.6, 63.3, 56.6；MS (ES+) m/z 364.2 (M + 1), 346.2 (M - 17)。

製備 52

4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

在 0℃下，於 4-氯基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1,3-雙(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.63 克，10.0 毫莫耳)在無水四氫呋喃(100.0 毫升)中之溶液內，添加三丁基膦(2.53 克，12.5 毫莫耳)，接著為偶氮二羧酸二-第三-丁酯(2.88 克，12.5 毫莫耳)在無水四氫呋喃(25.0 毫升)中之溶液。將反應溶液在 0℃下攪拌 1 小時，接著添加氫氧化銨(100.0 毫升)。將反應混合物再持續攪拌 2 小時。以 10%鹽酸水溶液(100.0 毫升)使反應淬滅。將反應溶液以醋酸乙酯(3 x 100.0 毫升)萃取。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯，而得 4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.98 克，31%)，為無色固體：熔點 175-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.90 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.74 (ABq, J = 9.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.4, 157.0, 148.8, 144.2, 141.9, 130.9, 130.3, 129.2, 123.0, 117.5, 109.4, 103.3, 101.9, 93.3, 77.8, 58.9；MS (ES+)

(S)

m/z 318.3 (M + 1), 316.3 (M + 1)。

製備 53

2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺之合成

在環境溫度下，於4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈(1.81克，5.10毫莫耳)在乙醇(25.0毫升)與二甲亞碸(3.0毫升)中之溶液內，添加羥胺(0.67克，20.4毫升)。將黃色反應溶液攪拌2小時，在此時間下，黃色沉澱物形成。過濾沉澱物，以水(100.0毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺(1.54克，78%)，為絨毛狀黃色固體：熔點180-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.60 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.54 (br, 2H), 4.78 (ABq, J = 9.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 156.6, 148.9, 147.7, 145.1, 141.9, 130.8, 129.9, 128.5, 123.5, 117.5, 109.1, 103.7, 101.9, 93.2, 77.5, 58.4, 40.9；MS (ES+) m/z 388.1 (M + 1)。

製備 54

1'-[(2-酮基-1,3-四氫喔唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

將螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.37克，4.89毫莫耳)、5-(氯基甲基)-1,3-四氫喔唑-2-酮(1.34克，5.38毫莫耳)及碳酸銫(2.39克，7.34毫莫耳)在N,N-二甲

基甲醯胺(8.0毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌11小時，並過濾。以醋酸乙酯洗滌固體，且將濾液以水(3 x 15毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，而得1'-[(2-酮基-1,3-四氫喔唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.56克，25%)：熔點195-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.27 (br, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.9, 158.5, 155.9, 149.0, 142.4, 142.2, 131.7, 129.4, 124.0, 123.9, 119.2, 109.6, 102.8, 101.6, 93.7, 80.3, 74.9, 58.1, 43.5, 43.1；MS (ES+) m/z 403.2 (M + 23), 381.2 (M + 1)。

製備55

3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於1,3-苯并二氧伍圜烯-5-醇(9.63克，69.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(200毫升)中之溶液內，逐滴添加異丙基氯化鎂溶液(92.9毫莫耳，46.5毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液)，歷經30分鐘。以一份添加7-三氟甲基吲哚醌(4.00克，22.0毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，並藉由添加10%鹽酸水溶液(25.0毫升)使反應淬滅，且使混合物在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以醋酸乙酯(200毫升)稀

釋，以飽和氯化銨(3 x 30.0 毫升)、鹽水(3 x 30.0 毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以熱乙醚研製，而得3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(13.6克，83%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.2 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 148.6, 147.3, 141.0, 139.9, 135.7, 127.9, 125.3, 124.3, 121.7, 119.8, 110.1, 107.2, 101.2, 97.7, 73.9；MS (ES-) m/z 352.2 (M - 1)。

B. 3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在環境溫度下，於3-羥基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.06 克，20.0 毫莫耳)在無水三氟醋酸(21.0 毫升，9.12 克，80 毫莫耳)中之溶液內，添加三乙基矽烷(12.8 毫升，9.30 克，80.0 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌0.5 小時。以水(50.0 毫升)使反應混合物淬滅。將混合物以醋酸乙酯(2 x 150 毫升)萃取。將有機溶液以飽和氯化銨(3 x 75 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物以乙醚研製，而得3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.94 克，88%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.25 (br, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.65

(s, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 150.5, 147.4, 140.5, 140.1, 133.3, 127.8, 124.3, 124.2, 121.6, 115.5, 110.8, 110.3, 101.3, 98.2, 48.1；MS (ES+) m/z 338.3 (M + 1)。

C. 3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.64克，16.7毫莫耳)、聚甲醛(1.78克，59.4毫莫耳)在四氫呋喃(20.0毫升)與水(50.0毫升)中之懸浮液內，添加氫氧化鈉(2.68克，66.9毫莫耳)在水(30.0毫升)中之水溶液。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並以10%鹽酸(50.0毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯(3 x 50.0毫升)萃取。將合併之有機溶液以飽和氯化銨(3 x 50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，而得3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.56克，73%)，為絨毛狀固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.03 (br, 1H), 3.97 (ABq, J = 9.9 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 180.5, 150.3, 146.8, 141.5, 140.0, 136.0, 127.5, 123.8, 121.0, 117.7, 109.7, 108.4, 101.2, 97.9, 60.2, 55.2；MS (ES+) m/z 390.2 (M + 1)。

製備56

7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

(S)

在0℃下，於3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.10克，11.7毫莫耳)在醋酸乙酯(100.0毫升)中之溶液內，添加三丁基膦(3.4毫升，2.83克，13.9毫莫耳)，接著為偶氮二羧酸二-第三-丁酯(3.22克，13.9毫莫耳)在醋酸乙酯(50.0毫升)中之溶液。將反應溶液在0℃下攪拌30分鐘，接著添加10%鹽酸(50.0毫升)。將反應溶液以10%鹽酸(2 x 50.0毫升)、飽和氯化銨(3 x 50毫升)及鹽水(3 x 50毫升)洗滌。使有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，而得7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.59克，88%)：熔點245-248℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.90 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.74 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.4, 156.0, 148.9, 139.7, 134.9, 128.3, 125.8, 125.7 (m), 122.9, 119.7, 112.0, 111.4 (m), 103.6, 101.9, 93.7, 80.4, 57.5；MS (ES+) m/z 350.3 (M + 1)。

製備57

3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

在環境溫度下，於螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.96克，3.41毫莫耳)在2-丁酮(17毫升)與丙酮(17毫升)中之混合物內，添加碳酸銫(3.79克，11.6毫莫耳)與N-Boc-3-(2-溴基乙基)六氫吡啶(1.00克，3.42毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時。過濾反應混合物，並以丙

酮(2 x 50 毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至30%梯度液)，獲得3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.48克，88%)，為白色粉末：熔點64-67℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 2H), 4.90 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.90-3.69 (m, 4H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.76-1.16 (m, 15H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.8, 154.8, 148.8, 142.3, 142.2, 142.1, 132.4 (2), 128.9, 124.0, 123.2, 119.4 (2), 108.5, 102.9, 101.4, 93.6, 80.4, 79.4, 58.1, 38.2, 33.5, 30.7, 30.7, 30.6, 30.5, 28.4, 24.3； MS (ES+) m/z 515.4 (M + 23)。

製備58

3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶之合成

在0℃下，於3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.48克，3.0毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(4毫升)。將混合物於環境溫度下攪拌2小時，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物在二氯甲烷(100毫升)中稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 30毫升)、水(30毫升)洗滌，且以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸，獲得3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲

哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶(0.72克，60%)：MS (ES+) m/z 393.4 (M + 1)。

製備59

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸乙酯之合成

於螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(4.26克，15.10毫莫耳)在2-丁酮(120毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(14.76克，45.30毫莫耳)與5-(溴基甲基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸乙酯(Lyalin, V.V. 等人, Zhurnal Organicheskoi Khimii (1984), 20(4)： 846) (4.80克，15.90毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱至70℃，歷經18小時，冷卻至環境溫度，及過濾。將固體以醋酸乙酯洗滌。使濾液在真空中濃縮，將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯與己烷，而得5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸乙酯(4.65克，61%)：熔點162-164℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.17 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.86-5.85 (m, 2H), 5.05-4.87 (m, 3H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 160.4, 155.9, 150.6, 149.1, 143.5, 142.5, 141.1, 132.0, 129.1, 124.2, 124.0, 120.7, 120.0, 119.0, 116.4, 111.1, 108.7, 103.0, 101.6, 93.7, 80.4, 61.7, 58.2, 36.7, 13.9； MS (ES+) m/z 502.1 (M + 1)。

製備60

5-((2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫

吲哚]-1'-基)甲基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸之合成

於5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸乙酯(1.30克，2.59毫莫耳)在乙醇(8毫升)與水(1.7毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉(0.12克，3.00毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱45分鐘，在真空中濃縮，以移除乙醇。於殘留物中，添加水(15毫升)，並在0℃下藉由10%鹽酸使混合物酸化至pH~3。將所形成之混合物以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。以水與鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，獲得5-((2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸(1.03克，84%)：熔點195-197℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.26 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90-5.88 (m, 2H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.80-4.66 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 161.9, 155.8, 152.3, 148.9, 142.2, 141.9, 141.5, 132.1, 129.3, 124.1, 123.8, 122.2, 120.6, 120.1, 117.0, 111.8, 109.7, 103.1, 101.9, 93.8, 80.1, 57.9, 36.7；MS (ES-) m/z 472.0 (M - 1)。

製備61

1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

使5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.12克，4.0毫莫耳)、4-溴基溴化苄(1.00克，4.0毫莫耳)及碳酸銫(6.50克，20.0毫莫耳)在丁酮(20毫升)中之經懸浮混合物，於氮氣下回流3小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，

(S)

並過濾。將固體以丙酮(50毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯在己烷中之20%至80%梯度液，而得1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.60克，89%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-6.98 (m, 7H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.89 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.08-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 161.9, 161.3, 141.8, 134.8, 132.7, 132.0, 129.2, 128.7, 124.0, 123.6, 121.7, 120.0, 120.0, 118.8, 109.0, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.6, 29.0；MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1), 450.1 (M + 1)。

製備62

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯之合成

使5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，3.3毫莫耳)、2-(氯基甲基)噁唑-4-羧酸甲酯(2.00克，11.4毫莫耳)及碳酸銫(4.00克，12.3毫莫耳)在丁酮(50毫升)中之經懸浮混合物，於氮氣下回流5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並過濾。將固體以丙酮(50毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯在己烷中之30%至70%梯度液，而得2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.88克，61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.27-6.91 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H),

3.04-2.91 (m, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 161.9, 161.2, 161.2, 159.2, 145.0, 141.0, 133.6, 132.5, 129.0, 124.1, 120.1, 119.9, 199.1, 108.8, 93.2, 80.5, 72.4, 57.7, 52.3, 37.2, 29.0; MS (ES+) m/z 419.2 (M + 1)。

製備 63

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸之合成

將 2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(0.88 克，2.1 毫莫耳)與氫氧化鈉(4.00 克，10.0 毫莫耳)在水(50 毫升)與甲醇(50 毫升)中之經懸浮混合物，於 60℃ 下攪拌 2 小時。使反應混合物在真空中濃縮，以移除大部份甲醇，並以濃鹽酸酸化至 pH 1-2。濾出固體殘留物，以水(50 毫升)洗滌，及在真空中乾燥，而得 2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸(0.64 克，75%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.29-6.95 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.44 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.01-2.80 (m, 2H)； MS (ES-) m/z 403.4 (M - 1)。

製備 64

2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯之合成

使螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.60 克，5.70 毫莫耳)、2-(氯基甲基)噁唑-4-羧酸甲酯(1.00 克，5.70 毫莫耳)及碳酸銫(3.71 克，11.4 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中之經懸浮混合物回流 16 小時。使反應混合物冷卻降至

(S)

環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物以水(20毫升)處理，並以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯在己烷中之20%至30%梯度液，而得2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(2.19克，92%)，為無色固體：熔點183-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.23-5.17 (m, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 3.74 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 161.3, 160.2, 155.6, 148.8, 146.9, 142.3, 142.0, 132.8, 132.4, 129.4, 124.1, 123.9, 120.4, 109.7, 103.9, 101.9, 93.7, 80.0, 57.9, 52.3, 37.4；MS (ES+) m/z 421.2 (M + 1)。

製備65

2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸之合成

於2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(1.17克，2.79毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉(0.45克，11.1毫莫耳)在水(5毫升)中之溶液。將混合物於回流下攪拌16小時。在冷卻至環境溫度後，以濃鹽酸(2毫升)使混合物酸化。使反應混合物在真空中濃縮，以移除大部份四氫呋喃，並以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘

留物以乙醚與醋酸乙酯研製，而得2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸(0.65克，58%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.20-5.08 (m, 2H), 4.73 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 162.2, 159.9, 155.7, 148.8, 146.4, 142.2, 142.1, 133.8, 132.2, 129.4, 124.1, 123.9, 120.3, 109.7, 103.8, 101.9, 93.7, 80.0, 57.8, 31.2；MS (ES+) m/z 407.1 (M + 1)。

製備66

4'-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

於4'-溴基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.64克，1.8毫莫耳)在2-丁酮(25毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(1.75克，5.3毫莫耳)，接著為2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(0.51克，2.2毫莫耳)。使混合物回流16小時，冷卻至環境溫度，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(己烷/醋酸乙酯，從3:1至1:1)，而得4'-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.82克，90%)，為無色固體：熔點165-167℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.10 (m, 2H), 6.92 (td, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.44-6.33 (m, 3H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.91-4.76 (m, 2H), 4.53 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 162.4, 162.2, 151.6,

(S)

143.4, 141.8 (q, J = 43.0 Hz), 130.2, 127.7, 120.0, 119.7, 118.8 (q, J = 267.1 Hz), 118.4, 117.0, 112.6, 109.5, 107.7, 92.9, 77.1, 72.4, 59.0, 37.0, 28.9；MS (ES+) m/z 505.8 (M + 1), 507.8 (M + 1)。

製備 67

6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-氟基-4-甲氧基酚(Niemann, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* (1941), 63：609)(4.60克，32.4毫莫耳)在四氫呋喃(60毫升)中之溶液內，在5℃下，添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃中之2M溶液(18.0毫升，36.0毫莫耳)。於減壓下移除四氫呋喃，並添加二氯甲烷(60毫升)。在5℃下，於此溶液中，添加1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(8.00克，25.5毫莫耳)在二氯甲烷(60毫升)中之溶液，且將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。以飽和氯化銨溶液(5毫升)使反應混合物淬滅。使反應混合物以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。使殘留物接受管柱層析，使用醋酸乙酯在己烷中之40%至90%梯度液，而得1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.60克，57%)，為粉紅色固體：MS (ES+) m/z 438.3 (M - 17)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(6.60克，14.5毫莫耳)在二氯乙烷

(100 毫升)中之溶液內，添加三乙胺(4.55 克，45.0 毫莫耳)與二氯化亞硫醯(3.57 克，30.0 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻降至環境溫度，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於四氫呋喃(100 毫升)中，並於環境溫度下，以少量分次添加醋酸(10 毫升)與鋅粉(6.54 克，100.0 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯在己烷中之 20% 至 80% 梯度液，而得 1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.10 克，17%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 440.2 (M + 1)。

C. 1'-(二苯甲基)-6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

將 1-(二苯甲基)-3-(4-氟基-2-羥基-5-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.10 克，2.5 毫莫耳)、氟基碘甲烷(0.70 克，4.0 毫莫耳)及碳酸銫(2.60 克，8.0 毫莫耳)在四氫呋喃(50 毫升)中之經懸浮混合物，於環境溫度下攪拌 24 小時。過濾反應混合物。將固體以丙酮(50 毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯在己烷中之 20% 至 70% 梯度液，而得 1'-(二苯甲基)-6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.49 克，43%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 452.0 (M + 1)。

D. 6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

使 1'-(二苯甲基)-6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.49 克，1.09 毫莫耳)、三乙基矽烷(0.23 克，2.0

(S)

毫莫耳)及三氟醋酸(0.57克，5.0毫莫耳)之經懸浮混合物於氮氣下回流5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，及在減壓下濃縮。使油狀殘留物與己烷(10毫升)一起音振10分鐘，並濾出固體產物，而得6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，92%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.37-6.91 (m, 4H), 6.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 3.68 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 180.0, 155.2, 154.9, 154.7, 151.9, 142.9, 142.7, 140.2, 132.1, 129.2, 124.1, 123.6, 122.7, 122.7, 110.4, 109.0, 108.9, 100.0, 99.7, 80.5, 58.8, 57.2； MS (ES+) m/z 285.8 (M + 1)。

製備68

1-(二苯甲基)-7-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 7-氟基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備26A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氟基吲哚醌置換2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮，及使用溴基二苯甲烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得7-氟基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(80%)：MS (ES+) m/z 353.7 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-醇(0.47克，3.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(12毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，添加異丙基氯化鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，1.7毫升，3.3毫莫

耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並添加7-氟基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(1.0克，3.0毫莫耳)與無水二氯甲烷(10毫升)。將反應混合物於環境溫度下攪拌19小時。使反應混合物在真空中濃縮，並以飽和氯化銨水溶液(30毫升)與醋酸乙酯(30毫升)稀釋。分離液相，且以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取水相。將合併之有機萃液以鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之8%至66%梯度液溶離，而得1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.22克，84%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 475.0 (M - 17)。

C. 1-(二苯甲基)-7-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於1-(二苯甲基)-7-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.27克，8.8毫莫耳)在三氟醋酸(100毫升)中之溶液內，在0℃下添加三乙基矽烷(2.8毫升，18毫莫耳)，並使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之0%至66%梯度液溶離，而得1-(二苯甲基)-7-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.5克，61%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 465.9 (M + 1)。

製備69

4'-(溴基乙醯基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

(S)

於4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.15克，0.41毫莫耳)在無水四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，添加三溴化苯基三甲基銨(0.16克，0.41毫莫耳)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。添加水(30毫升)，且在攪拌5分鐘後，使混合物於鹽水(30毫升)與醋酸乙酯(30毫升)之間作分液處理。以醋酸乙酯(2 x 20毫升)萃取水相，並將合併之有機萃液以鹽水(20毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得濃黃色油。使此油溶於二氯甲烷(4毫升)中，並添加乙醚(30毫升)，造成沉澱物沉積。藉真空過濾收集固體，以乙醚(10毫升)洗滌，風乾，及在高真空下乾燥，而得4'-(溴基乙醯基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.125克，70%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.42 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 6H), 3.28 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 429.4 (M + 1), 431.4 (M + 1)。

製備70

3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-3-酮基丙酸乙酯之合成

於氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，0.11克，2.8毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之懸浮液內，在環境溫度下，添加碳酸二乙酯(0.26毫升，2.1毫莫耳)，並將混合物於回流下加熱5分鐘。以一份添加4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，1.4

毫莫耳)，且將反應混合物於回流下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，並倒入水(75毫升)中。以二氯甲烷(3 x 50毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至10%梯度液溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-3-酮基丙酸乙酯(0.235克，39%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.43 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.97-4.78 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 6H), 3.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 445.8 (M + 23)。

製備71

3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-醇(Jacobus等人，WO 2004/4048320)(1.15克，6.60毫莫耳)在無水四氫呋喃中之溶液內，在0℃下添加異丙基氯化鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，3.3毫升，6.6毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，並添加1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮(1.95克，6.60毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，且攪拌96小時。添加飽和氯化銨水溶液(30毫升)，並以醋酸乙酯(3 x 30

毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水(2 x 30毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之0%至35%梯度液溶離，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.54克，73%)，為淡橘色固體：MS (ES+) 451.3 (M - 17)。

B. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.50克，5.32毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙基矽烷(4.2毫升，26毫莫耳)與三氟醋酸(12毫升)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌72小時，且在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之0%至30%梯度液溶離，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.81克，75%)，為無色非晶質固體：MS (ES+) m/z 454.2 (M + 1)。

製備72

3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-(甲氧基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備71A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用1-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(Trost與Frederiksen, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 2005, 44(2)：308-310)置換1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-(甲氧基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(48%)，為黃褐色非晶質固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (br s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 3.30 (s, 3H)。

B. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備71B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-(甲氧基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(85%)，為無色非晶質固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.40 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.25 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 320.1 (M + 1)。

製備73

3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

於1H-吲哚-2,3-二酮(2.08克，14.1毫莫耳)在無水N,N-二甲基

(S)

甲醯胺(40毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加氫化鈉(在礦油中之60%分散液，1.18克，29.6毫莫耳)，並將所形成之紫色懸浮液在0℃下攪拌15分鐘。於前述懸浮液中，經由套管添加2-(氯基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(Li, J. WO 2006/34004) (3.27克，14.1毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中之溶液，歷經10分鐘期間。使反應混合物溫熱至環境溫度，攪拌2.5小時，並倒入鹽水(60毫升)與水(60毫升)之經冷卻(0℃)且充分攪拌混合物中。使所形成之橘色懸浮液音振5分鐘，使其溫熱至環境溫度，及過濾。將濾餅以水(100毫升)與己烷(100毫升)洗滌，風乾，及在高真空下乾燥，而得1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮(3.21克，74%)，為橘色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H)； MS (ES+) m/z 307.3 (M + 1)。

B. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照製備71A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(32%)，為黃褐色非晶質固體：MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1)。

C. 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[3-(三氟甲

基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照製備71B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(91%)，為無色非晶質固體：MS (ES+) m/z 465.2 (M + 1)。

製備74

6-(二苯甲基)-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

A. 6-(二苯甲基)-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮之合成

於2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(Lackey與Sternbach, *Synthesis* 1993：993-997)(1.73克，8.42毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(28毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，0.37克，9.26毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，並添加溴基二苯甲烷(2.39克，9.69毫莫耳)。於環境溫度下攪拌16小時後，添加另外之溴基二苯甲烷(0.42克，1.68毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌8小時，接著以水(200毫升)與醋酸乙酯(200毫升)稀釋。分離液層，且以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(150毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，

(S)

在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之35%至50%梯度液溶離，而得6-(二苯甲基)-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(0.7克，22%)，為紅色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 10H), 7.16 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.27-4.14 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 371.9 (M + 1)。

B. 6-(二苯甲基)-8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3-溴酚，及使用6-(二苯甲基)-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得6-(二苯甲基)-8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(94%)，為無色固體：MS (ES-) m/z 506.1 (M - 1)。

C. 6-(二苯甲基)-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

將6-(二苯甲基)-8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(0.78克，1.5毫莫耳)、三乙基矽烷(1.2毫升)及三氟醋酸(1.2毫升)在二氯甲烷(10毫升)中之混合物，於0℃下攪拌1小時，然後於環境溫度下1小時。使混合物在真空中濃縮，而得粗製6-(二苯甲基)-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(100%)：MS (ES+) m/z 492.1

(M + 1)。

製備 75

1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮之合成

A. 3-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2(3H)-二酮之合成

在環境溫度下，於1H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2(3H)-二酮(Bramson, H. N. 等人, *J. Med. Chem.* 2001, 44(25)： 4339-4358) (0.15 克，0.76 毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，0.04 克，0.98 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，並添加4-甲氧基溴化苄(0.16 毫升，1.1 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，且以水(100 毫升)與醋酸乙酯(100 毫升)稀釋。分離液層，並以醋酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(50 毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之50%至65%梯度液溶離，而得3-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2(3H)-二酮(0.20 克，82%)，為紅色固體：MS (ES+) m/z 319.0 (M + 1)。

C. 1-羥基-1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并呋喃-6-醇置換3-溴酚，及使用3-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2(3H)-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得1-羥基-1-(6-羥基-2,3-二

氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮(58%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

D. 1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮之合成

按照如製備74C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-羥基-1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮置換6-(二苯甲基)-8-羥基-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮，獲得1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮(37%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 438.9 (M + 1)。

製備76

2,4-二羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

A. 2,4-二羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

在0℃下，於2,4-二羥基苯甲腈(4.33克，32.1毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)與1,2-二氯乙烷(400毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(17.7毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，35.4毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，並於環境溫度下2小時，且將1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-2,3-二酮(8.58克，32.1毫莫耳)添加至反應混合物中。將混合物於回流下攪拌18小時，冷卻至0℃，及添加5% v/v鹽酸。分離有機層，並以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使

濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，且以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得2,4-二羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(10.30克，79%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 4H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (ABq, 2H), 3.70 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 384.8 (M - 17)。

B. 2,4-二羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

於2,4-二羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(10.3克，25.5毫莫耳)與三乙基矽烷(12.3毫升，77.0毫莫耳)在二氯甲烷(100毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加三氟醋酸(10.0毫升，129毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時，及在真空中濃縮。將殘留物在己烷中研製，而得2,4-二羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(9.70克，98%)：熔點162-163℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.84 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.92-4.73 (m, 3H), 3.69 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 386.9 (M + 1)。

製備77

2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

A. 2-氟基-4-羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫

-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

在0℃下，於2-氟基-4-羥基苯甲腈(8.00克，58.3毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(500毫升)與四氫呋喃(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(29.2毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，58.4毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，並於環境溫度下2小時。添加1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-2,3-二酮(15.0克，56.1毫莫耳)，且將反應混合物於回流下攪拌156小時。使混合物冷卻至0℃，及添加10% w/v鹽酸。分離液相，並以二氯甲烷(100毫升)萃取水層。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，且以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得2-氟基-4-羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(12.30克，54%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 7H), 4.78 (ABq, 2H), 3.72 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。

B. 2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈之合成

於2-氟基-4-羥基-5-[3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(12.0克，29.7毫莫耳)在三乙基矽烷(14.2毫升，88.9毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，添加三氟醋酸(10.0毫升，129毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌168小時，及在真空中濃縮。使殘留物自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲

啉-3-基]苯甲腈(10.5克，90%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.12 (m, 7H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.88 (ABq, 2H), 3.75 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 388.9 (M + 1)。

製備78

3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-咪唑啉-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-咪唑啉-2-酮之合成

在0℃下，於3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-醇(Lindemann等人 *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1927, 456： 308) (3.10克，20.8毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(200毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(10.4毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，20.8毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後於環境溫度下2小時。添加1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑啉-2,3-二酮(5.3克，19.8毫莫耳)，並將反應混合物於回流下攪拌120小時。使混合物冷卻至0℃，及添加5% w/v鹽酸。分離有機相，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得3-羥基-3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-咪唑啉-2-酮(0.87克，10%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37-6.76 (m, 10H), 4.83 (ABq, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 415.0 (M - 1)。

B. 3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-咪唑啉-2-酮之合成

(S)

於3-羥基-3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(0.84克；2.0毫莫耳)在三乙基矽烷(3.0毫升，18.7毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，添加三氟醋酸(15.0毫升)。將反應混合物在50℃下攪拌26小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(0.74克，92%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-6.80 (m, 10H), 5.29 (s, 1H), 4.87 (ABq, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 400.9 (M + 1)。

製備79

4-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 4-溴基-1-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

在環境溫度下，於4-溴基吲哚醌(90.4克，400毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(400毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(196.0克，600莫耳)。將反應混合物攪拌30分鐘，添加碘甲烷(37.4毫升，600毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時。藉過濾移除固體，使濾液在真空中濃縮，且將殘留物在水中研製，及以乙醚洗滌，而得4-溴基-1-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮(82.0克，85%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95-7.89 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 3.50 (s, 3H)。

B. 4-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-醇(36.0克，230

毫莫耳)在二氯甲烷(1000毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(120毫升，在四氫呋喃中之2.0M溶液，240毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，並添加4-溴基-1-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮(48.0克，200毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌22小時，且於0℃下添加5% w/v鹽酸。分離有機層，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物在甲醇中研製，及以乙醚洗滌，而得4-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(63.4克，80%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.08 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 373.8 (M - 17), 375.8 (M - 17)。

C. 4-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在0℃下，於4-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(61.0克；155毫莫耳)與三乙基矽烷(75.0毫升，456毫莫耳)在二氯甲烷(300毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟醋酸(48毫升，623毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，並在真空中濃縮。將殘留物在甲醇中研製，且以乙醚洗滌，而得4-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(57.0克，97%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.17 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.18 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 376.1 (M + 1), 378.1 (M +

(S)

1)。

製備 80

6-甲基-8-(2-硝基苯基)-7-酮基-2,3,7,8-四氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8-羧酸甲酯之合成

A. 6-甲基-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮之合成

按照如製備79A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換4-溴基吲哚醌，獲得6-甲基-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(68%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.08 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ；MS (ES+) m/z 220.2 (M + 1)。

B. 6-甲基-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

於6-甲基-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(3.00克，13.7毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(25毫升)中之溶液內，添加肼單水合物(25毫升)。將反應混合物於回流下攪拌4小時，使其冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得6-甲基-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(2.46克，87%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 206.2 (M + 1)。

C. 6-甲基-8-(2-硝基苯基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并

[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

在0℃下，於6-甲基-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(1.03克，5.01毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，0.26克，6.5毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，添加1-氟基-2-硝基苯(0.70毫升，6.6毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時，在0℃下添加10% w/v鹽酸(10毫升)，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(1/2)溶離，而得6-甲基-8-(2-硝基苯基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(0.41克，24%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-8.01 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.21 (s, 3H)。

D. 6-甲基-8-(2-硝基苯基)-7-酮基-2,3,7,8-四氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8-羧酸甲酯之合成

在0℃下，於6-甲基-8-(2-硝基苯基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(0.40克，1.2毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加鋰雙(三甲基矽烷基)胺(在四氫呋喃中之1.0M溶液，1.5毫升，1.5毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘，添加氰甲酸甲酯(0.12毫升，1.5毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時。在0℃下添加10% w/v鹽酸(5毫升)，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合

(S)

物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(1/2)溶離，而得6-甲基-8-(2-硝基苯基)-7-酮基-2,3,7,8-四氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8-羧酸甲酯(0.21克，44%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.89 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)。

製備81

4-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 4-溴-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備26A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基吲哚醌置換2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮，及使用溴基二苯甲烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得4-溴-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮(78%)，為紅色固體：MS (ES+) m/z 413.8 (M + 23), 415.8 (M + 23)。

B. 4-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-醇置換3-溴酚，及使用4-溴基-1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得4-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(99%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

9.06 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 10H), 6.98-6.82 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.23-4.08 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 566.1 (M + 23), 568.1 (M + 23)。

C. 4-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得4-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(86%)：為黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 10H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 4H)。

製備82

1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-4-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

於1-(二苯甲基)-3-碘基-4-氟基吲哚(8.85克，20.7毫莫耳)在乙腈(25毫升)與水(5毫升)之混合物中之溶液內，添加氯化釔(III)單水合物(0.30克，1.45毫莫耳)與過碘酸鈉(13.3克，62.2毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。以醋酸乙酯(100毫升)稀釋反應混合物，以水(3 x 25毫升)、飽和氯化銨水溶液(3 x 25毫升)及鹽水(3 x 25毫升)洗滌，以無水硫

(S)

酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物自乙腈結晶，而得1-(二苯甲基)-4-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮(1.73克，25%)，為橘色固體：熔點168-171℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 10H), 6.86 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.3, 157.8, 157.7 (d, $^{1}J_{C-F}$= 261.0 Hz), 150.6 (d, $^{3}J_{C-F}$= 6.0 Hz), 139.7 (d, $^{2}J_{C-F}$= 10.0 Hz), 137.0, 128.5, 128.3, 127.8, 110.7 (d, $^{2}J_{C-F}$= 19.5 Hz), 108.8 (d, $^{4}J_{C-F}$= 2.9 Hz), 106.4 (d, $^{3}J_{C-F}$= 18.2 Hz), 28.7；MS (ES+) m/z 332.2 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇，及使用1-(二苯甲基)-4-氟基-1H-吲哚-2,3-二酮置換吲哚醌，獲得1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(83%)，為無色固體：熔點209-211℃(分解)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 11H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.2, 157.9 (d, $^{1}J_{C-F}$= 248 Hz), 147.1, 145.0 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.7 Hz), 142.7, 137.7 (d, $^{2}J_{C-F}$= 30.9 Hz), 135.4, 130.1 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.7 Hz), 128.4 (d, $^{3}J_{C-F}$= 13.9 Hz), 128.3 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.4 Hz), 127.5 (d, $^{3}J_{C-F}$= 11.9 Hz), 119.4, 117.9 (d, $^{2}J_{C-F}$= 18.9 Hz), 116.1, 109.3 (d, $^{2}J_{C-F}$= 20.3 Hz), 107.2 (d, $^{4}J_{C-F}$= 2.1

Hz), 103.1, 73.0, 64.2, 63.7, 57.5； MS (ES+) m/z 506.0 (M + 23)。

C. 1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.74克，3.60毫莫耳)在二氯甲烷(40毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(1.64克，14.4毫莫耳)與三乙基矽烷(1.68克，14.4毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，並在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.54克，92%)，為無色固體：熔點115-118℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 11H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.2, 157.9 (d, $^{1}J_{C-F}$= 248 Hz), 147.1, 145.0 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.7 Hz), 142.7, 137.7 (d, $^{2}J_{C-F}$= 30.9 Hz), 135.4, 130.1 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.7 Hz), 128.4 (d, $^{3}J_{C-F}$= 13.9 Hz), 128.3 (d, $^{3}J_{C-F}$= 8.4 Hz), 127.5 (d, $^{3}J_{C-F}$= 11.9 Hz), 119.4, 117.9 (d, $^{2}J_{C-F}$= 18.9 Hz), 116.1, 109.3 (d, $^{2}J_{C-F}$= 20.3 Hz), 107.2 (d, $^{4}J_{C-F}$= 2.1 Hz), 103.1, 73.0, 64.2, 63.7, 57.5； MS (ES+) m/z 467.9 (M + 1)

製備83

1-(4-氟苯基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(4-氟苯基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯

(S)

-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇，及使用1-(4-氟苯基)二氫吲哚-2,3-二酮(Coppola, G.M *雜環化學期刊* 1987, (24)：1249)置換吲哚醌，獲得1-(4-氟苯基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(23%)，為米黃色固體：熔點195-200℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 160.9 (d, $^1J_{C-F}$= 245 Hz), 147.1, 143.9, 142.6, 135.6, 132.0, 131.2 (d, $^4J_{C-F}$= 2.9 Hz), 128.6 (d, $^3J_{C-F}$= 8 Hz), 124.0, 122.4, 121.2, 116.4 (d, $^2J_{C-F}$= 22.8 Hz), 115.1, 108.2, 103.4, 74.4, 64.3, 63.7, 57.2；MS (ES+) m/z 390.0 (M + 1)。

B. 1-(4-氟苯基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備82C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(4-氟苯基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(4-氟苯基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(59%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

6.27 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 4H)：MS (ES+) m/z 378.2 (M + 1)。

製備 84

4-(氯基甲基)-1-氟基-2-甲氧基苯之合成

於(4-氟基-3-甲氧苯基)甲醇(Claudi 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(9)： 2408) (0.90 克，5.76 毫莫耳)在無水二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內，添加二氯化亞硫醯(0.84 毫升，12 毫莫耳)與無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，並在真空中濃縮，而得 4-(氯基甲基)-1-氟基-2-甲氧基苯(0.73 克，72%)，為褐色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05-6.86 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

製備 85

2-(氯基甲基)-3,5-二氟吡啶鹽酸鹽之合成

於(3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇(Almedia 等人, WO 08/117050) (2.15 克，14.8 毫莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液內，在 0℃下，添加 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)與二氯化亞硫醯(2.0 毫升，27 毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌 1 小時，並在真空中濃縮，而得 2-(氯基甲基)-3,5-二氟吡啶鹽酸鹽(2.31 克，78%)，為褐色油：Rf = 0.71 (EtOAc/ 己烷，1/1)。

製備 86

2-(氯基甲基)-4-氟基吡啶鹽酸鹽之合成

於 4-氟基吡啶羧酸甲酯(0.50 克，3.20 毫莫耳)在四氫呋喃(20 毫升)中之溶液內，在 -78℃下，慢慢添加氫化鋰鋁(0.15 克，4.00 毫莫耳)。將溶液於 -78℃下攪拌 2 小時，並添加水(1 毫升)。使反應混合物溫熱至環境溫度，以硫酸鎂脫水乾燥，

(S)

過濾，及在真空中濃縮，而得(4-氟基吡啶-2-基)甲醇，為淡黃色油。於此油在二氯甲烷中之溶液(10毫升)內，添加二氯化亞硫醯(1.0毫升，13毫莫耳)，並將溶液於環境溫度下攪拌16小時。使溶液在真空中濃縮，而得2-(氯基甲基)-4-氟基吡啶鹽酸鹽(0.42克，71%)，為米黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53-8.47 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 4.74 (s, 2H)。

製備87

5-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 5-溴基-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

於5-溴基吲哚醌(10.0克，44.4毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之溶液內，在0℃下，慢慢添加氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，3.90克，97.7毫莫耳)。將溶液攪拌30分鐘，並添加2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽(11.2克，44.4毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，且倒入冰水(1.3升)中，及激烈攪拌，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，而得5-溴基-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(4.93克，35%)，為橘色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 7.72-7.56 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H)。

B. 5-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇(2.55克，16.8毫莫耳)在無水二氯甲烷(100毫升)中之溶液內，在0℃下添加異

丙基氯化鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，10.0毫升，19.9毫莫耳)。將溶液在0℃下攪拌20分鐘，並添加5-溴基-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(4.85克，15.3毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，添加飽和氯化銨水溶液(25毫升)，且使混合物在真空中濃縮。將殘留物以醋酸乙酯(250毫升)研製，及藉過濾收集固體，而得5-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.26克，98%)，為米黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.80 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.20-4.10 (m, 4H)。

C. 5-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於5-溴基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.60克，8.10毫莫耳)在三乙基矽烷(10毫升)中之懸浮液內，在0℃下，添加三氟醋酸(40毫升)。使溶液溫熱至環境溫度，歷經2小時，且再攪拌4小時。使反應混合物在真空中濃縮，並將飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯添加至殘留物中，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，及相繼以乙醚與己烷洗滌，而得5-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.03克，100%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59-8.55 (m, 1H), 7.90-7.80 (m,

(S)

1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.82-6.68 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H). MS (ES+) m/z 452.9 (M + 1), 454.9 (M + 1)。

製備 88

5-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 5-溴基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備 26A 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5-溴基吲哚醌置換 2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮，及使用溴基二苯甲烷置換 2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得 5-溴基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮 (76%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.67 (m, 1H), 7.46-7.20 (m, 11H), 6.96 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

B. 5-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備 87B 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5-溴基-1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換 5-溴基-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得 5-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (64%)，為淡黃色固體：MS (ES+) m/z 525.9 (M - 17), 527.9 (M - 17)。

C. 5-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備 82C 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用5-溴基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得5-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(85%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 527.8 (M + 1), 529.8 (M + 1)。

製備89

1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 7-溴基-5-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯之合成

將5-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯(1.54克，10.0毫莫耳)與1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(1.8克，10毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液，於回流下加熱0.5小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(50毫升)中，並以水(50毫升)洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之0%至30%梯度液溶離，獲得7-溴基-5-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯(2.04克，87%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 233.6 (M + 1)。

B. 8-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇之合成

於7-溴基-5-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯(15.1克，64.8毫莫耳)在四氫呋喃(160毫升)中之溶液內，在-78℃下，添加正-丁基鋰在己烷中之1.6M溶液(45毫升，73毫莫耳)。將反應混合物於-78℃下攪拌15分鐘，並添加硼酸三甲酯(8.5

(S)

克，82毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，攪拌48小時，且冷卻至5℃。添加35% w/w過氧化氫水溶液(12.6毫升，129.6毫莫耳)，使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌3小時。以醋酸乙酯(200毫升)稀釋反應混合物，且將有機相以1M鹽酸(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之0%至70%梯度液溶離，獲得8-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇(6.5克，59%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 153.0 (M - 17)。

C. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於100毫升圓底燒瓶中，裝填8-氟基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇(6.4克，37毫莫耳)與四氫呋喃(60毫升)。於5℃下，添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃中之2M溶液(20.0毫升，40.0毫莫耳)，並將反應混合物攪拌15分鐘。使反應混合物在真空中濃縮，且添加二氯甲烷(60毫升)，接著為1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(10.9克，35.0毫莫耳)在二氯甲烷(60毫升)中之溶液。將反應混合物於回流下加熱5小時，使其冷卻至環境溫度，並再攪拌16小時。添加飽和氯化銨水溶液(30毫升)，且分離液相。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。殘留物在甲醇(30毫升)中之研製，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(10.8克，64%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 506.0 (M + 23)。

D. 1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備82C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(85%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 467.9 (M + 1)。

製備90

1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於500毫升圓底燒瓶中，裝填吃-6-醇(9.2克，61毫莫耳)與四氫呋喃(120毫升)。於5℃下，添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃中之2M溶液(32.5毫升，65.0毫莫耳)，並將反應混合物攪拌15分鐘，及在真空中濃縮。在5℃下，於殘留物中，添加二氯甲烷(180毫升)，接著為1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(18.8克，60.0毫莫耳)在二氯甲烷(180毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌24小時。添加飽和氯化銨水溶液(7毫升)，且使反應混合物在真空中濃縮。殘留物在甲醇/水(1/100，200毫升)中之研製，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮。將1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，三乙基矽烷(23.2克，200毫莫耳)、三氟醋

(S)

酸(50.0克，438毫莫耳)及二氯甲烷(200毫升)之混合物，於環境溫度下攪拌20小時，並在真空中濃縮。殘留物在乙醚(150毫升)中之研製，獲得1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-3,4-二氫-2H-吡烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(24.3克，90%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 448.0 (M + 1)。

製備91

1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於苯并[b]噻吩-5-醇(1.39克，9.25毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)中之溶液內，在5℃下，添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃中之2M溶液(5.0毫升，10毫莫耳)。將反應混合物在5℃下攪拌15分鐘，並在真空中濃縮。於殘留物中，添加1,2-二氯乙烷(100毫升)與1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(2.5克，8.0毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱3小時，使其冷卻至環境溫度，且攪拌48小時。添加飽和氯化銨水溶液(10毫升)，並分離液相。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷之0%至20%梯度液溶離，而得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.2克，59%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 486.0 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備82C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-4-氟基-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(94%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1)。

製備92

1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,1,3-苯并噁二唑-5-醇置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(71%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 472.0 (M + 23)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

將1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(21.8克，48.5毫莫耳)、三乙基矽烷(50毫升)及三氟醋酸(100毫升)之混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後加熱至45℃，歷經1.5小時。使混合物冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物以乙醚研製，而得1-(二

(S)

苯甲基)-3-(5-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(10.94克，52%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.90-10.00 (br s, 1H), 7.61-7.31 (m, 10H), 7.18 (s, 1H), 7.06-6.89 (m, 4H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H)；MS (ES+) m/z 456.0 (M + 23)。

製備93

3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 7-氯基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇之合成

在環境溫度下，於6-羥基-1,4-苯并二氧陸圜(1.52克，10毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(1.33克，10毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，並在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之15%至30%梯度液溶離，而得7-氯基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇(1.79克，96%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 4H)。

B. 3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氯基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-

二氫-2H-吲哚-2-酮 (18%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 522.1 (M + 23), 524.1 (M + 23)。

C. 3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (74%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.27 (m, 10H), 7.08-6.78 (m, 4H), 6.49-6.42 (m, 1H), 5.76 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.03 (s, 0.5H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 484.3 (M + 1), 486.3 (M + 1)。

製備94

3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氟酚置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.90 (s, 1H),

6.83 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H)； MS (ES+) m/z 426.2 (M - 17) 。

B. 3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(56%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (br s, 1H), 7.37-7.12 (m, 12H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.12 (s, 1H)； MS (ES+) m/z 428.2 (M + 1) 。

製備95

1-(二苯甲基)-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6,7,8-四氫-2-萘酚置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(76%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 10H), 7.09 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.51-6.48 (m, 2H), 4.31

(s, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.72 (br s, 4H)； MS (ES+) m/z 444.1 (M - 17)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換3-(4-溴基-2-羥苯基)-3-羥基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(71%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 9H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.73 (br s, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.74 (br s, 4H)； MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1)。

製備96

3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備26A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4,5-二甲氧基二氫吲哚-2,3-二酮置換2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮，獲得4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮(51%)，為紅色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

B. 3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3-溴酚，及使用4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(67%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.33-6.25 (m, 2H), 4.89-4.71 (m, 2H), 4.25-4.02 (m, 4H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (s, 6H)。

C. 3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(83%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.66-6.60

(m, 2H), 6.32-6.25 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.94-4.76 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

製備97

3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於4,7-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮(1.8克，8.7毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)與無水四氫呋喃(120毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加碳酸銫(11.4克，35.0毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，並以一份添加1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(2.35毫升，17.4毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，在真空中濃縮至小體積，且倒入冰水(300毫升)中。將混合物以醋酸乙酯萃取，並使合併之有機萃液經過矽藻土墊過濾。使濾液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。殘留物在己烷中之研製，獲得4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1H-吲哚-2,3-二酮(2.2克，82%)。

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3-溴酚，及使用4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧

基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(53%)：MS (ES+) m/z 443.9 (M - 17)。

B. 3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(89%)，為黃色固體：MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1)。

製備98

8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

A. 6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮之合成

按照如製備97A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(Lackey與Sternbach, *Synthesis* 1993：993-997)置換4,7-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮，獲得6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(82%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.24-4.17 (m,

2H), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.14 (s, 3H)。

B. 8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換3-溴酚，及使用6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(19%)：MS (ES+) m/z 441.9 (M - 17)。

C. 8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮(54%)，為淡黃色固體：MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1)。

(S)

製備 99

8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮之合成

A. 6-(4-甲氧基苄基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮之合成

於 1,3-苯并[d]噻唑-6-胺(10.0 克，66.6 毫莫耳)與 4-茴香醛(8.5 毫升，70 毫莫耳)在 1,2-二氯乙烷(350 毫升)中之混合物內，在環境溫度下，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(28.2 克，133.0 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌 16 小時，並添加 1N 氫氧化鈉水溶液。使有機層在真空中濃縮至小體積，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，而得 N-(4-甲氧基苄基)-1,3-苯并[d]噻唑-6-胺(16.5 克，90%)，為無色固體。將氯化草醯(6.1 克，48 毫莫耳)與 N-(4-甲氧基苄基)-1,3-苯并[d]噻唑-6-胺(1.3 克，4.8 毫莫耳)之混合物，在密封管中，於 140℃ 下加熱 1 小時。使混合物冷卻至環境溫度，於此段時間內，沉澱物係沉積。將固體過濾，以己烷洗滌，及乾燥，而得 6-(4-甲氧基苄基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮(1.2 克，76%)，為橘色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

B. 8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮之合成

按照如製備 2A 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-醇置換 3-溴酚，及使用 6-(4-甲氧基苄基)-6H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7,8-二酮置換

1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮(39%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 477.1 (M + 1)。

C. 8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-羥基-8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮(89%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 461.1 (M + 1)。

製備100

3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(苄氧基)酚置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(75%)：MS (ES+) m/z 496.0 (M - 17)。

B. 3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮

(S)

之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(57%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 7.45-7.16 (m, 15H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.99 (s, 2H)。

製備101

3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(苄氧基)酚置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(76%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 15H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.53 (s, 1H)。

B. 3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-3-羥基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(67%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (br s, 1H), 7.41-7.16 (m, 16H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.58-6.48 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.92 (s, 2H)。

製備102

1-(溴基甲基)-2-(二氟甲基)苯之合成

A. 1-(二氟甲基)-2-甲苯之合成

在環境溫度下，於鄰-甲基苯甲醛(5.00克，41.6毫莫耳)在無水二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加(二乙胺基)三氟化硫(6.70克，41.6毫莫耳)在無水二氯甲烷(30毫升)中之溶液。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)。將混合物以二氯甲烷(2 x 150毫升)與乙醚(100毫升)萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之液體藉管柱層析純化，並以二氯甲烷溶離，而得1-(二氟甲基)-2-甲苯(2.90克，49%)，為黃色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

B. 1-(溴基甲基)-2-(二氟甲基)苯之合成

於1-(二氟甲基)-2-甲苯(2.90克，20.4毫莫耳)在四氯化碳(50

毫升)中之溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(3.63克，20.4毫莫耳)與2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(0.167克，1.02毫莫耳)。將混合物於回流下加熱16小時。添加另外之2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(0.167克，1.02毫莫耳)，將混合物於回流下加熱4小時，使其冷卻至環境溫度，以二氯甲烷(175毫升)稀釋，並以水(2 x 175毫升)與飽和碳酸氫鈉(150毫升)洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至10%梯度液溶離，而得1-(溴基甲基)-2-(二氟甲基)苯，為黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 6.95 (t, J_{H-F} = 55.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)。

製備103

[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲醇鹽酸鹽之合成

A. 3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶之合成

於2-甲基吡啶-3-羧甲醛(3.8克，31.4毫莫耳)在二氯甲烷(60毫升)中之溶液內，添加(二乙胺基)三氟化硫(4.14毫升，31.4毫莫耳)。於環境溫度下16小時後，藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)使反應淬滅，並以二氯甲烷(200毫升)萃取。將有機相以鹽水(200毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以乙醚在二氯甲烷之0%至30%梯度液溶離，而得3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶(2.56克，57%)，為黃色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

B. 3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物之合成

在環境溫度下，於3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶(2.56克，17.9毫莫耳)在二氯甲烷中之溶液內，添加3-氯過苯甲酸(6.01克，26.8毫莫耳)。於攪拌2小時後，將混合物以1M氫氧化鈉水溶液(50毫升)稀釋，並以二氯甲烷(4 x 50毫升)萃取。將有機相以鹽水(150毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物，為黃色油(2.22克，78%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。

C. [3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲醇鹽酸鹽之合成

將3-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物(2.22克，14.0毫莫耳)與醋酸酐(10毫升，100毫莫耳)在80℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，添加乙醚(100毫升)，並將混合物以1M氫氧化鈉水溶液(100毫升)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物溶於甲醇(70毫升)中，並添加碳酸鉀(20.2克，14.6毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，在真空中濃縮，且使殘留物溶於水中，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將有機相以鹽水(100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物溶於無水乙醚中，並藉由添加氯化氫在1,4-二氧陸圜中之4M溶液，使產物沉澱，而得[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲醇鹽酸鹽(0.700克，26%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 2H), 8.81 (d, J

(S)

= 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 4.89 (s, 2H)。

製備 104

1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

於2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-醇(3.60克，23.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(80毫升)中之溶液內，在0℃下，添加異丙基氯化鎂(11.8毫升，在四氫呋喃中之2M溶液，23.7毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌45分鐘，於真空中濃縮，並添加1,2-二氯乙烷(60毫升)。使混合物冷卻至0℃，且添加1-二苯甲基二氫吲哚-2,3-二酮(4.94克，15.8毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(70毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌60小時，且加熱至83℃，及攪拌3.5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，在真空中濃縮，並添加飽和氯化銨水溶液(250毫升)。將混合物以醋酸乙酯(250毫升，接著為2 x 100毫升)萃取。將有機相以水(150毫升)與鹽水(150毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並藉由添加己烷使固體沉澱，而得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.10克，69%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 9H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97-6.79 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 6.26 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 4.22 (s, 4H)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 9H), 6.95-6.79 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35-6.30 (m, 2H), 4.21 (s, 4H)。

製備105

1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-4,6-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮之合成

按照如製備26A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4,6-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮置換2,3-二氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮，及使用溴基二苯甲烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1-(二苯甲基)-4,6-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮(90%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-7.19 (m, 10H), 6.72 (s, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

B. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

(S)

按照如製備2A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(苄氧基)酚置換3-溴酚，及使用1-(二苯甲基)-4,6-二甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮置換1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2,3-二酮，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(50%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 3.92 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)。

C. 1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

按照如製備4C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換4-氯基-1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(92%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 8H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 1H)。

製備106

1-(二苯甲基)-3-(7-羥基喹喏啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

A. 1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基喹啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

在-40℃至-30℃下，於喹啉-6-醇(King等人；*J. of the Chem. Society* 1949：3012.)(11.2克，76.66毫莫耳)在四氫呋喃(800毫升)中之經攪拌溶液內，添加異丙基氯化鎂(38.3毫升，2.0M THF溶液，76.60毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌2小時，接著添加四氫呋喃(400毫升)中之1-(二苯甲基)-1H-吲哚-2,3-二酮(20.00克，63.84毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌20小時，並以飽和氯化銨溶液使反應淬滅，且以醋酸乙酯(3 X 1000毫升)萃取。將有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇，100/1)，獲得1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基喹啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(10.0克，34%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H)。

B. 1-(二苯甲基)-3-(7-羥基喹啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之合成

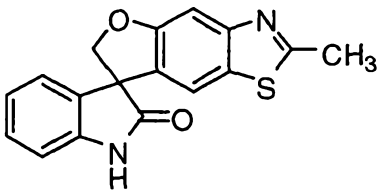
在-10℃下，於二氯化亞硫醯(60毫升)中，添加1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(7-羥基喹啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(3.0克，6.53毫莫耳)。將所形成之反應混合物在0℃下攪拌1小時，並在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸(150毫升)中，接著添加鋅粉(4.50克，68.81毫莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌40分鐘。濾出固體。使濾液在真空中濃縮。

(S)

使殘留物溶於醋酸乙酯(200毫升)中，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，將殘留物藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇200/1)，獲得1-(二苯甲基)-3-(7-羥基喹喏啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.40克，83%)：MS (ES+) m/z 444 (M + 1)。

實例1

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

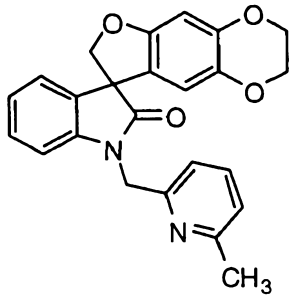


於1,3-雙(羥甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(1.70克，4.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(30毫升)中之經冷卻(-78℃)溶液內，添加三-正-丁基膦(0.80毫升，5.7毫莫耳)，接著為偶氮二羧酸二乙酯(1.05毫升，6.7毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌2小時。使反應混合物冷卻至0℃，且添加28%氨水溶液(10毫升)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並藉由逐滴添加10%鹽酸水溶液酸化至pH 6。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取反應混合物，且將合併之有機溶液以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將所形成之固體以乙醚(50毫升)研製，藉由真空過濾收集，以乙醚(20毫升)洗滌，並在高真空下乾燥，而得2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.03克，70%)：熔點>250℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26-

7.19 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 4.86-4.74 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 160.1, 148.9, 141.7, 138.5, 132.7, 128.6, 128.0, 123.4, 122.7, 122.1, 119.9, 109.7, 108.3, 80.9, 57.8, 20.0； MS (ES+) m/z 309.1 (M + 1)。

實例 1.1

1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



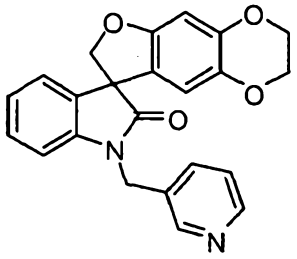
於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.23克，0.79毫莫耳)、6-甲基-2-吡啶甲醇(0.13克，1.07毫莫耳)及三苯膦(0.30克，1.14毫莫耳)在苯(10毫升)中之混合物內，在氮氣下，慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯(0.22克，1.27毫莫耳)在四氫呋喃(6毫升)中之溶液。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌16.5小時。在減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於2M碳酸鈉(50毫升)中，且以二氯甲烷(3 x 30毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(2:1)，獲得1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13克，41%)，為無色固體：熔點183-185℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H),

(S)

7.23-7.16 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.958 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.956 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 158.2, 155.4, 154.7, 144.8, 142.2, 138.4, 138.2, 132.3, 129.0, 124.0, 123.7, 122.9, 121.2, 118.8, 111.8, 109.8, 99.6, 80.3, 64.7, 64.1, 58.3, 45.7, 24.1；MS (ES+) m/z 401.0 (M + 1)。

實例 1.2

1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

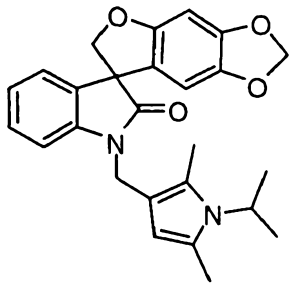


於 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.30 克，1.00 毫莫耳)、3-吡啶甲醇 (0.15 毫升，1.50 毫莫耳)及三苯膦 (0.36 克，1.36 毫莫耳)在四氫呋喃 (7 毫升)中之混合物內，在氮氣下，慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.29 克，1.67 毫莫耳)在四氫呋喃 (3 毫升)中之溶液。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 21 小時。在減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於 2M 碳酸鈉 (50 毫升)中，且以二氯甲烷 (2 x 30 毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將濾液藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/異丙醇 (49:1，增加至 29:1)，獲得所要產物與氧化三苯膦之混合物。以 1M 鹽酸 (30 毫升)使此物質酸化，並以乙

醚(3 x 30 毫升)萃取。以5M氫氧化鈉使水溶液呈鹼性，且以二氯甲烷(3 x 30 毫升)萃取。一旦以硫酸鈉脫水乾燥，立即使有機溶液在減壓下濃縮，而得1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.22克，57%)，為無色固體：熔點142-143℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93-8.47 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.8, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.924 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.919 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 148.0, 147.5, 144.9, 141.5, 138.5, 137.0, 132.2, 129.1, 124.3, 124.0, 120.8, 111.5, 109.0, 99.6, 80.2, 64.6, 64.0, 58.1, 41.7； MS (ES+) m/z 386.7 (M + 1)。

實例1.3

1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



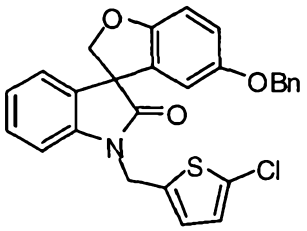
於螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.84克，3.0毫莫耳)與(1-異丙基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)甲醇(0.50克，3.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(15毫升)中之經攪拌溶液內，逐滴添加三丁基膦(0.90克，1.5毫莫耳)。使溶液冷

(S)

卻至0℃，並添加偶氮二羧酸二乙酯(0.78克，4.5毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，然後，以飽和氯化銨(50毫升)使反應淬滅。將水溶液以醋酸乙酯(200毫升)萃取，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.32克，24%)，為無色固體：熔點169-171℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85-5.82 (m, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.69 (ABq, 2H), 4.37 (七重峰, J = 7.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 194.7, 177.2, 155.9, 148.7, 142.9, 142.2, 132.5, 128.7, 127.0, 125.5, 123.6, 122.9, 119.9, 113.0, 109.6, 107.6, 103.2, 101.4, 93.5, 80.5, 58.2, 47.3, 37.0, 22.2, 14.1, 11.5；MS (ES+) m/z 431.20 (M + 1)。

實例1.4

5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

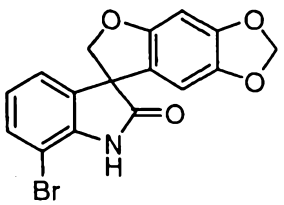


於3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-3-羥甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.71克，5.52毫莫耳)在無水四氫呋喃(60毫升)中之經攪拌溶液內，逐滴添加三丁基膦(1.39克，

6.90 毫莫耳)。使溶液冷卻至0℃，並添加偶氮二羧酸二-第三-丁酯(1.59 克，6.90 毫莫耳)。將溶液在0℃下攪拌20分鐘，然後，以10%鹽酸水溶液(50 毫升)使反應淬滅。將水溶液以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)、鹽水(3 x 50 毫升)萃取，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(20%)，獲得5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.36 克，90%)，為無色固體：熔點132-135℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-7.21 (m, 7H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.02 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.90-6.32 (m, 2H), 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (ABq, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.72 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 155.0, 153.6, 141.9, 138.6, 137.4, 132.0 130.3, 129.4, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.1, 124.3, 123.8, 116.6, 110.8, 110.0, 109.9, 79.4, 70.4, 58.1, 38.9；MS (ES+) m/z 476.3 (M + 1), 474.3 (M + 1)。

實例1.5

7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



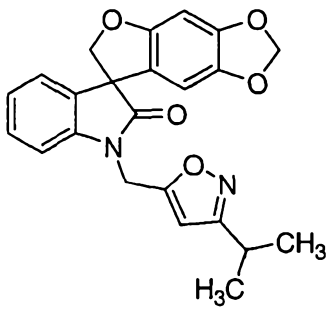
在0℃下，於7-溴基-3-(6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-3-(羥甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(4.70 克，12.4 毫莫耳)在無水四氫呋喃(120 毫升)中之經懸浮混合物內，添加三丁基膦(3.8

(S)

毫升，15.5毫莫耳），接著添加無水四氫呋喃(25毫升)中之偶氮二羧酸二-第三-丁酯(3.58克，15.5毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並於環境溫度下16小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液(150毫升)使反應淬滅，且以醋酸乙酯(3 x 200毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至30%梯度液)，獲得7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.4克，53%)，為無色固體：熔點240℃(分解)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 2.9, 0.8 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.1, 155.3, 148.2, 141.6, 141.1, 134.2, 131.4, 123.8, 122.8, 119.4, 103.1, 102.0, 101.3, 93.1, 79.9, 58.8; MS (ES+) m/z 360.2 (M + 1), 362.2 (M + 1); MS (ES-) m/z 358.2 (M - 1), 360.2 (M - 1)。

實例1.6

1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



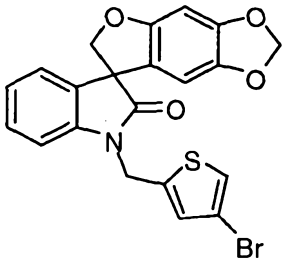
於(3-異丙基異噁唑-5-基)甲醇(0.338克，2.4毫莫耳)在N,N-

二甲基甲醯胺(20毫升)中之冰冷攪拌之懸浮液內，添加氯化N-(氯基亞甲基)-N-甲基甲胺鹽(0.36克，2.8毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，然後轉移至螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.56克，2.0毫莫耳)、碳酸銫(1.95克，6.0毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之經懸浮混合物。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，並過濾。將固體以丙酮(100毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至30%梯度液)，獲得1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，60%)，為無色固體：熔點132-136℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.93 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.4, 168.9, 166.3, 155.2, 148.3, 141.6, 141.5, 131.4, 128.8, 123.6, 123.2, 119.5, 109.1, 102.8, 101.3, 101.1, 93.2, 79.5, 57.2, 35.6, 25.8, 21.2；MS (ES+) m/z 405.3 (M + 1)。

實例1.7

1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

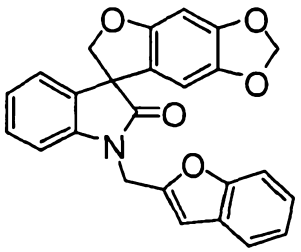
(S)



按照如實例1.6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-溴基噻吩-2-基)甲醇置換(3-異丙基異噁唑-5-基)甲醇，獲得1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 4H), 7.06 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.93 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 155.4, 148.4, 141.7, 141.4, 140.9, 131.6, 129.2, 128.9, 123.8, 123.7, 123.3, 119.6, 109.4, 108.0, 102.7, 101.5, 93.4, 79.7, 57.4, 38.1； MS (ES+) m/z 478.1 (M + 23), 480.1 (M + 23)。

實例1.8

1'-(1-苯并呋喃-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

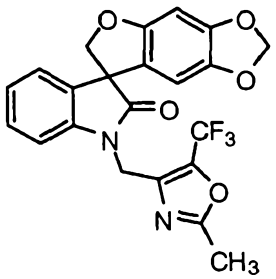


按照如實例1.6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用苯并呋喃-2-基甲醇置換(3-異丙基異噁唑-5-基)甲醇，獲得1'-(1-苯并呋喃-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(44%)，為無色固體：熔點167-168℃(乙

醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 7.05 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.94 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 155.3, 154.3, 152.2, 148.4, 141.8, 141.7, 131.6, 128.8, 127.8, 124.4, 123.6, 123.2, 123.0, 121.1, 119.7, 110.9, 109.5, 105.2, 102.9, 101.5, 93.3, 79.7, 57.5, 37.2； MS (ES+) m/z 412.3 (M + 1)。

實例 1.9

1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



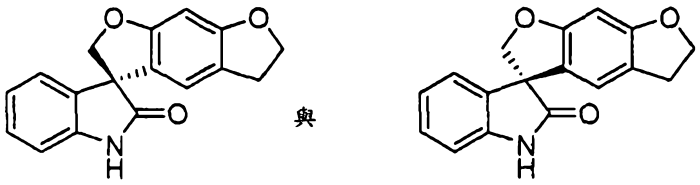
在0℃下，於螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.281克，1.0毫莫耳)與(2-甲基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基)甲醇(0.18克，1.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(8毫升)中之混合物內，添加三丁基膦(0.30克，1.5毫莫耳)，接著添加N,N,N',N'-四甲基偶氮基二羧醯胺(0.26克，1.5毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並於環境溫度下攪拌16小時。以氯化銨水溶液(25%，50毫升)使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯(3 X 40毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(30毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%

(S)

至30%梯度液），獲得1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.30克，68%)，為無色固體：熔點136-137℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (ddd, J = 7.7, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 2H), 4.98 (q, J = 16.4 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 20.8, 9.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 163.6, 155.1, 148.2, 141.9, 141.5, 137.6 (d, $^3J_{CF}$= 2.1 Hz), 133.5 (q, $^2J_{CF}$= 42.7 Hz), 131.6, 128.7, 123.5, 123.0, 119.8, 119.2 (q, $^1J_{CF}$= 266.9 Hz), 109.0, 103.0, 101.3, 93.1, 79.3, 57.2, 34.9, 13.4；MS (ES+) m/z 445.3 (M + 1)。

實例1.10

(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮與(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



(*R*) (*S*)

使5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.04克)溶解，並加熱，及在二甲亞碸(0.3毫升)中音振。添加乙腈(0.3毫升)與甲基第三-丁基醚(2.0毫升)，且混合物係經亞微米過濾。將混合物注射至裝有CHIRALPAK-IA(對掌性技術公司, West Chester, PA) HPLC管柱(21毫米內徑x 250毫米長度，20微米粒徑)之Waters LC/MS自動純化系統(Waters公司, Milford, MA)上，並以甲基第三-丁基醚/乙腈(9/1)，在15毫升/

分鐘之流率下溶離，使用254毫微米下之UV偵測，歷經20分鐘之操作時間。35次重複注射係在此等條件下進行，其係相應於總計1.40克外消旋物。在解析之後，使適當溶離份在真空中濃縮至乾涸，且將所形成之固體以甲醇(15毫升)研製，藉真空過濾收集，及在高真空下乾燥。

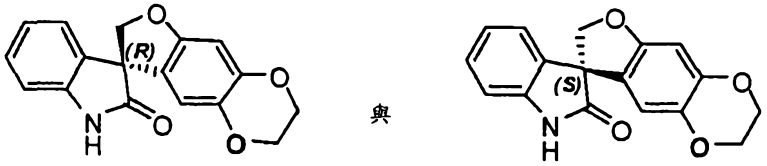
第一個溶離之對掌異構物為(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，其係以無色固體獲得，伴隨著67%回收率(0.472克)：熔點255-256℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (br s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 131.0, 160.6, 141.8, 133.0, 128.6, 123.8, 122.3, 120.8, 119.7, 119.0, 109.7, 92.4, 79.9, 72.1, 57.3, 28.4；MS (ES+) m/z 278.0 (M + 1)。

第二個溶離之對掌異構物為(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，其係以無色固體獲得，伴隨著60%回收率(0.423克)：熔點256-257℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (br s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 131.0, 160.6, 141.8, 133.0, 128.6, 123.8, 122.3, 120.8, 119.7, 119.0, 109.7, 92.4, 79.9, 72.1, 57.3, 28.4；MS (ES+) m/z 278.0 (M + 1)。

實例1.11

(S)

(R)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮與(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之製備



(R) 與 (S)

使2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.14克)溶於熱二甲亞碸(0.4毫升)中。添加乙腈(0.4毫升)與甲基第三-丁基醚(2.2毫升)，且混合物係經亞微米過濾。將混合物注射至裝有CHIRALPAK-IA(對掌性技術公司, West Chester, PA) HPLC管柱(30毫米內徑x 250毫米長度，20微米粒徑)之Waters LC/MS自動純化系統(Waters公司, Milford, MA)上，並以甲基第三-丁基醚/乙腈(98/2)，在30毫升/分鐘之流率下溶離，使用254毫微米下之UV偵測，歷經60分鐘之操作時間。在解析之後，使適當溶離份在真空中濃縮至乾涸，且將所形成之固體以水(30毫升)研製，藉真空過濾收集，及在高真空下乾燥。

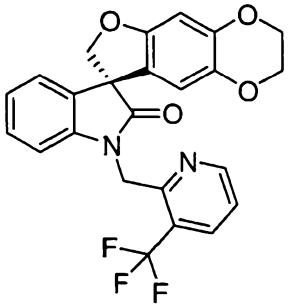
第一個溶離之對掌異構物為(R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，其係以無色固體獲得；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H)；MS (ES+)

m/z 296.0 (M + 1)；$[\alpha]_D$ -36.61 (c 1.0, DMSO)。

第二個溶離之對掌異構物為(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，其係以無色固體獲得；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 296.0 (M + 1)；$[\alpha]_D$ +36.65 (c 1.0, DMSO)。

實例 1.12

(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



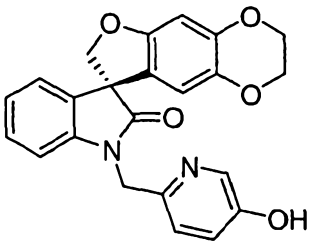
於(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇鹽酸鹽(5.0克，23.14毫莫耳)與二氯化亞硫醯(5.0克，42.0毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之混合物內，在0℃下，添加兩滴N,N-二甲基甲醯胺。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌16小時。於減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中。於上述溶液中，添加(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(4.72克，15.98毫莫耳)、碳酸銫(16.3克，50.03毫莫耳)及碘化鉀(1.0克，6.0毫莫耳)。使反應混合物溫熱至90℃，並於氮氣下攪拌2.5小時。使反應混合

(S)

物冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮至乾涸，且將殘留物以水(50毫升)處理，及音振0.5小時。將此懸浮液過濾，並以水(50毫升)洗滌，在減壓下乾燥。使固體粗產物接受管柱層析，使用二氯甲烷/醋酸乙酯(1:100-1:4)，而得(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(5.45克，75%)，為無色固體：熔點164-165℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 7.23-6.82 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.21 (ABq, 2H), 4.73 (ABq, 2H), 4.18-4.04 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 155.0, 152.9, 152.8, 144.5, 143.3, 138.2, 135.5, 135.4, 132.4, 129.1, 126.1, 124.1, 123.9, 123.7, 123.4, 123.3, 122.8, 122.5, 122.0, 112.2, 109.4, 99.0, 79.6, 64.6, 64.0, 57.7, 42.4, 42.3；MS (ES+) m/z 454.9。

實例1.13

(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.3克，4.4毫莫耳)、(5-(苄氧基)吡啶-2-基)甲醇(1.23克，5.72毫莫耳)及三丁基膦(1.26克，6.23毫莫耳)在四氫呋喃(150毫升)中之混合物內，在0℃下，添加偶氮二羧酸二乙酯(1.15克，6.62毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫

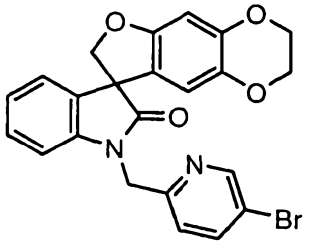
度，並攪拌48小時。將反應混合物以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，且過濾，及使濾液在減壓下濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(150毫升)中，以水中之1M鹽酸(3 x 30毫升)、水之1M氫氧化鈉(3 x 30毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及使濾液濃縮至乾涸。使殘留物與甲醇(30毫升)一起音振，並濾出固體產物，而得(8S)-1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.54克，87%)。於(8S)-1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.54克，3.12毫莫耳)與甲酸銨(1.0克，15.86毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之混合物內，添加10%鈀/碳(0.5克)。將反應混合物於回流及氮氣下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，過濾，並使濾液在減壓下濃縮。使殘留物接受管柱層析，使用二氯甲烷-甲醇(20:1-10:1)，而得(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.93克，50%)，為無色固體：熔點256-258℃(氯仿-己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23-6.85 (m, 6H), 6.45 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.78-3.56 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.4, 155.3, 152.9, 145.7, 144.6, 142.2, 138.3, 137.3, 132.1, 128.8, 124.3, 124.0, 123.7, 122.5, 120.5, 111.7, 109.5, 99.4, 79.7, 64.4, 63.4, 58.2, 44.9；MS (ES+) m/z 402.8 (M + 1)。

實例1.14

1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二

(S)

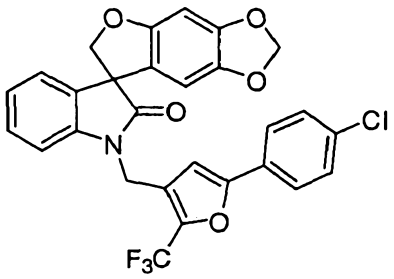
氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮：之合成



按照如實例1.2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-溴基吡啶-2-基)甲醇置換3-吡啶甲醇，獲得1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(32%)，為無色固體：熔點201-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.3, 154.1, 150.6, 144.7, 141.9, 139.7, 138.3, 132.2, 128.9, 123.9, 123.6, 123.1, 121.0, 119.9, 111.6, 109.4, 99.4, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 45.5； MS (ES+) m/z 465.1 (M + 1), 467.1 (M + 1)。

實例1.15

1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

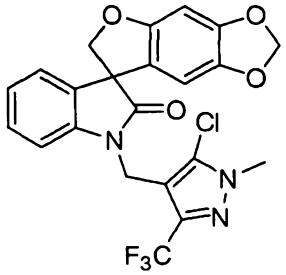


按照如實例1.6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)甲醇置換(3-異丙基

異噁唑-5-基)甲醇，獲得1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，(35%)，為無色固體：熔點114-116℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.96 (ABq, 2H), 4.82, (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 156.0, 155.2, 149.1, 142.4, 141.4, 137.7, 135.1, 131.9, 129.2, 129.1, 127.8, 127.1, 125.9, 124.7, 124.2, 123.9, 121.6, 119.2, 113.9, 108.6, 106.6, 102.8, 101.6, 93.8, 80.3, 58.2, 34.4； MS (ES+) m/z 540.3 (M + 1), 542.3 (M + 1)。

實例1.16

1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



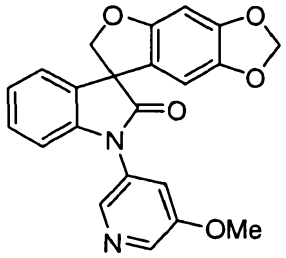
按照如實例1.6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(Nakatani等人，EP 2002/743670)置換(3-異丙基異噁唑-5-基)甲醇，獲得1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.12 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.14 (s,

(S)

1H), 5.84 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 156.2, 148.9, 142.4, 141.6, 139.6 (q, J = 37.9 Hz), 132.0, 128.9, 128.7, 124.1, 123.6, 122.7, 119.0, 110.6, 108.9, 103.4, 101.5, 93.6, 80.9, 58.2, 37.2, 33.5; MS (ES+) m/z 478.3 (M + 1), 480.3 (M + 1)。

實例 1.17

1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

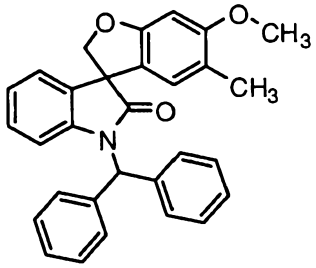


於 10 毫升耐壓管中，裝填螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.28 克，1.0 毫莫耳)、3-溴基-5-甲氧基吡啶 (0.26 克，1.4 毫莫耳)、醋酸鈀 (II) (0.038 克，0.2 毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃 (0.14 克，0.24 毫莫耳)、碳酸銫 (0.46 克，1.4 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸圜 (1.2 毫升)。將反應混合物於微波照射下在 100℃ 下加熱 25 分鐘，並使其冷卻至環境溫度。將混合物以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋，且經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之 0% 至 15% 梯度液溶離，而得 1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.097 克，25%)，為褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (s,

1H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 156.3, 156.0, 149.1, 142.5, 141.9, 138.9, 137.3, 131.9, 129.1, 129.0, 128.2, 124.5, 119.2, 118.5, 109.6, 103.0, 101.6, 93.7, 80.7, 58.5, 56.0； MS (ES+) m/z 389.3 (M + 1)。

實例 2

1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



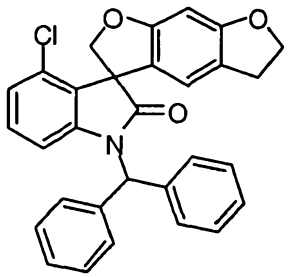
在氮氣下，於 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (10.6 克，24.4 毫莫耳) 與碳酸銫 (23.8 克，73.1 毫莫耳) 在四氫呋喃 (100 毫升) 中之混合物內，添加氯基碘甲烷 (6.35 克，36.6 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌 3 小時，然後經過矽膠墊過濾，並以四氫呋喃 (500 毫升) 沖洗。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物自乙醚 (20 毫升) 再結晶，而得 1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (7.9 克，72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.27 (m, 10H), 7.15 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.55-6.49 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (ABq, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 160.2, 159.2, 141.8, 137.8, 137.4, 132.9, 128.70, 128.66, 128.48, 128.46, 128.2, 128.0, 127.9, 124.2, 123.8, 123.1, 119.6, 112.2, 93.8, 80.4, 58.7, 57.7, 55.6, 16.1；

(S)

MS (ES+) m/z 448.3 (M + 1)。

實例 2.1

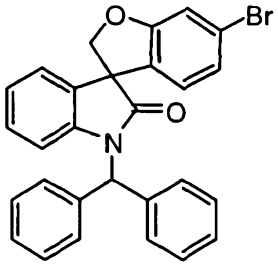
4'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 4'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (49%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 479.9 (M + 1), 481.9 (M + 1)。

實例 2.2

6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

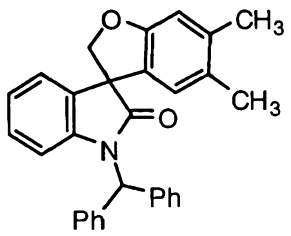


於 3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (10.1 克，22.6 毫莫耳)與碳酸銫 (22.1 克，67.8 毫莫耳)在四氫呋喃 (100.0 毫升)中之經攪拌溶液內，添加氯基碘甲烷 (5.88 克，33.9 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌 3 小時，然後經過矽膠墊片過濾，接著為四氫呋喃沖洗 (500.0 毫升)。

使濾液在真空中濃縮至乾涸，並在Branson超音波工作台上之水浴中自乙醚(20.0毫升)再結晶，而得6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(7.3克，67%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.25 (m, 10H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.07-6.90 (m, 4H), 6.56-6.49 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 482.1 (M + 1), 484.0 (M + 1)。

實例2.3

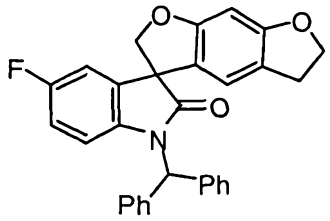
1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-羥基-3-(2-羥基-4,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色固體：熔點193-195℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.32 (m, 10H), 7.14-6.92 (m, 4H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 159.0, 141.7, 138.4, 137.7, 137.4, 132.8, 129.4, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 126.3, 123.8, 123.0, 112.2, 111.4, 79.7, 58.7, 57.8, 20.3, 19.3；MS (ES+) m/z 432.3 (M + 1)。

實例2.4

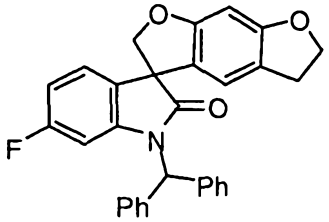
1'-(二苯甲基)-5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-5-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：熔點228-229℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.25 (m, 10H), 7.06 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 3H), 4.83 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 464.1 (M + 1)。

實例2.5

1'-(二苯甲基)-6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

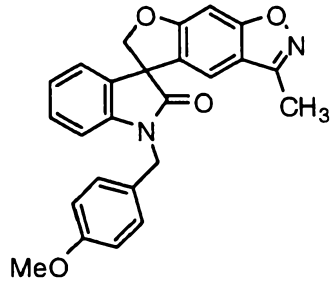


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-6-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-6'-氟基

-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(87%)，為無色固體：熔點194-196℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.25 (m, 10H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 1H), 6.40-6.39 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 9.0 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 463.8 (M + 1)。

實例2.6

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



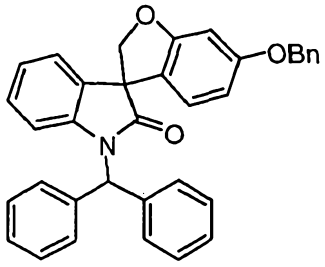
按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(6-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-5-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點138-139℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16-4.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 412.9 (M + 1)。

實例2.7

1'-二苯甲基-6-(苄氧基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之

(S)

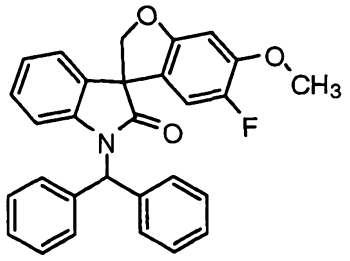
合成



在氬氣下，於3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(7.4克，14.8毫莫耳)、氯基碘甲烷(2.7毫升，37.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(200毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(15.4克，47.4毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空下濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(醋酸乙酯/己烷，1/5)，接著以乙醚/己烷處理，而得1'-二苯甲基-6-(苄氧基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(4.1克，55%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.25 (m, 15H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 6.62-6.38 (m, 4H), 5.03-4.90 (m, 3H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 510.1 (M + 1)。

實例2.8

1'-(二苯甲基)-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

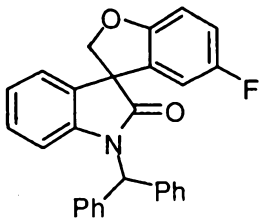


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-

吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.22 (m, 10H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.37 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 452.1 (M + 1)。

實例2.9

1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

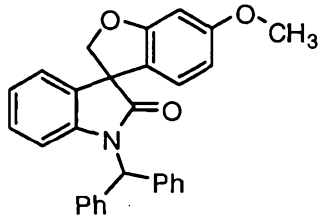


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-2-羥苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(56%)，為無色固體：熔點182-184℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.25 (m, 10H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07-6.84 (m, 5H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.39-6.32 (m, 1H), 5.01 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 9.0 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 159.3, 156.8, 156.1, 141.7, 137.5, 137.2, 131.9, 130.3, 130.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 123.8, 123.3, 116.5, 116.1, 112.4, 110.9, 110.8, 110.6, 110.2, 80.3, 58.8, 58.0；MS (ES+) m/z 444.0 (M + 23)。

實例2.10

(S)

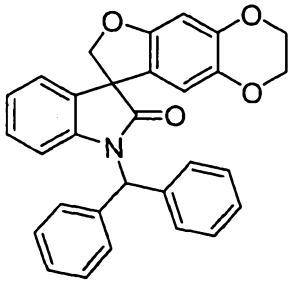
1'-(二苯甲基)-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(74%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.27 (m, 10H), 7.16-6.92 (m, 4H), 6.59-6.49 (m, 3H), 6.37 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 434.3 (M + 1), 456.3 (M + 23)。

實例2.11

1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

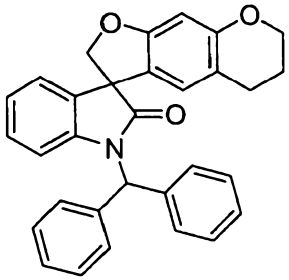


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

(68%)，為無色固體：熔點 183-185℃（甲醇）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 10H), 7.15 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.52-6.48 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.3, 144.7, 141.8, 138.4, 137.7, 137.5, 132.6, 128.83, 128.75, 128.5, 128.44, 128.36, 128.02, 127.98, 123.9, 123.2, 121.5, 112.3, 111.6, 99.5, 80.4, 64.6, 64.0, 58.8, 57.9；MS (ES+) m/z 462.3 (M + 1)。

實例 2.12

1'-(二苯甲基)-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



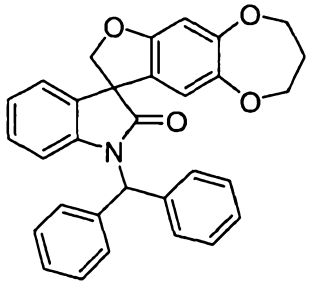
按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 1'-(二苯甲基)-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (70%)，為灰白色固體：熔點 208-211℃（己烷）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.29 (m, 10H), 7.16 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H),

(S)

1.94-1.86 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 160.1, 156.3, 141.8, 137.9, 137.5, 132.9, 128.75, 128.73, 128.53, 128.52, 128.2, 128.00, 127.96, 132.9, 132.8, 123.2, 121.3, 115.2, 112.3, 98.9, 80.3, 66.6, 58.8, 57.5, 24.8, 22.3； MS (ES+) m/z 460.1 (M + 1)。

實例 2.13

1'-(二苯甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

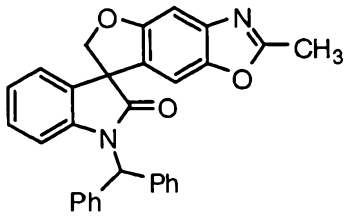


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(8-羥基-3,4-二氫-2H-1,5-苯并-二氧氮七圜烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(75%)，為淡粉紅色固體：熔點165-168℃(醋酸乙酯/甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.28 (m, 10H), 7.15 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 156.9, 153.1, 146.4, 141.8, 137.7, 137.6, 132.5, 128.9, 128.8, 128.6, 128.44, 128.41, 128.0, 124.0, 123.4, 123.2, 116.1, 112.3, 103.6, 80.7, 70.92, 70.88, 58.8, 57.8, 32.3； MS (ES+)

m/z 476.1 (M + 1)。

實例 2.14

1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

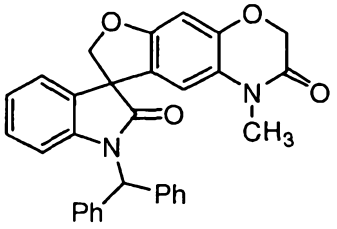


按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (68%)，為無色固體：熔點 240-242℃ (二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.29 (m, 9H), 7.11-6.97 (m, 4H), 6.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 164.5, 151.3, 146.2, 143.7, 138.6, 138.0, 137.3, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 128.0, 127.7, 124.6, 122.8, 114.0, 112.7, 111.8, 110.7, 88.7, 75.8, 58.6, 14.8；MS (ES+) m/z 497.1 (M + 39)。

實例 2.15

1'-(二苯甲基)-1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮之合成

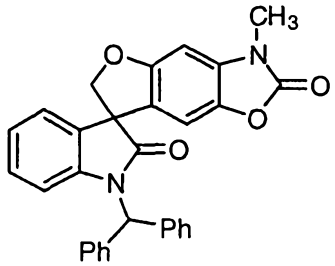
(S)



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-7-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁吩-3(4H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吩-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮(32%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.23 (m, 11H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.01 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 489.0 (M + 1)。

實例2.16

1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮之合成

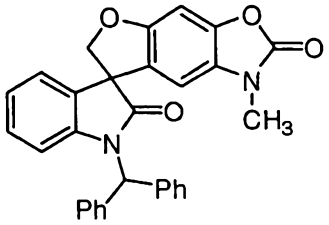


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮(40%)，為無色固體：熔點228-229℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.28 (m, 10H), 7.15-6.96 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 157.7, 155.3, 142.0, 137.7, 137.4, 137.2, 133.2, 132.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 124.0, 123.5, 122.6, 112.6, 105.4, 92.0, 80.6, 59.1, 58.0, 28.5；MS (ES+) m/z 475.1 (M + 1)。

實例 2.17

1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮之合成

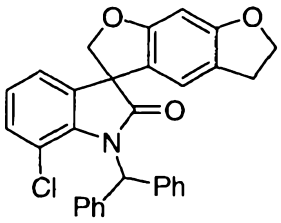


按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮 (65%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.28 (m, 11H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 475.0 (M + 1)。

實例 2.18

7'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

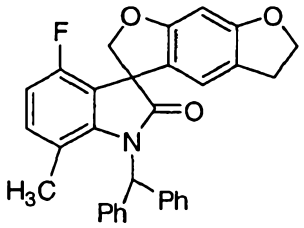
(S)



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得7'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.06 (m, 14H), 6.38-6.32 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

實例2.19

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

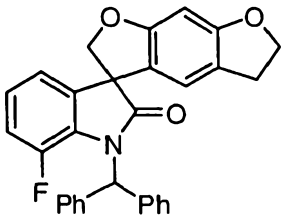


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-7-氟基-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]- 2'(1'H)-酮(89%)，為無色固體：熔點81-82℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44-7.23 (m, 10H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.94 (br s,

1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.08-2.86 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H)； m/z 477.9 (M + 1) 。

實例 2.20

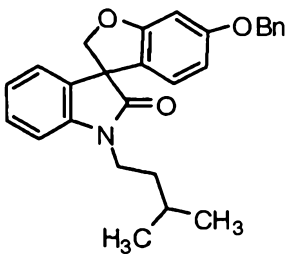
1'-(二苯甲基)-7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氟基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點183-184℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.22 (m, 10H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.44-6.43 (m, 2H), 4.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1) 。

實例 2.21

6-(苄氧基)-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

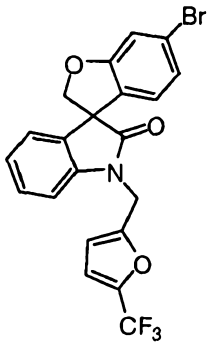


(S)

按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-[4-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(3-甲基丁基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-(苄氧基)-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 7H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.44-6.30 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 3.87-3.64 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 414.3 (M + 1)。

實例2.22

6-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

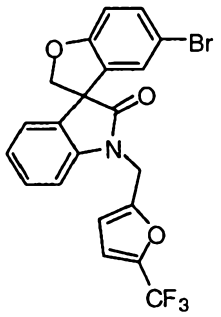


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴基-2-羥苯基)-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(78%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J =

9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 161.5, 151.8, 141.4, 131.6, 129.3, 128.0, 124.5 (d), 124.0, 114.2, 112.6 (d), 109.2 (d), 80.1, 57.5, 36.9； MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1), 465.9 (M + 1)。

實例 2.23

5-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

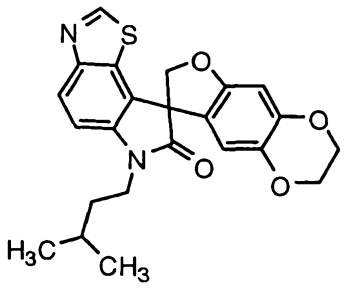


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(5-溴基-2-羥苯基)-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)二氫吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得5-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(78%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 2H), 7.17-6.98 (m, 3H), 6.8 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.07-5.87 (m, 3H), 4.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1), 465.9 (M + 1)。

實例 2.24

6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成

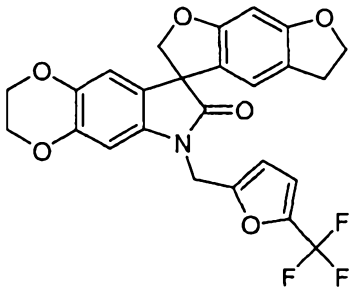
(S)



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-異戊基-6H-噻唑并[5,4-e]吲哚-7(8H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮(17%)，為無色固體：熔點169-171℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.84 (ABq, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 1.91-1.51 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 423.1 (M + 1)。

實例2.25

6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮之合成

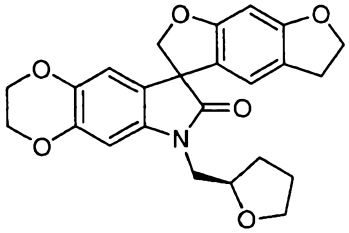


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-

吲哚-2-酮，獲得6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮(42%)，為無色固體：熔點189-191℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77-6.73 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 6.43-6.36 (m, 2H), 4.91 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.27-4.14 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 161.8, 161.0, 151.9, 143.9, 140.1, 135.2, 124.9, 120.2, 120.0, 118.8, 113.6, 112.6 (d, J = 2.8 Hz, 1C), 109.2, 98.8, 93.1, 80.4, 72.4, 64.6, 64.0, 57.5, 37.0, 28.9； MS (ES+) m/z 485.9 (M + 1)。

實例2.26

6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮之合成



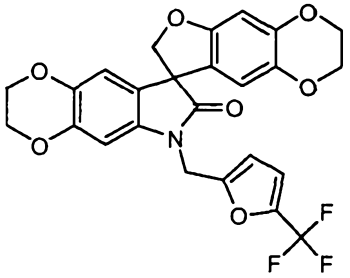
按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮(39%)，為無色固體：熔點220-225℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (s, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 84.4, 8.9 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 4.25-4.19 (m,

(S)

2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 421.9 (M + 1)。

實例 2.27

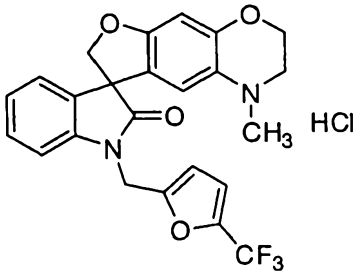
6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(7-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯-6-基)-6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-6,8-二氫-2H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7(3H)-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮(76%)，為無色固體：熔點 176-178℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75-6.67 (m, 2H), 6.49-6.43 (m, 2H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.22-6.16 (m, 1H), 4.87 (ABq, 2H), 4.69 (ABq, 2H), 4.26-4.04 (m, 8H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.0, 152.0, 151.9, 144.6, 144.0, 140.1, 138.3, 135.2, 124.3, 120.9, 113.7, 112.6, 112.6, 111.5, 109.1, 99.3, 98.9, 80.0, 64.6, 64.5, 64.0, 63.9, 57.8, 37.0； MS (ES+) m/z 501.9 (M + 1)。

實例 2.28

1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁啡-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

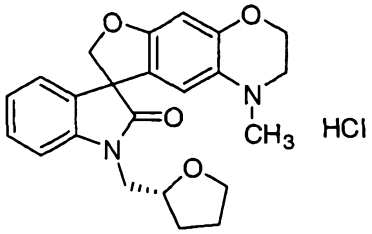


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁啡-6-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁啡-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。於1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁啡-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.59克，1.3毫莫耳)在甲醇(8.5毫升)中之懸浮液內，添加1,4-二氧陸圜中之4M鹽酸(1.5毫升，6.0毫莫耳)，並將所形成之溶液於環境溫度下攪拌35分鐘。移除溶劑，且使殘留物在減壓下乾燥。然後，藉由添加己烷使殘留物沉澱，音振，及在減壓下移除溶劑。重複此方法數次，直到固體在己烷中形成微細懸浮液為止。接著，將此物質藉過濾收集，並風乾，而得1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁啡-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.60克，94%)，為淡灰色粉末：熔點105℃(分解)(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33

(ddd, J = 7.8, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25-6.19 (m, 1H), 5.10 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.4, 157.2, 153.2, 147.9, 141.9, 139.6 (q, J = 42.0 Hz), 131.3, 129.0, 123.9, 123.4, 121.5, 119.0 (q, J = 267 Hz), 114.2 (q, J = 2.8 Hz), 112.4, 109.9, 109.3, 98.8, 79.9, 62.7, 57.1, 48.8, 48.6, 41.5, 36.6；MS (ES+) m/z 457.1 (M + 1)；對 $C_{24}H_{19}FN_2O_4 \cdot HCl$ 之分析計算值：C, 58.49；H, 4.09；N, 5.68；實測值：C, 58.85；H, 3.74；N, 5.37。

實例 2.29

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁唏-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

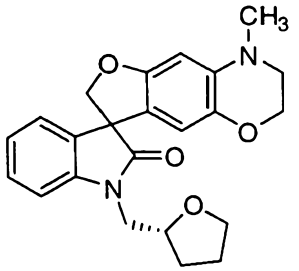


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唏-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁唏-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體。按照實例2.28中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并-[3,2-g][1,4]苯并噁唏-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1-甲基-1'-

{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并-[3,2-g][1,4]苯并噁唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(83%)，為無色固體：熔點>135℃(分解)(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)(非對映異構物) δ 7.83 (br s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.44, 6.40 (br s, 1H), 4.82-4.59 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.78,2.75 (br s, 3H), 2.02-1.72 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6)(非對映異構物) δ 176.8, 158.2, 157.8, 148.3, 143.1, 142.9, 131.5, 131.2, 128.9, 128.8, 123.6, 123.5, 122.9, 122.3, 114.0, 113.3, 109.9, 109.8, 98.9, 79.9, 79.8, 75.7, 75.6, 67.3, 62.3, 57.0, 48.9, 43.9, 43.7, 42.3, 42.1, 28.7, 28.5, 25.2, 25.1；MS (ES+) m/z 393.1 (M + 1)。

實例2.30

4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并噁唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



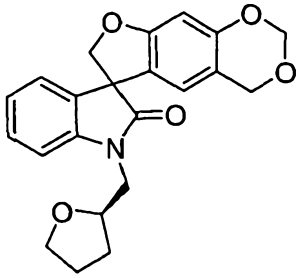
按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(6-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唑-7-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮三氟醋酸鹽置換

(S)

1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(62%)，為淡黃色固體：熔點138-140℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.26 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.16-6.99 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.122, 6.117 (s, 1H), 4.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 2H), 3.99-3.66 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 4.5, 4.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.07-1.83 (m, 3H), 1.81-1.67 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 178.5, 178.3, 156.1, 143.1, 142.9, 139.0, 137.8, 132.7, 132.6, 128.7, 128.6, 123.84, 123.76, 123.2, 116.41, 116.35, 110.26, 110.22, 109.7, 109.4, 94.4, 80.2, 80.1, 77.3, 76.8, 68.38, 68.35, 64.5, 58.3, 49.2, 44.64, 44.58, 39.0, 29.4, 29.0, 25.9, 25.7；MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1)。

實例2.31

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

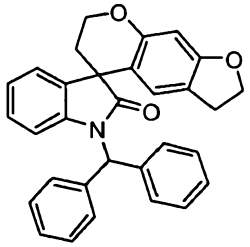


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-羥基-4H-1,3-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-[(2R)-四

氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-6.99 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.15 (ABq, 2H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.96-3.64 (m, 4H), 2.10-1.60 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 177.8, 160.5, 160.5, 153.9, 142.8, 142.7, 132.3, 132.2, 128.8 (2C), 123.6, 123.3, 122.4, 122.3, 119.6 (2C), 113.9, 109.6, 109.5, 99.2, 91.2, 80.3, 76.9, 68.2, 68.1, 66.2, 57.5 (2C), 44.7, 44.6, 29.2, 29.0, 25.6, 25.5；MS (ES+) m/z 379.9 (M + 1), 401.8 (M + 23)。

實例 2.32

1'-(二苯甲基)-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

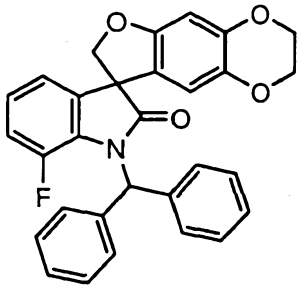


將1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(5.1克，11.8毫莫耳)、1,2-二溴乙烷(4.7克，25.0毫莫耳)及碳酸銫(24.4克，75.0毫莫耳)在四氫呋喃(200毫升)中之懸浮液，於氬氣及環境溫度下攪拌16小時，並在50℃下7小時。過濾反應混合物，且在減壓下蒸發濾液。使殘留物接受管柱層析，使用二氯甲烷/甲醇(100/1-20/1)，而得1'-(二苯甲基)-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.11克，39%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 459.8 (M + 1)。

實例 2.33

(S)

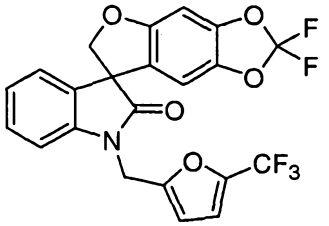
1'-(二苯甲基)-7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-7-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 479.9 (M + 1)。

實例2.34

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

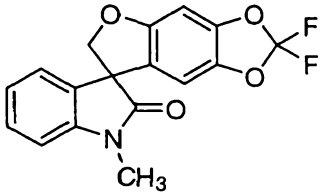


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)，為灰白色固

體：熔點 59-60℃（自熔融體再結晶）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.12-4.83 (m, 3H), 4.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 157.0, 151.8, 144.7, 142.2, 141.7, 141.5, 138.5, 135.4, 132.0, 131.4, 129.6, 128.6, 124.2, 122.4, 120.7, 117.1, 112.8, 109.6, 109.3, 104.6, 94.4, 80.6, 58.0, 37.1；MS (ES+) m/z 465.7 (M + 1)。

實例 2.35

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

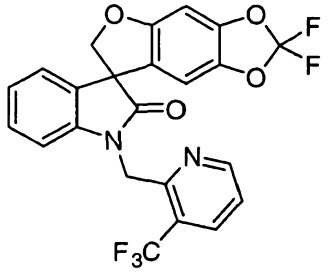


按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (10%)，為淡黃色固體：熔點 176-178℃（己烷/醋酸乙酯）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.32 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 157.1, 144.7, 143.1, 138.4, 132.0, 131.7, 129.5, 124.0, 123.8, 122.5, 108.7, 104.8, 94.4, 80.8, 58.2, 26.9；MS (ES+) m/z 331.9 (M + 1)。

(S)

實例 2.36

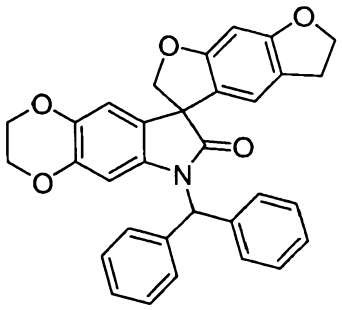
2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(2,2-二氟-6-羥基-1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(23%)，為無色固體：熔點200-201℃(醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.75 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.10-6.84 (m, 4H), 5.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, 丙酮-d_6) δ 177.6, 158.1, 153.5, 153.4, 144.9, 144.0, 138.6, 135.7, 132.8, 129.9, 126.9, 125.3, 124.9, 124.6, 124.0, 123.7, 123.3, 109.9, 106.6, 98.4, 81.3, 58.7, 42.9；MS (ES+) m/z 477.0 (M + 1)。

實例 2.37

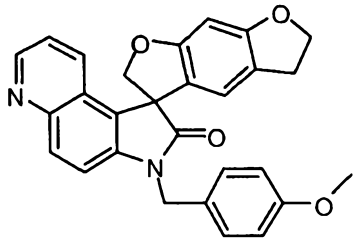
6'-(二苯甲基)-2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(二苯甲基)-8-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6'-(二苯甲基)-2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮(67%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 504.0 (M + 1)。

實例2.38

3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮之合成



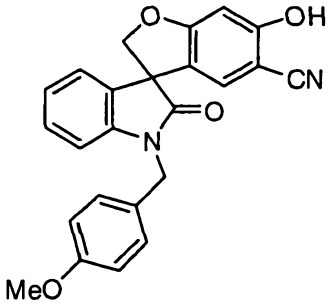
按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮(9%)，為黃色固體：熔點169-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H),

(S)

6.92-6.86 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.82 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.1, 162.2, 161.0, 159.3, 148.0, 144.6, 140.2, 130.9, 128.8, 127.8, 127.6, 124.8, 122.4, 120.4, 119.8, 118.9, 114.4, 113.9, 93.4, 79.6, 72.4, 58.5, 55.3, 43.9, 29.0； MS (ES+) m/z 451.0 (M + 1)。

實例 2.39

6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成

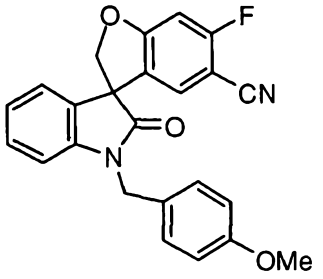


在氮氣下，於2,4-二羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(9.40克，24.3毫莫耳)與氯基碘甲烷(4.40毫升，60.4毫莫耳)在四氫呋喃(250毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(23.8克，73.0毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，並添加5% w/v鹽酸。以醋酸乙酯(3 x 200毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯溶離，而得6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(2.57克，26%)：熔點112-114℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 4H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 4H), 3.68

(s, 3H)； MS (ES+) m/z 398.8 (M + 1)。

實例 2.40

6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成

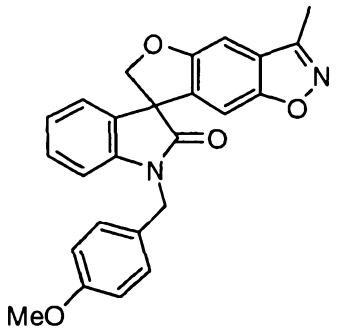


在氮氣下，於2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈(10.50克，27.03毫莫耳)與氯基碘甲烷(5.00毫升，68.7毫莫耳)在四氫呋喃(200毫升)與N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(26.40克，81.02毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯/己烷(1/3)溶離，而得6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(5.27克，48%)：熔點142-143℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.23 (m, 3H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 4H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12-4.75 (m, 4H), 3.78 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 400.7 (M + 1)。

實例 2.41

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

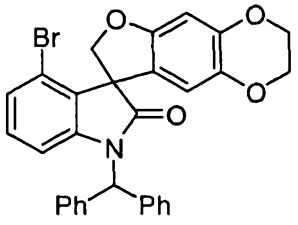
(S)



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(5-羥基-3-甲基-1,2-苯并異噁唑-6-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(17%)：熔點183-184℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.21 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.79-4.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 412.8 (M + 1)。

實例2.42

4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

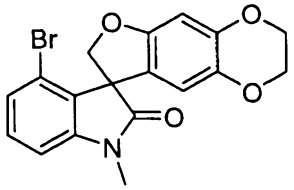


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮 (66%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.16 (m, 12H), 6.85 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.66 (ABq, 2H), 4.22-4.14 (m, 4H)。

實例 2.43

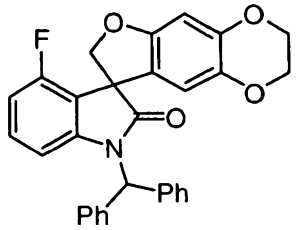
4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2.40中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈，獲得4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (95%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.14 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.93 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H), 3.24 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 387.9 (M + 1), 389.9 (M + 1)。

實例 2.44

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



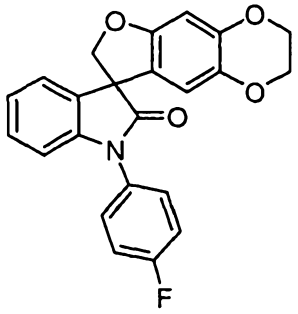
按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-4-氟基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜

(S)

烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：熔點196-198℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46-7.26 (m, 10H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.83 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 157.9 (d, $^1J_{C-F}$= 247 Hz), 144.3, 143.8 (d, $^3J_{C-F}$= 8.4 Hz), 137.2 (d, $^3J_{C-F}$= 13.6 Hz), 130.5 (d, $^3J_{C-F}$= 8.6 Hz), 128.1, 127.8 (d, $^3J_{C-F}$= 9.0 Hz), 119.2, 117.3 (d, $^2J_{C-F}$= 19.0 Hz), 110.4, 110.0 (d, $^2J_{C-F}$= 19.7 Hz), 107.8 (d, $^4J_{C-F}$= 2.8 Hz), 98.7, 77.5, 64.1, 63.5, 58.6, 55.8 (d, $^4J_{C-F}$= 2.8 Hz)； MS (ES+) m/z 480.0 (M + 1),

實例2.45

1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

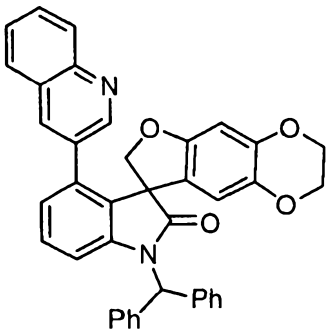


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(4-氟苯基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

(71%)，為無色固體：熔點210-212℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.80 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 4.21-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.1, 161.2 (d, $^1J_{C-F}$= 245 Hz), 154.6, 144.1, 143.0, 137.7, 131.6, 130.4 (d, $^4J_{C-F}$= 2.9 Hz), 129.4 (d, $^3J_{C-F}$= 8.9 Hz), 128.6, 123.7, 123.3, 121.1, 116.4 (d, $^2J_{C-F}$= 22.8 Hz), 111.5, 109.0, 98.6, 79.6, 64.1, 63.5, 57.2; MS (ES+) m/z 390.0 (M + 1)。

實例2.46

1'-(二苯甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



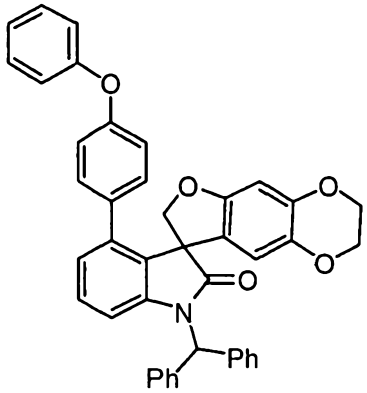
於10毫升微波反應容器中，裝填4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.38克，1.40毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0.080克，0.14毫莫耳)、喹啉-3-基二羥基硼烷(0.20克，2.3毫莫耳)、2M碳酸鈉水溶液(1.8毫升)及N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)。將反應混合物在微波反應器中於150℃下照射15分鐘。重複此反應，且合併兩種反應混合物，倒入蒸餾水(75毫升)中，並以醋酸乙酯(150毫升)萃取。將合併之有機萃液以水(3 x 50毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃

(S)

縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之20%至50%梯度液溶離，而得1'-(二苯甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，35%)，為淡黃色固體：MS (ES+) m/z 589.0 (M + 1)。

實例2.47

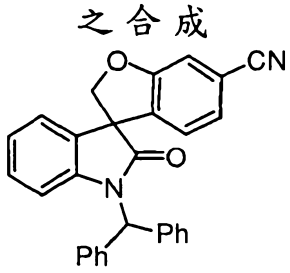
1'-(二苯甲基)-4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-苯氧基苯基二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，獲得1'-(二苯甲基)-4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(99%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 630.0 (M + 1)。

實例2.48

1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈之合成

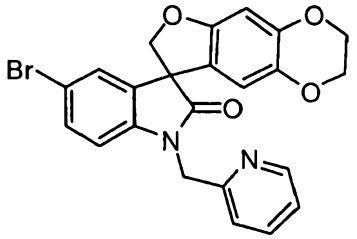


於10毫升微波反應容器中，裝填6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-

苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.51克，1.1毫莫耳)、二氯化鎳六水合物(0.25克，1.1毫莫耳)、氰化鈉(0.10克，2.1毫莫耳)及1-甲基-2-四氫吡咯酮(1毫升)。將溶液在微波反應器中於200℃下照射20分鐘。使溶液冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯(25毫升)稀釋，及過濾。將濾液以鹽水(3 x 15毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，而得1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈(0.50克，100%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.22 (m, 10H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-6.93 (m, 5H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

實例2.49

5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



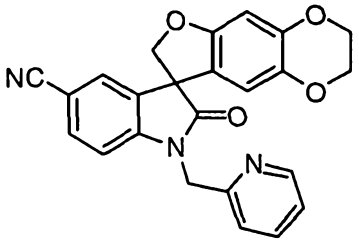
於5-溴基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2.00克，4.40毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(25毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(4.30克，13.2毫莫耳)與氯基碘甲烷(0.85克，4.9毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，並倒入水(100毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物，且將合併之醋酸乙酯萃液以

(S)

鹽水(2 x 35 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物在二氯甲烷/乙醚(2/5，14 毫升)中研製，而得 5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.44 克，72%)，為米黃色固體：熔點 >250℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57-8.52 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.16 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 2H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 155.2, 155.1, 149.6, 144.9, 141.1, 138.4, 137.2, 134.2, 131.7, 127.0, 122.9, 121.7, 120.4, 116.1, 111.7, 111.1, 99.5, 80.0, 64.5, 63.9, 58.2, 46.1；MS (ES+) m/z 465.0 (M + 1), 467.0 (M + 1)。

實例 2.50

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈之合成

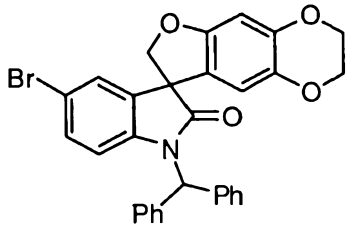


按照如實例 2.48 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈(83%)，為無色固體：熔點 198-199℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H),

7.51 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 155.2, 154.4, 149.7, 146.0, 145.1, 138.6, 137.2, 133.9, 133.4, 127.2, 123.1, 122.0, 119.8, 118.7, 111.6, 110.2, 106.7, 99.7, 79.8, 64.5, 63.9, 57.8, 46.1；MS (ES+) m/z 412.0 (M + 1)。

實例 2.51

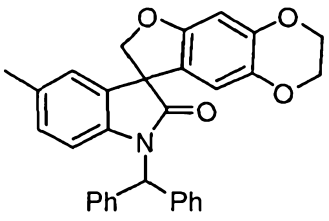
5'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-溴基-1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得5'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (76%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 539.9 (M + 1), 541.1 (M + 1)。

實例 2.52

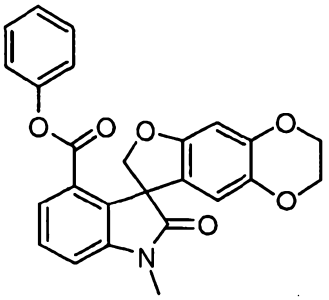
1'-(二苯甲基)-5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於10毫升反應容器中，添加三-鄰-甲苯基膦(0.022克，0.075毫莫耳)、醋酸鈀三聚體(0.013克，0.020毫莫耳)、三乙胺(0.13克，1.30毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5毫升)，四甲基錫(0.20克，1.1毫莫耳)及1'-(二苯甲基)-5'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，0.93毫莫耳)。將反應容器密封，在110℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，並倒入水(50毫升)中。以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取混合物，並將合併之有機萃液以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以己烷中之15%醋酸乙酯溶離，接著自乙醚再結晶，而得1'-(二苯甲基)-5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.38克，86%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 476.0 (M + 1)。

實例2.53

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯之合成

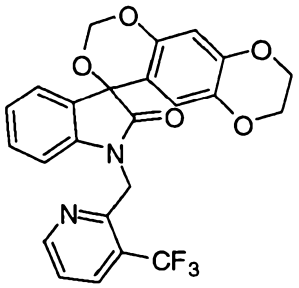


於高壓鋼反應容器中，添加4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f]

[1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(10克，26毫莫耳)、醋酸鈀(0.35克，1.55毫莫耳)、1,3-雙(二環己基鏻)丙烷雙(四氟硼酸鹽)(0.64克，1.0毫莫耳)、酚(2.92克，31.0毫莫耳)、碳酸鉀(5.34克，39.8毫莫耳)、經活化之4Å分子篩(4.00克)及N,N-二甲基甲醯胺(30.0毫升)。將反應容器以氮滌氣10分鐘，密封，以一氧化碳加壓至150 psi，並於120℃下攪拌82小時。將混合物倒入水(100毫升)中，且以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至75%梯度液溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯(3.30克，30%)，為無色固體：熔點184-186℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.11 (m, 4H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 451.92 (M + 23)。

實例2.54

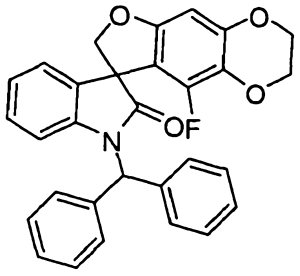
1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



在氬氣下，於100毫升燒瓶中，裝填3-羥基-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(0.46克，1.0毫莫耳)、氯基碘甲烷(0.36克，2.0毫莫耳)、碳酸銫(1.3克，4.0毫莫耳)及無水四氫呋喃(50毫升)。將反應混合物於回流下加熱3小時，使其冷卻至環境溫度，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷之0%至50%梯度液溶離，而得1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.16克，34%)，為灰白色固體：熔點>250℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 3H), 6.95-7.03 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (ABq, 2H), 5.21 (ABq, 2H), 4.25-4.01 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 152.3, 152.2, 147.8, 144.1, 143.3, 138.9, 134.3, 134.2, 134.2, 134.1, 130.7, 130.2, 129.2, 125.6, 125.2, 124.8, 124.4, 124.0, 123.5, 122.2, 122.0, 114.9, 114.2, 108.7, 105.3, 88.3, 77.2, 64.5, 64.0, 41.8, 41.7。

實例2.55

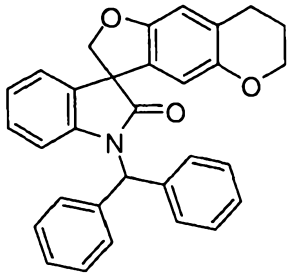
1'-(二苯甲基)-9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-氟基-7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 479.8 (M + 1)。

實例2.56

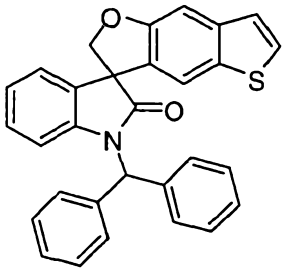
1-(二苯甲基)-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-3,4-二氫-2H-吃烯-7-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮(93%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 460.0 (M + 1)。

實例2.57

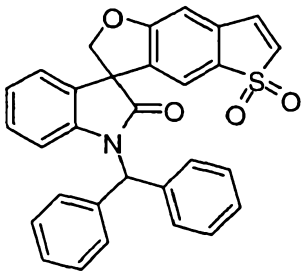
1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-1-苯并噻吩-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮(54%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 460.2 (M + 1)。

實例2.58

1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物之合成

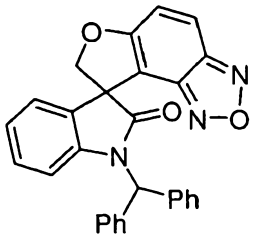


於1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮(1.12克，2.44毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加3-氯過苯甲酸(77% w/w，0.65克，2.9毫莫耳)，並將混合物攪拌16小時。以二氯甲烷(100毫升)稀釋反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液(3 x 150毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷之0%至20%梯度液溶離，而得1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋

喃]-2(1H)-酮 5,5'-二氧化物 (0.98 克，82%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 492.0 (M + 1)。

實例 2.59

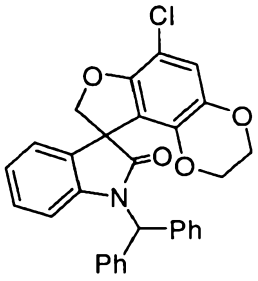
1'-(二苯甲基)螺 [呋喃并 [3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑 -8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基 -2,1,3-苯并噁二唑 -4-基)-1,3-二氫 -2H-吲哚 -2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基 -4-甲氧基 -5-甲基苯基)-1,3-二氫 -2H-吲哚 -2-酮，獲得 1'-(二苯甲基)螺 [呋喃并 [3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑 -8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (50%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.58-6.92 (m, 15H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 446 (M + 1)。

實例 2.60

6-氯基 -1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺 [呋喃并 [3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯 -9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

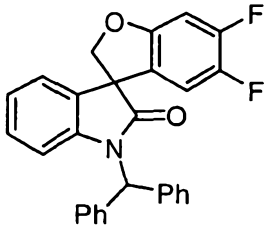


按照如實例 2.40 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用3-(7-氯基-6-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]苯甲腈，獲得6-氯基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.26 (m, 10H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 5.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12-3.84 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 496.2 (M + 1)。

實例2.61

1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

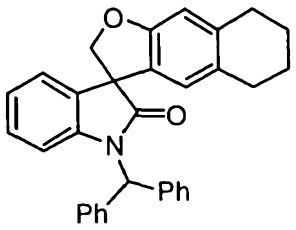


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(4,5-二氟-2-羥苯基)-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點213-216℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.26 (m, 10H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 156.6 (d, J = 11.0 Hz), 151.2 (dd, J_{C-F} = 248.2, 14.5 Hz), 145.6 (dd, J_{C-F} = 241.5, 13.9 Hz), 141.7, 137.4, 137.1, 131.5, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 124.2 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz), 123.8,

123.3, 112.4, 111.5 (dd, J = 20.4, 1.6 Hz), 100.1 (d, J = 22.4), 80.8, 58.9, 57.5； MS (ES+) m/z 440.2 (M + 1)。

實例 2.62

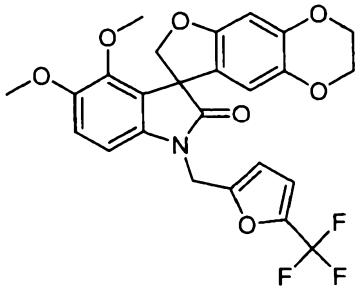
1-(二苯甲基)-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1-(二苯甲基)-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮(81%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 10H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (br s, 2H), 2.54 (br s, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 457.9 (M + 1)。

實例 2.63

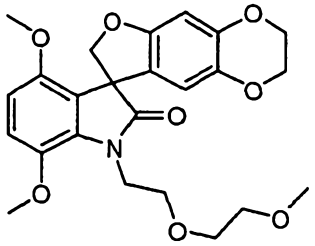
4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,5-二甲氧基-1-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(77%)：熔點62-65℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.90 (ABq, 2H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 155.6, 152.3, 152.2, 149.9, 146.6, 144.6, 137.9, 135.1, 125.0, 120.3, 112.7, 111.1, 109.2, 103.7, 99.1, 78.2, 64.5, 63.9, 60.4, 57.7, 56.3, 37.1；MS (ES+) m/z 503.9 (M + 1)。

實例2.64

4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

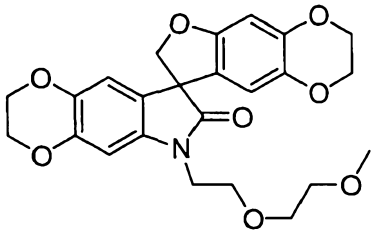


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-

二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(24%)：熔點109-110℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.76 (ABq, 2H), 4.26-4.03 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 155.6, 150.4, 144.1, 139.7, 137.6, 131.0, 120.2, 119.5, 113.4, 111.1, 106.1, 98.7, 71.9, 69.8, 68.8, 64.5, 63.8, 59.0, 57.5, 56.4, 56.0, 41.2；MS (ES+) m/z 457.9 (M + 1)。

實例2.65

6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮之合成

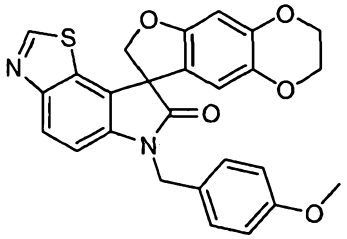


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3,6,8-四氫-7H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-7-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮(74%)：熔點146-148℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.67 (ABq, 2H), 4.27-4.03 (m, 8H), 3.98-3.65 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H),

3.34 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.0, 144.4, 143.8, 139.6, 138.2, 136.4, 124.7, 121.4, 113.3, 111.5, 99.3, 99.2, 80.1, 71.9, 70.4, 68.1, 64.6, 64.5, 64.1, 63.9, 59.0, 57.8, 40.3；MS (ES+) m/z 455.9 (M + 1)。

實例 2.66

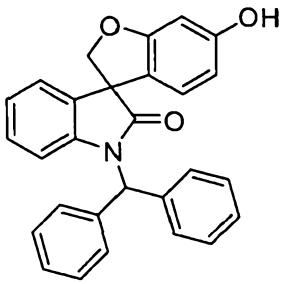
6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用8-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,8-二氫-7H-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚-7-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮 (80%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.79 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1)。

實例 2.67

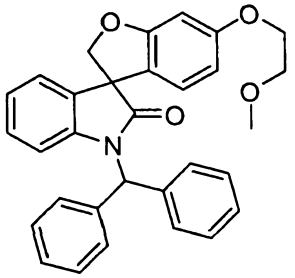
1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於6-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.22克，0.44毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加碘基三甲基矽烷(0.12克，0.61毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時，並在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，而得1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.25克，67%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.25 (m, 10H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.57-6.37 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.24-6.12 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.85 (ABq, 2H)。

實例2.68

1'-(二苯甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



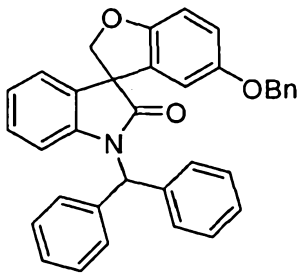
於1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.9克，6.9毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加碳酸鉀(2.9克，21毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌10分鐘，並添加2-溴乙基甲基醚(1.9克，14毫莫耳)。將混合物在40℃下攪拌7小時，使其冷

(S)

卻至環境溫度，且倒入水(300毫升)中，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，而得1'-(二苯甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.84克，85%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.22 (m, 10H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.89-6.74 (m, 2H), 6.57-6.45 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 4.85 (ABq, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

實例2.69

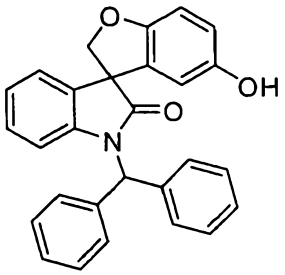
5-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-[5-(苄氧基)-2-羥苯基]-1-(二苯甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得5-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.26 (m, 15H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.90-6.76 (m, 2H), 6.55-6.46 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 4.85 (ABq, 2H), 4.79 (s, 2H)。

實例2.70

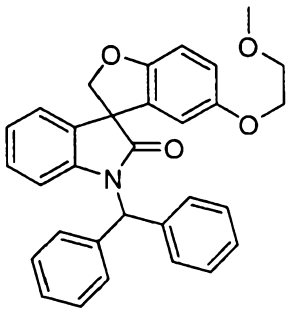
1'-(二苯甲基)-5-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2.68中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換6-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(78%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (br s, 1H), 7.30-7.08 (m, 10H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.65-6.49 (m, 2H), 6.38-6.26 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 4.65 (ABq, 2H)。

實例2.71

1'-(二苯甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

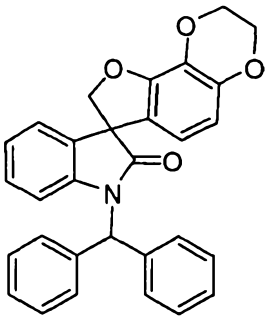


按照如實例2.68中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(二苯甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-

7.25 (m, 10H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.58-6.44 (m, 3H), 6.41-6.33 (m, 1H), 4.86 (ABq, 2H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H)。

實例 2.72

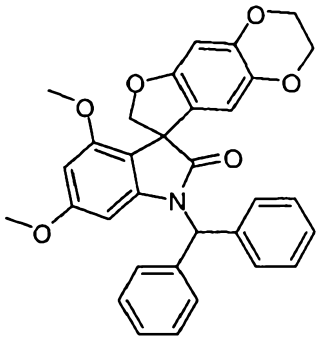
1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1-(二苯甲基)-3-(5-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換 1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得 1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (85%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.22 (m, 12H), 7.10 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 148.8, 144.7, 142.0, 137.6, 137.5, 131.6, 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 123.9, 122.9, 122.4, 113.8, 111.0, 109.9, 80.1, 64.1, 63.9, 58.1, 57.1；MS (ES+) m/z 461.9 (M + 1)。

實例 2.73

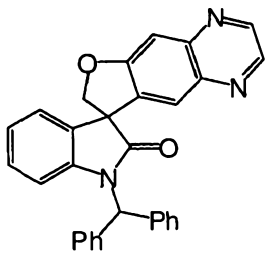
1'-(二苯甲基)-4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(7-羥基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-4,6-二甲氧基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1-(二苯甲基)-3-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，獲得1'-(二苯甲基)-4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(96%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.24 (m, 10H), 6.97 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.21-4.06 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 522.1 (M + 1)。

實例2.74

1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



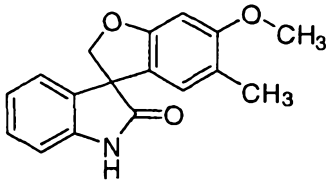
按照如實例2.40中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-3-(7-羥基喹喏啉-6-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換2-氟基-4-羥基-5-[1-(4-甲氧基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-

(S)

吲哚-3-基]苯甲腈，獲得1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(34%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.63-6.86 (m, 15H), 6.55-6.52 (m, 1H), 5.10 (ABq, 2H)。

實例3

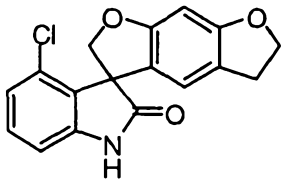
6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(7.2克，16.1毫莫耳)、三乙基矽烷(15毫升)及三氟醋酸(50毫升)之經攪拌溶液回流14小時。使溶液在真空中濃縮，並自己烷沉澱，而得6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.9克，86%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.68 (ABq, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 160.4, 158.9, 142.2, 133.4, 129.1, 124.4, 124.2, 122.7, 120.3, 118.5, 110.2, 94.3, 80.1, 58.0, 56.0, 16.0； MS (ES+) m/z 282.2 (M + 1)。

實例3.1

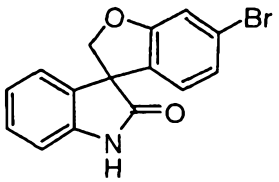
4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點>200℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.7, Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 182.8, 166.0, 165.8, 148.3, 134.9, 134.3, 133.8, 127.1, 123.9, 123.2, 122.4, 113.4, 96.5, 81.8, 76.6, 62.4, 32.9；MS (ES+) m/z 313.9 (M + 1), 315.9 (M + 1)。

實例3.2

6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

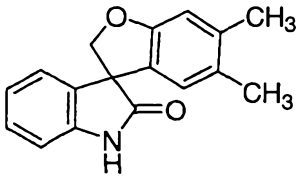


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(89%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 316.1 (M + 1), 318.1 (M + 1)。

實例3.3

5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

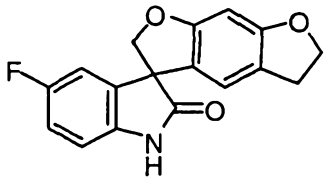
(S)



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)，為無色固體：熔點206-207℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.68 (ABq, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.9, 159.1, 142.2, 138.0, 133.3, 129.1, 127.0, 124.2, 124.1, 122.7, 111.2, 110.2, 79.5, 58.2, 20.2, 19.1；MS (ES+) m/z 266.3 (M + 1)。

實例3.4

5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

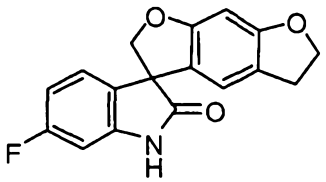


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(91%)，為無色固體：熔點257-259℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (s, 1H),

6.86-6.73 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.64 (ABq, 2H), 4.43 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 298.0 (M + 1) 。

實例 3.5

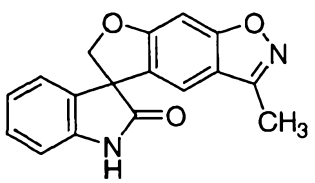
6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1'-(二苯甲基)-6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (71%)，為無色固體：熔點 249-251℃ (乙醚)； ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.79-6.42 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 9.0 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 298.0 (M + 1) 。

實例 3.6

3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



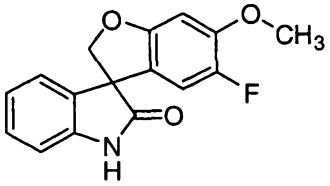
於 1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (3.00 克，7.76 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升)

(S)

與三氟醋酸(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟甲烷磺酸(6.8毫升，76.8毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌22小時，並於真空中濃縮。以飽和碳酸氫鈉溶液使殘留物鹼化，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機溶液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(梯度液30%至80%)，獲得3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.72克，76%)：熔點226-227℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.89 (AB, 2H), 2.40 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 292.9 (M + 1)。

實例3.7

5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

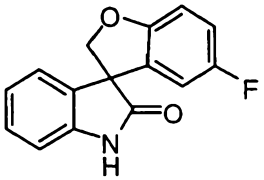


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點222-225℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9, 157.2, 149.3,

149.1 (d, J = 12.4 Hz), 146.1, 140.2, 132.2, 129.1, 123.8 (d, J = 42.8 Hz), 118.6 (d, J = 7.1 Hz), 110.7, 110.4, 96.3, 80.5, 58.6, 56.4； MS (ES+) m/z 286.2 (M + 1)。

實例 3.8

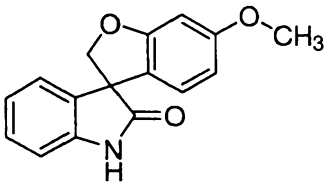
5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (87%)：熔點224-226℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.7, 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.06-6.87 (m, 4H), 6.58 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.2, 158.9, 157.1, 142.3, 132.4, 131.3, 131.1, 129.5, 124.3, 122.8, 116.5, 116.2, 111.0, 110.9, 110.7, 110.4, 80.2, 58.4； MS (ES+) m/z 260.0 (M + 1)。

實例 3.9

6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



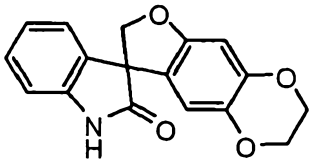
按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

(S)

置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(98%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.11 (br, 1H), 7.30-6.90 (m, 4H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 268.3 (M + 1)。

實例3.10

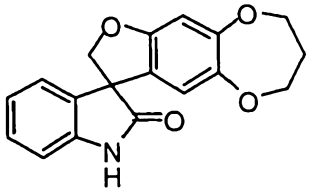
2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(89%)，為無色固體：熔點>250℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.3, 154.6, 144.0, 141.7, 137.7, 132.5, 128.7, 123.7, 122.2, 121.4, 111.1, 109.8, 98.6, 79.4, 64.2, 63.6, 57.6；MS (ES+) m/z 296.3 (M + 1)。

實例3.11

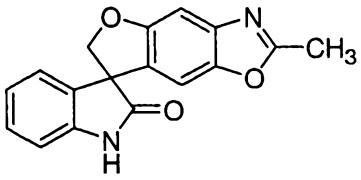
3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并-二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點235-236℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.2, 156.3, 152.5, 145.8, 141.8, 132.4, 128.8, 123.8, 123.7, 122.3, 115.6, 109.8, 103.0, 79.8, 70.7, 57.6, 31.9；MS (ES+) m/z 310.0 (M + 1)。

實例3.12

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

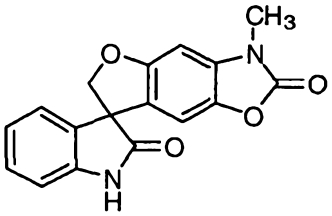


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋

喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ， 獲 得 2-甲 基 螺 [呋 喃 并 [2,3-f][1,3]苯 并 噁 唑 -7,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 (62%) ， 為 無 色 固 體 ： 熔 點 242-244℃ (乙 醚) ； ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 165.2, 151.4, 146.1, 142.0, 138.2, 130.6, 130.1, 125.0, 123.1, 114.3, 111.5, 110.9, 88.4, 76.3, 14.6 ； MS (ES+) m/z 331.1 (M + 39) 。

實 例 3.13

3-甲 基 螺 [呋 喃 并 [2,3-f][1,3]苯 并 噁 唑 -7,3'-吲 哚]-2,2'(1'H,3H)-二 酮 之 合 成

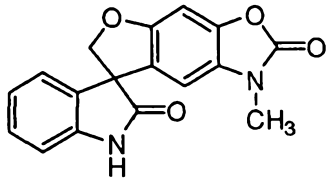


按 照 如 實 例 3 中 所 述 之 程 序 ， 且 施 行 無 關 緊 要 之 改 變 ， 使 用 1'-(二 苯 甲 基)-3-甲 基 螺 [呋 喃 并 [2,3-f][1,3]苯 并 噁 唑 -7,3'-吲 哚]-2,2'(1'H,3H)-二 酮 置 換 1'-(二 苯 甲 基)-6-甲 氧 基 -5-甲 基 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ， 獲 得 3-甲 基 螺 [呋 喃 并 [2,3-f][1,3]苯 并 噁 唑 -7,3'-吲 哚]-2,2'(1'H,3H)-二 酮 (88%) ， 為 無 色 固 體 ： 熔 點 >250℃ (乙 醚) ； ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.2, 157.0, 154.5, 141.8, 136.2, 132.8, 132.4, 128.9, 123.8, 122.3, 122.0, 109.9, 104.9, 92.3, 79.8, 57.8, 28.2； MS (ES+) m/z 309.1

(M + 1)。

實例 3.14

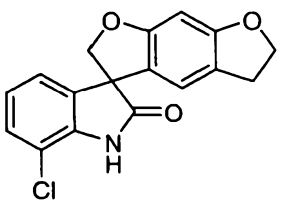
1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮(53%)，為無色固體：熔點>250℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (br s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.2, 156.1, 154.2, 142.5, 141.9, 132.4, 128.9, 126.0, 124.0, 122.4, 109.9, 104.0, 93.9, 79.8, 57.8, 28.1；MS (ES+) m/z 308.9 (M + 1)。

實例 3.15

7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

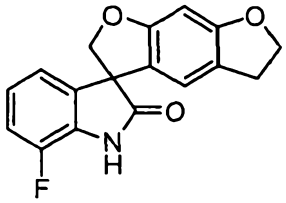


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用7-氯基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(78%)，為無色固體：熔點>250℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 2.95 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.5, 161.0, 160.5, 139.4, 134.7, 128.4, 123.4, 122.3, 120.1, 119.8, 118.9, 113.8, 92.3, 79.8, 72.0, 58.0, 28.2；MS (ES+) m/z 313.7 (M + 1), 315.7 (M + 1)。

實例3.16

7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

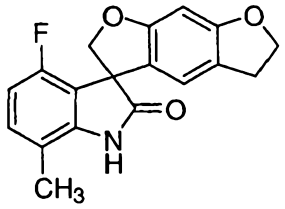


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7-氟基-1-(二苯甲基)-3-(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(97%)，為無色固體：熔點>250℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 (m,

2H), 2.95 (m, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.5, 161.0, 160.5, 139.4, 134.7, 128.4, 123.4, 122.3, 120.1, 119.8, 118.9, 113.8, 92.3, 79.8, 72.0, 58.0, 28.2； MS (ES+) m/z 298.0 (M + 1)。

實例 3.17

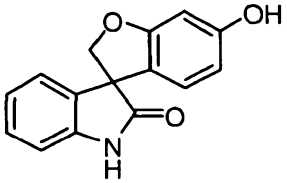
4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(76%)，為無色固體：熔點 >250℃ (乙醚)； ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 311.9 (M + 1)。

實例 3.18

6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

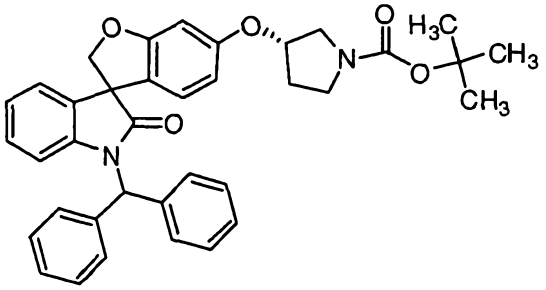


6-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.60克，1.2毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之懸浮液係經由使氮

起泡經過，歷經1小時而脫氣，然後添加氫氧化鈀/碳(20%，0.08克，0.12毫莫耳)。將混合物在120 psi氫下於60℃下攪拌16小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，並在真空中濃縮濾液。使所得之殘留物自醋酸乙酯與己烷再結晶，而得6-羥基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.25克，83%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86-9.35 (br, 2H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 254.1 (M + 1)。

實例3.19

(3S)-3-{[1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基]氧基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

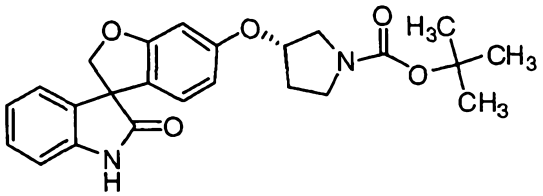


在0℃下，於1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.45克，1.07莫耳)、(3R)-3-羥基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.60克，3.22毫莫耳)及三苯膦(0.70克，2.68毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)中之溶液內，慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯(0.42毫升，2.68毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(醋酸乙酯/己烷-1:2)，而得(3S)-3-{[1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基]氧基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁

酯，為油狀物(0.52克，83%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.25 (m, 10H), 7.16-7.06 (m, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.58-6.43 (m, 3H), 6.38-6.25 (m, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.65-3.36 (m, 4H), 2.22-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)； MS (ES+) m/z 611.3 (M + 23)。

實例3.20

(3S)-3-[(2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

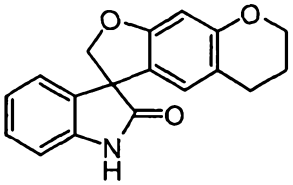


(3S)-3-{[1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基]氧基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.50克，0.85毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之懸浮液係經由使氮起泡經過，歷經一小時而脫氣，然後添加氫氧化鈀/碳(20%，0.084克)。將混合物在120 psi氫下於60℃下攪拌48小時。經過矽藻土墊過濾混合物，使濾液在真空中濃縮。使所獲得之殘留物自醋酸乙酯與己烷再結晶，而得(3S)-3-[(2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.25克，70%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (br s, 1H), 7.29-7.09 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3,2.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.64-3.37 (m, 4H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)； MS (ES+)

m/z 445.0 (M + 23)。

實例 3.21

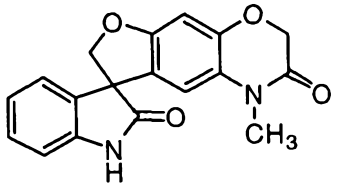
6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 1'-(二苯甲基)-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.61 克，1.32 毫莫耳)與三乙基矽烷(0.67 毫升，4.2 毫莫耳)在三氟醋酸(4.5 毫升)中之溶液，於回流及氮氣下攪拌 2.5 小時。一旦冷卻，立即將反應物以水(40 毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(50 毫升)洗滌，脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷中之 10% 乙醚(5 毫升)內，且在環境溫度下靜置後，產生無色沉澱物。將此物質藉過濾收集，並以己烷洗滌。在空氣下乾燥，提供 6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.25 克，63%)，為無色固體。亦回收另一份(0.14 克，37%)產物，其方式是，使濾液濃縮，並將殘留固體以己烷研製：熔點 216-220℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.8, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 5.1, 4.8 Hz, 2H), 2.61-2.45 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.6, 159.5, 155.4, 141.8, 132.9, 128.6, 123.8, 123.6, 122.3, 121.4, 114.8, 109.7, 97.9, 79.5, 66.0, 57.3, 23.9, 21.7；MS (ES+) m/z 294.1 (M + 1)。

實例 3.22

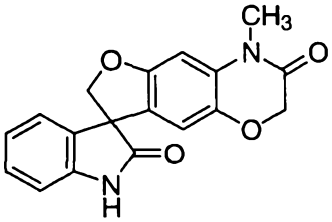
1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮(73%)，為無色固體：熔點>250℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.1, 163.3, 156.7, 146.2, 141.9, 132.3, 128.9, 124.0, 123.9, 122.9, 122.3, 109.9, 99.1, 80.3, 67.1, 57.7, 28.0；MS (ES+) m/z 322.9 (M + 1)。

實例 3.23

4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁呯-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮之合成

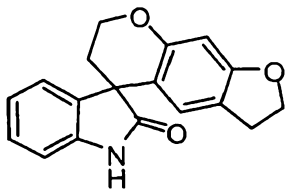


使7-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-6-羥基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁呯-3(4H)-酮(3.4克，7.1毫莫耳)在無水四氫

呋喃(30毫升)中之溶液以乾燥氬脫氧1小時。添加碳酸銫(8.1克，25毫莫耳)與氯基碘甲烷(1.5毫升，21毫莫耳)，並將非均相反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，且將墊片以醋酸乙酯(50毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮，並將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至70%梯度液)，而得6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮。於含有三氟醋酸(10毫升)中之6-[1-(二苯甲基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基]-5-羥基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(1.0克，20毫莫耳)之溶液內，添加三乙基矽烷(1.6毫升，10毫莫耳)，且將反應混合物於回流下加熱16小時。使反應混合物在真空中濃縮，並將粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至60%梯度液)，而得4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁吡-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮(0.52克，78%)，為灰白色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.0, 164.4, 156.0, 141.7, 139.2, 132.2, 130.7, 128.8, 123.7, 123.0, 122.2, 110.8, 109.8, 97.8, 79.7, 67.0, 57.6, 28.1；MS (ES-) m/z 321.2 (M - 1)。

實例3.24

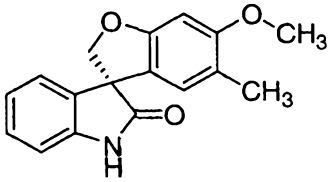
2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(63%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 7.32-6.90 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 2.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.7, 160.6, 155.5, 140.5, 135.9, 128.3, 124.0, 123.8, 123.0, 120.3, 112.1, 110.1, 98.5, 71.9, 62.0, 48.5, 32.4, 28.9；MS (ES+) m/z 293.8 (M + 1)

實例3.25

(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



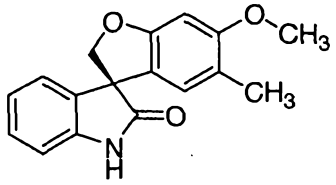
6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(每次操作2.16克，0.10克)係在半製備型對掌性IA管柱上，使用第三-丁基甲基醚中之10%乙腈解析。(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮係被單離成結晶性無色固體(0.96克，89%回收率)：ee > 99%(分析chiralpak IA，1:1乙腈/第三-丁基甲基醚)；熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H),

(S)

6.99-6.89 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 1.95 (s, 1H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 160.4, 158.9, 142.2, 133.4, 129.1, 124.4, 124.2, 122.7, 120.3, 118.4, 110.2, 94.3, 80.1, 58.0, 56.0, 16.0； MS (ES+) m/z 282.0 (M + 1)。

實例 3.26

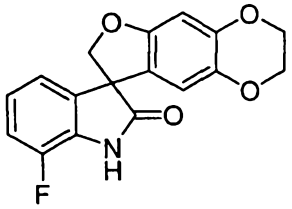
(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(每次操作2.16克，0.10克)係在半製備型對掌性IA管柱上，使用第三-丁基甲基醚中之10%乙腈解析。(R)-6-甲氧基-5-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮係被單離成結晶性無色固體(0.81克，75%回收率)：ee > 99%(分析chiralpak IA，1:1乙腈/第三-丁基甲基醚)；熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 1.95 (s, 1H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 160.4, 158.9, 142.2, 133.4, 129.1, 124.4, 124.2, 122.7, 120.3, 118.4, 110.2, 94.3, 80.1, 58.0, 56.0, 16.0； MS (ES+) m/z 282.1 (M + 1)。

實例 3.27

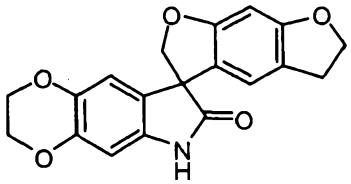
7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於1'-(二苯甲基)-7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.59克，1.2毫莫耳)在三氟醋酸(25毫升)中之溶液內，添加三乙基矽烷(0.6毫升，3.7毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱1小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，接著在乙腈與醋酸乙酯中連續研製，而得7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.101克，26%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 314.2 (M + 1)。

實例3.28

2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成

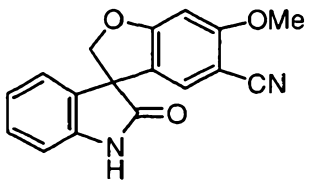


於6'-(二苯甲基)-2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮(0.5克，1.0毫莫耳)在三氟醋酸(7毫升)中之溶液內，添加三乙基矽烷(0.47毫升，3.0毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱3.5小時，並在真空中濃縮。將殘留物在甲醇中研製，而得2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮(0.076克，23%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.66 (ABq, J = 36.8,9.2 Hz, 2H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.24-4.11 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 160.8, 160.4, 143.3, 138.7, 135.4, 125.1, 120.9, 119.5, 118.9, 113.0, 99.0, 92.2, 79.7, 72.0, 64.2, 63.7, 57.1, 28.3； MS (ES+) m/z 337.9 (M + 1)。

實例 3.29

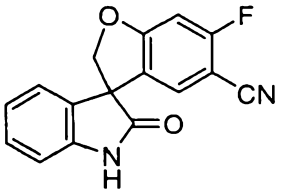
6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



於6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.50克，1.2毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)與三氟醋酸(5毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟甲烷磺酸(1.0毫升，11毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時，並在真空中濃縮。以飽和碳酸氫鈉水溶液使殘留物鹼化，且以醋酸乙酯萃取。將有機相以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，而得6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.34克，96%)：熔點185-186℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 292.9 (M + 1)。

實例 3.30

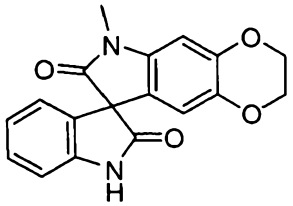
6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例3.29中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈，獲得6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(85%)：熔點222-224℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.91 (ABq, 2H)； MS (ES+) m/z 280.9 (M + 1)。

實例3.31

6-甲基-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮之合成

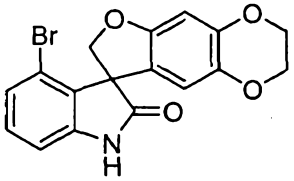


使6-甲基-8-(2-硝基苯基)-7-酮基-2,3,7,8-四氫-6H-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8-羧酸甲酯(0.21克，0.54毫莫耳)與10% w/w鈀/碳(0.1克)在甲醇(20毫升)中之懸浮液，於1大氣壓及環境溫度下氫化20小時。經過矽藻土墊過濾混合物，且使濾液在真空中濃縮。使殘留物接受管柱層析，而得6-甲基-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮(0.07克，40%)：MS (ES+) m/z 323.0 (M + 1)。

實例3.32

(S)

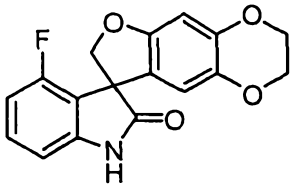
4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(5.38克，9.96毫莫耳)、三乙基矽烷(7.93毫升，49.8毫莫耳)及三氟醋酸(25.9毫升，348毫莫耳)之混合物在75℃下加熱8小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，在真空中濃縮。將殘留物在乙醚中研製，藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷之0%至25%梯度液溶離，而得4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.79克，48%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.63 (ABq, 2H), 4.20-4.12 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 148.7, 145.1, 144.3, 139.1, 133.0, 128.7, 126.8, 120.0, 112.6, 112.2, 110.2, 105.4, 87.7, 77.6, 64.7, 64.3; MS (ES+) m/z 359.6 (M + 1), 361.6 (M + 1)。

實例3.33

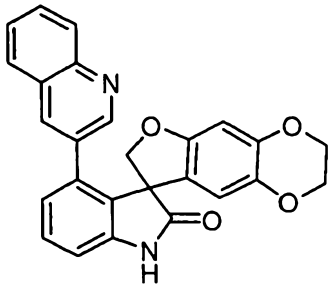
4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.18克，2.45毫莫耳)與三乙基矽烷(1.21克，9.84毫莫耳)在三氟醋酸(20毫升)中之溶液，於65℃下加熱16小時。在冷卻至環境溫度後，使反應混合物在真空中濃縮。使殘留物自N,N'-二甲基甲醯胺/水再結晶，而得4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.65克，84%)，為無色固體：熔點282-285℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.2, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 9.4 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 160.9 (d, $^1J_{C-F}$ = 244 Hz), 147.0, 143.3 (d, $^2J_{C-F}$ = 96.3 Hz), 135.5, 131.9, 131.2 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.9 Hz), 128.6, 128.5, 123.2 (d, $^2J_{C-F}$ = 120 Hz), 116.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 22.8 Hz), 115.1, 108.2, 103.3, 74.3, 64.2, 63.7；MS (ES+) m/z 313.1 (M + 1)。

實例3.34

4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



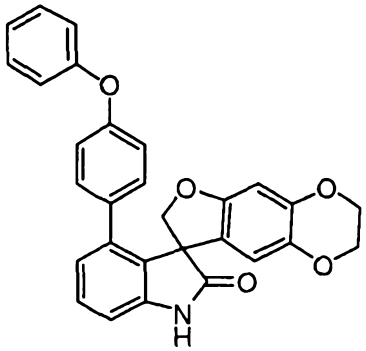
按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基

(S)

-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(99%)，為淡黃色固體：熔點221-224℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25-4.05 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.0, 155.1, 150.5, 146.9, 144.6, 142.6, 138.3, 136.4, 135.5, 131.8, 130.1, 129.5, 129.1, 128.6, 127.3, 127.0, 124.8, 123.0, 111.2, 110.4, 98.9, 78.27, 64.7, 64.2, 58.4； MS (ES+) m/z 422.8 (M + 1)。

實例3.35

4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

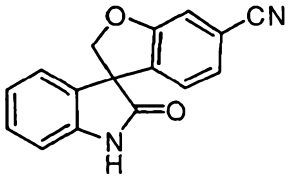


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(74%)，為灰白色固體：熔點243-246℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.53 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.57-7.39 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.28 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 150.3, 149.6, 147.2, 144.8, 142.7, 138.2, 137.2, 136.3, 135.7, 131.2, 130.4, 129.7, 129.2, 128.0, 126.9, 128.0, 126.9, 125.6, 122.9, 122.7, 121.8, 111.3, 109.5, 99.6, 64.6, 64.1, 58.4, 46.3； MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1)。

實例3.36

2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈之合成

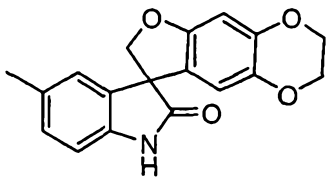


於1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈(1.9克，4.4毫莫耳)在三乙基矽烷(5.0毫升)中之懸浮液內，添加三氟醋酸(10.0毫升)。將溶液於回流下加熱6小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮，以獲得2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈(0.86克，74%)，為無色固體，使其繼續進行無需純化。MS (ES+) m/z 263.0 (M + 1)。

實例3.37

5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

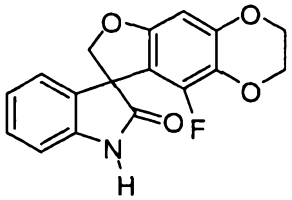
(S)



於1'-(二苯甲基)-5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.33克，0.70毫莫耳)在三乙基矽烷(2毫升)中之懸浮液內，添加三氟醋酸(5毫升)。將反應混合物於65℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮，而得5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.21克，60%)：MS (ES+) m/z 309.9 (M + 1)。

實例3.38

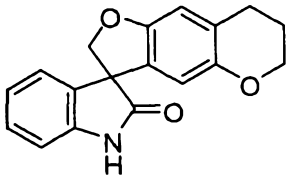
9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 313.8 (M + 1)。

實例3.39

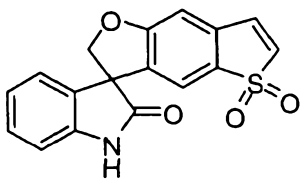
7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吭烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮(68%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 293.8 (M + 1)。

實例3.40

螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物之合成

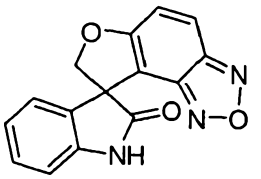


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物(43%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.01-10.88 (m, 1H), 7.86-7.67 (m, 1H), 7.40-6.96 (m, 6H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.07-4.80 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 165.5, 141.8, 135.1, 131.6, 130.1, 128.9, 128.1, 127.2, 126.5, 124.8, 124.0, 123.3, 111.3, 110.9, 80.9, 56.7； MS (ES+) m/z 325.8 (M + 1)。

實例3.41

螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

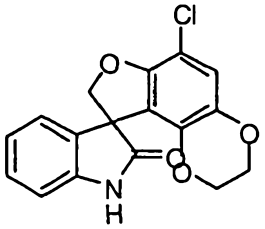
(S)



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)，為無色固體：熔點>220℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.96-8.89 (m, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 5.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 280.0 (M + 1)。

實例3.42

6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

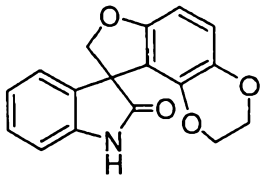


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-氯基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(81%)，為無色固體：熔點255-257℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.14-3.92 (m,

4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 151.0, 141.6, 138.9, 138.1, 131.0, 128.7, 123.5, 122.2, 117.3, 117.1, 109.6, 104.8, 81.1, 64.4, 63.6, 57.3；MS (ES+) m/z 330.1 (M + 1), 332.1 (M + 1)。

實例 3.43

2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

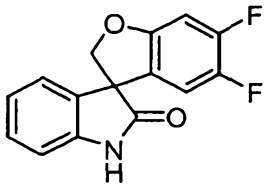


於鋼彈形容器中，使6-氯基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.1克，4.24毫莫耳)懸浮於甲醇(20毫升)與醋酸乙酯(80毫升)中，並添加鈀/碳(20% w/w，0.45克)。將彈形容器以氫氣(120 psi)加壓，且將混合物在60℃下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，及將殘留物以醋酸乙酯研製，而得2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.522克，42%)，為無色固體：熔點259-261℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.18 (m, 1H), 7.09-6.88 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 181.0, 157.5, 142.4, 141.3, 139.6, 133.9, 129.8, 124.5, 124.0, 119.0, 117.1, 111.0, 102.9, 82.4, 66.0, 65.2, 59.1；MS (ES+) m/z 296.2 (M + 1)。

實例 3.44

5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

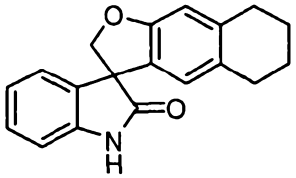
(S)



於 1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(6.06 克，13.8 毫莫耳)在甲醇(100 毫升)、醋酸乙酯(25 毫升)及醋酸(1 毫升)中之溶液內，在鋼彈形容器中，添加鈀/碳(20% w/w，2.0 克)。將彈形容器以氫(50 psi)加壓，並將反應混合物於 65℃ 下加熱 16 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且經過矽藻土墊過濾。將墊片以醋酸乙酯(15 毫升)與甲醇(50 毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮，及將殘留物在甲醇中研製，而得 5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.63 克，96%)，為無色固體。熔點 >200℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.7, 156.70 (d, J_{C-F} = 10.9 Hz), 151.3 (dd, J_{C-F} = 248.7, 14.3 Hz), 145.7 (dd, J_{C-F} = 241.6, 13.8 Hz), 140.3, 131.6, 129.4, 124.0, 123.7, 123.4 (dd, J_{C-F} = 6.3, 3.1 Hz), 111.9 (d, J_{C-F} = 20.4 Hz), 110.7, 100.1 (d, J_{C-F} = 22.4 Hz), 80.7, 58.4；MS (ES+) m/z 274.2 (M + 1)。

實例 3.45

5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮之合成

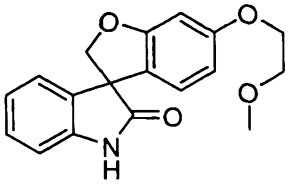


按照如實例 3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用1-(二苯甲基)-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮(80%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H), 1.71 (t, J = 3.2 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.5, 158.7, 140.4, 139.0, 132.9, 130.2, 128.8, 126.0, 124.1, 123.6, 123.3, 110.3, 110.2, 79.6, 58.6, 30.0, 29.0, 23.2, 23.0；MS (ES+) m/z 292.0 (M + 1)。

實例3.46

6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

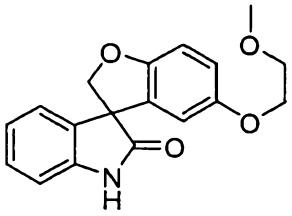


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(69%)：熔點172-174℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (ABq, 2H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 312.0 (M + 1)。

(S)

實例 3.47

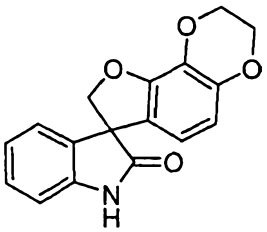
5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(30%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 1H)。

實例 3.48

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

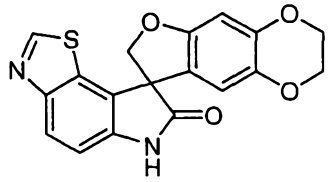


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(30%)，為無色固體：

熔點 >250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.7, 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.21 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.26 (s, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.3, 148.7, 144.5, 141.8, 132.3, 129.2, 128.6, 123.8, 122.5, 122.2, 114.1, 109.7, 80.2, 64.1, 63.9, 57.7；MS (ES+) m/z 295.9 (M + 1)。

實例 3.49

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成

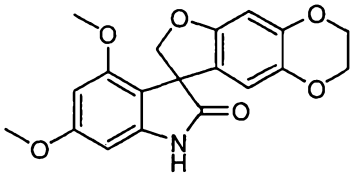


於6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮 (1.9 克，4.0 毫莫耳) 在二氯甲烷 (40 毫升) 與三氟醋酸 (40 毫升) 中之溶液內，在環境溫度下，添加三氟甲烷磺酸 (1.8 毫升，20 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，並在真空中濃縮。將水添加至殘留物中，且以醋酸乙酯萃取混合物。將合併之有機萃液以飽和碳酸氫鈉水溶液與水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以己烷中之50%醋酸乙酯溶離，而得2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮 (0.65 克，44%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.01 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 353.1 (M + 1)。

實例 3.50

(S)

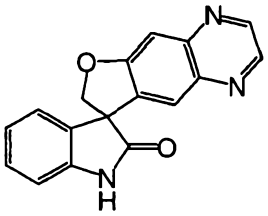
4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)-4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.58 (ABq, 2H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 356.1 (M + 1)。

實例3.51

螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

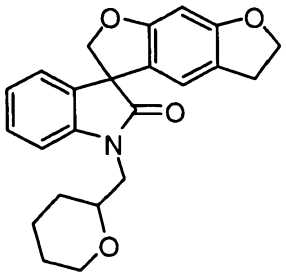


按照如實例3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(22%)：熔點206-207℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68

(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 3H), 6.96 (ABq, 2H)；MS (ES+) m/z 289.8 (M + 1)。

實例 4

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

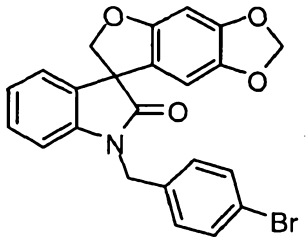


將 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮(0.28 克，1.0 毫莫耳)、2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃(0.36 克，2.0 毫莫耳)及碳酸銫(1.00 克，3.0 毫莫耳)之混合物，在丁酮中，於 80℃ 下攪拌 3 小時。在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物，並在減壓下蒸發濾液。使殘留物接受管柱層析，使用醋酸乙酯-己烷(1:5-1:1)，而得 1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.31 克，82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-6.94 (m, 4H), 6.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.79 (ABq, 2H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.01-3.61 (m, 4H), 3.37 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.97-1.27 (m, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1 (2C), 161.7 (2C), 161.3, 161.2, 143.2, 143.1, 132.8, 132.7, 128.6 (2C), 123.5, 123.1, 123.1, 120.6, 120.5, 119.8 (2C), 119.0, 118.9, 109.7, 93.2, 93.1, 80.6, 75.7, 75.5, 72.3, 68.4 (2C), 57.7, 57.6, 45.8, 45.7, 29.6, 29.5, 29.1, 25.8, 23.0；MS (ES+) m/z 378.3 (M + 1)。

(S)

實例 4.1

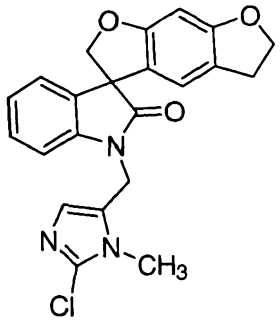
1'-(4-溴基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.05克，3.73毫莫耳)、4-溴基溴化苄(1.21克，4.84毫莫耳)及碳酸銫(1.84克，5.65毫莫耳)在2-丁酮(25毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌16小時。以醋酸乙酯稀釋混合物，並經過矽藻土過濾。使濾液在減壓下濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(9:1，增加至1:1)，而得1'-(4-溴基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.42克，84%)，為無色固體：熔點148-150℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 156.1, 149.1, 142.5, 141.9, 134.9, 132.3, 132.2, 129.3, 129.1, 124.2, 123.8, 122.0, 119.4, 109.3, 103.1, 101.7, 93.8, 80.6, 58.4, 43.7； MS (ES+) m/z 452.0 (M + 1), 450.0 (M + 1)。

實例 4.2

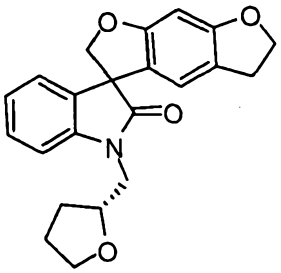
1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯基-5-(氯基甲基)-1-甲基-1H-咪唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(42%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.01 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 162.0, 161.4, 141.7, 141.7, 132.0, 129.1, 124.2, 124.0, 123.8, 120.1, 119.8, 119.6, 118.8, 110.5, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 37.8, 31.0, 29.0；MS (ES+) m/z 408.0 (M + 1), 410.0 (M + 1)。

實例4.3

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



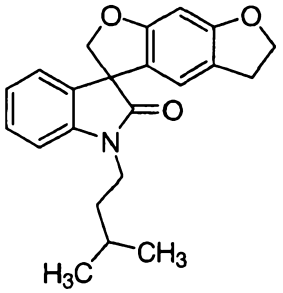
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯

(S)

并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(30%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-6.98 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 4H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.09-1.64 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 161.7, 161.3, 142.8, 132.8, 128.7, 123.6, 123.2, 120.5, 119.8, 118.9, 109.6, 93.2, 80.7, 76.8, 72.4, 68.2, 57.7, 44.6, 29.1, 29.0, 25.7；MS (ES+) m/z 364.1 (M + 1)。

實例4.4

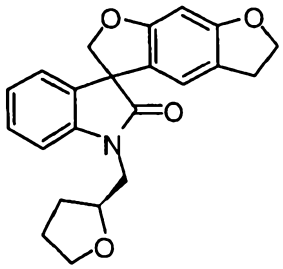
1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-3-甲基丁烷置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(58%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-6.84 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88-3.64 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 161.7, 161.3, 142.4, 133.1, 128.7, 123.9, 123.1, 120.4, 119.8, 118.8, 108.5, 93.2, 80.6, 72.4, 57.7, 38.8, 36.2, 29.1, 26.1, 22.6, 22.5；MS (ES+) m/z 350.1 (M + 1)。

實例4.5

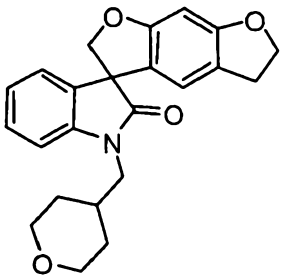
1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(S)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(56%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-6.96 (m, 4H), 6.48 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.98-3.64 (m, 4H), 2.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.09-1.63 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 178.2, 161.7, 161.3, 142.9, 142.9, 142.8, 132.8, 132.7, 128.7, 128.7, 123.7, 123.6, 123.2, 119.0, 118.9, 109.6, 109.5, 93.1, 80.7, 80.7, 76.9, 76.8, 72.4, 68.3, 68.2, 57.7, 57.7, 44.7, 44.6, 29.3, 29.1 (2C), 25.7, 25.6；MS (ES+) m/z 364.3 (M + 1)。

實例4.6

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



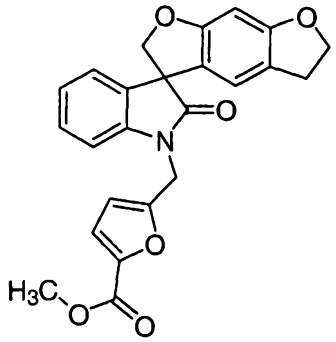
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用4-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(69%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-6.85 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.76 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (ABq, 2H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.8, 161.4, 142.8, 132.8, 128.8, 124.1, 123.3, 120.2, 119.9, 118.8, 108.6, 93.3, 80.8, 72.4, 67.5, 57.7, 46.1, 33.9, 30.8, 29.1；MS (ES+) m/z 378.3 (M + 1)。

實例4.7

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯之合成

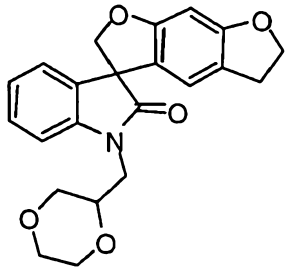


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)呋喃-2-羧酸甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯(70%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-6.23 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.37 (d, J = 3.49 Hz, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 161.9, 161.3, 158.8, 153.5, 144.2, 141.4, 132.6, 128.9, 124.0, 123.8,

120.1, 120.0, 119.0, 110.2, 109.0, 93.2, 80.5, 72.4, 57.7, 52.0, 37.4, 29.1；MS (ES+) m/z 418.1 (M + 1)。

實例 4.8

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

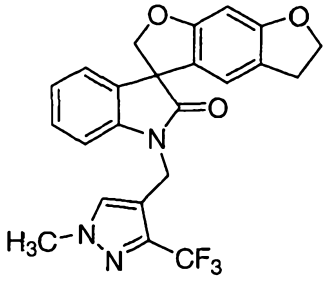


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(碘基甲基)-1,4-二氧陸圜置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(48%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-6.96 (m, 4H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.89 (ABq, 2H), 4.65 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99-3.33 (m, 9H), 3.05-2.85 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 178.1, 161.8, 161.8, 161.3, 161.2, 142.6, 132.7, 132.6, 128.8, 128.7, 123.8, 123.7, 123.4, 120.3, 120.2, 120.0, 119.9, 118.9, 118.8, 109.5, 109.3, 93.2, 80.6, 80.5, 73.2, 72.4, 69.3, 69.2, 66.7, 66.6, 66.4, 57.6, 41.7 (2C), 29.1；MS (ES+) m/z 380.1 (M + 1)。

實例 4.9

1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

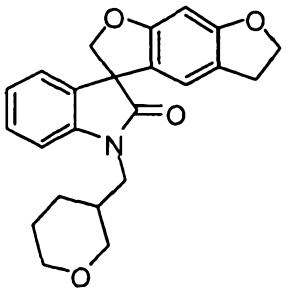
(S)



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(32%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.29-6.84 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.9, 161.4, 141.6, 139.9, 139.4, 138.9, 138.4, 132.5, 131.9, 128.9, 124.1, 123.7, 123.4, 120.0, 119.9, 119.8, 118.8, 115.4, 108.8, 93.3, 80.6, 72.4, 57.6, 39.7, 34.0, 29.0; MS (ES+) m/z 442.0 (M + 1)。

實例4.10

1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

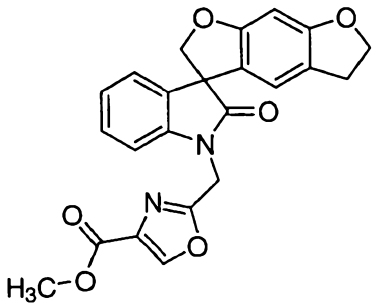


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(45%)，為無色固體：^{1}H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-6.83 (m, 4H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.88 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89-3.24 (m, 6H), 3.08-2.86 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 1H), 1.91-1.29 (m, 5H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 178.0, 161.8, 161.4, 161.3, 142.5, 142.4, 132.8, 132.8, 128.8, 124.0 (2C), 123.4, 120.2, 120.1, 120.0, 119.9, 118.8 (2C), 108.6, 93.2, 93.2, 80.8, 72.4 (2C), 71.2, 71.0, 68.5, 68.4, 57.7 (2C), 42.5, 42.4, 34.8, 29.1, 27.5, 27.4, 25.1, 24.8；MS (ES+) m/z 378.1 (M + 1)。

實例 4.11

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯之合成

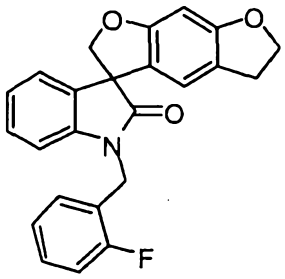


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)噁唑-4-羧酸甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.27-6.91 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.04-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 161.9, 161.2 (2C), 159.2, 145.0, 141.0, 133.6, 132.5, 129.0, 124.1, 120.1, 119.9, 199.1, 108.8, 93.2, 80.5, 72.4, 57.7, 52.3, 37.2, 29.0。

(S)

實例 4.12

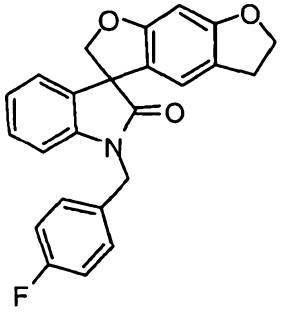
1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(溴基甲基)-2-氟基苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(81%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-6.81 (m, 8H), 6.47 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.02 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 162.3, 161.9, 161.4, 159.0, 141.9, 132.7, 129.7, 129.7 (2C), 129.6, 128.9, 124.7, 124.6, 123.9, 123.5, 122.9, 122.7, 120.2, 120.0, 119.0, 115.8, 115.5, 109.1, 109.0, 93.3, 80.7, 72.4, 57.38, 37.6, 37.5, 29.1；MS (ES+) m/z 387.9 (M + 1)。

實例 4.13

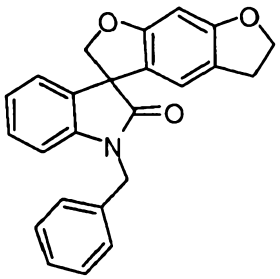
1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(溴基甲基)-4-氟基苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-6.94 (m, 7H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 4.83 (Abq, 2H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 164.0, 161.9, 161.4, 160.7, 141.9, 132.8, 131.7, 131.6, 129.3, 129.2, 128.7, 124.0, 123.5, 120.2, 120.0, 118.8, 116.0, 115.7, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.5, 29.1；MS (ES+) m/z 387.9 (M + 1)。

實例4.14

1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



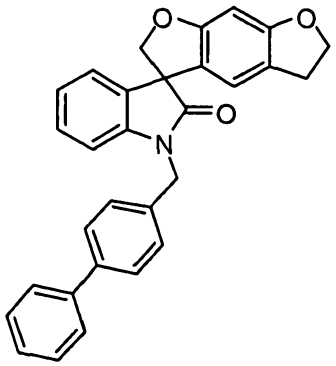
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用溴化苄置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(89%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-6.96 (m, 8H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.96 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.8, 161.4, 142.2, 135.8, 132.8, 128.9, 128.7, 127.8, 127.4, 123.9,

(S)

123.4, 120.3, 120.0, 118.9, 109.3, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 44.2, 29.1；MS (ES+) m/z 369.9 (M + 1)。

實例 4.15

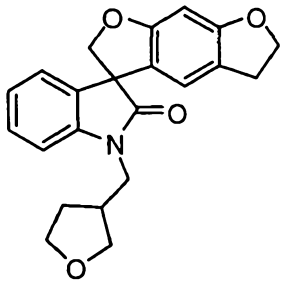
1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)聯苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(39%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-6.81 (m, 13H), 6.50 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.9, 161.4, 142.1, 140.8, 140.5, 134.8, 132.8, 128.8, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 123.9, 123.5, 120.3, 120.0, 118.9, 109.3, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 43.9, 29.1；MS (ES+) m/z 445.9 (M + 1)。

實例 4.16

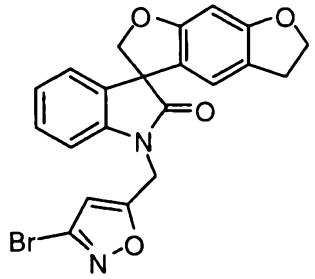
1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)四氫呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-6.89 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.01-3.54 (m, 6H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 178.0, 161.8, 161.3, 142.4 (2C), 132.8 (2C), 128.8, 124.0 (2C), 123.4, 120.2, 120.1, 119.9 (2C), 118.7, 118.6, 108.4, 108.3, 93.2 (2C), 80.6, 72.3, 71.1, 70.9, 67.6, 67.5, 57.6, 42.8, 42.7, 38.0 (2C), 29.8 (2C), 29.1；MS (ES+) m/z 364.0 (M + 1)。

實例4.17

1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



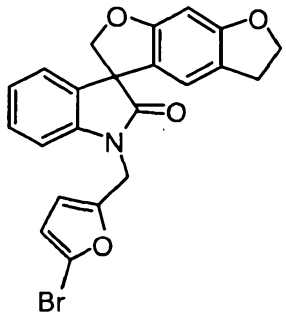
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-溴基-5-(溴基甲基)異噁唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：

(S)

5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(58%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-6.88 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07-2.89 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.7, 161.2, 142.8, 132.6, 128.6, 123.6, 123.2, 120.3, 119.8, 118.8, 109.4, 93.1, 80.6, 76.9, 72.3, 68.2, 57.6, 44.6, 29.2, 29.0, 25.5；MS (ES+) m/z 438.7 (M + 1), 440 (M + 1)。

實例 4.18

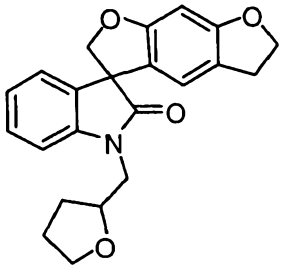
1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-溴基-5-(溴基甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(94%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-6.96 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 23.3, 3.3 Hz, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07-2.88 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 161.8, 161.2, 151.0, 141.5, 132.7, 128.7, 123.8, 123.6, 121.6, 120.1, 119.9, 118.9, 112.3, 111.4, 109.0, 93.2, 80.4, 72.4, 57.6, 37.0, 29.0；MS (ES+) m/z：437.7 (M + 1), 439.7 (M + 1)。

實例 4.19

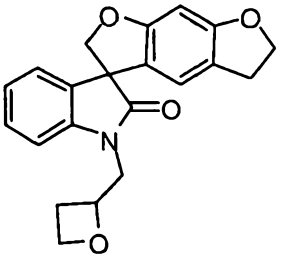
1'-(四氫呋喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)四氫呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(四氫呋喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(64%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-6.95 (m, 4H), 6.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.98-3.65 (m, 4H), 2.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.09-1.64 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 178.2, 161.7, 161.2, 142.8 (2C), 132.7, 132.6, 128.7, 123.6, 123.2, 120.4 (2C), 119.8, 118.9 (2C), 109.5, 109.4, 93.1, 80.7, 80.6, 76.9, 76.8, 72.3, 68.2, 68.1, 57.6 (2C), 44.6, 44.5, 29.2, 29.0, 25.6, 25.5；MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1)。

實例4.20

1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



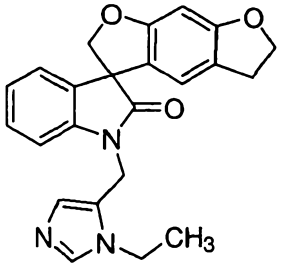
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用4-甲基苯磺酸環氧丙烷-2-基甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(28%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-6.95 (m, 4H), 6.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 2H), 4.52-4.30 (m, 4H), 4.08-3.76 (m, 2H), 2.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 177.8, 161.5, 161.0 (2C), 143.5, 143.4, 132.5, 132.4, 129.0, 128.9, 123.8, 123.7, 123.3, 121.0 (2C), 120.3, 119.3, 119.2, 110.3, 110.2, 92.9 (2C), 80.3 (2C), 79.8, 79.6, 72.5, 68.0, 57.3 (2C), 45.8 (2C), 28.8, 28.7, 25.0, 24.7；MS (ES+) m/z 349.8 (M + 1)。

實例4.21

1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

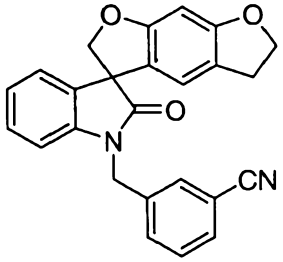


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化5-(氯基甲基)-1-乙基-1H-咪唑-3-咪鎓置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(57%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-6.95 (m, 4H), 6.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 2H), 4.52-4.30 (m, 4H), 4.08-3.76 (m, 2H), 2.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.44-2.33

(m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 177.8, 161.5, 161.0 (2C), 143.5, 143.4, 132.5, 132.4, 129.0, 128.9, 123.8, 123.7, 123.3, 121.0 (2C), 120.3, 119.3, 119.2, 110.3, 110.2, 92.9 (2C), 80.3 (2C), 79.8, 79.6, 72.5, 68.0, 57.3 (2C), 45.8 (2C), 28.8, 28.7, 25.0, 24.7； MS (ES+) m/z 349.8 。

實例 4.22

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈之合成



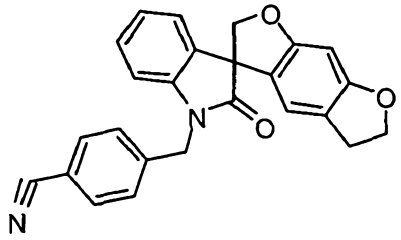
於5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.97克，3.46毫莫耳)在2-丁酮(25毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(3.39克，10.39毫莫耳)與α-溴-間-甲苯甲腈(0.85克，4.33毫莫耳)。將混合物加熱至回流，歷經2小時，冷卻至環境溫度，及過濾。以醋酸乙酯洗滌固體。使濾液在真空中濃縮，將殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯-己烷(1:5-1:1)，接著自醋酸乙酯與乙醚再結晶，而得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(1.26克，92%)，為無色固體：熔點187-193℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.58 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 2H), 5.11-4.70 (m, 4H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 162.0, 161.4, 141.5, 137.5, 132.6, 131.9, 131.6, 130.7, 129.9, 128.9, 124.3, 123.9, 120.2, 119.9, 118.7, 118.4, 113.1, 108.8, 93.4, 80.5, 72.5, 57.7,

(S)

43.4, 29.0； MS (ES+) m/z 394.8 (M + 1)。

實例 4.23

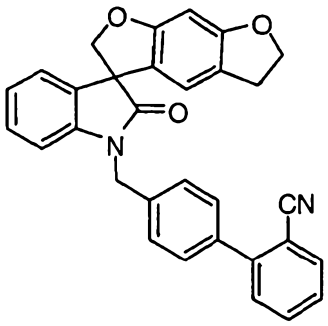
4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈之合成



按照如實例 4.22 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-(溴基甲基)苯甲腈置換 α-溴-間-甲苯甲腈，獲得 4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈(88%)，為無色固體：熔點 69-71℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.56 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 395.0 (M + 1)。

實例 4.24

4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈之合成

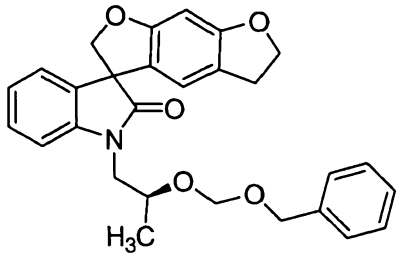


按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用4-溴基甲基-2-氰基聯苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈(81%)，為無色固體：熔點192-194℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.58-7.39 (m, 6H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.12 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.9, 161.4, 144.8, 142.1, 137.7, 133.9, 133.0, 132.8, 130.1, 129.3, 128.9, 127.8, 124.0, 123.6, 120.2, 120.0, 119.0, 118.7, 111.1, 109.3, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 43.9, 29.1；MS (ES+) m/z 471.0 (M + 1)。

實例4.25

1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



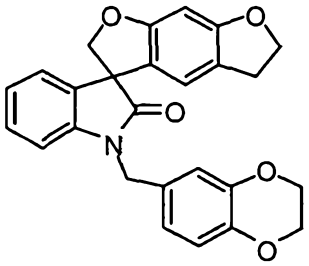
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(S)-2-(苄氧基甲氧基)丙酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(61%)，為無色固體：熔點49-52℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 7.36-7.22 (m, 4H), 7.20-6.99 (m, 5H), 6.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H),

(S)

6.39 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 4H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.96-3.70 (m, 2H), 3.03-2.70 (m, 2H), 1.29 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 178.1, 161.6 (2), 143.0 (2), 137.6 (2), 132.7 (2), 128.7 (2), 128.5, 127.8 (2), 127.6 (2), 123.8 (2), 123.2 (2), 120.3 (2), 119.9 (2), 119.0, 109.6 (2), 93.2 (2), 93.0 (2), 80.7 (2), 72.4 (2), 71.5 (2), 69.5 (2), 57.6 (2), 46.2 (2), 29.0 (2), 18.3 (2)； MS (ES+) m/z 479.9 (M + 23)。

實例 4.26

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

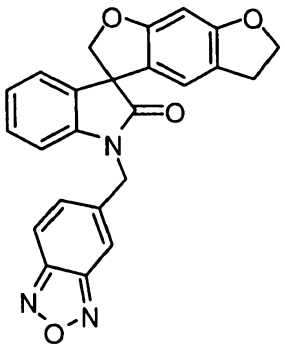


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(溴基甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(86%)，為無色固體：熔點173-175℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.02 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.09-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.9, 161.4, 143.8, 143.3, 142.3, 132.9, 129.1, 128.8, 123.9, 123.4, 120.6, 120.4, 120.0, 119.1, 117.7,

116.5, 109.5, 93.3, 80.8, 72.5, 64.45, 64.41, 57.8, 43.7, 29.2； MS (ES+) m/z 428.0 (M + 1)。

實例 4.27

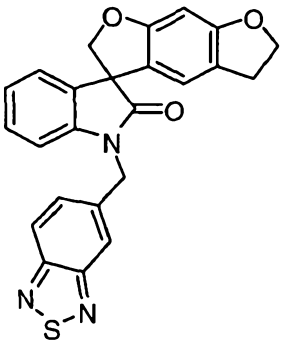
1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(溴基甲基)-2,1,3-苯并噁二唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(74%)，為無色固體：熔點169-171℃； ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 9.3, 1.3 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14-4.97 (m, 2H), 4.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.57-4.35 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 161.7, 161.2, 149.3, 148.9, 142.4, 141.8, 133.2, 132.7, 129.2, 124.2, 123.8, 120.9, 120.4, 119.4, 117.3, 113.5, 109.8, 93.0, 80.4, 72.6, 65.4, 57.4, 43.7, 28.8; MS (ES+) m/z 411.9 (M + 1)。

實例 4.28

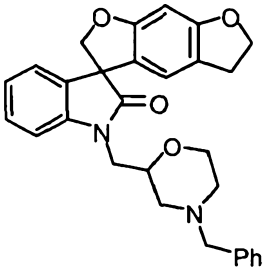
1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(溴基甲基)-2,1,3-苯并噻二唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(74%)，為無色固體：熔點162-164℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.23-5.05 (m, 2H), 4.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55-4.38 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 161.7, 161.2, 154.7, 154.2, 142.5, 139.0, 132.6, 130.2, 129.2, 124.2, 123.7, 122.3, 120.9, 120.4, 119.6, 119.3, 109.9, 93.0, 80.3, 72.6, 57.5, 43.5, 28.8；MS (ES+) m/z 427.9 (M + 1)。

實例4.29

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

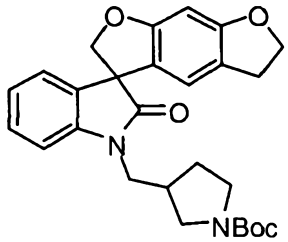


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用4-苄基-2-(氯基甲基)嗎啡置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(10%)，為無色固體：熔點65-70℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.00 (m, 9H), 6.49-6.39 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.69-4.49 (m, 3H), 3.93-3.42 (m, 7H), 3.02-2.54 (m, 4H), 2.22-2.00 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 469.1 (M + 1)。

實例4.30

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

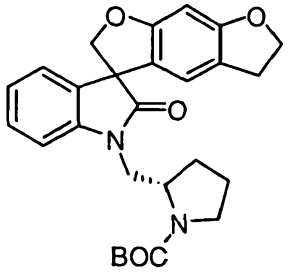


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(85%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 7.30 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.95-3.44 (m, 3H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.93-0.85 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 485.3 (M + 23)。

實例4.31

(S)

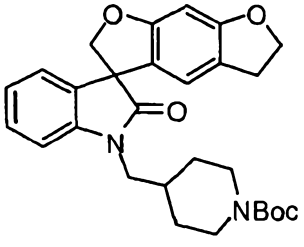
(2S)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例4.22中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-2-(甲苯磺醯基氧基甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(FujiK.等人, *J. Am. Chem. Soc.* (1989), 111(20)：7921-5)置換α-溴-間-甲苯甲腈，獲得(2S)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(80%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.37-7.25 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.54-6.41 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.534 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.527 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.49-3.22 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.10-1.77 (m, 4H), 1.48 (s, 4.5H), 1.42 (s, 4.5H)；MS (ES+) m/z 485.1 (M + 23)。

實例4.32

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

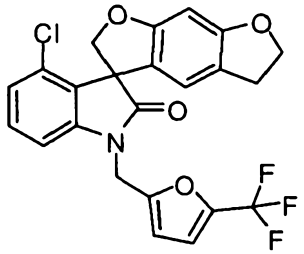


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用4-(甲苯磺醯基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(99%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 499.2 (M + 23)。

實例4.33

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



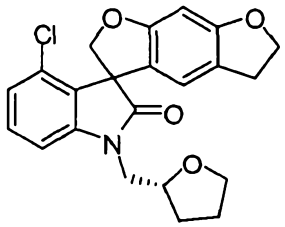
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為無色固體：熔點166-169℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.18 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J =

(S)

7.82 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45-6.34 (m, 2H), 5.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.60 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 162.2, 162.0, 151.6, 143.1, 141.8 (q, J = 43.0 Hz), 131.6, 130.0, 128.7, 124.6, 118.8 (q, J = 267.1 Hz), 119.7, 118.4, 117.1, 112.7, 109.5, 107.2, 92.9, 77.1, 72.4, 58.2, 37.1, 28.9；MS (ES+) m/z 461.9 (M + 1), 463.9 (M + 1)。

實例 4.34

4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

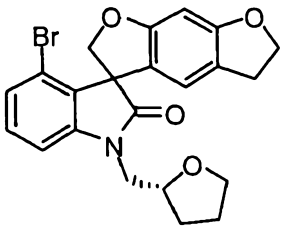


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：熔點78-82℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.09 (m, 1H), 7.05-6.92 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.00-3.59 (m, 1H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.12-1.80 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ

178.0 (2), 162.1 (2), 162.0, 144.7, 131.1 (2), 129.8 (2), 128.7 (2), 123.9, 119.4 (2), 118.4 (2), 117.5 (2), 108.1 (2), 92.9, 77.5, 76.9 (2), 72.3, 68.2 (2), 58.1 (2), 44.9 (2), 29.1 (2), 29.0 (2), 25.6 (2)；MS (ES+) m/z 397.9 (M + 1), 399.9 (M + 1)。

實例 4.35

4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

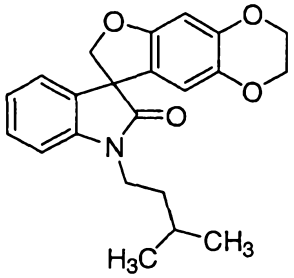


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-溴基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(75%)，為無色固體：熔點137-141℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)(非對映異構物)δ 7.30-7.10 (m, 3H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.85-3.52 (m, 4H), 2.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.01-1.67 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5 (2), 162.2, 161.8, 145.7, 130.9, 130.2 (2), 126.6, 119.9 (2), 119.0 (2), 118.9 (2), 118.1, 92.5, 77.5, 76.3, 76.1, 72.5, 67.7 (2), 65.4, 58.7, 44.5, 29.0 (2), 28.7, 25.5；MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1), 445.9 (M + 1)。

(S)

實例 4.36

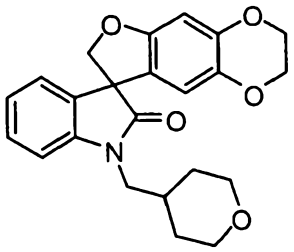
1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用1-溴基-3-甲基丁烷置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(64%)，為無色固體：熔點134-137℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.4, 144.6, 142.5, 138.3, 132.8, 128.9, 124.0, 123.2, 121.3, 111.6, 108.6, 99.4, 80.2, 64.6, 64.0, 58.1, 38.9, 36.3, 26.2, 22.7, 22.6；MS (ES+) m/z 366.3 (M + 1)；對$C_{22}H_{23}NO_4$之分析計算值：C, 72.31；H, 6.34；N, 3.83；實測值：C, 72.21；H, 6.31；N, 3.55。

實例 4.37

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



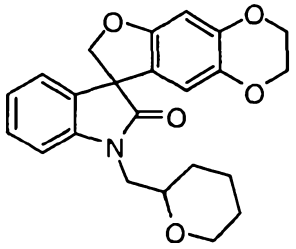
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點129-131℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 144.7, 142.8, 138.4, 132.5, 128.9, 124.2, 123.4, 121.1, 111.5, 108.7, 99.5, 80.4, 67.6, 67.5, 64.6, 64.0, 58.1, 46.2, 34.0, 30.93, 30.86；MS (ES+) m/z 394.2 (M + 1)；對$C_{23}H_{23}NO_5$之分析計算值：C, 70.21；H, 5.89；N, 3.56；實測值：C, 70.15；H, 5.92；N, 3.20。

實例4.38

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并

(S)

二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

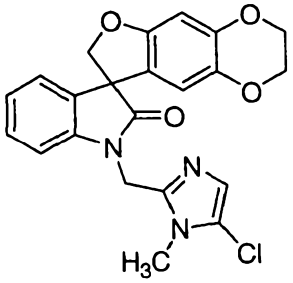


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(45%)，為無色固體：熔點158-166℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.31-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (s, 0.5H), 6.22 (s, 0.5H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.68-1.31 (m, 5H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 177.89, 177.80, 155.30, 155.27, 144.61, 143.25, 143.11, 138.34, 132.46, 132.35, 128.78, 128.73, 123.66, 123.64, 123.19, 123.17, 121.51, 121.45, 111.76, 111.62, 109.90, 109.77, 99.41, 99.36, 80.14, 75.75, 75.58, 68.57, 68.53, 64.63, 64.02, 58.08, 58.04, 45.83, 45.77, 29.70, 29.57, 25.88, 23.13；MS (ES+) m/z 394.2 (M + 1)；對$C_{23}H_{23}NO_5$之分析計算值：C, 70.21；H, 5.89；N, 3.56；實測值：C, 70.03；H, 5.97；N, 3.17。

實例4.39

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

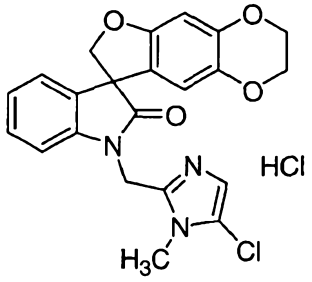


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用5-氯基-2-(氯基甲基)-1-甲基-1H-咪唑鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(94%)，為無色固體：熔點91-95℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.59 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.4, 144.8, 141.9, 141.7, 138.5, 131.6, 129.3, 124.8, 124.0, 123.8, 120.7, 119.5, 111.5, 110.7, 99.6, 80.3, 64.6, 64.0, 58.1, 38.2, 31.0；MS (ES+) m/z 426.2 (M + 1), 424.2 (M + 1)。

實例4.40

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

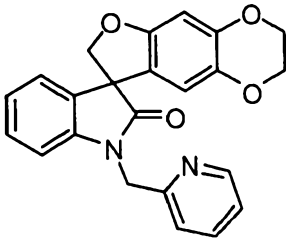
(S)



按照如實例2.28中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(82%)，為無色固體：207-208℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 154.8, 144.2, 141.8, 141.7, 137.9, 132.1, 128.6, 123.6, 123.5, 121.0, 120.9, 118.0, 111.9, 109.8, 98.6, 79.9, 64.2, 63.6, 57.3, 35.8, 31.9；MS (ES+) m/z 426.2 (M + 1), 424.2 (M + 1)；對$C_{22}H_{18}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$之分析計算值：C, 55.24；H, 4.43；N, 8.78；實測值：C, 55.51；H, 4.18；N, 8.58。

實例4.41

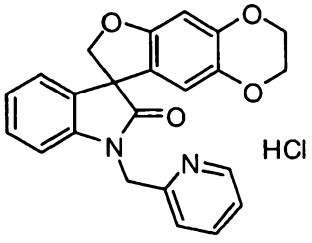
1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：熔點208-209℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.6, 155.3, 149.6, 144.6, 142.2, 138.3, 137.1, 132.2, 128.9, 123.8, 123.5, 122.8, 121.6, 121.1, 111.8, 109.6, 99.4, 80.2, 64.5, 63.9, 58.2, 46.1；MS (ES+) m/z 387.2 (M + 1)。

實例4.42

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



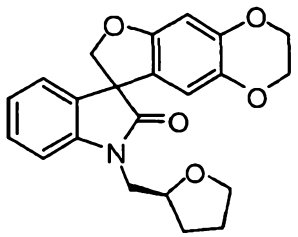
按照如實例2.28中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并-二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(89%)，為淡黃色粉末：熔點206-208℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 154.7, 153.5, 146.2, 144.2, 142.2, 141.2, 137.8, 131.9, 128.8, 124.2, 123.6, 123.23, 123.21, 121.2, 111.7, 109.3, 98.7, 79.5, 64.2, 63.6, 57.3, 43.3；MS (ES+) m/z 387.2 (M + 1)；對$C_{23}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$之分析計算值：C, 64.42；H, 4.62；N, 6.53；實測值：C, 64.72；H, 4.55；N, 6.13。

實例4.43

1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

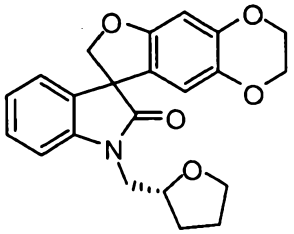


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(S)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(69%)，為無色固體：熔點173-175℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.32-7.25 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.99-3.67 (m, 4H), 2.09-1.66 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 178.1, 177.9, 155.3, 144.6, 143.0, 142.9, 138.4, 132.4, 132.3, 128.9, 128.8, 123.8, 123.7, 123.3, 121.4, 121.3, 111.7, 111.6, 109.8, 109.5, 99.4, 80.3, 80.2, 77.1, 76.8, 68.35, 68.31, 64.6, 64.0, 58.09, 58.06, 44.7, 29.4, 29.0, 25.9, 25.7；MS (ES+) m/z 380.2 (M + 1)。

實例4.44

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



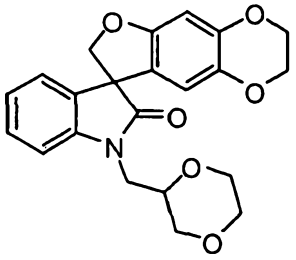
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲

(S)

基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)，為無色固體：熔點174-176℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.32-7.25 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.99-3.67 (m, 4H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 178.1, 177.9, 155.3, 144.6, 143.0, 142.9, 138.4, 132.4, 132.3, 128.9, 128.8, 123.8, 123.7, 123.3, 121.4, 121.3, 111.7, 111.6, 109.8, 109.5, 99.4, 80.29, 80.26, 77.1, 76.8, 68.4, 68.3, 64.6, 64.0, 58.10, 58.08, 44.7, 29.4, 29.1, 25.9, 25.7；MS (ES+) m/z 380.2 (M + 1)。

實例4.45

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

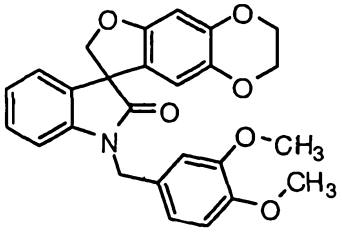


將2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.30克，1.03毫莫耳)、2-(碘基甲基)-1,4-二氧陸圜(0.31克，1.35毫莫耳)及碳酸銫(0.52克，1.58毫莫耳)在2-丁酮(7毫升)中之混合物，於回流及氮氣下攪拌4小時。一旦冷卻，立即將反應物以醋酸乙酯稀釋，並使此懸浮液經過矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，且將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/乙醚(14:1)，而得1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮，為具有未反應之內醯胺之不可分離混合物(0.36克)。然後，將此物質、溴化苄(0.12毫升，1.00毫莫耳)及碳酸銫(0.50克，1.55毫莫耳)在2-丁酮(7毫升)中之混合物，於回流及氮氣下攪拌15小時。按前述處理，且藉急驟式管柱層析純化，使用(己烷/醋酸乙酯)(2:1，增加至1:1)，獲得1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.24克，58%)，為無色固體，伴隨著1'-苄基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.09克，24%)，為無色固體。關於1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之特徵表現：熔點160-165℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.26-7.34 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 0.5H), 6.21 (s, 0.5H), 4.88 (d, J = 8.9 Hz, 0.5 Hz), 4.87 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.64 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.76-3.55 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 177.9, 177.8, 156.3, 155.3, 144.71, 144.69, 142.72, 142.66, 138.42, 138.39, 132.4, 132.3, 128.91, 128.85, 123.9, 123.8, 123.5, 121.3, 121.1, 111.7, 111.6, 109.6, 109.4, 99.49, 99.46, 80.2, 80.0, 73.32, 73.29, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 66.52, 66.48, 64.6, 64.0, 58.1, 58.0, 41.85, 41.76；MS (ES+) m/z 396.2 (M + 1)。

實例4.46

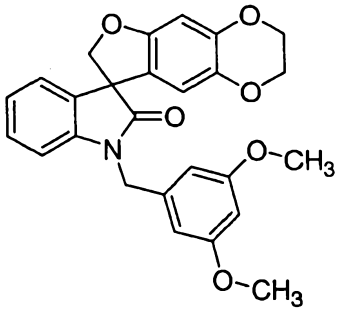
1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用3,4-二甲氧基溴化苄(Oguri, T.等人, *Chem. Pharm. Bull.* (1977), 25：2287-91)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(100%)，為無色固體：熔點209-211℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.09 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 149.5, 148.8, 144.7, 142.2, 138.4, 132.4, 128.9, 128.4, 124.0, 123.5, 121.3, 120.0, 111.5, 111.2, 110.5, 109.5, 99.6, 80.1, 64.6, 64.0, 58.2, 56.02, 55.99, 44.1；MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1)。

實例4.47

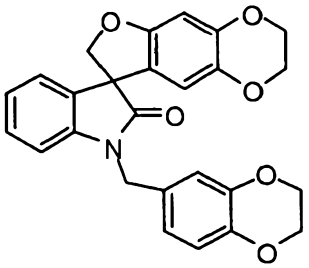
1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用3,5-二甲氧基溴化苄置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(97%)，為無色固體：熔點192-195℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.04 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.76 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 161.3, 155.4, 144.7, 142.2, 138.5, 138.2, 132.3, 129.0, 123.9, 123.5, 121.2, 111.6, 109.5, 105.4, 99.8, 99.6, 80.2, 64.6, 64.0, 58.2, 55.5, 44.3；MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1)。

實例4.48

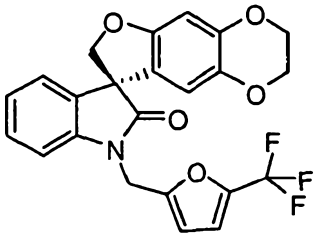
1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用6-(溴基甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯(Capilla, A.S. 等人, *Tetrahedron*, (2001), 57： 8297-304)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(100%)，為無色固體：熔點120-123℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.5, 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.4, 144.7, 143.8, 143.3, 142.3, 138.4, 132.4, 129.0, 128.9, 123.9, 123.4, 121.2, 120.5, 117.8, 116.5, 111.8, 109.5, 99.5, 80.4, 64.6, 64.44, 64.41, 64.0, 58.2, 43.8； MS (ES+) m/z 444.0 (M + 1)。

實例4.49

(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

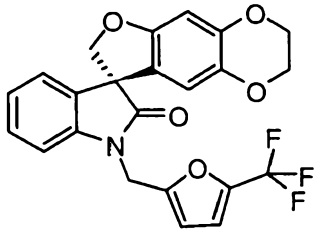


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-(2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(92%)，為無色固體：熔點64-68℃(甲醇/水)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.3, 152.2, 144.8, 141.8 (q, J = 43.0 Hz), 141.5, 138.5, 132.2, 129.1, 124.2, 123.9, 120.9, 118.9 (d, J = 267 Hz), 112.8 (d, J = 2.8 Hz), 111.6, 109.3, 109.0, 99.5, 80.1, 64.6, 64.0, 58.1, 37.1；MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1)。

實例4.50

(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



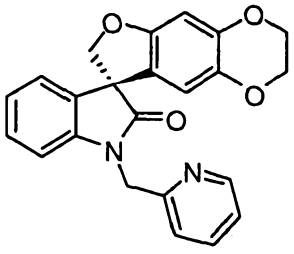
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-(2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換

(S)

2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點53-56℃(甲醇/水)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.06 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.3, 152.2, 144.8, 141.8 (q, J = 43.0 Hz), 141.5, 138.5, 132.2, 129.1, 124.2, 123.9, 120.9, 118.9 (q, J = 267 Hz), 112.8 (q, J = 2.8 Hz), 111.6, 109.3, 109.0, 99.5, 80.1, 64.6, 64.0, 58.1, 37.1；MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1)。

實例4.51

(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

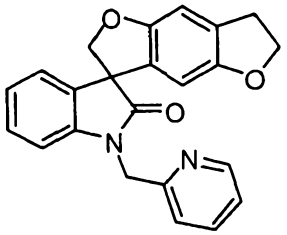


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為

無色固體：熔點 144-146℃（乙醚/己烷）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.22 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.4, 155.3, 148.6, 144.8, 142.0, 138.4, 138.2, 132.2, 129.0, 124.0, 123.7, 123.3, 122.3, 121.1, 111.8, 109.7, 99.5, 80.3, 64.6, 64.0, 58.2, 45.5；MS (ES+) m/z 387.0 (M + 1)。

實例 4.52

1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

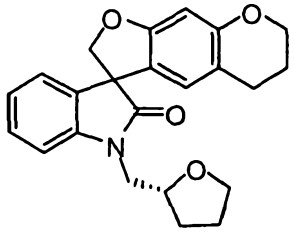


按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得 1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (67%)，為無色固體：熔點 198-200℃（乙醚/己烷）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H),

5.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 8.7, 0.7 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 155.2, 154.9, 148.6, 142.1, 138.3, 132.1, 129.1, 128.9, 127.6, 124.0, 123.7, 123.3, 122.3, 109.7, 107.2, 104.0, 80.1, 71.8, 58.6, 45.5, 30.4； MS (ES+) m/z 370.9 (M + 1)。

實例 4.53

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

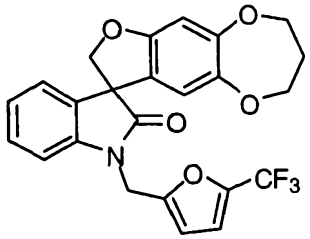


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(57%)，為灰白色固體：熔點151-156℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.32-7.26 (m, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.644, 4.640 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 5.4, 4.8 Hz, 2H), 3.99-3.69 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 5H), 1.79-1.67 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 178.3, 178.2, 160.2, 156.3, 143.0, 132.8, 132.7, 128.8, 128.7, 123.88, 123.86, 123.82, 123.76, 123.3, 121.1, 121.0, 115.24, 115.20, 109.7, 109.5,

98.9, 80.43, 80.40, 77.1, 77.0, 68.4, 68.3, 66.7, 57.8, 57.7, 44.8, 44.7, 29.4, 29.1, 25.8, 25.7, 24.8, 24.7, 22.4； MS (ES+) m/z 378.1 (M + 1)。

實例 4.54

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

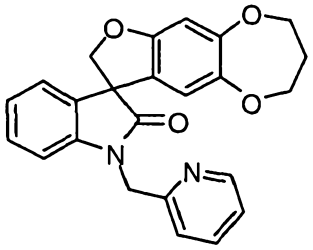


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(97%)，為無色固體：熔點162-164℃(水/甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 2.23-2.00 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 156.8, 153.2, 152.1 (q, J = 1.3 Hz), 146.4, 141.8 (q, J = 42.9 Hz), 141.4, 132.1, 129.1, 124.2, 124.0, 122.9, 118.9 (q, J = 267 Hz), 116.1, 112.8 (q, J = 2.7 Hz), 109.4, 109.0, 103.6, 80.4, 70.91, 70.90, 58.0, 37.1, 32.3； MS (ES+) m/z 457.9 (M +

1)。

實例 4.55

1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

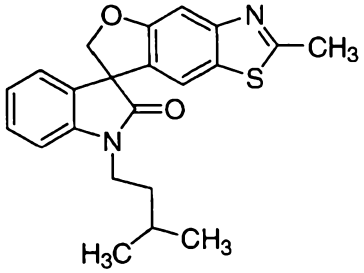


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)，為無色固體：熔點122-123℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 156.8, 155.4, 153.1, 149.1, 146.3, 142.1, 137.7, 132.2, 129.0, 124.0, 123.7, 123.1, 123.0, 121.9, 116.2, 109.6, 103.6, 80.5, 70.87, 70.85, 58.1, 45.9, 32.2；MS (ES+) m/z 401.0 (M + 1)。

實例 4.56

2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲

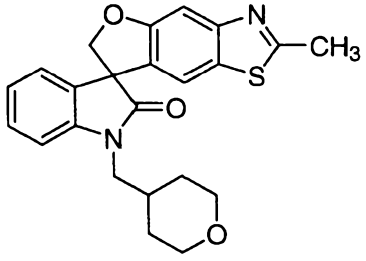
哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用1-溴基-3-甲基丁烷置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：熔點137-138℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 5.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.93-1.61 (m, 3H), 1.06-1.00 (m, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 169.3, 160.4, 149.4, 142.8, 132.9, 129.1, 128.7, 123.6, 122.8, 122.2, 120.4, 108.6, 108.4, 81.1, 58.2, 39.2, 36.1, 26.0, 23.0, 22.5, 20.3；MS (ES+) m/z 378.5 (M + 1)。

實例4.57

2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

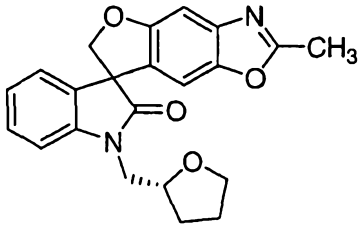


(S)

按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-(溴基甲基)四氫哌喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(44%)，為無色固體：熔點186-187℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.60 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 169.3, 160.6, 149.2, 143.1, 132.7, 129.1, 128.7, 123.7, 123.0, 122.3, 119.9, 108.7, 108.5, 81.5, 67.9, 62.4, 58.1, 46.6, 34.3, 30.9, 20.2, 14.6；MS (ES+) m/z 407.0 (M + 1)。

實例4.58

2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

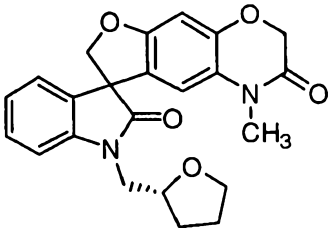


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺

[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(52%)，為無色固體：熔點188-190℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.00-5.93 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.42-4.26 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 2.35-2.33 (m, 3H) 2.09-1.79 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 175.3, 164.4, 164.3, 151.2, 151.1, 146.2, 146.1, 144.9, 144.6, 138.7, 138.6, 130.5, 130.4, 129.6, 124.6, 124.4, 123.0 (2C), 114.0, 113.9, 111.8, 111.6, 110.6, 110.5, 110.3, 109.8, 88.7, 88.4, 76.1, 76.0, 68.5, 68.3, 44.7, 44.4, 29.8, 28.9, 26.2, 25.7, 14.7, 14.6；MS (ES+) m/z 414.9 (M + 39)。

實例4.59

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮之合成



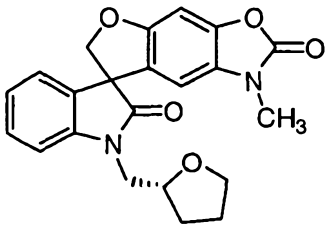
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮(69%)，為灰白色固體：熔點79-81℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.63-6.62 (m, 1H), 6.39-6.32 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.72-4.67 (m,

(S)

1H), 4.54 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.82- 3.70 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7 (2C), 163.9 (2C), 157.4, 157.3, 146.9 (2C), 143.1, 142.6, 132.2, 131.9, 129.2, 129.1, 124.4 (2C), 123.8 (2C), 123.5, 123.1, 122.8, 109.8, 109.7, 109.6, 100.1 (2C), 80.8, 80.6, 76.9, 76.2, 68.4, 68.2, 67.7, 58.1 (2C), 44.9, 44.6, 29.3, 29.1, 28.5, 28.4, 25.7 (2C)； MS (ES+) m/z 429.1 (M + 23), 407.1 (M + 1)。

實例 4.60

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮之合成

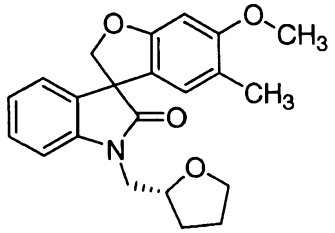


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮(32%)，為無色固體：熔點>250℃(甲苯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.29 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.40-6.28 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.01-3.67 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 3H), 2.14-1.85 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 157.0, 156.9, 155.0, 143.5 (2C),

143.1, 142.6, 132.2, 131.9, 129.3, 129.2, 126.2, 124.1, 123.8, 123.6, 109.8, 109.8, 103.1, 103.0, 94.7 (2C), 80.5, 80.4, 77.1, 76.3, 68.4, 68.2, 58.2 (2C), 45.0, 44.7, 29.3, 29.2, 28.3, 28.2, 25.7； MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1)。

實例 4.61

6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



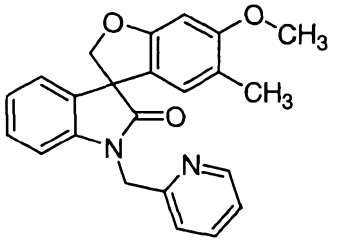
按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用 4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得 6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (72%)，為無色固體：熔點 151-153℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.99-3.61 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.10-1.63 (m, 4H), 1.99 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3 (2), 160.3, 159.1, 142.9 (2), 132.6 (2), 128.7 (2), 124.2 (2), 123.7 (2), 119.5 (2), 119.2 (2), 109.5 (2), 93.7, 80.4 (2), 77.0 (2), 68.2 (2), 57.9, 55.5, 44.6 (2), 29.1 (2), 25.6 (2), 15.9 (2)； MS (ES+) m/z 366.3 (M + 1)。

實例 4.62

6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲

(S)

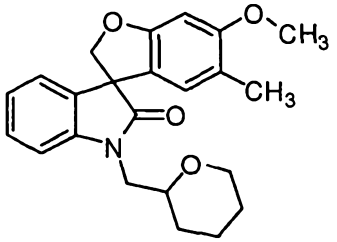
哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點142-144℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 160.3, 159.2, 155.7, 149.5, 142.5, 142.2, 137.1, 132.6, 128.7, 124.3, 123.8, 123.5, 122.8, 121.7, 119.5, 119.2, 109.5, 93.8, 80.3, 58.0, 46.1, 22.6, 16.0； MS (ES+) m/z 373.3 (M + 1)。

實例4.63

6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

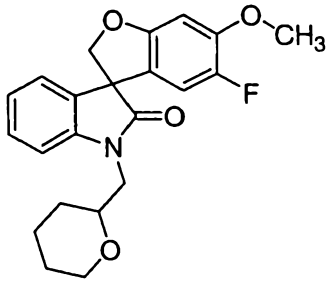


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換

5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(68%)，為無色固體：熔點180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.13-6.97 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.02-3.59 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.71-1.26 (m, 5H)； MS (ES+) m/z 380.4 (M + 1)。

實例4.64

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

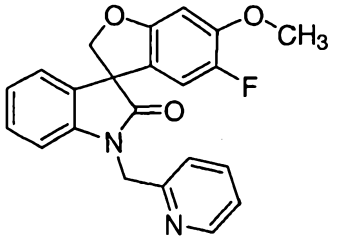


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(99%)，為無色固體：熔點131-133℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.24 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 3H), 6.61-6.55 (m, 1H), 6.47-6.39 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 5H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.70-1.27 (m, 5H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 177.4, 157.10, 157.08, 157.05, 157.03, 149.2, 149.0, 148.8, 146.1, 143.2, 143.0, 131.9, 131.8, 128.9, 128.8,

123.52, 123.50, 123.18, 123.15, 119.4, 119.3, 119.2, 110.6, 110.5, 110.3, 110.2, 109.9, 109.8, 96.2, 80.4, 75.6, 75.4, 68.4, 68.3, 57.96, 57.95, 57.92, 56.4, 45.7, 45.6, 29.5, 29.4, 25.7, 23.0； MS (ES+) m/z 384.2 (M + 1)。

實例 4.65

5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

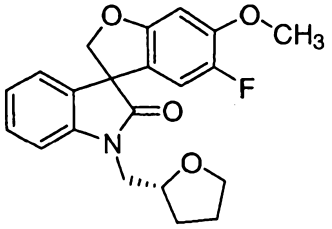


按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得 5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (77%)，為無色固體：熔點 142-144℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59-8.53 (m, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 157.2 (d), 155.4, 149.6, 149.3, 149.1, 149.0, 146.1, 142.1, 137.1, 131.8, 129.0, 123.8, 123.6, 122.8, 121.6, 119.0 (d), 110.7, 110.4, 109.6, 96.3, 80.5, 58.1, 56.4, 46.0； MS (ES+) m/z 377.2 (M + 1)。

實例 4.66

5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃

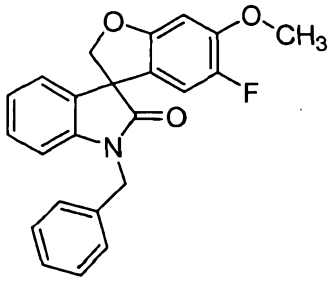
-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(42%)，為無色固體：熔點106-116℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14-6.98 (m, 3H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.98-3.64 (m, 7H), 2.09-1.80 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 177.5, 157.1, 149.3, 149.1, 148.9, 146.1, 142.8, 131.9, 131.7, 129.0, 128.9, 123.7, 123.6, 123.3, 119.3, 119.2, 110.6, 110.5, 110.3, 110.2, 109.8, 109.6, 96.3, 80.6, 76.7, 68.2, 68.1, 58.0, 56.4, 44.6, 29.2, 29.0, 25.7, 25.5；MS (ES+) m/z 370.2 (M + 1)。

實例4.67

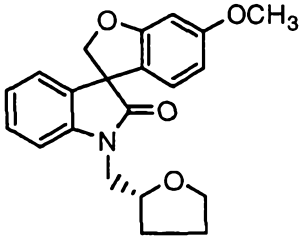
1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，及使用溴化苄置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(86%)，為無色固體：熔點160-162℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.20 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.3, 173.3, 166.3, 165.6, 147.9, 137.5, 133.7, 128.5, 128.0, 126.1, 124.9, 124.6, 114.2, 97.5, 84.9, 77.3, 62.0, 47.6, 33.5；MS (ES+) m/z 376.0 (M + 1)。

實例4.68

6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

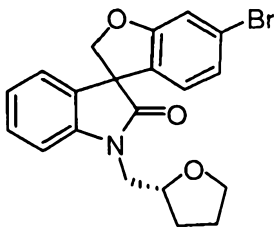


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫

螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.32-7.25 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 3H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.10-1.66 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 178.0, 177.9, 162.0, 161.4, 142.9, 142.8, 132.4, 132.3, 128.7, 128.6, 123.6, 123.5 (2C), 123.4, 123.2, 121.0, 120.9, 109.6, 109.3, 107.4 (2C), 96.5, 80.5, 80.4, 76.8, 76.7, 68.2, 68.1, 57.5, 55.5, 44.5 (2C), 29.2, 28.9, 25.6, 25.5；MS (ES+) m/z 352.1 (M + 1)。

實例4.69

6-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

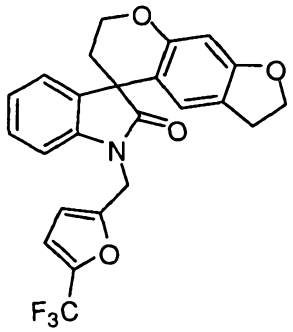


於6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.3克，4.3毫莫耳)在2-丁酮(40.0毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(4.2克，12.9毫莫耳)與4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯(1.4克，5.4毫莫耳)。使反應物回流16小時，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之25%醋酸乙酯，而得6-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-

苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.75克，100%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 400.0 (M + 1), 402.0 (M + 1)。

實例4.70

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

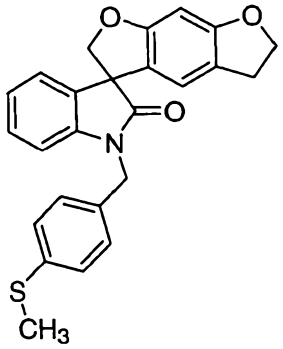


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，使用丙酮置換丁酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，獲得1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(43%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-6.93 (m, 4H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.98 (ABq, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.45 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.3, 160.6, 155.5, 152.2, 152.1, 141.8, 141.6, 141.3, 135.2, 128.3, 124.1, 123.5, 123.5, 120.6, 120.4, 117.0, 112.6 (2C), 112.5 (2C), 112.1, 109.1, 108.6, 98.6, 71.8, 62.0, 47.8, 36.7, 32.4, 28.8； MS (ES+) m/z 441.7 (M + 1)。

實例4.71

1'-[4-(甲硫基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

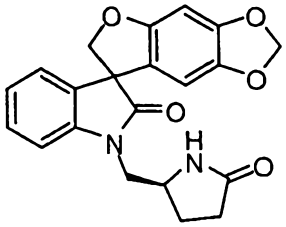
哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4.22中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-(溴基甲基)苯基)(甲基)硫烷置換α-溴-間-甲苯甲腈，獲得1'-[4-(甲硫基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(61%)，為無色固體：MS (ES+) m/z：416.2 (M + 1)。

實例4.72

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



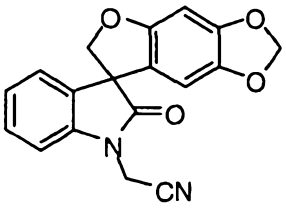
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-3-溴基甲基-2-四氫吡咯酮置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：熔點121-130℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 4H), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 9.3 Hz,

(S)

1H), 5.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 2.43-2.18 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 177.9, 177.4, 177.3, 154.7, 154.6, 147.5, 147.4, 141.2, 140.8, 140.8, 136.0, 130.8, 130.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.3, 123.4, 122.0, 121.9, 121.9, 118.0, 117.8, 107.4, 101.1, 100.0, 99.9, 91.3, 91.3, 78.8, 78.7, 56.8 (2C), 51.4, 51.2, 43.2 (2C), 27.6, 22.6, 18.6；MS (ES+) m/z 401.2 (M + 23), 379.2 (M + 1)。

實例 4.73

(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈之合成

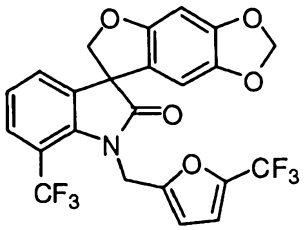


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯乙腈置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈(61%)，為無色固體：熔點 170-172℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.89 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.94 (ABq, J = 17.9 Hz, 2H), 4.73 (ABq, J = 9.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 155.8, 148.9, 142.232, 141.0, 131.9, 129.4, 124.3, 124.3, 119.8, 116.0, 109.7, 103.5, 101.9, 93.8,

80.1, 57.8, 28.8； MS (ES+) m/z 321.3 (M + 1)。

實例 4.74

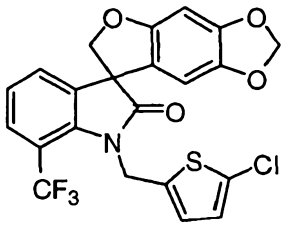
7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-溴基甲基-2-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(43%)，為無色固體：熔點95-98℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.23 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 156.0, 152.2, 149.3, 142.7, 141.4 (q), 139.1, 135.1, 127.9, 127.0 (m), 122.9 (d), 121.1 (d), 119.3 (d), 118.7, 113.4 (q), 112.5, 108.2, 102.8, 101.7, 93.7, 80.8, 56.9, 39.4；MS (ES+) m/z 498.4 (M + 1)。

實例 4.75

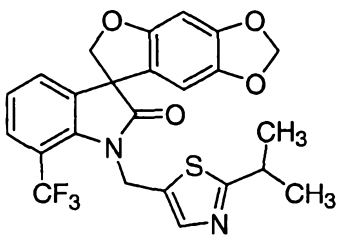
1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯基-5-(氯基甲基)噻吩置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點165-166℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.91 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.9, 156.2, 149.2, 142.4, 139.9 (2C), 138.7, 135.4, 129.1, 127.4, 127.2, 126.9, 125.9, 123.9, 119.4, 111.5, 103.5, 102.0, 93.9, 80.7, 56.5, 42.3；MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1), 479.9 (M + 1)。

實例4.76

1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

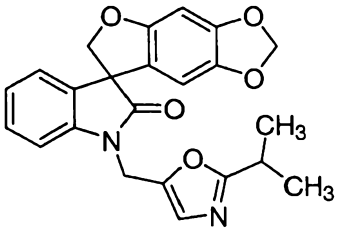


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氯基甲基-2-(異丙基)噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌

喃，及使用7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(51%)，為無色固體：熔點101-103℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.08 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 177.4, 156.0, 150.7, 149.0, 142.3, 140.7, 135.6, 128.7, 125.7, 124.5 (d), 123.6, 119.8, 113.3, 111.5 (m), 103.9, 101.9, 93.8, 80.8, 56.6, 43.3, 32.8, 23.3；MS (ES+) m/z 489.4 (M + 1)。

實例4.77

1'-[(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



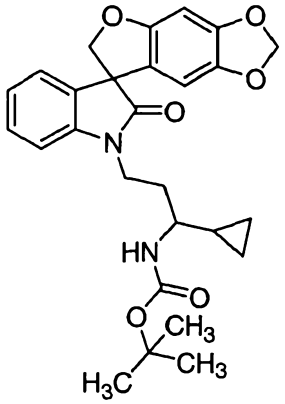
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氯基甲基-2-異丙基噁唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(11%)，為無色固

(S)

體：熔點 75-77℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.83 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 169.4, 155.8, 148.9, 142.3, 141.8, 135.3, 135.1, 132.2, 128.9, 123.8, 123.5, 119.5, 109.6, 103.1, 101.5, 93.6, 80.3, 58.2, 36.6, 28.5, 20.4, 20.3；MS (ES+) m/z 405.4 (M + 1)。

實例 4.78

[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

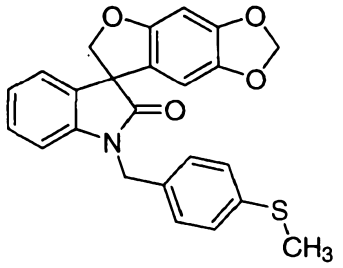


按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用胺基甲酸第三-丁基-3-溴基甲基-1-環丙酯置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯 (91%)，為絨毛狀黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (d, J = 4.9 Hz,

1H), 5.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.88 (dd, J = 8.9, 7.0, Hz, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.62 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 2.99 (br, 1H), 2.14-1.81 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.95-0.80 (m, 1H), 0.58-0.19 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 177.3, 155.9, 155.7, 155.6, 148.8, 142.3, 142.2, 132.4, 129.0, 123.9, 123.3, 119.5, 119.4, 108.6, 103.1, 103.0, 101.5, 93.6, 80.4 (2C), 65.9, 58.2, 37.8, 37.5, 32.9, 32.7, 28.4, 16.1 (2C), 15.3, 3.9, 3.8, 3.0, 2.9; MS (ES+) m/z 501.3, (M + 23), 479.28 (M + 1), 423.2 (M - 56), 379.3 (M - 100)。

實例 4.79

1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



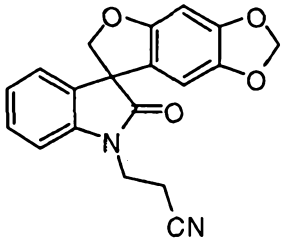
按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-(甲硫基)溴化苄置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得 1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (86%)，為無色固體：熔點 128-130℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.89 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.87-4.79 (m, 3H), 4.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)； ^{13}C

(S)

NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 155.9, 148.8, 142.6, 142.2, 137.8, 133.3, 132.1, 129.3, 128.4, 126.6, 124.2, 123.6, 120.1, 109.9, 103.3, 101.9, 93.8, 80.4, 57.9, 43.2, 15.1； MS (ES+) m/z 418.1 (M + 1)。

實例 4.80

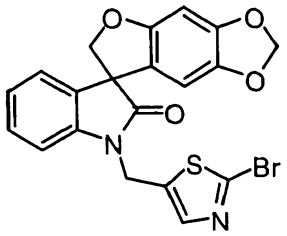
3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈之合成



按照如製備44中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-溴基丙腈置換α-溴-間-甲苯甲腈，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈(86%)，為無色固體：熔點200-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (ddd, J = 7.6, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.69 (ABq, J = 9.3 Hz, 2H), 4.10-3.88 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 155.8, 148.8, 142.2, 141.9, 132.3, 129.3, 124.1, 123.7, 120.1, 119.1, 109.8, 103.6, 101.9, 93.7, 80.3, 57.9, 35.9, 16.2； MS (ES+) m/z 335.1 (M + 1)。

實例 4.81

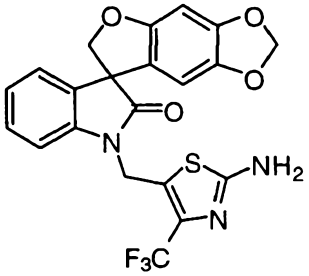
1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-溴-(5-溴基甲基)噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(94%)，為無色固體：熔點215-217℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.89 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.69 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.9, 148.9, 142.9, 142.2, 141.7, 138.2, 136.4, 132.1, 129.4, 124.3, 123.9, 119.9, 109.7, 103.4, 101.9, 93.8, 80.2, 57.8, 36.3；MS (ES+) m/z 458.9 (M + 1), 456.9 (M + 1)。

實例4.82

1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



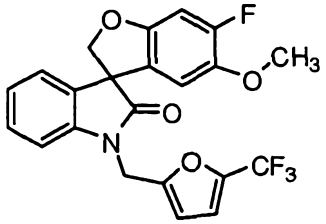
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺置換2-(溴基甲基)四

(S)

氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(4.0%)，為無色固體：熔點165-167℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (br, 2H), 7.32 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.02 (ABq, 2H), 4.70 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 167.9, 155.9, 148.9, 142.2, 141.8, 134.7 (q, $^1J_{CF}$ = 135 Hz), 132.1, 129.5, 124.5, 123.9, 123.8 (m), 119.9, 109.2, 103.2, 101.9, 93.9, 80.2, 57.8, 40.9；MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1)。

實例4.83

6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

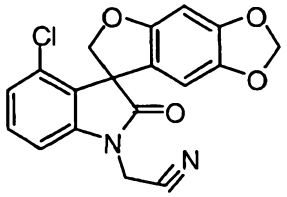


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-溴基甲基-2-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用6-氟基-5-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(43%)，為無色固體：熔點132-134℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27

(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 433.9 (M + 1)。

實例 4.84

4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈之合成



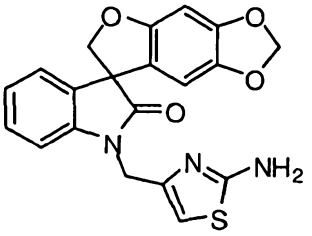
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯乙腈置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈(94%)，為無色固體：熔點122-123℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.4, 156.7, 149.2, 143.0, 141.9, 131.1, 130.4, 128.4, 124.6, 116.8, 115.8, 108.8, 103.3, 101.9, 93.4, 77.6, 58.3, 29.2；MS (ES+) m/z 355.2 (M + 1)。

實例 4.85

1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍

(S)

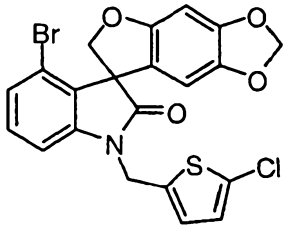
圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-(5-氯基甲基)噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為黃色固體：熔點230-235℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 166.8, 155.9, 148.9, 146.8, 143.9, 142.3, 131.8, 129.6, 129.6, 124.3, 120.3, 109.9, 109.8, 103.1, 101.9, 93.9, 80.4, 57.8, 14.8；MS (ES+) m/z 394.3 (M + 1)。

實例4.86

4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

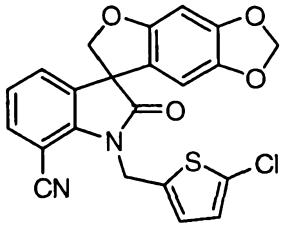


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯基-5-(氯基甲基)噻吩置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌

喃，及使用4'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點85-87℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.11 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.97 (ABq, 2H), 4.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 157.2, 156.9, 149.3, 143.3, 142.1, 136.3, 130.3, 129.8, 127.7, 126.3, 126.0, 120.2, 116.1, 107.9, 102.6, 101.6, 93.3, 77.2, 59.5, 39.4；MS (ES+) m/z 490.3 (M + 1), 488.2 (M + 1)。

實例4.87

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈之合成



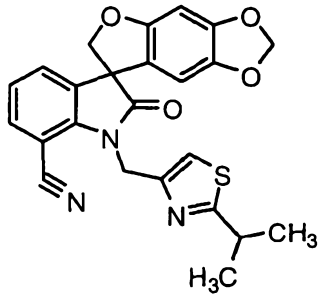
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯基-5-(氯基甲基)噻吩置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈(78%)，為無色固體：熔點192-193℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H),

(S)

7.21 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.95 (dd, J = 4.0, 0.7 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.78 (dd, J = 20.4, 9.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.5, 148.7, 143.2, 141.8, 137.6, 133.6, 133.2, 128.8, 127.9, 126.6, 126.5, 123.7, 118.5, 116.9, 103.0, 101.5, 93.4, 92.6, 79.5, 56.4, 40.0；MS (ES+) m/z 437.3 (M + 1), 439.3 (M + 1)。

實例 4.88

1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈之合成

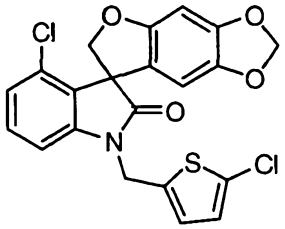


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-2-異丙基噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈(74%)，為無色固體：熔點 = 162-163℃ (乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.25 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 3.28-3.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5,

176.9, 155.4, 149.7, 148.6, 144.0, 141.8, 133.8, 133.1, 128.4, 123.4, 119.0, 116.5, 114.3, 103.1, 101.5, 93.3, 93.1, 79.4, 56.5, 40.9, 32.4, 22.7；MS (ES+) m/z 446.2 (M + 1)。

實例 4.89

4'-氯基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



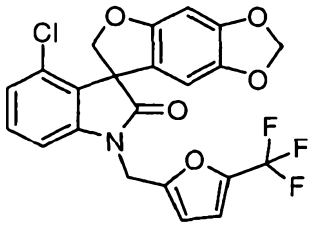
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯基-5-(氯基甲基)噻吩置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得4'-氯基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點167-168℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.8 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.1, 156.2, 148.5, 143.3, 141.5, 137.5, 130.5, 129.8, 127.8, 127.7, 127.3, 126.5, 123.6, 116.5, 108.3, 102.4, 101.4, 92.9, 77.0, 57.8, 38.7；MS (ES+) m/z 446.2 (M + 1), 448.2 (M + 1)。

實例 4.90

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]

(S)

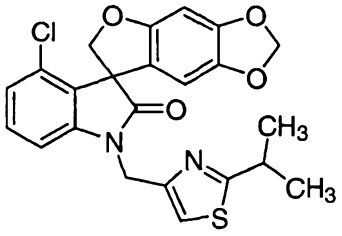
苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-溴基甲基-5-(三氟甲基)呋喃置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(43%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 0.7 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.8 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.1, 156.1, 152.7, 148.6, 143.4, 141.5, 139.5 (q, $^{2}J_{CF}$= 42 Hz), 130.5, 129.7, 127.9, 123.6, 118.8 (q, $^{1}J_{CF}$= 267 Hz), 116.6, 114.0 (d, $^{3}J_{CF}$= 3 Hz), 109.9, 108.2, 102.2, 101.4, 92.9, 76.9, 57.9, 36.7；MS (ES+) m/z 464.3 (M + 1), 466.3 (M + 1)。

實例4.91

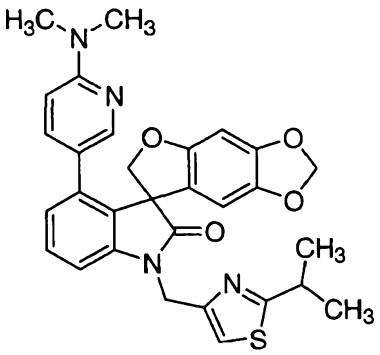
4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-2-異丙基噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(62%)，為無色固體：熔點147-148℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.09 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 176.1, 156.1, 149.5, 148.5, 144.1, 141.4, 130.3, 129.6, 128.1, 123.2, 116.9, 115.2, 108.5, 102.7, 101.4, 92.8, 76.9, 57.9, 40.2, 32.4, 22.7, 22.6；MS (ES+) m/z 455.3 (M + 1), 457.3 (M + 1)。

實例4.92

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



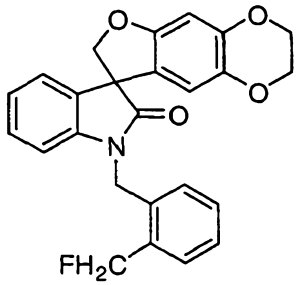
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-2-異丙基噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌

(S)

喃，及使用4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為無色固體：熔點164-165℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.42-6.37 (m, 3H), 5.96 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 176.9, 157.9, 155.4, 149.9, 148.3, 146.6, 142.6, 141.5, 136.8 (2C), 129.2, 128.8, 125.2, 121.7, 121.1, 115.3, 108.6, 104.3, 102.6, 101.3, 93.2, 77.2, 57.8, 37.6, 32.4, 22.8, 22.7；MS (ES+) m/z 541.3 (M + 1)。

實例4.93

3'-[2-(氟基甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮之合成

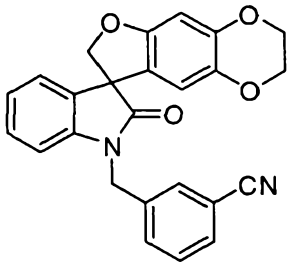


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(溴基甲基)-2-(氟基甲基)苯(Kirmse, W.等人*J. Org. Chem.* (1994), 59(14)：3821-3829)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使

用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得 3'-[2-(氟基甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮 (53%)，為無色固體：熔點 188-190℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.69-5.60 (m, 2H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.20-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 155.3, 144.7, 142.8, 138.3, 135.3 (d, J_{C-F}= 2.8 Hz), 134.2 (d, J_{C-F}= 15.5 Hz), 132.1, 130.4 (d, J_{C-F}= 7.1 Hz), 130.0 (d, J_{C-F}= 3.3 Hz), 129.3, 128.1, 126.9 (d, J_{C-F}= 1.8 Hz), 124.2, 123.6, 121.5, 111.7, 109.9, 99.3, 82.9 (d, J_{C-F}= 160.6 Hz), 80.1, 64.7, 64.1, 57.8, 55.4；MS (ES+) m/z 439.9 (M + 23)。

實例 4.94

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈之合成



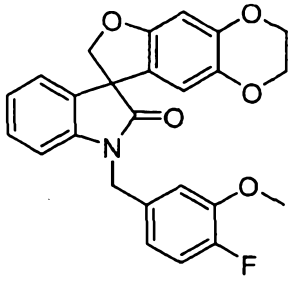
按照如實例 4 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 α-溴-間-甲苯甲腈置換 2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

(S)

哚]-2''(1'H)-酮，獲得3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(66%)，為無色固體：熔點173-178℃(醋酸乙酯/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.63 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.93-4.97 (m, 3H), 4.66-4.69 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 144.8, 141.5, 138.4, 137.4, 132.1, 131.8, 131.7, 130.9, 129.9, 129.0, 124.3, 123.9, 120.7, 118.4, 113.1, 111.4, 108.8, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 43.4；MS (ES+) m/z 410.8 (M + 1)。

實例4.95

1'-(4-氟基-3-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

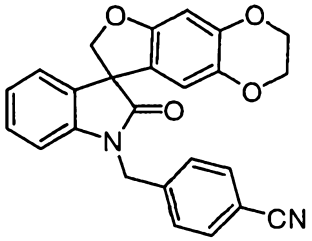


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-1-氟基-2-甲氧基苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-(4-氟基-3-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點161-163℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.15 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.94-6.77 (m, 3H), 6.49 (s, 1H),

6.18 (s, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.83 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.2, 153.6, 150.4, 148.1, 144.7, 141.9, 138.3, 132.2, 128.8, 124.0, 123.6, 121.0, 119.8, 116.1, 112.4, 111.3, 109.2, 99.5, 79.9, 64.5, 63.9, 58.0, 56.2, 43.8； MS (ES+) m/z 433.8 (M + 1)。

實例 4.96

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈之合成

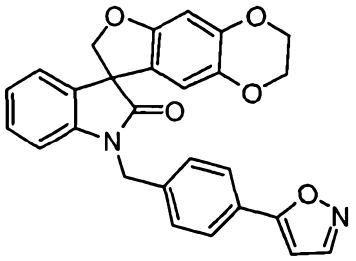


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(溴基甲基)苯甲腈置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(85%)，為無色固體：熔點69-72℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.58 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.10 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 410.9 (M + 1)。

實例 4.97

1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧

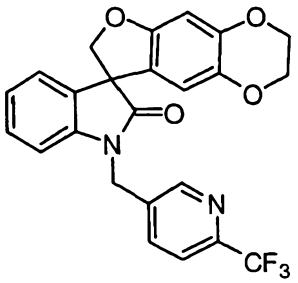
陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(4-(溴基甲基)苯基)異噁唑(0.20克，0.84毫莫耳)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點209-212℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.25 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 168.8, 155.3, 150.9, 144.7, 141.9, 138.4, 138.0, 132.2, 128.9, 128.0, 126.9, 126.5, 126.2, 124.1, 123.6, 120.9, 111.5, 109.2, 99.5, 98.9, 80.2, 64.5, 64.0, 58.1, 43.9, 29.7；MS (ES+) m/z 453.0 (M + 1)。

實例4.98

1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

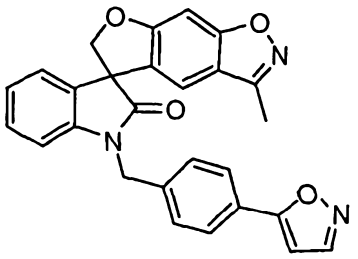


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氯基甲基-2-(三氟甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)，為無色固體：熔點204-207℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 149.0, 147.9 (q, J = 139.5 Hz), 144.8, 141.2, 138.4, 136.5, 134.9, 132.1, 129.1, 124.4, 124.1, 121.4, 120.8 (q, J = 10.8 Hz), 120.5, 111.4, 108.6, 99.6, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 41.3；MS (ES+) m/z 429.9 (M + 1)。

實例4.99

1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

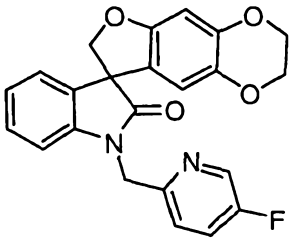
(S)



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(4-(溴基甲基)苯基)異噁唑(0.20克，0.84毫莫耳)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(60%)，為無色固體：熔點192-194℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 169.0, 164.0, 158.2, 155.0, 150.8, 141.9, 137.4, 130.5, 129.4, 127.8, 126.8, 123.8, 123.7, 123.1, 118.0, 109.7, 108.9, 108.0, 98.9, 81.4, 56.4, 53.5, 44.1, 9.8；MS (ES+) m/z 449.9 (M + 1)。

實例4.100

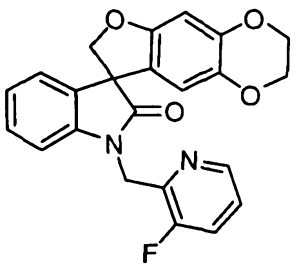
1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-5-氟基吡啶鹽酸鹽(Cai, Z. 等人 US 2007/0072831)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(99%)，為無色固體：熔點174-176℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41-7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 160.2, 157.2, 155.3, 151.5, 151.5, 144.7, 142.0, 138.3, 137.8, 137.5, 132.2, 128.8, 124.1, 123.9, 123.8, 123.6, 122.9, 122.8, 121.0, 111.6, 109.4, 99.4, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 45.4； MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。

實例4.101

1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

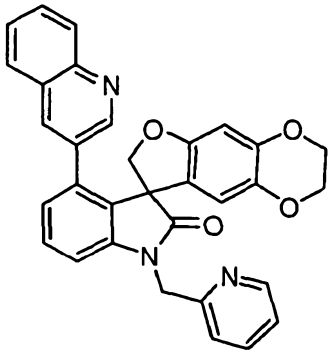


(S)

按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-氟基吡啶鹽酸鹽(Weidmann, K. 等人, *J. Med. Chem.* (1992), (35)：438)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(25%)，為無色固體：熔點247-249℃(二氯甲烷/醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (td, J = 4.6, 1.34 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 16.2, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 16.2, 1.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 159.6, 156.2, 155.2, 145.4, 145.3, 144.5, 142.9, 142.8, 142.2, 138.3, 132.6, 128.6, 124.3, 123.8, 123.3, 123.1, 121.3, 112.2, 109.0, 99.2, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 40.7；MS (ES+) m/z 404.7 (M + 1)。

實例4.102

1'-(吡啶-2-基甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

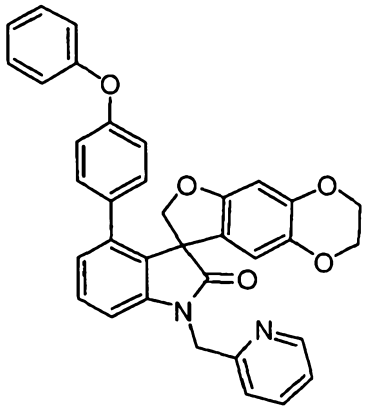


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-哌啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-4'-哌啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為無色固體：熔點228-230℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15-4.01 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 150.3, 149.6, 147.2, 144.8, 142.7, 138.2, 137.2, 136.4, 135.7, 131.2, 130.4, 129.2, 128.0, 126.9, 125.9, 122.9, 122.7, 121.8, 111.3, 109.5, 99.6, 64.6, 64.1, 46.3；MS (ES+) m/z 513.9 (M + 1)。

實例4.103

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



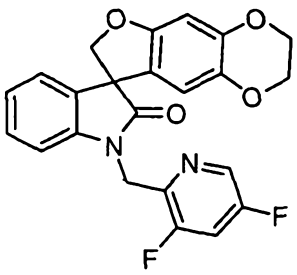
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌

(S)

喃，及使用4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)，為無色固體：熔點196-199℃(二氯甲烷/醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.84-6.71 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 157.4, 156.3, 155.6, 149.6, 144.7, 142.4, 139.8, 137.9, 137.1, 133.5, 130.4, 130.1, 129.7, 128.7, 125.4, 123.1, 122.8, 122.3, 121.7, 118.6, 118.4, 111.2, 108.7, 99.3, 77.9, 64.5, 64.0, 58.5, 46.2；MS (ES+) m/z 555.0 (M + 1)。

實例4.104

1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

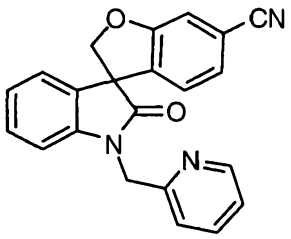


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3,5-二氟吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃

-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圈烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(64%)，為無色固體：熔點220-222℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 5.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 159.7, 156.2, 155.3, 144.6, 142.0, 139.0, 138.9, 138.3, 133.8, 133.6, 132.5, 123.9, 123.4, 121.2, 112.0, 111.6, 108.9, 99.2, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 40.3; MS (ES+) m/z 422.8 (M + 1)。

實例4.105

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈之合成



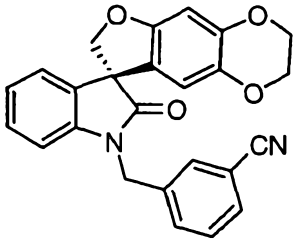
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈(89%)，為無色固體：熔點151-153℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz,

(S)

1H), 7.34-6.84 (m, 9H), 5.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 160.7, 155.1, 149.7, 142.3, 137.1, 134.8, 131.2, 129.5, 125.8, 124.6, 123.8, 122.9, 121.8, 118.5, 113.8, 113.3, 109.9, 80.21, 77.5, 57.9, 46.1； MS (ES+) m/z 353.9 (M + 1)。

實例 4.106

3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈之合成

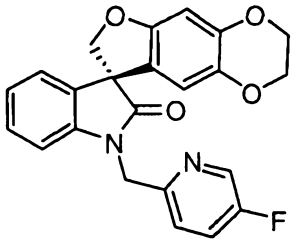


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)苯甲腈置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈(75%)，為無色固體：熔點94-96℃(異丙醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.52 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.95-4.84 (m, 2H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.3, 144.8, 141.5, 138.4, 137.4, 132.1, 131.8, 130.9, 129.9, 129.0, 124.3, 123.9, 120.7, 118.4, 113.1, 111.4, 108.8, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 43.4, 29.7；MS (ES+) m/z 411.0 (M + 1)。對

$C_{25}H_{18}N_2O_4$之分析計算值：C, 73.16；H, 4.42；N, 6.83。實測值：C, 72.92；H, 5.05；N, 6.50。

實例4.107

(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

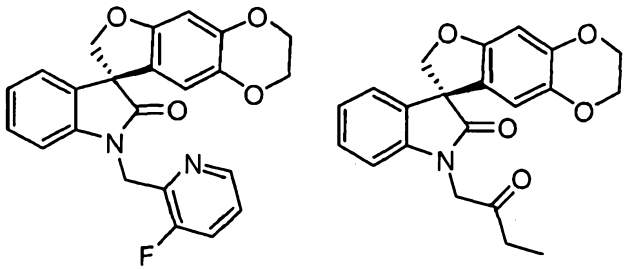


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)-2-氟基吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(68%)，為無色固體：熔點210-212℃(異丙醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41-7.11 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 160.6, 157.2, 155.3, 151.5, 144.7, 142.0, 138.3, 137.8, 137.5, 132.2, 128.8, 124.1, 123.9, 123.8, 123.6, 122.9, 121.0, 111.6, 109.4, 99.4, 80.1, 54.5, 63.9, 58.1, 45.4；MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。對$C_{23}H_{17}N_2O_4$之分析計算值：C, 68.31；H, 4.24；N, 6.93。實測值：C, 67.81；H, 4.39；N, 6.85。

實例4.108與實例4.109

(S)

(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮與(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成



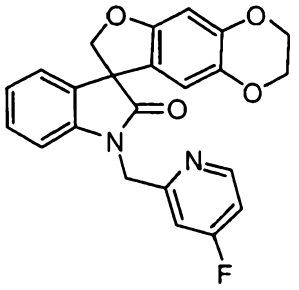
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-氟基吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(33%)，為無色固體：熔點125-126℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38-8.32 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 159.6, 156.2, 155.2, 145.4, 144.5, 142.9, 142.8, 142.2, 138.3, 132.6, 128.6, 124.3, 123.8, 123.3, 123.1, 121.3, 112.2, 109.0, 99.2, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 40.7；MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。對$C_{23}H_{17}FN_2O_4$之分析計算值：C, 68.31；H, 4.24；N, 6.93。實測值：C, 67.27；H, 4.24；N, 6.93。

單離(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b]

[1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(6%)，為得自此反應之副產物，為無色固體：熔點182-183℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.44 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H), 2.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.5, 177.6, 155.2, 144.6, 141.9, 138.4, 132.2, 128.8, 124.0, 123.7, 120.9, 111.9, 108.2, 99.3, 80.0, 64.5, 63.9, 58.0, 48.9, 33.2, 7.4；MS (ES+) m/z 366.0 (M + 1)。

實例4.110

1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



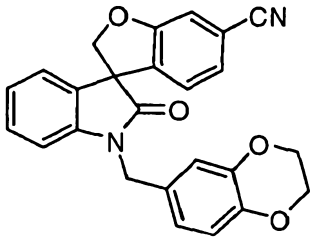
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-4-氟基吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色固體：熔點228-231℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (dd, J = 8.38, 5.56 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.06-6.90 (m,

(S)

3H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 171.0, 167.6, 158.9 (2), 155.3, 152.0 (2), 144.7, 141.9, 138.4, 132.2, 128.9, 124.0, 123.7, 120.9, 111.7, 111.0, 110.8, 109.7, 109.5, 109.3, 99.4, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 45.8, 11.9；MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。

實例 4.111

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈之合成

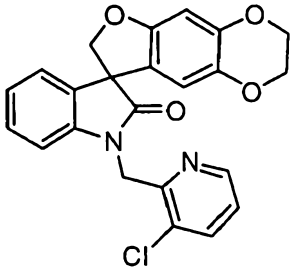


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(氯基甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸圜烯(Capilla, A.S. 等人, *Tetrahedron* (2001), 57：8297)置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈(54%)，為無色固體：熔點181-183℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.16 (m, 1H), 7.15-6.97 (m, 3H), 6.89-6.75 (m, 5H), 5.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 160.8, 143.8, 143.3, 142.2,

134.7, 131.3, 129.5, 128.5, 125.8, 124.4, 123.8, 123.7, 120.5, 118.5, 117.8, 116.3, 113.8, 113.3, 109.8, 80.2, 64.3 (2C), 57.8, 43.8 。

實例 4.112

1'-[(3-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



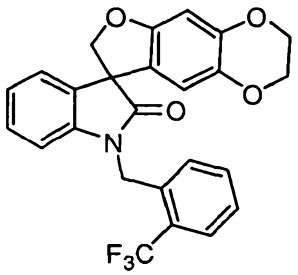
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氯基-2-(氯基甲基)吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(3-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點176-178℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 150.0, 148.9, 144.8, 141.4, 138.4, 136.9, 132.0, 129.1, 129.8, 124.2, 124.0, 123.0, 120.6, 111.4, 109.1, 99.6, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 41.2 。

實例 4.113

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸

(S)

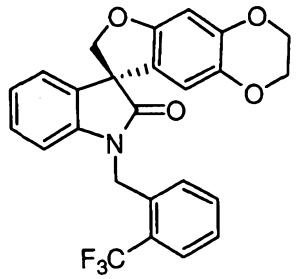
圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)，為無色固體：熔點207-208℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.4, 144.8, 141.8, 138.4, 133.9, 132.5, 132.1, 129.0, 128.3 (q, J = 30.8 Hz), 127.7, 126.8, 126.4 (q, J = 5.8 Hz), 124.4 (q, J = 273.7 Hz), 124.1, 123.8, 120.8, 111.5, 109.2, 99.5, 80.3, 64.5, 63.9, 58.2, 40.6；MS (ES+) m/z 454.1 (M + 1)。

實例4.114

(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

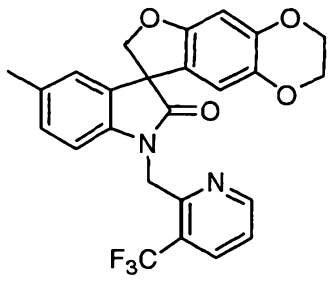


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(溴基甲基)-2-(三氟甲基)苯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用(8R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(87%)，為無色固體：熔點137-138℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.4, 144.8, 141.8, 138.4, 133.9, 132.5, 132.1, 129.0, 127.9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 30.8 Hz), 127.6, 126.8, 126.4 (q, $^{5}J_{C-F}$ = 5.8 Hz), 124.4 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 273.8 Hz), 124.1, 123.8, 120.8, 111.6, 109.2, 99.6, 80.3, 64.5, 64.0, 58.2, 40.6 (q, J = 3.4 Hz)；MS (ES+) m/z 454.0 (M + 1)。對$C_{25}H_{18}F_3NO_4$之分析計算值：C, 66.22；H, 4.00；N, 3.09。實測值：C, 66.16；H, 4.11；N, 3.07。

實例4.115

5'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

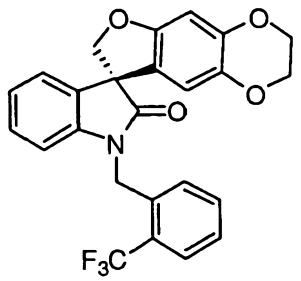
(S)



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得(5'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(62%)，為無色固體：熔點137-139℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.29-5.03 (ABq, 2H), 4.76-4.64 (ABq, 2H), 4.18-4.06 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 155.0, 153.0, 152.9, 144.5, 140.9, 138.2, 135.5 (q, ^{4}J = 5.31 Hz), 132.5, 132.5, 129.3, 124.5, 124.4 (q, ^{1}J = 273.6 Hz), 123.5 (q, 2J = 32.3 Hz), 123.5, 122.2, 112.3, 109.3, 99.1, 79.7, 64.7, 64.1, 57.8, 42.4 (q, J = 3.1 Hz), 21.0；MS (ES+) m/z 469.0 (M + 1)。

實例4.116

(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

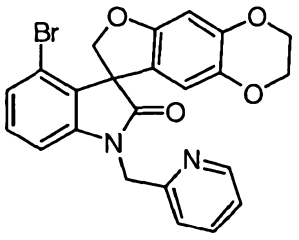


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(三氟甲基)溴化苄置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點137-138℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.4, 144.8, 141.8, 138.4, 133.9, 132.5, 132.1, 129.0, 127.9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 30.8 Hz), 127.6, 126.8, 126.4 (q, $^{5}J_{C-F}$ = 5.8 Hz), 124.4 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 273.8 Hz), 124.1, 123.8, 120.8, 111.6, 109.2, 99.6, 80.3, 64.5, 64.0, 58.2, 40.6 (q, J = 3.4 Hz)；MS (ES+) m/z 454.0 (M + 1)；對$C_{25}H_{18}F_3NO_4$之分析計算值：C, 66.22；H, 4.00；N, 3.09。實測值：C, 66.06；H, 3.98；N, 3.12。

實例4.117

4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

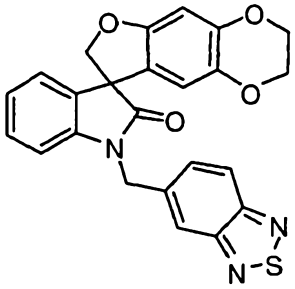
(S)



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(75%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 465.7 (M + 1), 466.7 (M + 1)。

實例4.118

1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

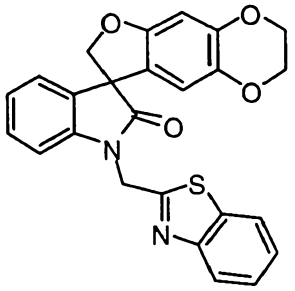


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(溴基甲基)-2,1,3-苯并噻二唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：熔點189-191℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.04-7.90 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 443.8 (M + 1)。

實例 4.119

1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



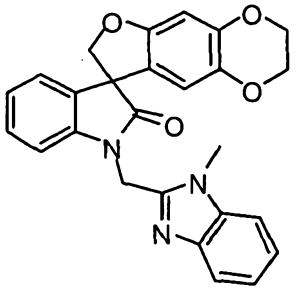
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)-1,3-苯并噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(77%)，為無色固體：熔點164-166℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 165.9, 155.3, 152.9, 144.7, 141.2, 138.3, 135.3, 132.1, 128.9, 126.3, 125.5, 124.0, 123.9, 123.2, 121.9, 120.8, 111.8,

(S)

109.2, 99.4, 64.5, 63.9, 58.0, 42.6； MS (ES+) m/z 442.8 (M + 1)。

實例 4.120

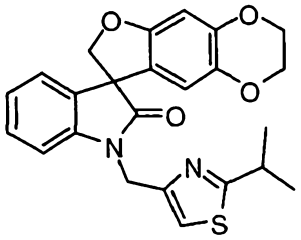
1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(20%)，為無色固體：熔點>240℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.28 (ABq, 2H), 4.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 154.5, 149.1, 144.1, 142.3, 141.7, 137.8, 136.1, 131.9, 128.5, 123.3, 123.0, 122.1, 121.5, 121.4, 118.6, 112.0, 110.1, 109.7, 98.5, 79.3, 64.1, 63.6, 57.3, 37.1, 29.8； MS (ES+) m/z 440.0 (M + 1)。

實例 4.121

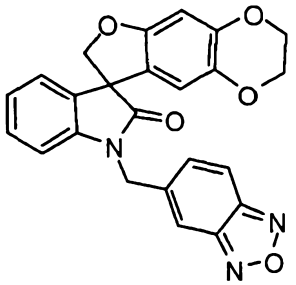
1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-2-異丙基噻唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點60-63℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 177.2, 155.2, 150.2, 144.6, 142.1, 138.3, 132.2, 128.8, 123.7, 123.4, 121.1, 114.1, 111.6, 109.7, 99.4, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 40.6, 33.3, 23.1；MS (ES+) m/z 434.9 (M + 1)。

實例4.122

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

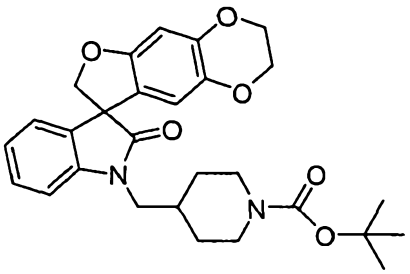


(S)

按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(溴基甲基)-2,1,3-苯并噁二唑置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(44%)，為無色固體：熔點164-166℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 149.0, 148.7, 144.8, 141.4, 139.7, 138.4, 132.0, 131.4, 129.0, 124.3, 124.0, 120.6, 117.8, 113.9, 111.4, 108.8, 99.6, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 44.0；MS (ES+) m/z 427.9 (M + 1)。

實例4.123

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

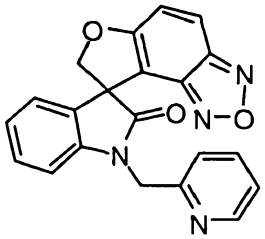


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(甲苯磺醯基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(99%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 6H), 3.80-3.44 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37-1.20 (m, 2H)。

實例4.124

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

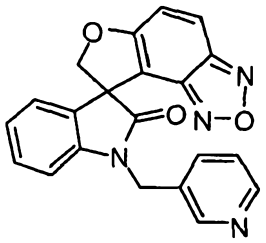


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(81%)，為無色固體：熔點180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.59 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.04 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 16.2

Hz, 1H), 5.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 163.0, 155.1, 149.4, 148.3, 144.9, 142.2, 137.3, 129.8, 129.7, 123.7, 123.67, 122.8, 121.9, 121.6, 119.4, 110.1, 107.0, 82.0, 57.4, 46.5； MS (ES+) m/z 371.0 (M + 1)。

實例 4.125

1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

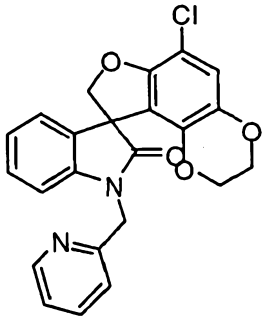


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (47%)，為無色固體：熔點 230-232℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.39-7.16 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 162.9, 149.4, 148.8, 148.3, 144.8, 141.7, 135.1, 130.8, 129.8, 129.7, 123.9, 121.8, 119.4, 109.6, 106.9, 81.9, 57.2, 42.0； MS (ES+) m/z 371.1 (M + 1)。

實例 4.126

6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二

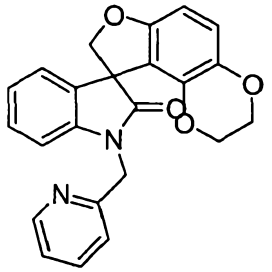
氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(81%)，為無色固體：熔點197-199℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.35 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.16-3.86 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 155.8, 151.7, 149.5, 141.8, 138.6, 138.3, 136.7, 130.9, 128.9, 123.6, 123.4, 122.6, 121.4, 118.2, 116.8, 109.4, 106.8, 81.7, 64.5, 63.8, 57.7, 46.3；MS (ES+) m/z 421.2 (M + 1), 423.2 (M + 1)。

實例4.127

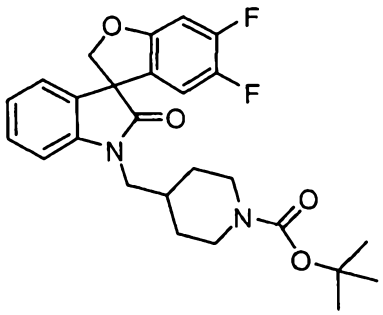
1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(38%)，為無色固體：熔點132-134℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 4H), 7.01 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.96-4.83 (m, 2H), 4.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17-3.86 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 156.0, 155.9, 149.4, 141.7, 139.6, 138.0, 136.7, 131.5, 128.6, 123.5, 123.2, 122.6, 121.4, 118.1, 115.7, 109.2, 102.4, 81.4, 64.5, 63.8, 57.2, 46.2；MS (ES+) m/z 387.2 (M + 1)。

實例4.128

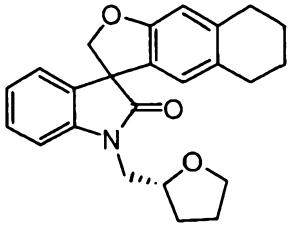
4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(甲苯磺醯基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮，獲得4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(57%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (ddd, J = 9.0, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.69 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.26 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 493.3 (M + 23)。

實例4.129

1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮之合成



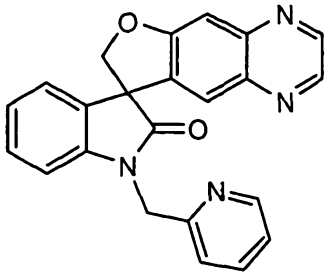
按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)

(S)

四氫-2H-哌喃，及使用5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮(80%)，為無色固體：熔點139-141℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.88 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.00-3.69 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 5H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 158.6, 142.9, 138.8, 132.4, 130.0, 128.6, 126.5, 123.6, 123.4, 123.2, 110.1, 109.5, 79.7, 76.9, 68.2, 57.9, 44.6, 29.9, 29.2, 29.0, 25.6, 23.2, 23.0；MS (ES+) m/z 375.9 (M + 1)。

實例4.130

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

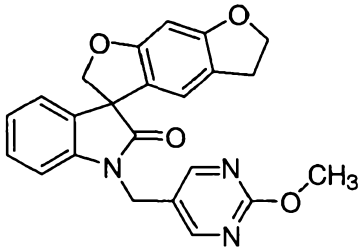


按照如實例4中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃，及使用7H-螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(93%)，為淡橘色固體：熔點232-233℃；^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.64 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 162.5, 155.9, 149.4, 144.9, 142.3, 142.1, 139.8, 139.8, 136.9, 132.6, 132.4, 128.8, 123.3, 123.2, 122.6, 121.9, 121.4, 116.6, 109.6, 82.6, 57.7, 46.5； MS (ES+) m/z 381.2 (M + 1)。

實例 5

1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

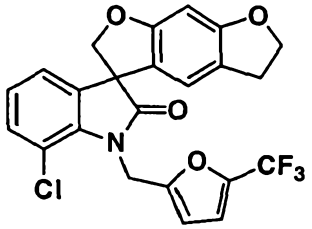


在環境溫度下，於5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.28克，1.0毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(2.30克，7.1毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，並逐滴添加無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶(0.34克，2.1毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，且添加另外之碳酸銫(0.68克，2.1毫莫耳)與5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶(0.20克，1.3毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌64小時。添加水(60毫升)，並以醋酸乙酯(3 x 60毫升)萃取混合物。將合併之有機溶液以鹽水(100毫升)洗滌，以無

水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(己烷/醋酸乙酯1:1)，而得1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，73%)，為無色固體：熔點203-204℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.44-6.41 (m, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 165.4, 161.9, 161.3, 158.8, 141.1, 132.7, 128.8, 124.3, 123.9, 122.8, 120.1, 119.7, 118.7, 108.5, 93.3, 80.5, 72.4, 57.6, 55.1, 38.8, 29.0；MS (ES+) m/z 402.1 (M + 1)。

實例5.1

7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

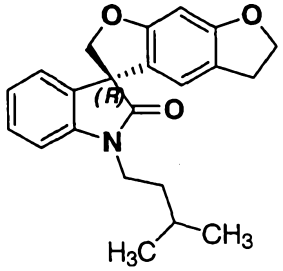


按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(30%)，為無色固體：熔點210-211℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.31 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H),

6.67-6.65 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 2.94 (t, J = 3.0 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 161.2, 160.4, 154.1, 139.4, 138.9, 137.2, 135.4, 130.5, 124.6, 122.8, 120.6, 120.1, 119.9, 118.7, 117.1, 114.3, 114.2, 108.7, 92.4, 79.8, 72.0, 56.6, 28.1 。

實例 5.2

(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



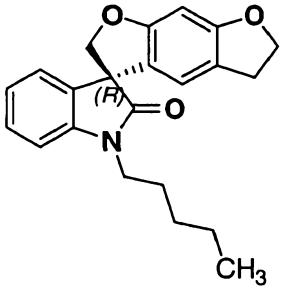
按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-溴基-3-甲基丁烷置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(86%)，為無色固體：熔點86-87℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.02-3.96 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 161.7, 161.2, 142.3, 133.1, 128.6, 123.8, 123.0, 120.3, 119.8, 118.7, 108.4, 93.1, 80.5, 72.3, 57.6, 38.7,

(S)

36.1, 29.0, 26.0, 22.5, 22.4； MS (ES+) m/z 349.9 (M + 1)。

實例 5.3

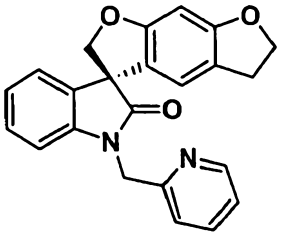
(3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 5 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 (3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 1-溴基戊烷置換 5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得 (3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (78%)，為無色固體：熔點 128-129℃ (乙醚)； ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 2.99 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 161.6, 161.2, 142.4, 133.0, 128.6, 123.8, 123.0, 120.3, 119.7, 118.7, 108.4, 93.1, 80.5, 72.3, 57.6, 40.3, 29.0, 27.1, 22.3, 13.9； MS (ES+) m/z 349.9 (M + 1)。

實例 5.4

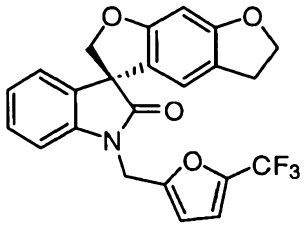
(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用(2-溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(77%)，為無色固體：熔點154-156℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.13 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 161.0, 160.4, 155.2, 149.2, 142.4, 137.0, 132.2, 128.5, 123.4, 122.8, 122.6, 121.5, 120.6, 119.7, 119.2, 109.2, 92.3, 79.7, 72.0, 56.8, 44.7, 28.2；MS (ES+) m/z 371.0 (M + 1)。

實例5.5

(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

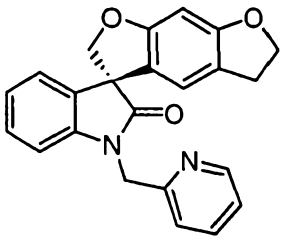


按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：熔點68-70℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 161.8, 161.1, 151.9, 141.9, 141.2, 132.5, 128.8, 123.9, 123.7, 120.5, 120.0 (2C), 118.7, 112.6, 112.5, 109.2, 108.7, 93.1, 80.3, 72.3, 57.6, 36.8, 28.9；MS (ES+) m/z 427.9 (M + 1)。

實例5.6

(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

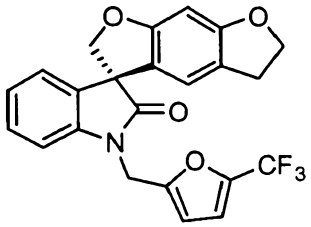


按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用(2-溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并

[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(77%)，為無色固體：熔點154-156℃(乙醚)；熔點84-85℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.13 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 161.0, 160.4, 155.2, 149.2, 142.4, 137.0, 132.2, 128.5, 123.4, 122.8, 122.6, 121.5, 120.6, 119.7, 119.2, 109.2, 92.3, 79.7, 72.0, 56.8, 44.7, 28.2；MS (ES+) m/z 371.0 (M + 1)。

實例5.7

(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



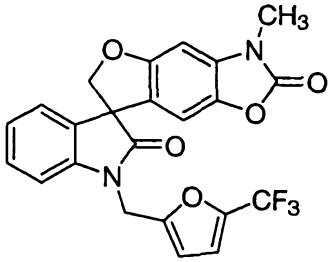
按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：熔點64-65℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.12 (d, J = 16.2

(S)

Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 161.8, 161.1, 151.9, 141.9, 141.2, 132.5, 128.8, 123.9, 123.7, 120.5, 120.0 (2C), 118.7, 112.6, 112.5, 109.2, 108.7, 93.1, 80.3, 72.3, 57.6, 36.8, 28.9； MS (ES+) m/z 427.9 (M + 1)。

實例 5.8

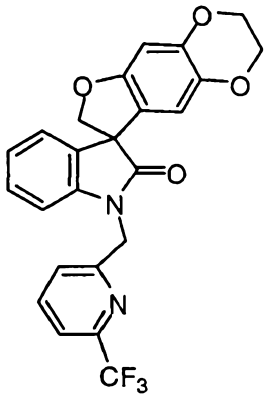
3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮之合成



按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮(59%)，為無色固體：熔點198-199℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.17-4.99 (m, 2H), 4.91-4.75 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.2, 156.8, 154.3, 152.9, 141.5, 136.1, 132.9, 131.4, 128.9, 123.6, 123.3, 121.5, 114.0 (2C), 109.8, 109.2, 104.2, 92.4, 79.3, 57.2, 36.4, 28.1； MS (ES+) m/z 456.4 (M + 1)。

實例 5.9

1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



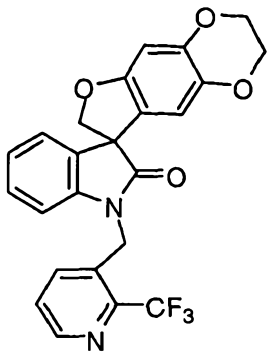
將2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.41克，1.4毫莫耳)、碳酸銫(1.1克，3.5毫莫耳)、2-(氯基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(0.33克，1.7毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之不均勻混合物於環境溫度下攪拌16小時。以水(100毫升)與醋酸乙酯(100毫升)稀釋混合物。分離液層，並以醋酸乙酯(2 x 70毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之25%至35%梯度液溶離，而得1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.44克，70%)，為無色固體：熔點195-196℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.07 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.16 (ABq, J = 42.6, 16.9 Hz, 2H), 4.75 (ABq, J = 37.3, 9.3 Hz, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 156.5, 154.6, 146.0 (q, J_{C-F} = 33.7 Hz), 144.1, 142.3, 139.4, 137.8, 131.7, 128.6, 125.4, 123.5, 123.0, 121.4 (q, J_{C-F} = 272.7 Hz), 121.1, 119.5

(S)

(m), 111.4, 109.1, 98.6, 79.5, 64.1, 63.5, 57.2, 44.2； MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

實例 5.10

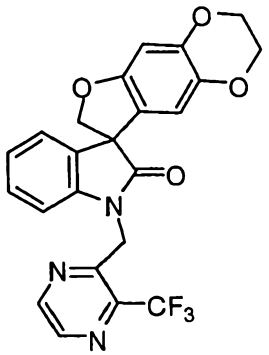
1'-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶置換2-(氯基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(63%)，為無色固體：熔點219-220℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70-8.65 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (ABq, J = 42.3, 9.4 Hz, 2H), 4.23-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 154.7, 147.9, 144.2, 143.4 (q, J_{C-F} = 33.3 Hz), 142.0, 137.8, 136.3, 131.7, 130.8, 128.9, 127.7, 123.8, 123.3, 122.1 (q, J_{C-F} = 275.6 Hz), 120.9, 111.6, 109.0, 98.7, 79.6, 64.2, 63.5, 57.2, 48.5； MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

實例 5.11

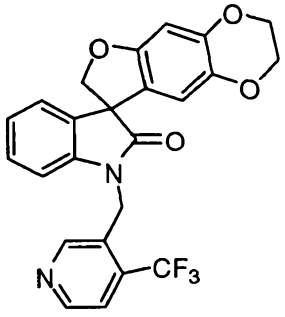
1'-{[3-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)-3-(三氟甲基)吡啉置換2-(氯基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-{[3-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：熔點230-232℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69-8.66 (m, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.33 (ABq, J = 79.0, 17.6 Hz, 2H), 4.85 (ABq, J = 75.4, 8.9 Hz, 2H), 4.23-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 155.1, 148.9, 146.8, 144.6, 142.1, 141.8, 141.7 (q, J_{C-F}= 36.1 Hz), 138.2, 132.6, 128.7, 124.0, 123.6, 121.6 (q, J_{C-F}= 273.4 Hz), 121.2, 112.2, 108.2, 99.2, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 41.2 (q, J_{C-F}= 3.9 Hz)；MS (ES+) m/z 455.9 (M + 1)。

實例5.12

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

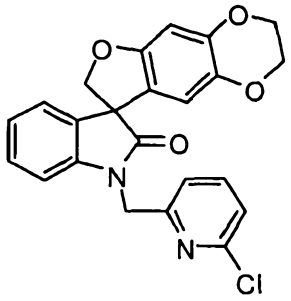


(S)

按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(氯基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(51%)，為無色固體：熔點131-132℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78-8.72 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.32-5.11 (m, 2H), 4.84 (ABq, J = 78.9, 8.9 Hz, 2H), 4.24-4.10 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.3, 149.9, 148.9, 144.8, 141.3, 138.4, 135.8 (q, J_{C-F} = 32.8 Hz), 132.0, 129.1, 128.1, 124.3, 124.1, 123.0 (q, J_{C-F} = 275.0 Hz), 120.4, 119.6 (m), 111.6, 108.8, 99.5, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 38.8 (m)；MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

實例5.13

1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

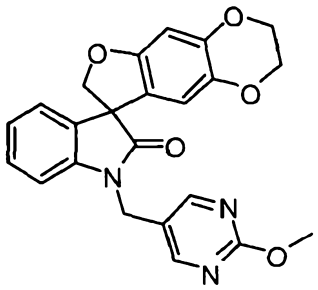


按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-氯基-6-(氯基甲基)吡啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)，為無色固體：熔點181-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.59 (m,

1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 156.4, 155.2, 151.2, 144.6, 141.7, 139.7, 138.3, 132.1, 128.9, 123.9, 123.7, 123.4, 120.8, 119.9, 111.6, 109.3, 99.4, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 45.4; MS (ES+) m/z 420.7 (M + 1), 422.7 (M + 1)。

實例 5.14

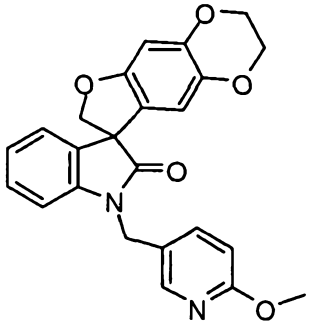
1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：熔點248-249℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.98-4.85 (m, 2H), 4.73 (ABq, J = 49.9, 9.4 Hz, 2H), 4.21-4.06 (m, 4H), 3.89 (s, 3H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 164.6, 158.9, 154.6, 144.1, 141.6, 137.7, 131.8, 128.7, 123.6, 123.5, 123.1, 121.0, 110.9, 109.2, 98.7, 79.3, 64.1, 63.5, 57.1, 54.6, 38.0; MS (ES+) m/z 418.2 (M + 1)。

實例 5.15

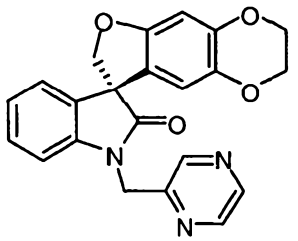
1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，獲得1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(34%)，為無色固體：熔點161-162℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.22 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 2H), 4.73 (ABq, J = 42.8, 9.4 Hz, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 163.0, 154.6, 145.9, 144.1, 141.8, 138.5, 137.7, 131.7, 128.7, 125.0, 123.6, 123.1, 121.1, 110.8, 110.7, 109.3, 98.8, 79.3, 64.1, 63.5, 57.2, 53.1；MS (ES+) m/z 416.9 (M + 1)。

實例5.16

(8S)-1'-(吡呾-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

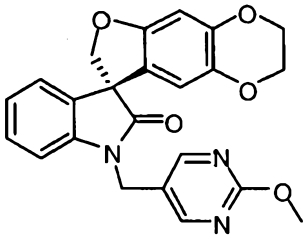


按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用2-(氯基甲基)吡啉置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-(吡啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(62%)，為無色固體：熔點216-218℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.62 (m, 1H), 8.58-8.50 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.13 (ABq, J = 55.5, 16.1 Hz, 2H), 4.81 (ABq, J = 81.0, 9.0 Hz, 2H), 4.24-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.2, 151.2, 144.6, 144.2, 143.9, 143.8, 141.7, 138.3, 132.2, 128.8, 124.0, 123.7, 120.8, 111.7, 109.1, 99.4, 80.0, 64.5, 63.8, 58.0, 43.7；MS (ES+) m/z 387.8 (M + 1)；對$C_{22}H_{17}N_3O_4$之分析計算值：C, 68.21；H, 4.42；N, 10.85。實測值：C, 67.81；H, 4.39；N, 10.84。

實例5.17

(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

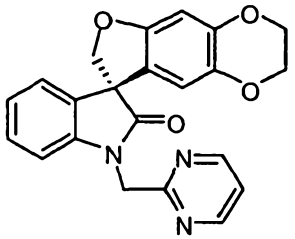


按照如實例5.9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[(2-

甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色固體：熔點102-104℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.98-4.77 (m, 3H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 4H), 4.00 (s, 3H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 165.4, 158.8, 155.2, 144.7, 141.2, 138.4, 132.2, 128.9, 124.3, 123.9, 122.7, 120.5, 111.4, 108.5, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 57.9, 55.1, 38.9；MS (ES+) m/z 417.8 (M + 1)；對$C_{23}H_{19}N_3O_5$之分析計算值：C, 66.18；H, 4.59；N, 10.07。實測值：C, 65.94；H, 4.68；N, 9.77。

實例5.18

(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

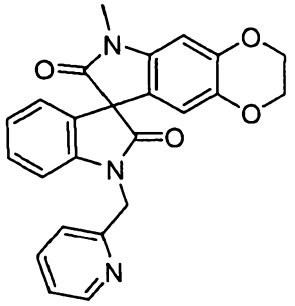


按照如實例5.9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)嘧啶鹽酸鹽置換3-(氯基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，及使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(59%)，為無色固體：熔點210-212℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-8.68 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.74-6.69 (m,

1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.21 (ABq, J = 82.1, 17.0 Hz, 2H), 4.86 (ABq, J = 81.2, 8.9 Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 164.6, 157.5, 155.1, 144.5, 142.2, 138.2, 132.6, 128.6, 123.8, 123.3, 121.5, 119.8, 112.3, 108.7, 99.1, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 45.7；MS (ES+) m/z 387.9 (M + 1)；對$C_{22}H_{17}N_3O_4$之分析計算值：C, 68.21；H, 4.42；N, 10.85。實測值：C, 68.17；H, 4.41；N, 10.76。

實例 5.19

6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮之合成

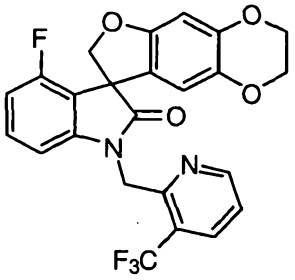


在0℃下，於6-甲基-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮(0.07克，0.21毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(0.20克，0.61毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，添加2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽(0.08克，0.31毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時。以水與醋酸乙酯稀釋混合物。將有機相以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯/己烷(3/2)溶離，而得6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮(0.02克，26%)：熔點87-89℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.64-8.63 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.96-6.47 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.24-4.06 (m, 4H), 3.22 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 414.0 (M + 1)。

實例 5.20

4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

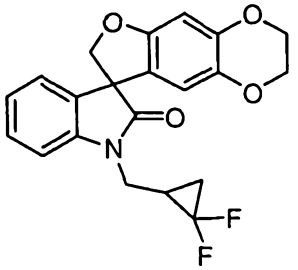


將4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.31克，1.00毫莫耳)、2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(0.29克，1.50毫莫耳)及碳酸銫(0.98克，3.00毫莫耳)在N,N'-二甲基甲醯胺(10毫升)中之混合物，於60℃下加熱2小時，並趁熱過濾。使濾液冷卻至環境溫度，且添加水，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以水(50毫升)洗滌，及在真空下乾燥。使殘留物自N,N'-二甲基甲醯胺/水再結晶，而得4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.39克，82%)，為米黃色固體：熔點245-247℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.2, 8.2, 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.25 (ABq, J = 17.4 Hz, 2H), 4.79 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 4H)；^{13}C NMR (75

MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 157.9 (d, $^1J_{C-F}$= 247 Hz), 154.6, 152.3, 152.1 (d, $^5J_{C-F}$= 1.2 Hz), 144.9 (d, $^4J_{C-F}$= 8.9 Hz), 144.3, 137.6, 135.1 (q, $^4J_{C-F}$= 4.9 Hz), 130.8 (d, $^4J_{C-F}$= 8.6 Hz), 125.6 (q, $^1J_{C-F}$= 274 Hz), 123.0, 122.9 (d, $^2J_{C-F}$= 32.3 Hz), 119.4, 117.1 (d, $^3J_{C-F}$= 19.3 Hz), 111.5, 109.9 (d, $^3J_{C-F}$= 19.9 Hz), 105.7 (d, $^5J_{C-F}$= 2.9 Hz), 98.4, 77.4, 64.1, 63.5, 56.0 (d, $^5J_{C-F}$= 1.7 Hz), 42.3 (q, $^5J_{C-F}$= 3.3 Hz)； MS (ES+) m/z 460.9 (M + 1)。

實例 5.21

1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

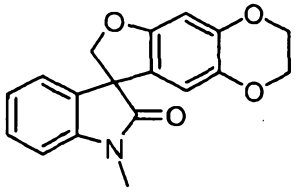


將2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，1.00毫莫耳)、2-(溴基甲基)-1,1-二氟環丙烷(0.21克，1.20毫莫耳)、碳酸銫(0.65克，2.00毫莫耳)及N,N'-二甲基甲醯胺(2.5毫升)之混合物在40℃下加熱2小時，並趁熱過濾。使濾液冷卻至環境溫度，且添加水，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以水洗滌，及在真空下乾燥。使殘留物自乙醇/乙醚再結晶，而得1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.28克，73%)，為無色固體：熔點162-164℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (ddd, J = 7.8, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.9

Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 3.7 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 3.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33-2.14 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.48-1.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5 (d, $^{4}J_{C-F}$= 15.9 Hz), 154.5 (d, $^{6}J_{C-F}$= 1.4 Hz), 144.1 (d, $^{6}J_{C-F}$= 1.9 Hz), 141.9, 137.7 (d, $^{5}J_{C-F}$= 3.9 Hz), 131.7 (d, $^{6}J_{C-F}$= 2.3 Hz), 128.8, 123.5, 122.9 (d, $^{6}J_{C-F}$= 1.6 Hz), 121.2 (d, $^{5}J_{C-F}$= 4.1 Hz), 114.3 (q, $^{1}J_{C-F}$= 283.4 Hz), 110.9 (d, $^{2}J_{C-F}$= 18.1 Hz), 109.1, 98.7 (d, $^{5}J_{C-F}$= 3.6 Hz), 79.2 (d, $^{5}J_{C-F}$= 3.7 Hz), 64.1, 63.5, 57.1 (d, $^{6}J_{C-F}$= 2.4 Hz), 36.6 (t, $^{3}J_{C-F}$= 5.9 Hz), 20.1 (t, $^{2}J_{C-F}$= 17.4 Hz), 14.7 (t, $^{2}J_{C-F}$= 10.7 Hz)； MS (ES+) m/z 386.2 (M + 1)。

實例 5.22

1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

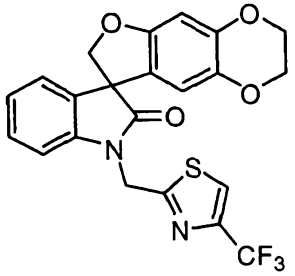


按照如實例 5.21 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用硫酸二甲酯置換 2-(溴基甲基)-1,1-二氟環丙烷，獲得 1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (28%)，為無色固體：熔點 152-154℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 4.5,2.8 Hz, 4H), 3.14 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 155.1, 144.5, 143.7, 138.2, 132.2, 129.2, 123.7, 123.3, 121.7, 111.8, 109.3, 99.1, 79.9, 64.6, 64.0,

57.6, 26.9； MS (ES+) m/z 310.2 (M + 1)。

實例 5.23

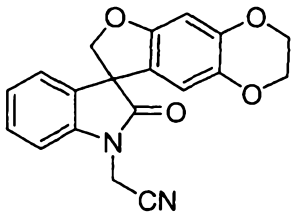
1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5.21中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)-4-(三氟甲基)噻唑置換2-(溴基甲基)-1,1-二氟環丙烷，獲得1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(58%)，為無色固體：熔點169-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.36 (ABq, J = 16.9 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 9.4 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 4.7, 3.1 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 168.6, 154.5, 144.1, 143.3, 142.2 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 36.5 Hz), 137.8, 131.6, 128.8, 124.5 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 6.6 Hz), 123.7, 123.4, 120.9, 120.3 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 270 Hz), 111.1, 109.1, 98.7, 79.2, 64.1, 63.5, 57.1, 41.1； MS (ES+) m/z 460.9 (M + 1)。

實例 5.24

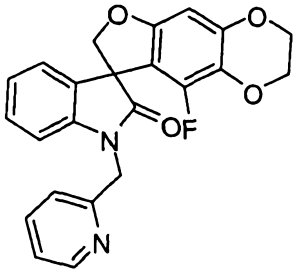
(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈之合成



按照如實例5.9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用溴基乙腈置換2-(氯基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶，獲得(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈(54%)，為無色固體：熔點161-162℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.38 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 155.2, 144.9, 139.7, 138.5, 131.6, 129.3, 124.8, 124.4, 120.1, 113.6, 111.6, 108.7, 99.6, 79.9, 64.5, 63.9, 57.9, 28.0; MS (ES+) m/z 334.9 (M + 1)。

實例5.25

9-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

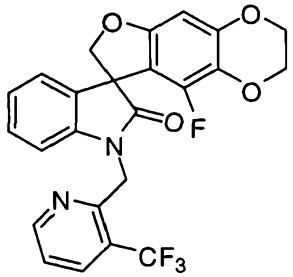


於50毫升圓底燒瓶中，裝填9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.63克，2.0毫莫耳)、2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽(0.51克，2.0毫莫耳)、碳酸銫(3.26克，10.0毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)。將反應混合物在90℃下加熱1小時，使其冷卻至環境溫度，過

濾，及使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至70%梯度液溶離，獲得9-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.46克，57%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.40-6.87 (m, 6H), 6.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.02 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.27-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 155.6, 149.6, 143.1, 142.1, 142.0, 139.2, 139.2, 138.5, 137.5, 135.3, 133.9, 133.7, 131.5, 129.3, 124.1, 123.4, 123.2, 122.7, 122.7, 122.1, 109.9, 106.6, 106.6, 80.8, 64.7, 64.1, 58.0, 58.0, 45.2； MS (ES+) m/z 404.8 (M + 1)。

實例5.26

9-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

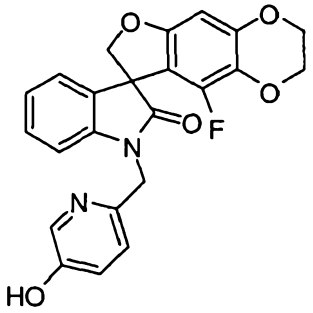


按照如實例5.25中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽，獲得9-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(25%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 7.28-6.83 (m, 4H), 6.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.20 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.27-4.10

(m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 152.8, 143.4, 142.0, 141.9, 139.2, 139.2, 138.5, 135.5, 135.4, 135.4, 135.2, 133.9, 133.7, 131.5, 129.3, 126.1, 124.1, 123.7, 123.4, 123.4, 123.2, 122.8, 122.8, 122.5, 109.6, 106.8, 106.8, 80.6, 64.7, 64.1, 58.0, 58.0, 42.4, 42.4；MS (ES+) m/z 472.9 (M + 1)。

實例 5.27

9-氟基-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

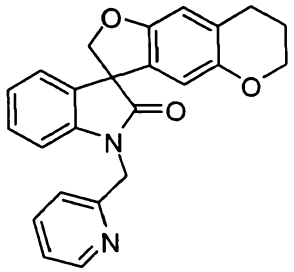


按照如實例5.25中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(苄氧基)-2-(氯基甲基)吡啶鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽，獲得1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}-9-氟-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(59%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 511.0 (M + 1)。使得自最後步驟之1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}-9-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鈀/碳(10% w/w，0.2克)、甲醇(50毫升)及醋酸(1滴)之混合物，於50 psi之壓力下，在環境溫度下氫化5小時。過濾反應混合物，並使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至70%梯度液溶離，而得9-氟基-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并

二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.37克，46%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 4H), 7.01-6.87 (m, 2H), 6.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.88 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.29-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.0, 152.8, 145.2, 142.6, 141.5, 141.4, 138.7, 138.0, 137.1, 134.8, 133.4, 133.2, 131.0, 128.8, 123.5, 123.0, 122.8, 122.4, 122.2, 109.5, 106.0, 80.2, 64.3, 63.6, 57.5, 44.2； MS (ES+) m/z 421.1 (M + 1)。

實例5.28

1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[呋喃并[2,3-g]哚烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

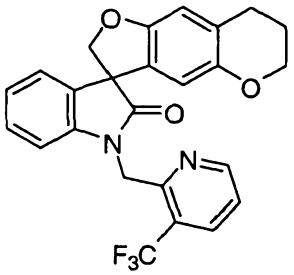


按照如實例5.25中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]哚烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮置換9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[呋喃并[2,3-g]哚烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(87%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.37-6.88 (m, 6H), 6.64 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.04-3.84 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 155.7, 154.3, 149.7, 149.4, 143.0, 137.5, 132.3, 129.1, 128.6, 123.9, 123.6, 123.4, 123.1, 122.0, 111.5, 110.4,

109.8, 79.3, 66.2, 58.0, 45.2, 25.2, 22.1； MS (ES+) m/z 384.8 (M + 1)。

實例 5.29

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

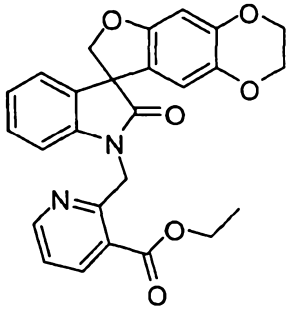


按照如實例 5.25 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮置換 9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圈烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽，獲得 1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (2%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.22 (ABq, J = 39.2 Hz, 2H), 4.72 (ABq, J = 18.8 Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 155.7, 154.3, 149.7, 149.4, 143.0, 137.5, 132.3, 129.1, 128.6, 123.9, 123.6, 123.4, 123.1, 122.0, 111.5, 110.4, 109.8, 79.3, 66.2, 58.0, 45.2, 25.2, 22.1； MS (ES+) m/z 453.2 (M + 1)。

實例 5.30

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圈烯-8,3'-

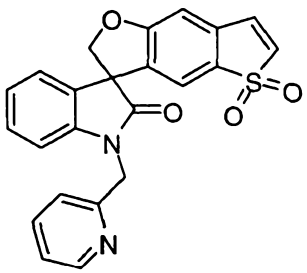
吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸乙酯之合成



於50毫升圓底燒瓶中，裝填2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.0克，6.8毫莫耳)、2-(溴基甲基)菸鹼酸乙酯(2.3克，9.4毫莫耳)、碳酸銫(6.62克，20.3毫莫耳)、碘化鉀(0.17克，1.0毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)。將反應混合物於氮氣及95℃下攪拌1小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至30%梯度液溶離，獲得2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸乙酯(2.4克，79%)，為灰白色固體：MS (ES+) m/z 459.0 (M + 1)。

實例5.31

1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物之合成

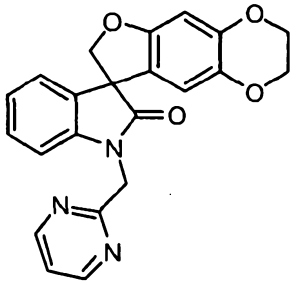


按照如實例5.25中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化

物置換9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物(43%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87-6.91 (m, 11H), 5.11 (ABq, 2H), 4.96 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 165.5, 155.2, 149.4, 143.0, 137.6, 134.3, 131.1, 129.9, 129.1, 128.6, 128.5, 126.4, 124.4, 124.1, 123.8, 123.3, 122.9, 111.4, 110.4, 81.3, 56.4, 44.8；MS (ES+) m/z 416.9 (M + 1)。

實例5.32

1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

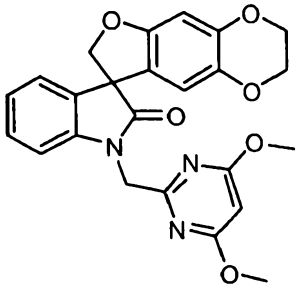


按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(氯基甲基)嘧啶鹽酸鹽置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)：熔點278-279℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.19 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.21-4.02 (m, 4H)；^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 164.6, 157.5, 155.1, 144.5, 142.2, 138.2, 132.6, 128.6, 123.8, 123.3, 121.5, 119.8, 112.3, 108.7, 99.1, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 45.7； MS (ES+) m/z 387.9 (M + 1)。

實例 5.33

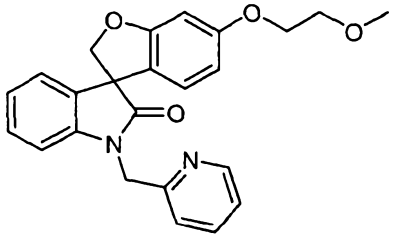
1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(氯基甲基)-4,6-二甲氧基嘧啶置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(90%)：熔點 169-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.11 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.98 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.23-4.00 (m, 4H), 3.80 (s, 6H)； MS (ES+) m/z 447.9 (M + 1)。

實例 5.34

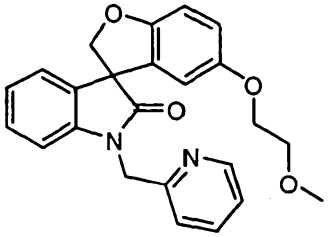
6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)：熔點94-95℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 3.93 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.5, 155.1, 153.7, 149.5, 142.1, 137.1, 132.0, 129.6, 128.9, 123.8, 123.5, 122.8, 121.6, 115.8, 110.5, 110.4, 109.5, 79.8, 71.0, 68.1, 59.1, 58.5, 46.1；MS (ES+) m/z 403.0 (M + 1)。

實例5.35

5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

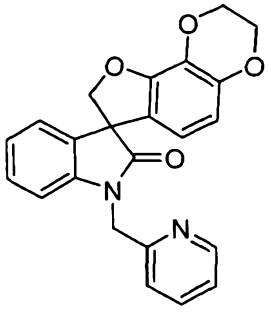


按照如實例5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置

換 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換 5-(氯基甲基)-2-甲氧基嘧啶，獲得 5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (65%)：熔點 140-142℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.09 (ABq, 2H), 4.87 (ABq, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.43 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 162.1, 160.7, 155.6, 149.5, 142.1, 137.0, 132.4, 128.8, 123.8, 123.6, 123.5, 122.7, 121.6, 121.1, 109.5, 108.2, 97.3, 80.5, 70.9, 67.6, 59.2, 57.7, 46.1；MS (ES+) m/z 403.0 (M + 1)。

實例 5.36

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

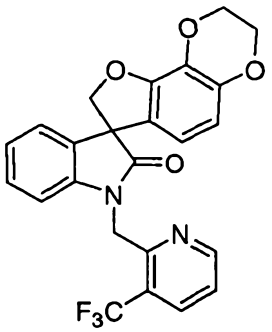


按照如實例 5.30 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換 2-(溴基甲基)菸鹼酸乙酯，獲得 1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (57%)，

為無色固體：熔點205-206℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.79 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.29 (ABq, 2H), 5.04 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.27 (s, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 155.2, 149.2, 148.8, 144.6, 142.5, 137.0, 131.6, 129.2, 128.6, 123.6, 122.9, 122.6, 122.4, 121.4, 114.4, 109.8, 109.2, 80.2, 64.1, 63.9, 57.3, 44.8；MS (ES+) m/z 387.7 (M + 1)。

實例5.37

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

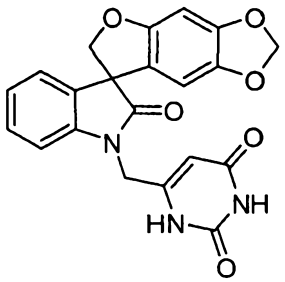


將(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇鹽酸鹽(0.324克，1.52毫莫耳)與二氯化亞硫醯(0.174毫升，2.39毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，並添加無水N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)。於此混合物中，添加2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.300克，1.01毫莫耳)、碳酸銫(0.926克，2.84毫莫耳)、碘化鉀(0.094克，0.57毫莫耳)及無水N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)，且將混合物在90℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，在真空中濃縮，並使所形成之殘留物溶於水(50毫升)中，音振，及過濾。將

固體藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至40%梯度液溶離，接著自甲醇再結晶，而得1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.123克，27%)，為無色固體：熔點206-207℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.22 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.27 (s, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 152.6, 152.4, 148.7, 144.6, 142.9, 134.9, 131.7, 129.1, 128.6, 123.5, 123.0, 122.8, 122.6, 122.5, 122.0, 114.8, 110.0, 108.9, 80.1, 64.1, 63.9, 57.3, 41.8；MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

實例5.38

6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之合成



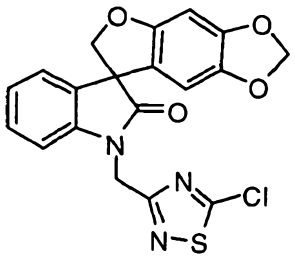
按照如實例5.25中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(氯基甲基)尿嘧啶置換2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽，及使用螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5%)，為

(S)

灰白色固體：熔點>300℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 4.60 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 164.2, 155.9, 151.8, 151.5, 148.8, 142.3, 142.2, 132.1, 129.4, 124.2, 123.9, 120.1, 109.8, 103.6, 101.9, 96.9, 93.8, 80.4, 57.9, 40.5；MS (ES+) m/z 406.3 (M + 1)。

實例6

1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

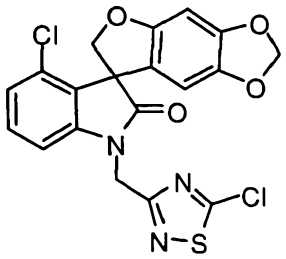


於螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.33克，4.73毫莫耳)在丙酮(50毫升)與2-丁酮(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(3.10克，9.46毫莫耳)與5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑(1.00克，5.92毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌16小時，然後過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.43克，22%)，為無色固體：熔點114-116℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.93 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.24

(ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 174.2, 170.6, 155.7, 148.8, 142.4, 142.2, 132.2, 129.3, 124.1, 123.7, 120.4, 109.8, 103.5, 101.9, 93.8, 79.9, 57.9, 41.6；MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1), 416.1 (M + 1)。

實例 6.1

4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

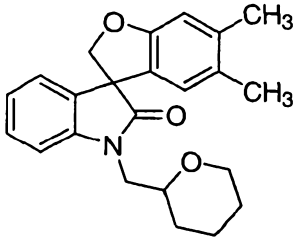


按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-氯基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(17%)，為無色固體：熔點174-176℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (ABq, 2H), 5.16 (ABq, 2H), 4.95 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 174.9, 169.4, 156.8, 149.2, 143.3, 142.1, 131.7, 130.1, 128.4, 124.5, 166.5, 107.2, 103.2, 101.5, 93.2, 77.2, 58.8, 41.6；MS (ES+) m/z 447.9 (M + 1), 449.9 (M + 1)。

實例 6.2

5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲

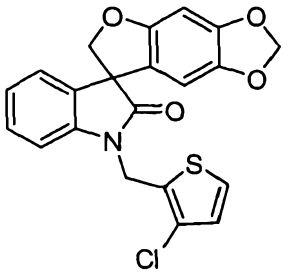
哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-四氫-2H-哌喃置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，獲得5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.15-6.97 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.03-3.60 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.27 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 159.1, 143.2, 138.3, 132.6, 129.3, 128.6, 126.3, 123.9, 123.6, 123.1, 111.4, 109.7, 79.7, 75.6, 68.4, 58.0, 45.7, 29.6, 25.8, 23.0, 20.3, 19.4；MS (ES+) m/z 364.3 (M + 1)。

實例6.3

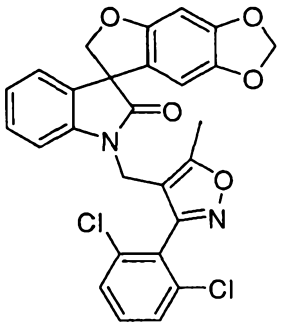
1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氯基-2-氯基甲基噻吩(Morton等人*Tetrahedron Lett.* (2000), 41：3029-3034)置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，獲得1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(38%)，為灰白色固體：熔點161-163℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 2H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.86 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.09 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 156.0, 148.9, 142.4, 141.2, 132.1, 131.4, 129.0, 127.6, 125.1, 124.1, 124.0, 123.7, 119.3, 109.2, 103.2, 101.5, 93.6, 80.5, 58.3, 37.0；MS (ES+) m/z 412.1 (M + 1)。

實例6.4

1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



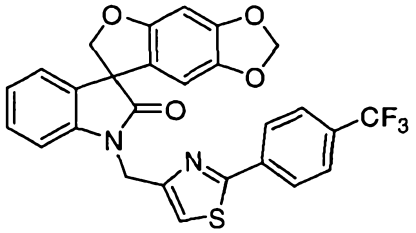
按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，及使用丙酮作為溶劑，獲得1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：熔點190-192℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.22 (m, 3H),

(S)

7.10-7.01 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.83 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.59 (ABq, 2H), 4.58 (ABq, 2H), 2.64 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 169.2, 158.6, 156.0, 148.9, 142.3, 141.5, 136.0, 135.6, 131.8, 131.6, 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 123.9, 123.2, 119.0, 110.2, 107.7, 103.1, 101.5, 93.6, 80.6, 57.9, 33.3, 11.7；MS (ES+) m/z 521.3 (M + 1), 523.3 (M + 1)。

實例 6.5

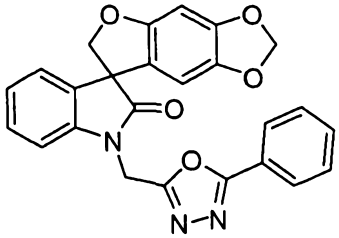
1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(氯基甲基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，及使用丙酮作為溶劑，獲得1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(36%)，為無色固體：熔點151-153℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.13 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 166.8, 155.9, 152.5, 148.9, 142.3, 141.9, 136.4, 132.2, 131.7 (q, J = 32.6 Hz), 128.9, 126.7, 126.0 (q, J = 3.7 Hz), 125.7, 123.9, 123.6, 122.1, 119.5, 117.0, 109.5, 103.1, 101.5, 93.7, 80.3, 58.3, 40.4；MS (ES+) m/z 523.4 (M + 1)。

實例 6.6

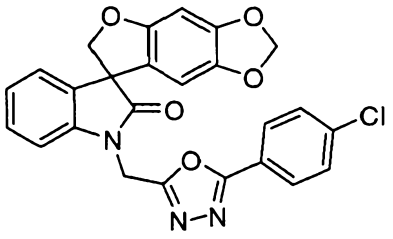
1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，及使用2-丁酮作為溶劑，獲得1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(76%)，為無色固體：熔點151-153℃；熔點158-160℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.26 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 165.8, 161.0, 155.9, 149.1, 142.5, 140.8, 132.1, 131.8, 129.3, 129.2, 127.0, 124.2, 124.1, 123.3, 119.1, 109.0, 103.1, 101.6, 93.7, 80.2, 58.2, 35.1；MS (ES+) m/z 440.3 (M + 1)。

實例 6.7

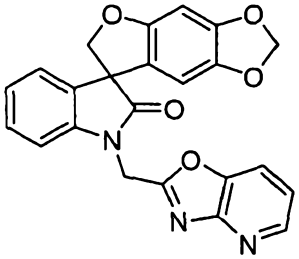
1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，及使用2-丁酮作為溶劑，獲得1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：熔點161-162℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.25 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 165.0, 161.2, 155.9, 149.1, 142.5, 140.7, 138.4, 131.8, 129.6, 129.3, 128.3, 124.3, 124.2, 121.7, 119.1, 109.0, 103.0, 101.6, 93.7, 80.2, 58.2, 35.0；MS (ES+) m/z 474.2 (M + 1), 476.2 (M + 1)。

實例6.8

1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

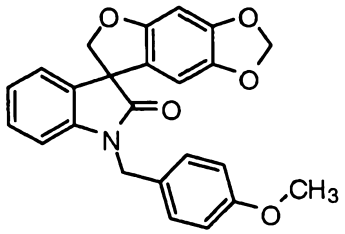


按照如實例6中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶置換5-氯基-3-(氯基甲基)-1,2,4-噻二唑，及使用2-丁酮作為溶劑，獲得1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(11%)，為無色固體：熔點202-204℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

7.34-7.16 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.86 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.30 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 117.4, 163.3, 155.9, 155.0, 149.1, 146.9, 143.4, 142.4, 141.0, 131.9, 129.2, 127.8, 124.1, 120.7, 119.2, 118.8, 109.0, 103.3, 101.6, 93.6, 80.4, 58.3, 38.0； MS (ES+) m/z 414.3 (M + 1)。

實例 7

1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



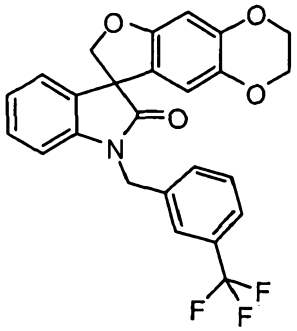
將螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.99克，7.08毫莫耳)、4-甲氧基氯化苄(1.30毫升，9.6毫莫耳)、碘化鉀(0.17克，0.99毫莫耳)及碳酸銫(4.68克，14.4毫莫耳)在2-丁酮(45毫升)中之混合物，於回流及氮氣下攪拌16小時。使反應物冷卻，以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土過濾。使濾液在減壓下濃縮，且將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷/醋酸乙酯(4:1)，而得1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.52克，89%)，為無色固體：熔點147-148℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 7.7, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (d, J = 1.2

(S)

Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 402.2 (M + 1)。

實例 7.1

1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

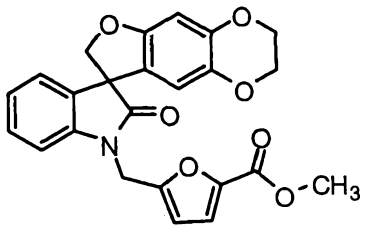


按照如實例 7 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 3-(三氟甲基)氯化苄置換 4-甲氧基氯化苄，獲得 1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (92%)，為無色固體：熔點 131-134 ℃ (乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.43 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.4, 144.8, 141.8, 138.5, 137.0, 132.3, 131.4 (q, J = 32.4 Hz), 130.7, 129.7, 129.0, 124.9 (q, J = 3.7 Hz), 124.25, 124.22 (q, J = 3.7 Hz), 124.0 (q, J = 272.4 Hz), 123.8, 120.9, 111.6, 109.1, 99.6, 80.2, 64.7, 64.0, 58.2, 43.8；MS (ES+) m/z 453.9

(M + 1)。

實例 7.2

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯之合成



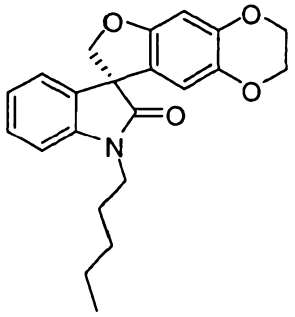
按照如實例7中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用5-(氯基甲基)-2-呋喃甲酸甲酯置換4-甲氧基氯化苄，獲得5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯(92%)，為無色固體：熔點88-92℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 7.8, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 158.9, 155.3, 153.4, 144.8, 144.4, 141.4, 138.4, 132.2, 129.1, 124.1, 123.9, 120.9, 119.1, 111.7, 110.3, 109.1, 99.5, 80.1, 64.6, 64.0, 58.1, 52.1, 37.4；MS (ES+) m/z 433.9 (M + 1)。

實例 7.3

(S)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

(S)

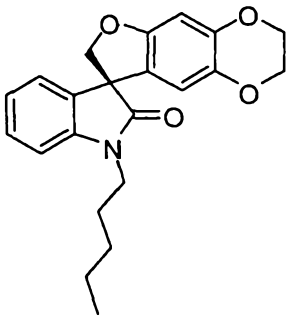
吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.0克，3.4毫莫耳)、碳酸銫(3.3克，10.2毫莫耳)及1-溴基戊烷(1.02克，6.77毫莫耳)在無水1,4-二氧陸圜(25毫升)中之懸浮液，於回流及氮氣下加熱2小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，接著自甲醇再結晶，獲得(S)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，為灰白色固體(0.89克，72%)：熔點111-113℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.30 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.86-3.59 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.2, 144.5, 142.4, 138.2, 132.5, 128.7, 123.9, 123.0, 121.1, 111.4, 108.5, 99.3, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 40.3, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0； MS (ES+) m/z 366.0 (M + 1)。

實例7.4

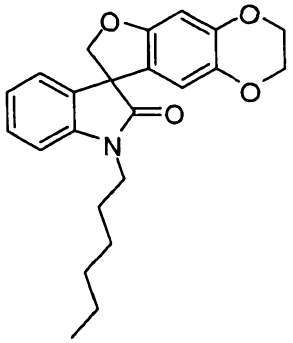
(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(74%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.30 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.20-4.06 (m, 4H), 3.86-3.59 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.2, 144.5, 142.4, 138.2, 132.5, 128.7, 123.9, 123.0, 121.2, 111.4, 108.5, 99.3, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 40.3, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0；MS (ES+) m/z 366.1 (M + 1)。

實例7.5

1'-己基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

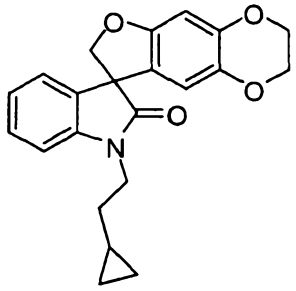


(S)

按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-溴基己烷置換1-溴基戊烷，獲得1'-己基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.29 (dt, J = 7.74, 7.71, 1.05 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.86-3.59 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.44-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 77.2, 155.2, 144.5, 142.4, 138.2, 132.5, 128.7, 123.9, 123.0, 121.2, 111.4, 108.5, 99.3, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 40.3, 31.4, 27.4, 26.5, 22.5, 14.0；MS (ES+) m/z 379.9 (M + 1)。

實例7.6

1'-(2-環丙基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

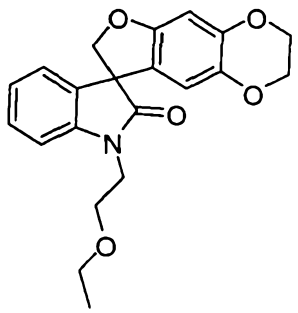


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用4-甲基苯磺酸2-環丙基乙酯置換1-溴基戊烷，獲得1'-(2-環丙基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g]

[1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(59%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.72 (ABq, 2H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.94-3.71 (m, 2H), 0.79-0.64 (m, 1H), 0.50-0.37 (m, 2H), 0.11-0.04 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.2, 144.5, 142.6, 138.2, 132.4, 128.7, 123.9, 123.0, 121.1, 111.5, 108.5, 99.3, 80.1, 64.5, 63.9, 57.9, 40.4, 32.4, 8.6, 4.4；MS (ES+) m/z 364.0 (M + 1)。

實例 7.7

1'-(2-乙氧基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



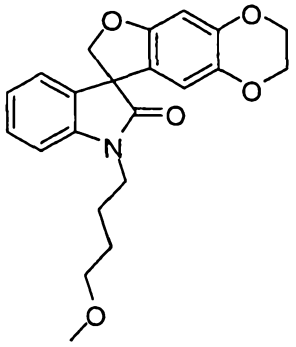
按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-溴基-2-乙氧基乙烷置換1-溴基戊烷，獲得1'-(2-乙氧基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(50%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.21 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.1, 144.5, 142.6, 138.2,

(S)

132.3, 128.6, 123.6, 123.1, 121.2, 111.5, 109.2, 99.2, 80.0, 67.4, 66.6, 64.5, 63.9, 57.9, 40.4, 15.1； MS (ES+) m/z 368.1 (M + 1)。

實例 7.8

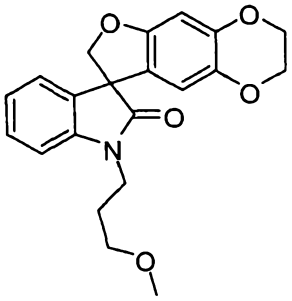
1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 7.3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 1-溴基-4-甲氧基丁烷置換 1-溴基戊烷，獲得 1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (93%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-6.86 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.72 (ABq, 2H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.88-3.63 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.2, 144.5, 142.3, 138.2, 132.5, 128.8, 123.9, 123.1, 121.1, 111.4, 108.6, 99.3, 80.1, 72.0, 64.5, 63.9, 58.6, 57.9, 40.0, 26.9, 24.3； MS (ES+) m/z 381.9 (M + 1)。

實例 7.9

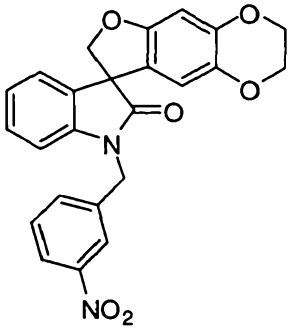
1'-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-溴基-3-甲氧基丙烷置換1-溴基戊烷，獲得1'-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-6.93 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.72 (ABq, 2H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.2, 144.5, 142.5, 138.2, 132.4, 128.8, 123.8, 123.1, 121.1, 111.4, 108.5, 99.3, 80.0, 69.7, 64.5, 63.9, 58.7, 57.9, 37.6, 27.8；MS (ES+) m/z 367.9 (M + 1)。

實例7.10

1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



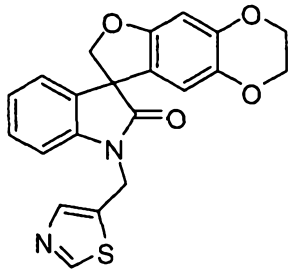
按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-(溴基甲基)-3-硝基苯置換1-溴基戊烷，獲得1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.28-6.97 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.07 (ABq, 2H), 4.73 (ABq, 2H), 4.18-4.03 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 155.2, 148.4, 144.7, 142.3, 139.1, 138.3, 134.2, 132.1, 130.8, 129.3, 124.2, 123.7, 122.9, 122.3, 121.5, 111.5, 109.8, 99.3, 79.9, 64.6, 64.0, 57.7, 42.8； MS (ES+) m/z 430.9 (M + 1)。

實例7.11

1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

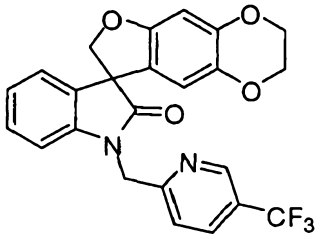


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用5-(氯基甲基)噻唑置換1-溴基戊烷，獲得1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(56%)，為無色固體：^{1}H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.29-6.86 (m, 4H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.20-4.03 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 155.2, 153.8, 144.7, 142.6, 141.0, 138.3, 133.0, 132.2, 128.9, 124.1, 123.8, 120.7, 111.5, 108.7, 99.4, 79.9, 64.5, 63.9, 57.9, 36.2； MS (ES+) m/z 392.4 (M + 1)。

實例 7.12

1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

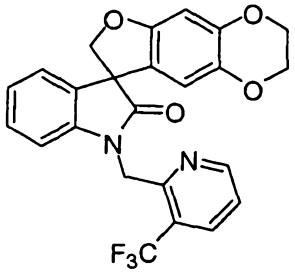


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(氯基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶置換1-溴基戊烷，獲得1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(53%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42-6.81 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.13 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 159.4, 155.2, 146.5, 146.5, 144.7, 141.7, 138.3, 134.3, 134.3, 134.2, 132.1, 128.9, 126.1, 125.6, 125.1, 124.0, 123.7, 121.4, 120.8, 111.6, 109.2, 99.4, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 45.7； MS (ES+) m/z 454.9 (M + 1)。

(S)

實例 7.13

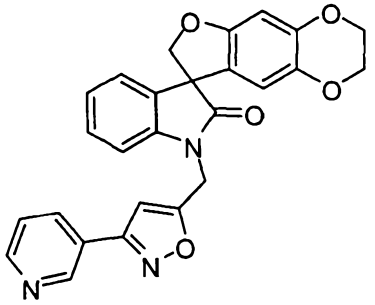
1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 7.3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 (S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換 1-溴基戊烷，獲得 1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (40%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-6.96 (m, 4H), 6.71-6.54 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.22-5.28 (m, 2H), 4.80-4.90 (m, 2H), 4.21-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 155.1, 152.3, 144.5, 142.3, 138.2, 134.3, 134.2, 134.1, 134.1, 132.7, 129.2, 128.6, 125.6, 124.9, 124.5, 124.1, 123.8, 123.6, 123.2, 122.1, 122.0, 121.6, 112.4, 108.5, 99.1, 80.0, 64.5, 63.9, 58.2, 42.2, 42.2；MS (ES+) m/z 454.8 (M + 1)。

實例 7.14

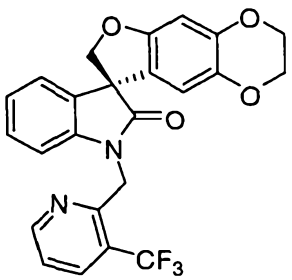
1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用5-(氯基甲基)-3-(吡啶-3-基)異噁唑置換1-溴基戊烷，獲得1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(40%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-6.98 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.10 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.20-4.03 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 167.7, 160.3, 155.2, 151.2, 147.9, 144.7, 141.0, 138.3, 134.0, 131.9, 129.1, 124.7, 124.1, 124.1, 123.7, 120.5, 111.5, 108.8, 100.9, 99.4, 79.9, 64.5, 63.8, 57.9, 35.8；MS (ES+) m/z 453.9 (M + 1)。

實例7.15

(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

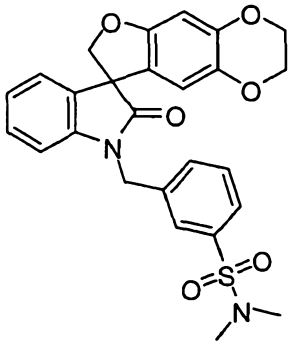


(S)

按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換1-溴基戊烷，獲得(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-6.96 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.26 (ABq, 2H), 4.85 (,2H), 4.21-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 155.1, 152.3, 144.5, 142.3, 138.2, 134.3, 134.2, 134.1, 134.0, 132.7, 128.5, 125.6, 124.9, 124.5, 124.1, 123.8, 123.2, 122.1, 122.0, 121.6, 112.4, 108.5, 99.1, 80.0, 64.5, 63.9, 58.2, 42.2, 42.2；MS (ES+) m/z 454.8 (M + 1)。

實例7.16

N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺之合成

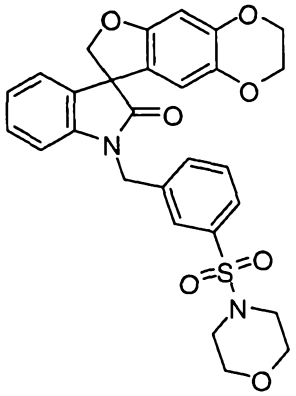


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用3-(氯基甲基)-N,N-二甲苯磺醯胺置換1-溴基戊烷，獲得N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺(40%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72-7.62 (m, 4H), 7.29-6.99 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.06 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 2.50 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 154.7, 144.2, 141.9, 137.8, 134.9, 131.8, 131.5, 129.9, 128.8, 126.6, 125.9, 123.8, 123.2, 120.9, 110.9, 109.3, 98.8, 79.4, 64.2, 63.5, 57.2, 42.5, 37.4；MS (ES+) m/z 492.7 (M + 1)。

實例7.17

1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



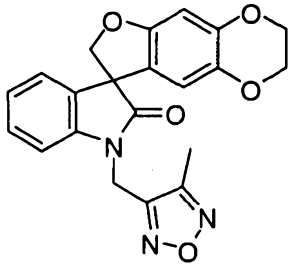
按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用4-(3-(氯基甲基)苯磺醯基)嗎福啉置換1-溴基戊烷，獲得1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(40%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73-7.64 (m,

(S)

4H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (ABq, 2H), 4.74 (dd, J = 9.3 Hz, 2H), 4.04-4.21 (m, 4H), 3.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.84-2.65 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 154.8, 144.2, 141.9, 138.0, 137.9, 134.7, 132.2, 131.6, 130.1, 128.8, 126.7, 125.9, 123.9, 123.3, 121.0, 110.9, 109.5, 98.9, 79.5, 65.2, 64.2, 63.6, 57.3, 45.8, 42.5； MS (ES+) m/z 534.9 (M + 1)。

實例 7.18

1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

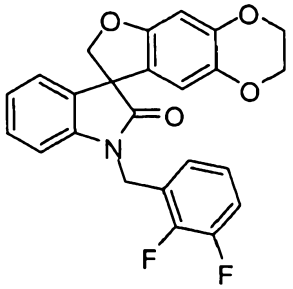


按照如實例 7.3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 3-(氯基甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑置換 1-溴基戊烷，獲得 1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (69%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.28 (m, 1H), 7.22-7.03 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.19 (ABq, 2H), 4.73 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 154.6, 151.4, 151.3, 144.2, 141.6, 137.8, 131.8, 128.7, 123.6, 123.4, 121.1, 111.2, 109.3, 98.7, 79.3, 64.2, 63.6, 57.2； MS

(ES+) m/z 414.0 (M + 23)。

實例 7.19

1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

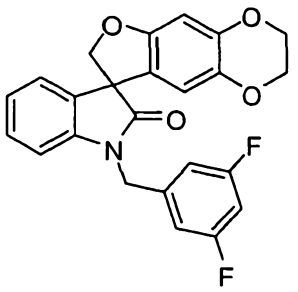


按照如實例 7.3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 1-(溴基甲基)-2,3-二氟苯置換 1-溴基戊烷，獲得 1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.10 (m, 5H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 154.7, 144.2, 141.9, 137.8, 131.6, 128.9, 125.7, 125.6, 125.2, 124.4, 123.7, 123.2, 121.0, 116.9, 116.7, 111.1, 109.1, 98.8, 79.5, 64.2, 63.6, 57.2； MS (ES+) m/z 421.8 (M + 1)。

實例 7.20

1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

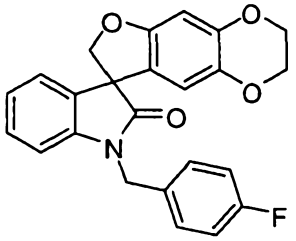
(S)



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-(溴基甲基)-3,5-二氟苯置換1-溴基戊烷，獲得1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(72%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.32 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.23-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 154.7, 144.2, 141.9, 137.8, 131.6, 128.9, 125.7, 125.6, 125.2, 124.4, 123.7, 123.2, 121.0, 116.9, 116.7, 111.1, 109.1, 98.8, 79.5, 64.2, 63.6, 57.2；MS (ES+) m/z 421.8 (M + 1)。

實例7.21

1'-(4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

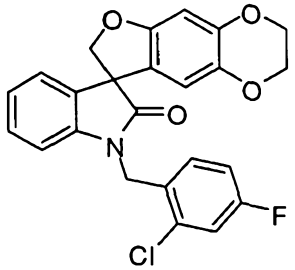


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮 置 換 (S)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ， 及 使 用 1-(溴 基 甲 基)-4-氟 基 苯 置 換 1-溴 基 戊 烷 ， 獲 得 1'-(4-氟 苄 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 (73%)，為 無 色 固 體 ：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 154.7, 144.2, 142.1, 137.8, 132.6, 132.5, 132.0, 129.4, 129.3, 128.8, 123.7, 123.1, 121.2, 115.7, 115.4, 111.0, 109.4, 98.8, 79.4, 64.2, 63.6, 57.2, 42.4； MS (ES+) m/z 403.8 (M + 1) 。

實 例 7.22

1'-(2-氯 基 -4-氟 苄 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 之 合 成



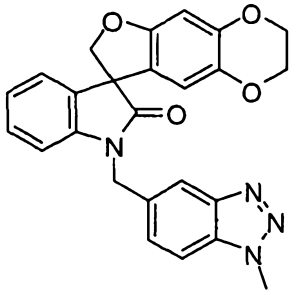
按 照 如 實 例 7.3 中 所 述 之 程 序 ， 且 施 行 無 關 緊 要 之 改 變 ， 使 用 2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 置 換 (S)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ， 及 使 用 1-(溴 基 甲 基)-2-氯 基 -4-氟 基 苯 置 換 1-溴 基 戊 烷 ， 獲 得 1'-(2-氯 基 -4-氟 苄 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 (81%) ， 為 無 色 固 體 ： ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52-7.60 (m, 1H), 7.35-7.17 (m,

(S)

4H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 154.8, 144.2, 142.1, 137.8, 132.9, 131.7, 130.1, 129.5, 129.4, 128.9, 123.8, 123.2, 121.0, 117.2, 116.9, 114.9, 111.3, 109.3, 98.8, 79.6, 64.2, 63.6, 57.2, 41.1； MS (ES+) m/z 437.6 (M + 1)。

實例 7.23

1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

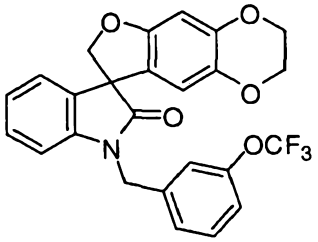


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用5-(氯基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑置換1-溴基戊烷，獲得1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(15%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.10 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 154.7, 145.2, 144.2, 142.0, 137.8, 132.9, 132.4, 131.7, 128.8, 126.7, 123.7,

123.1, 121.2, 117.6, 111.3, 110.9, 109.5, 98.9, 79.4, 64.2, 63.6, 57.3, 43.1, 34.2； MS (ES+) m/z 440.9 (M + 1)。

實例 7.24

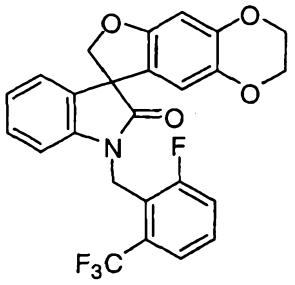
1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 7.3 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用 1-(溴基甲基)-3-(三氟甲氧基)苯置換 1-溴基戊烷，獲得 1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (62%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.55 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 154.7, 148.6, 148.5, 144.2, 142.0, 139.3, 137.9, 131.6, 130.8, 128.8, 126.2, 123.7, 123.2, 121.1, 120.1, 120.0 (q, J_{C-F} = 256.4 Hz), 119.7, 110.9, 109.3, 98.8, 79.4, 64.2, 63.6, 57.2, 42.5； MS (ES+) m/z 469.9 (M + 1)。

實例 7.25

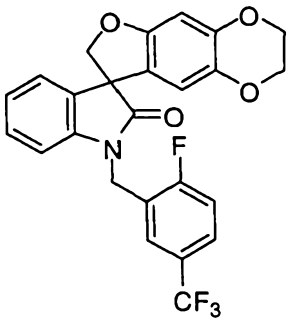
1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-1-氟基-3-(三氟甲基)苯置換1-溴基戊烷，獲得1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(68%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73-7.53 (m, 3H), 7.24 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.14 (ABq, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.4, 163.0, 159.7, 154.7, 144.2, 142.2, 137.8, 131.7, 130.7, 130.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 125.4, 125.3, 123.7, 123.0, 122.7, 121.7, 121.5, 121.0, 120.8, 120.5, 111.2, 108.6, 98.7, 79.6, 64.2, 63.6, 56.9, 36.3；MS (ES+) m/z 471.8 (M + 1)。

實例7.26

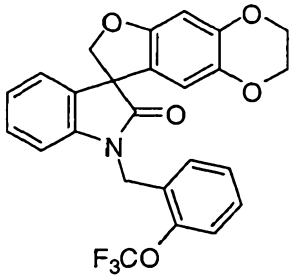
1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(溴基甲基)-1-氟基-4-(三氟甲基)苯置換1-溴基戊烷，獲得1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(75%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 164.0, 160.7, 154.7, 144.2, 141.8, 137.9, 131.6, 128.9, 127.5, 127.47, 127.39, 127.3, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2, 126.1, 125.7, 125.6, 125.3, 125.2, 124.8, 124.6, 123.8, 123.7 (q, J_{C-F} = 271.8 Hz), 123.3, 121.1, 117.3, 116.9, 110.8, 109.1, 98.9, 79.4, 64.2, 63.6, 57.2, 37.7；MS (ES+) m/z 471.8 (M + 1)。

實例7.27

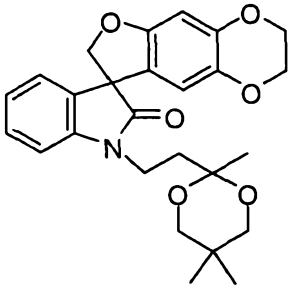
1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用1-(溴基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯置換1-溴基戊烷，獲得1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(42%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.33 (m, 4H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 154.7, 146.4, 144.2, 142.1, 137.8, 131.7, 129.6, 129.1, 128.8, 128.3, 127.8, 123.7, 123.2, 121.1, 120.9, 120.2, (q, J_{C-F} = 253.9 Hz), 111.3, 109.0, 98.8, 79.5, 64.2, 63.6, 57.2；MS (ES+) m/z 469.8 (M + 1)。

實例7.28

1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

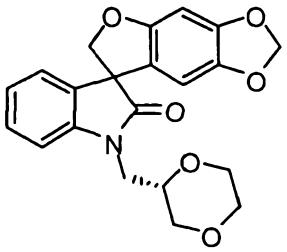


按照如實例7.3中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，及使用2-(2-溴基乙基)-2,5,5-三甲基-1,3-二氧陸圜置換1-溴基戊烷，獲得1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(23%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.38 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.67 (ABq, 2H), 4.22-4.05 (m, 4H), 3.96-3.71 (m, 2H), 3.49 (ABq, 4H), 2.09-1.84 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 154.6, 144.1, 142.3, 137.8, 132.0, 128.9, 123.6, 122.7, 121.3, 111.2, 108.7, 98.7, 97.5, 79.3, 69.4, 64.2, 63.6, 57.1, 35.6, 34.9, 29.5, 22.6, 21.9, 19.7；MS (ES+) m/z 451.7 (M + 1)。

實例8

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

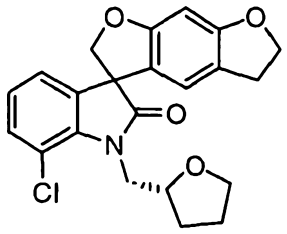


將螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.30克，1.07毫莫耳)與碳酸銫(0.56克，1.71毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)中之混合物，於環境溫度及氮氣下攪拌40分鐘。於此混合物中，添加碘化鉀(0.05克，0.28毫莫耳)與4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯(0.38克，1.40毫莫耳)。使反應物溫熱至60℃，且攪拌2小時。在減壓下移除

溶劑，並使殘留物懸浮於醋酸乙酯中，且經過矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，並將產物藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/第三-丁基甲基醚(19:1)，而得1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.38克，93%)，為無色固體：熔點147-149℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.34-7.28 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.16, 6.12 (s, 1H), 5.89-5.86 (m, 2H), 4.81, 4.80 (2ABq, 2H), 3.99-3.55 (m, 8H), 3.46-3.38 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 178.0, 177.9, 156.0, 155.9, 149.01, 148.98, 142.7, 142.6, 142.5, 142.4, 132.3, 132.2, 129.02, 128.97, 123.94, 123.87, 123.6, 119.7, 119.5, 109.6, 109.4, 103.14, 103.07, 101.64, 101.62, 93.74, 93.72, 80.5, 80.4, 73.3, 73.2, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 66.53, 66.49, 58.3, 58.2, 41.9, 41.7；MS (ES+) m/z 381.9 (M + 1)。

實例8.1

7'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

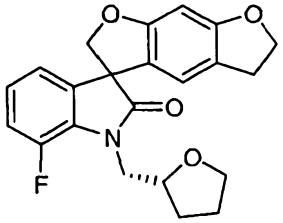


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換

4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(98%)，為無色固體：熔點192-193℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.18 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.95-3.60 (m, 4H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.04-1.59 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 177.6, 161.1 (2C), 160.5, 160.3, 138.3, 138.0, 135.8, 135.4, 130.7, 130.6, 124.1, 122.7, 122.6, 120.5, 120.2, 119.9, 119.8, 119.2, 118.8, 114.3, 114.2, 92.4, 92.2, 80.0, 76.3, 76.1, 72.0, 72.0, 67.2, 66.9, 56.7, 56.5, 45.0, 44.9, 28.3, 28.2, 24.9, 24.9；MS (ES+) m/z 397.7 (M + 1), 399.7 (M + 1)。

實例8.2

7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

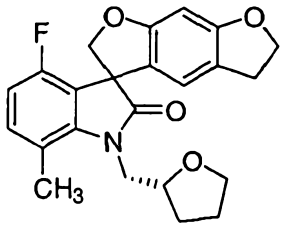


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(28%)，為無色固體：熔點169-170℃(乙

醚）；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 6.56 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.30-3.93 (m, 3H), 3.82-3.93 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.06-1.58 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 156.8, 156.7, 154.3, 142.9, 142.7, 136.1, 136.0, 132.8, 131.5, 131.3, 128.7 (2C), 123.3 (2C), 122.7, 121.9, 121.8, 109.7, 109.6, 109.5, 104.5, 104.4, 92.4, 79.5, 75.6, 75.4, 67.1, 67.0, 57.2, 43.8, 43.7, 28.5, 28.4, 28.1, 25.0, 24.9 。

實例 8.3

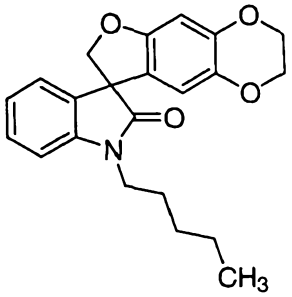
4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(76%)，為無色固體：熔點175-176℃（乙醚）；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.14-7.06 (m, 1H), 6.71-6.52 (m, 2H), 6.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.80-4.78 (m, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26-3.69 (m, 5H), 3.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.16-1.87 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1) 。

實例 8.4

1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

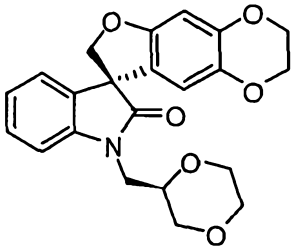


按照如實例 8 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用 1-溴基戊烷置換 4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得 1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (91%)，為無色固體：熔點 129-130℃ (乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.3, 144.6, 142.5, 138.3, 132.7, 128.9, 124.0, 123.2, 121.3, 111.6, 108.7, 99.4, 80.2, 64.6, 64.0, 58.1, 40.4, 29.1, 27.2, 22.4, 14.1； MS (ES+) m/z 366.0 (M + 1)。

實例 8.5

(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

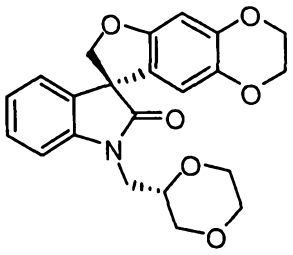
(S)



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用(S)-2-(碘基甲基)-1,4-二氧陸圜(Kim, H.Y.等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15：3207-11)置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(51%)，為無色固體：熔點198-199℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.3, 144.7, 142.7, 138.4, 132.4, 128.9, 123.8, 123.5, 121.3, 111.7, 109.6, 99.5, 80.1, 73.3, 69.2, 66.7, 66.5, 64.6, 64.0, 58.1, 41.8；MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1)。

實例8.6

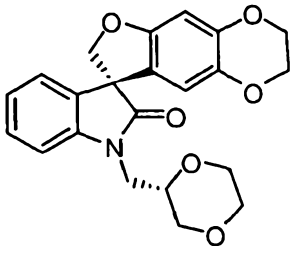
(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)，為無色固體：熔點207-209℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.3, 144.7, 142.7, 138.4, 132.3, 128.9, 123.9, 123.5, 121.1, 111.6, 109.4, 99.5, 80.2, 73.3, 69.4, 66.8, 66.5, 64.6, 64.0, 58.0, 41.9；MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1)。

實例8.7

(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



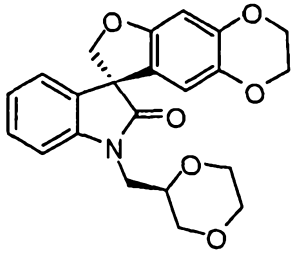
按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(92%)，為無色固體：熔點198-200℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.98- 3.79 (m, 4H), 3.74-3.55 (m, 4H), 3.42 (dd, J = 11.6, 9.5 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.2, 144.7, 142.7, 138.4, 132.4, 128.9, 123.8, 123.5, 121.3, 111.7, 109.6, 99.5, 80.0, 73.3, 69.2, 66.7, 66.5, 64.6, 64.0, 58.1, 41.8；MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1)。

實例8.8

(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

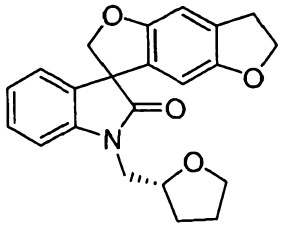


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得(8S)-1'-

[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(84%)，為無色固體：熔點207-210℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.98-3.77 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.3, 144.7, 142.7, 138.4, 132.3, 128.9, 123.9, 123.5, 121.1, 111.6, 109.4, 99.5, 80.2, 73.3, 69.4, 66.8, 66.5, 64.6, 64.0, 58.0, 41.9；MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1)。

實例8.9

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



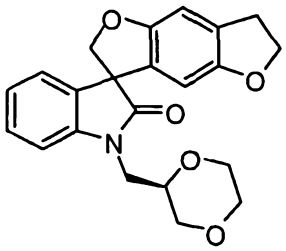
按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(57%)，為無色固體：熔點162-164℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J =

(S)

9.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.00-3.67 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)（非對映異構物）δ 178.0, 177.8, 155.1, 154.9, 143.1, 142.9, 132.3, 132.2, 128.94, 128.88, 128.7, 127.91, 127.86, 123.8, 123.7, 123.4, 109.9, 109.5, 107.1, 104.01, 103.96, 80.2, 80.1, 77.1, 76.8, 71.7, 68.4, 68.3, 58.52, 58.49, 44.7, 30.4, 29.4, 29.0, 25.9, 25.7；MS (ES+) m/z 364.0 (M + 1)。

實例 8.10

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

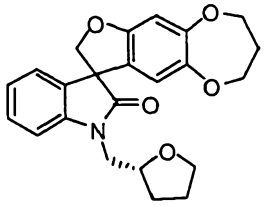


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(97%)，為無色固體：熔點162-164℃（乙醚/己烷）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)（非對映異構物）δ 7.302, 7.298 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.12, 6.09 (s, 1H), 4.91, 4.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66, 4.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.14 (t,

J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 177.9, 177.7, 155.1, 155.0, 154.92, 154.88, 142.8, 142.7, 132.3, 132.2, 128.94, 128.89, 128.84, 128.80, 127.8, 127.7, 123.9, 123.8, 123.5, 109.6, 109.4, 107.19, 107.16, 104.0, 103.9, 80.0, 79.9, 73.3, 71.7, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 66.52, 66.48, 58.46, 58.43, 41.9, 41.8, 30.4; MS (ES+) m/z 380.0 (M + 1)。

實例 8.11

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



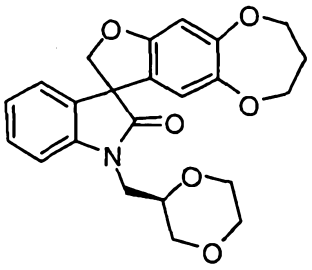
按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[吡喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：熔點134-138℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 4.01-3.68 (m, 5H), 2.21-1.85 (m, 5H), 1.77-1.66 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 178.0, 177.8, 156.8, 153.0, 146.3, 143.0, 142.9, 132.3, 132.2, 128.94, 128.90, 123.9, 123.8,

(S)

123.4, 123.34, 123.28, 116.14, 116.10, 109.8, 109.6, 103.5, 80.58, 77.1, 76.9, 70.9, 68.4, 68.3, 58.04, 58.02, 44.7, 32.3, 29.4, 29.1, 25.9, 25.7；MS (ES+) m/z 394.1 (M + 1)。

實例 8.12

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

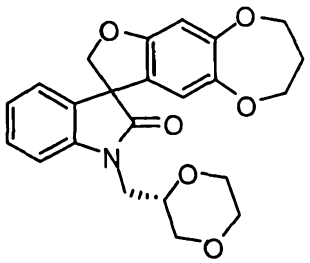


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用(S)-2-(碘基甲基)-1,4-二氧陸圜置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(61%)，為無色固體：熔點144-147℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.36, 6.33 (s, 1H), 4.91, 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67, 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 5H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物)δ 177.8, 177.7, 156.8, 156.7, 153.1, 153.0, 146.4, 146.3, 142.65, 142.63, 132.3, 132.2, 129.0, 128.9, 124.0, 123.9,

123.6, 123.2, 123.1, 116.1, 116.0, 109.6, 109.4, 103.58, 103.56, 80.5, 80.4, 73.34, 73.30, 70.9, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 66.52, 66.49, 57.98, 57.96, 41.9, 41.8, 32.3； MS (ES+) m/z 410.0 (M + 1)。

實例 8.13

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



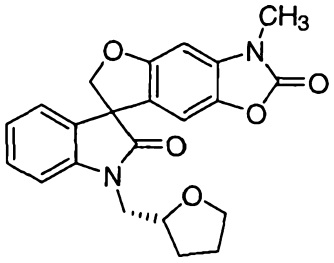
按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(S)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(91%)，為無色固體：熔點137-139℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.36, 6.33 (s, 1H), 4.91, 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67, 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 5H), 3.76-3.57 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 177.8, 177.7, 156.8, 156.7, 153.08, 153.05, 146.38, 146.35, 142.65, 142.63, 132.3, 132.2, 129.0, 128.9, 124.0, 123.9, 123.6, 123.2, 123.1, 116.1, 116.0, 109.6, 109.4, 103.59, 103.56, 80.5,

(S)

80.4, 73.34, 73.31, 70.9, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 66.52, 66.49, 57.98, 57.96, 41.9, 41.8, 32.3； MS (ES+) m/z 410.0 (M + 1)。

實例 8.14

3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮之合成

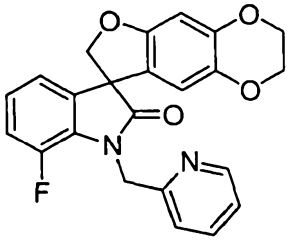


按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮(69%)，為無色固體：熔點186-187℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 157.3, 154.9, 143.4, 136.6, 133.3, 131.9, 129.3, 123.9, 123.3, 122.3, 110.2, 105.0, 92.9, 80.0, 76.1, 67.7, 57.7, 44.3, 29.1, 28.6, 25.5； MS (ES+) m/z 392.7 (M + 1)。

實例 8.15

7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并

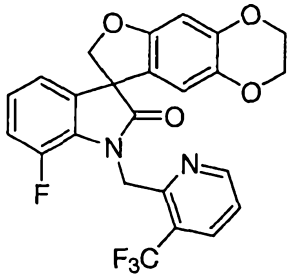
[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(38%)，為無色固體：熔點205-207℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 3H), 6.50 (s, 2H), 5.35 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.7, 155.1, 149.6, 144.7, 138.4, 136.7, 124.0, 124.0, 122.4, 121.0, 120.7, 119.7, 119.6, 116.7, 116.5, 112.1, 99.3, 80.3, 64.5, 63.9, 58.4, 47.0；MS (ES+) m/z 405.0 (M + 1)。

實例8.16

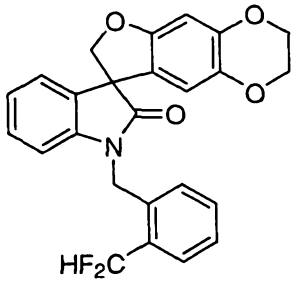
7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(40%)，為無色固體：熔點241-243℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.54 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 4.15-4.14 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 155.1, 153.0, 151.9, 149.2, 145.9, 144.7, 138.3, 135.5, 134.3, 129.2, 123.9, 121.9, 121.3, 119.6, 116.4, 116.2, 112.5, 99.2, 80.2, 64.6, 63.9, 58.5, 44.2；MS (ES+) m/z 473.0 (M + 1)。

實例8.17

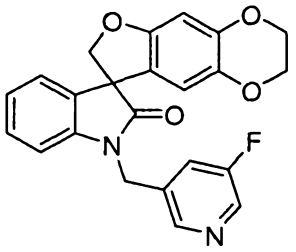
3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用1-(溴基甲基)-2-(二氟甲基)苯置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮(52%)，為無色固體：熔點191-193℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.17-5.04 (m, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.20-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 155.3, 144.7, 142.6, 138.3, 134.5 (t, J_{C-F} = 3.8 Hz), 132.1, 131.9, 131.8 (t, J_{C-F} = 21.3 Hz), 129.3, 128.3, 127.4, 127.0 (t, J_{C-F} = 7.7 Hz), 124.3, 123.7, 121.5, 114.9 (t, J_{C-F} = 236.0 Hz), 111.8, 109.8, 99.3, 80.1, 64.7, 64.1, 57.8；MS (ES+) m/z 435.7 (M + 1)。

實例8.18

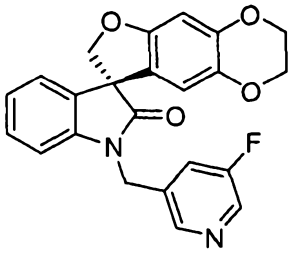
1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例8中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮並使用3-(氯基甲基)-5-氟基吡啶鹽酸鹽(Carlson等人, *Acta Pharmaceutica Suecica* 1972, 9, 411-414)置換4-甲基苯磺酸(R)-(1,4-二氧陸圜-2-基)甲酯，獲得1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.38 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.03-4.85 (m, 3H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.3, 144.7, 144.6, 141.4, 138.4, 138.1, 137.8, 132.1, 129.0, 124.3, 123.9, 122.1, 121.9, 120.6, 111.4, 108.8, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 41.1；MS (ES+) m/z 405.0 (M + 1)。

實例8.19

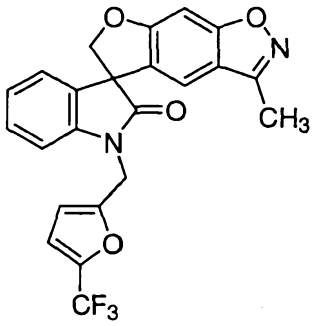
(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.40克，1.35毫莫耳)在2-丁酮(15毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(1.76克，5.40毫莫耳)、3-(氯基甲基)-5-氟基吡啶鹽酸鹽(0.49克，2.69毫莫耳)及碘化鉀(0.085克，38莫耳%)。將此混合物在氮氣及環境溫度下攪拌72小時。再者，添加碳酸銫(1.76克，5.40毫莫耳)、3-(氯基甲基)-5-氟基吡啶鹽酸鹽(0.49克，2.69毫莫耳)及碘化四-正-丁基銨(0.08克，0.22毫莫耳)，並將反應混合物於回流下加熱48小時，使其冷卻至環境溫度，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之10%至40%梯度液溶離，且自乙醚再結晶，而得(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(102.1毫克，19%)，為黃色固體：熔點197-200℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48-8.42 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.06-4.88 (m, 3H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 155.3, 144.8, 144.4, 141.3, 138.4, 138.0, 137.7, 132.1, 129.0, 124.3, 124.0, 122.4, 122.2, 120.5, 111.4, 108.7, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 41.1； MS (ES+) m/z 404.9 (M + 1)。

實例9

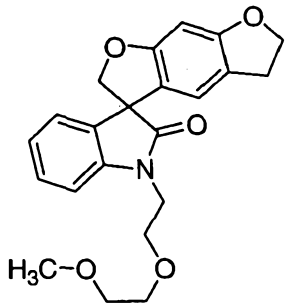
3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，1.00毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加氫化鈉(0.05克，1.25毫莫耳)。將反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後添加2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(0.25毫升，1.80毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌20小時，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。於真空中濃縮濾液。使殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至40%梯度液)，而得3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.35克，80%)：熔點111-112℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 5.20-4.85 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 163.9, 158.1, 154.9, 151.6, 141.4, 130.2, 129.5, 123.9, 123.1, 120.7, 117.9, 117.1, 112.9, 109.3, 108.9, 108.8, 107.9, 81.2, 56.2, 37.5, 9.8；MS (ES+) m/z 462.9 (M + 23)。

實例9.1

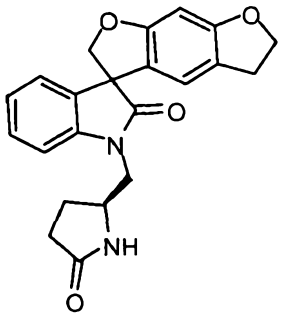
1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(68%)，為無色固體：熔點105-107℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.7, 161.2, 142.5, 132.8, 128.6, 123.7, 123.2, 120.3, 119.8, 118.9, 109.1, 93.1, 80.5, 72.3, 71.9, 70.3, 68.1, 59.0, 57.6, 40.1, 29.0； MS (ES+) m/z 382.1 (M + 1)。

實例9.2

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

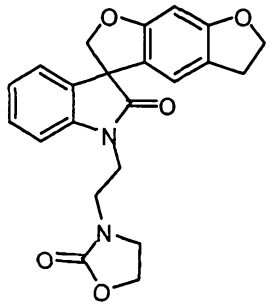


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(S)-(5-酮基四氫吡咯-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：熔點133-136℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.54-6.42 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 4.93 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 3.07-2.80 (m, 3H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.06-1.81 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 178.5, 161.8 (2C), 161.3, 161.2, 142.2, 142.1, 132.6, 132.5, 129.0 (2C), 128.9, 128.8, 124.1, 123.6, 119.9 (3C), 119.7, 118.8, 108.3, 93.2, 93.1, 80.6, 80.5, 72.3, 57.5, 53.2, 53.1, 45.2 (2C), 29.6, 29.6, 28.9, 24.7 (2C)；MS (ES+) m/z 377.1 (M + 1)。

實例9.3

1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

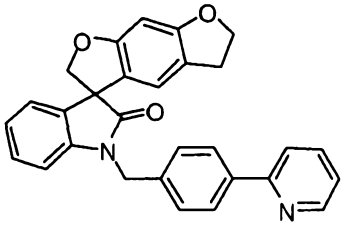


按照實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換

3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸2-(2-酮基四氫噁唑-3-基)乙酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(46%)，為無色固體：熔點185-186℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 2H), 3.93-3.58 (m, 4H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 161.8, 161.3, 158.7, 141.7, 132.4, 129.0, 124.1, 123.7, 120.0, 119.0, 108.3, 93.2, 80.5, 72.5, 62.1, 57.7, 44.3, 41.7, 37.3, 29.0；MS (ES+) m/z 393.3 (M + 1)。

實例9.4

1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

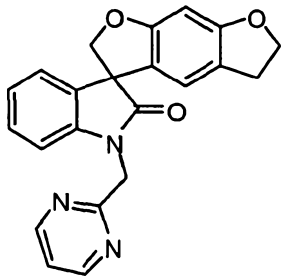


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(4-(氯基甲基)苯基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點217-219

℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09-2.87 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.7, 161.2, 156.7, 149.6, 141.9, 138.9, 136.7, 136.4, 132.6, 128.6, 127.8, 127.3, 123.8, 123.4, 122.2, 120.4, 120.1, 119.9, 118.8, 109.3, 93.2, 80.6, 72.3, 57.7, 43.8, 29.0；MS (ES+) m/z 447.1 (M + 1)。

實例 9.5

1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

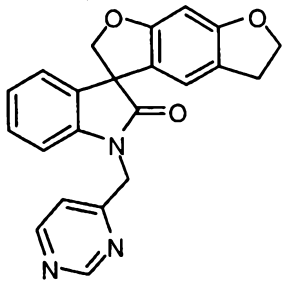


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(氯基甲基)嘧啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(84%)，為無色固體：熔點203-205℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (ABq, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07-2.93 (m,

2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 164.6, 161.6, 161.1, 157.4, 142.2, 132.9, 128.4, 123.7, 123.2, 120.5, 119.7, 119.7, 119.4, 108.7, 93.0, 80.5, 72.2, 57.7, 45.7, 29.0； MS (ES+) m/z 372.3 (M + 1)。

實例 9.6

1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

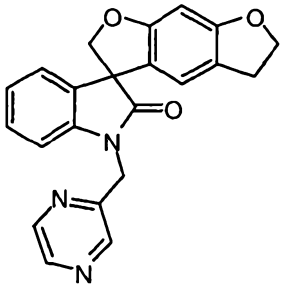


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-(氯基甲基)嘧啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點158-160℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06-2.91 (m, 2H)； 13C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 164.1, 161.8, 161.2, 158.6, 157.3, 141.5, 132.4, 128.7, 124.0, 123.7, 119.9, 119.8, 118.9, 108.8, 93.1, 80.5, 72.3, 57.6, 44.9, 28.9； MS (ES+) m/z 372.3 (M + 1)。

實例 9.7

1'-(吡啡-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

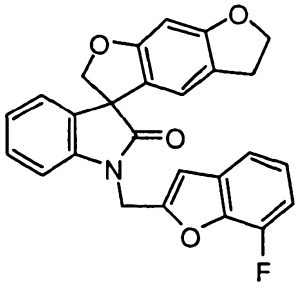
哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(氯基甲基)吡啡置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(吡啡-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(27%)，為無色固體：熔點143-144℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (br s, 1H), 8.58-8.59 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.14 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.9, 161.3, 151.4, 144.2, 143.9, 143.8, 141.6, 132.7, 128.8, 124.0, 123.8, 120.0, 119.9, 119.0, 109.1, 93.2, 80.6, 72.4, 57.8, 43.8, 29.0； MS (ES+) m/z 372.3 (M + 1)。

實例9.8

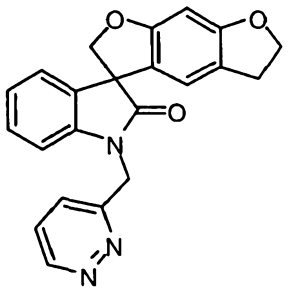
1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)-7-氟基苯并呋喃置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)，為無色固體：熔點192-193℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22-6.96 (m, 5H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 161.8, 161.2, 152.8, 147.8 (d, J_{C-F}= 249.7 Hz), 141.9 (d, J_{C-F}= 11.3 Hz), 141.4, 132.7, 131.6 (d, J_{C-F}= 3.2 Hz), 128.8, 123.9, 123.7, 123.6, 120.1 (d, J_{C-F}= 5.2 Hz), 119.0, 116.6 (d, J_{C-F}= 3.9 Hz), 110.8 (d, J_{C-F}= 16.1 Hz), 109.0, 105.6 (d, J_{C-F}= 2.1 Hz), 93.2, 80.4, 72.4, 57.7, 37.5, 29.0；MS (ES+) m/z 428.3 (M + 1)。

實例9.9

1'-(嗒吡-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

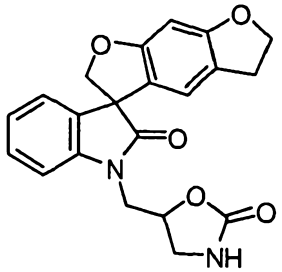


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，

並使用3-(氯基甲基)嗒吡置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(嗒吡-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(13%)，為無色固體：熔點81-82℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18-9.14 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.39-5.22 (m, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.60-4.49 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.9, 161.4, 158.4, 151.1, 141.6, 132.4, 129.0, 127.3, 126.0, 123.9, 123.8, 120.0, 119.9, 118.8, 109.6, 93.3, 80.6, 72.4, 57.8, 44.6, 29.0；MS (ES+) m/z 372.3 (M + 1)。

實例9.10

1'-[(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

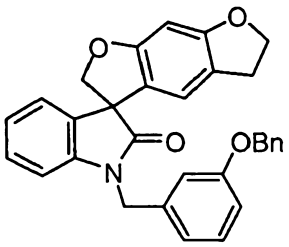


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用5-氯基甲基-2-噁唑啶酮置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(32%)，為無色固體：熔點197-198℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H),

6.49-6.39 (m, 2H), 4.98-4.75 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.15-3.84 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 177.6, 161.2, 160.6, 160.5, 158.3, 142.6 (2C), 132.2, 132.0, 128.7, 128.6, 123.5, 123.4, 123.0, 120.6, 120.5, 119.9, 119.0, 118.9, 109.7, 109.6, 92.5, 92.4, 79.8, 73.3, 73.2, 72.1, 56,8, 43.1, 42.7, 42.6, 828.4； MS (ES+) m/z 379.3 (M + 1)。

實例 9.11

1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



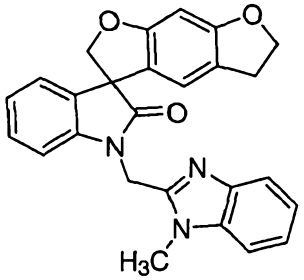
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用1-(苄氧基)-3-(溴基甲基)苯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點66-68℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.14 (m, 8H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.84 (ABq, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.8, 161.3, 159.2, 142.1, 137.4, 136.6, 132.7, 129.9, 128.7, 128.6, 128.0, 127.5, 123.8, 123.4, 120.2, 119.9 (2C), 118.8, 114.0, 113.9, 109.3, 93.2, 80.5, 72.3, 70.0, 57.7, 44.0,

(S)

29.0； MS (ES+) m/z 476.1 (M + 1)。

實例 9.12

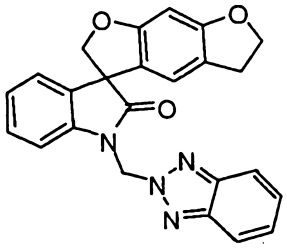
1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點244-246℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.86 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.52-6.36 (m, 2H), 5.51 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 424.1 (M + 1)。

實例 9.13

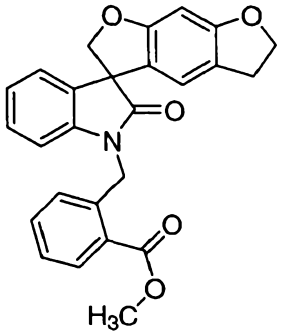
1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(氯基甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]疊氮置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點102-105℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14-7.96 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.58 (ABq, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 411.1 (M + 1)。

實例9.14

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯之合成



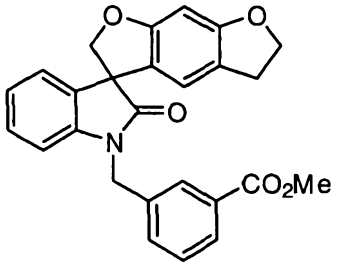
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置

(S)

換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)苯甲酸甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(79%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.52-5.34 (m, 2H), 5.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 167.5, 161.8, 161.4, 142.3, 137.5, 132.8, 132.7, 131.4, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 127.4, 126.5, 123.9, 123.5, 120.2, 120.0, 119.0, 109.4, 93.3, 80.8, 72.4, 65.9, 57.9, 52.3, 42.4, 29.1, 15.3；MS (ES+) m/z 427.9 (M + 1)。

實例9.15

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯之合成

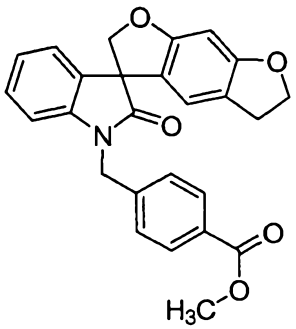


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用3-(溴基甲基)苯甲酸甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(93%)，為無色固體：熔

點 97-98℃（己烷/醋酸乙酯）；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.13-2.96 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 166.7, 162.0, 161.4, 141.9, 136.3, 132.8, 131.9, 130.9, 129.3, 129.2, 128.9, 128.4, 124.1, 123.7, 120.2, 120.1, 119.1, 109.2, 93.4, 80.7, 72.5, 57.9, 52.3, 43.9, 29.2；MS (ES+) m/z 428.1 (M + 1)。

實例 9.16

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯之合成

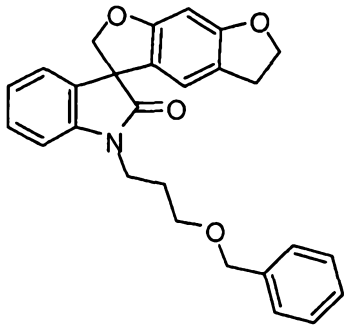


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(95%)，為無色固體：熔點 136-140℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz,

1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 428.1 (M + 1)。

實例 9.17

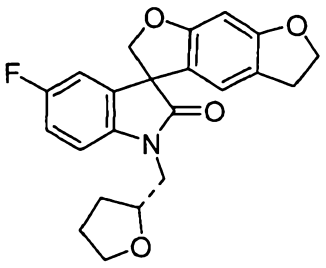
1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 9 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用苄基 3-溴基丙醚置換 2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得 1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (89%)，為無色固體：熔點 112-113℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 6H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.41-6.39 (m, 2H), 4.63 (AB, 2H), 4.54-4.48 (m, 4H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 428.1 (M + 1)。

實例 9.18

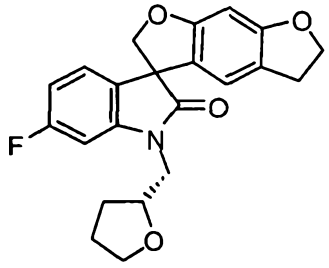
5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(60%)，為無色固體：熔點167-169℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06-6.85 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.76 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.89-3.69 (m, 4H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.10-1.63 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.9, 161.2, 157.9, 138.7, 134.3, 120.0, 118.8, 115.1, 114.8, 111.7, 111.4, 110.5, 93.3, 80.5, 72.4, 68.2, 58.0, 44.8, 29.0, 28.9, 25.7；MS (ES+) m/z 382.1 (M + 1)。

實例9.19

6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

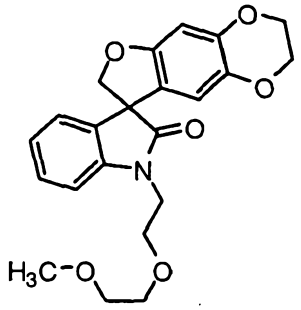


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：熔點137-139℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08-7.03 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.96-3.60 (m, 4H), 2.98 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.9, 161.2, 128.1, 124.7, 120.0, 118.8, 109.5, 109.2, 98.8, 98.4, 93.2, 80.6, 72.4, 68.3, 57.3, 44.8, 29.2, 28.9, 25.7；MS (ES+) m/z 382.0 (M + 1)。

實例9.20

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

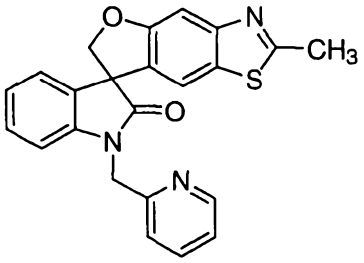


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)

乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：熔點90-91℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.2, 144.5, 142.5, 138.3, 132.3, 128.7, 123.7, 123.2, 121.2, 111.6, 109.2, 99.3, 80.0, 71.9, 70.4, 68.2, 64.5, 63.9, 59.0, 58.0, 402； MS (ES+) m/z 397.9 (M + 1)。

實例9.21

2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

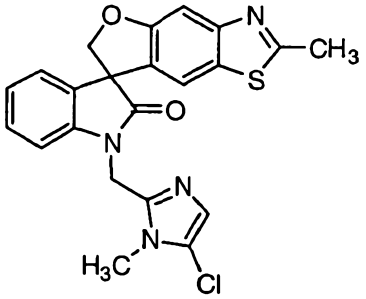


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(38%)，為無色固體：熔點249-250℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63-8.59 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.27-7.1 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.96-4.84 (m, 3H), 2.67 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ

176.4, 170.2, 160.2, 155.7, 149.3, 148.5, 142.3, 137.0, 131.9, 128.8, 128.1, 123.4, 123.1, 122.7, 120.7, 119.5, 109.3, 108.4, 81.0, 57.4, 45.6, 20.1；MS (ES+) m/z 400.0 (M + 1)。

實例 9.22

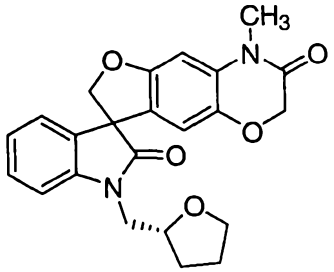
1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用5-氯基-2-(氯基甲基)-1-甲基-1H-咪唑鹽酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(68%)，為無色固體：熔點177-178℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.08-6.92 (m, 4H), 5.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 169.6, 160.5, 149.1, 142.1, 141.8, 132.1, 129.1, 124.6, 123.7, 123.3, 122.5, 119.6, 119.3, 110.7, 108.7, 81.3, 60.5, 58.2, 38.4, 31.2, 20.2；MS (ES+) m/z 437.0 (M + 1), 439.0 (M + 1)。

實例 9.23

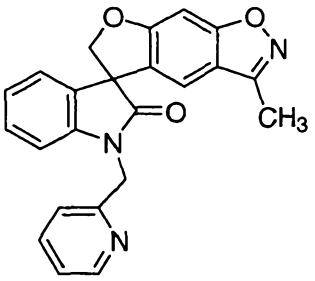
4-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁𠯿-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁𠯿-8,3'-吲哚]-2',3(1'H,4H)-二酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得4-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁𠯿-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮(11%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.44 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 178.8, 178.7, 166.1, 158.4 (2C), 145.3, 145.1, 141.5, 133.9, 133.7, 133.2, 130.6, 130.5, 125.6, 125.3 (2C), 125.1 (2C), 124.6, 124.3, 112.9, 112.7, 111.6, 111.5, 99.2, 99.1, 82.0, 81.8 (2C), 79.6, 78.2, 77.9, 75.7, 69.4, 69.3, 69.1, 59.6, 59.5, 46.0, 45.8, 30.7, 30.4, 29.8, 29.4, 27.2, 27.1；MS (ES+) m/z 406.9 (M + 1)。

實例9.24

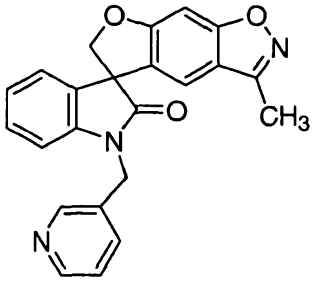
3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(24%)，為無色固體：熔點142-143℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.45-4.89 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 164.0, 158.2, 155.3, 154.9, 149.3, 142.0, 137.3, 130.4, 129.4, 123.7, 123.6, 123.0, 122.7, 121.5, 117.9, 109.9, 108.9, 108.0, 81.4, 56.4, 46.4, 9.8；MS (ES+) m/z 383.9 (M + 1)。

實例9.25

3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

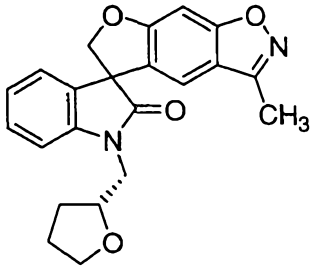


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：熔點176-177℃(醋酸

乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.28-4.81 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 164.0, 158.1, 155.0, 154.9, 149.4, 148.8, 141.5, 135.1, 131.0, 130.4, 129.4, 124.0, 123.9, 123.8, 123.1, 117.9, 109.4, 108.9, 108.0, 81.3, 56.3, 41.9, 9.8；MS (ES+) m/z 383.9 (M + 1)。

實例 9.26

3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



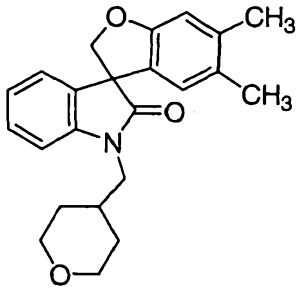
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(50%)，為無色固體：熔點134-135℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32-6.93 (m, 5H), 4.94 (ABq, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.06-3.73 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.14-1.77 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 176.3, 164.0, 158.2, 154.8, 143.2, 142.6, 130.4, 129.3, 123.5, 123.3, 122.9, 117.9, 110.5, 109.6, 109.1, 107.9, 81.4, 81.3, 77.8, 77.5, 68.4, 68.3, 56.3, 56.2, 44.9, 44.6, 29.4, 28.5, 26.1, 25.6,

(S)

9.8； MS (ES+) m/z 377.0 (M + 1)。

實例 9.27

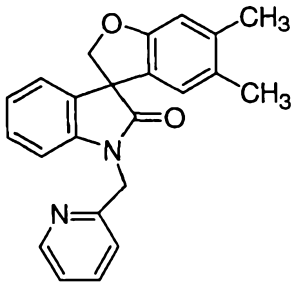
5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 9 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用 4-溴基甲基四氫哌喃置換 2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得 5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (55%)，為無色固體：熔點 199-201℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.71 (ABq, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 7H), 1.62-1.28 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 159.1, 142.8, 138.5, 132.6, 129.4, 128.7, 125.8, 124.0, 123.7, 123.2, 111.4, 108.5, 79.9, 67.4, 58.0, 46.0, 33.9, 30.8, 20.3, 19.3； MS (ES+) m/z 364.3 (M + 1)。

實例 9.28

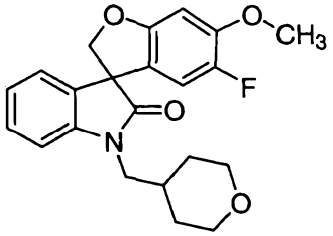
5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(76%)，為無色固體：熔點165-168℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 159.1, 154.0, 146.7, 142.6, 141.5, 138.3, 132.6, 129.1, 126.7, 124.5, 124.4, 124.1, 123.7, 123.5, 111.3, 109.7, 79.5, 57.8, 43.7, 20.2, 19.2；MS (ES+) m/z 357.2 (M + 1)。

實例9.29

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



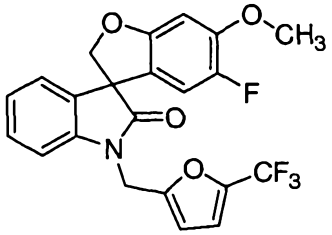
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-(溴基甲基)四氫哌喃置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.51 (m, 2H), 3.35 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.65-1.37 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 157.3 (d, J = 1.7 Hz), 149.3, 149.1, 149.0, 146.1, 142.7, 131.9, 129.1, 123.7 (d, J = 49.0 Hz), 118.9 (d, J = 6.4 Hz), 110.3 (d, J = 21.7 Hz), 96.4, 80.7, 67.41, 67.39, 57.9, 56.4, 46.1, 33.9, 30.8, 30.7；MS (ES+) m/z 384.2 (M + 1)。

實例9.30

5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

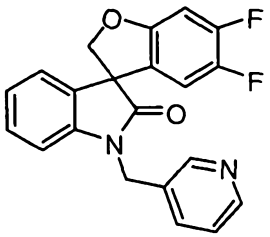


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點45-47℃；^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20-6.98 (m, 3H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.44-6.38 (m, 2H), 5.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 157.1 (d, J = 1.8 Hz), 151.8 (d, J = 1.4 Hz), 149.2, 149.1 (d, J = 12.3 Hz), 146.1, 141.5 (q, J = 42.6 Hz), 141.3, 131.6, 129.2, 124.0, 123.9, 118.7 (d, J = 265.4 Hz), 118.6 (d, J = 7.3 Hz), 112.6 (q, J = 2.8 Hz), 110.3 (d, J = 21.6 Hz), 109.1 (d, J = 25.1 Hz), 96.3, 80.4, 57.9 (d, J = 1.3 Hz), 56.4, 36.9； MS (ES+) m/z 433.9 (M + 1)。

實例 9.31

5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



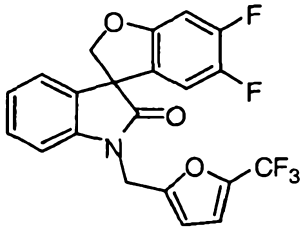
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用3-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(57%)，為無色固體：熔點175-177℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =

(S)

10.5, 6.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 365.2 (M + 1)。

實例 9.32

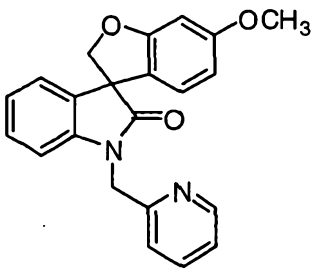
5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 9 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (64%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-6.99 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.53-6.39 (m, 2H), 5.07 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 422 (M + 1)。

實例 9.33

6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

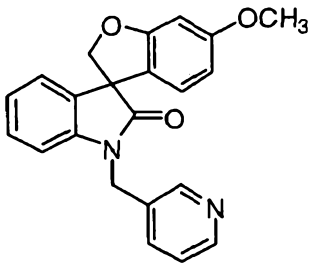


按照如實例 9 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(67%)，為無色固體：熔點122-123℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.09 (m, 3H), 7.0 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 162.1, 161.5, 155.5, 149.4, 142.1, 137.0, 132.3, 128.7, 123.7, 123.6, 123.4, 122.7, 121.5, 120.8, 109.4, 107.5, 96.5, 80.4, 57.6, 55.5, 46.0；MS (ES+) m/z 359.4 (M + 1)。

實例9.34

6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

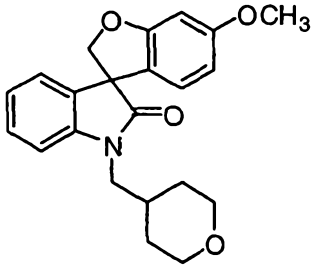


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用3-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，

獲得6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(63%)，為無色固體：熔點164-165℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.13 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61-6.51 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 162.1, 161.6, 149.3, 148.8, 141.5, 135.2, 132.4, 131.5, 128.8, 124.0, 123.8, 123.7, 123.4, 120.5, 108.8, 107.5, 96.6, 80.4, 57.5, 55.5, 41.6；MS (ES+) m/z 359.4 (M + 1)。

實例9.35

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

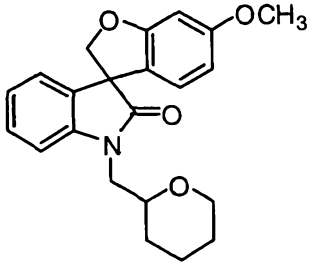


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(84%)，為無色泡沫物；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4

Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.80-3.30 (m, 4H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 162.1, 161.5, 142.7, 132.6, 128.7, 123.9, 123.3, 123.2, 120.8, 108.5, 107.5, 96.6, 80.6, 67.4, 67.3, 57.5, 55.5, 46.0, 33.9, 30.8, 30.7；MS (ES+) m/z 366.4 (M + 1)。

實例 9.36

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

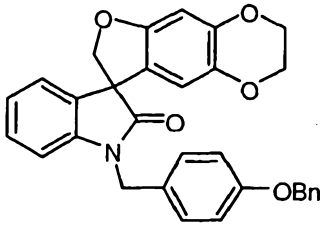


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色泡沫物；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.20-6.98 (m, 3H), 6.66-6.49 (m, 2H), 6.41-6.33 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.02-3.31 (m, 8H), 1.92-1.19 (m, 6H)；MS (ES+) m/z 366.4 (M + 1)。

實例 9.37

1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜

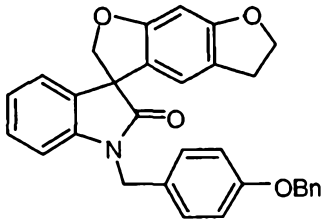
烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.0克，6.8毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(45毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加氫化鈉(60%，於礦油中，0.35克，8.8毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，並以一份添加4-苄氧基氯化苄(2.2克，9.4毫莫耳)，接著為碘化鉀(0.06克，0.34毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌16小時，且以水(200毫升)與醋酸乙酯(200毫升)稀釋。分離液層，並將水層以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(150毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之25%至35%梯度液溶離，而得1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.49克，75%)，為無色固體：熔點87-89℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.24 (m, 7H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.06-4.90 (m, 4H), 4.82-4.62 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 158.4, 155.2, 144.6, 142.1, 138.3, 136.8, 132.3, 128.7 (2C), 128.6, 128.0 (2C), 127.5, 123.8, 123.3, 121.0, 115.2, 111.5, 109.3, 99.4, 80.2, 70.0, 64.5, 63.9, 58.0, 43.6； MS (ES+) m/z 492.0 (M + 1)。

實例9.38

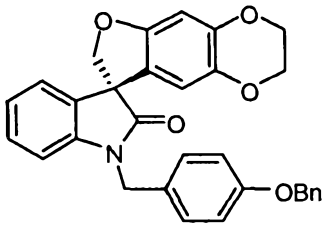
1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9.37中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圈烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(77%)，為無色固體：熔點169-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.13 (m, 9H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.06-4.94 (m, 4H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.8, 161.3, 158.4, 142.1, 136.8, 132.8, 128.8, 128.6 (2C), 128.2, 128.0, 127.4, 123.8, 123.3, 120.3, 119.9, 118.9, 115.1, 109.2, 93.2, 80.6, 72.4, 70.0, 57.7, 43.6, 29.0；MS (ES+) m/z 476.0 (M + 1)。

實例9.39

(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圈烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



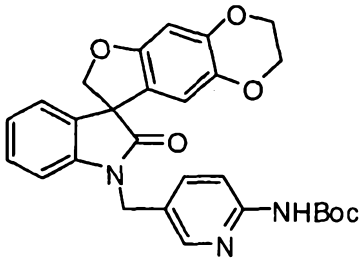
按照實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使

(S)

用 (8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用4-苄氧基氯化苄置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點151-153℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.23 (m, 8H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (ABq, J = 27.9, 15.6 Hz, 2H), 4.73 (ABq, J = 39.9, 9.3 Hz, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 157.7, 154.6, 144.1, 142.1, 137.8, 136.9, 131.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.6, 123.5, 122.9, 121.2, 114.9, 110.8, 109.4, 98.8, 79.4, 69.1, 64.1, 63.5, 57.2, 42.4；MS (ES+) m/z 491.8 (M + 1)。

實例9.40

{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯之合成

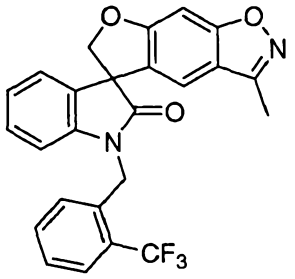


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用[5-(溴基甲基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-

1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯(74%)，為無色固體：熔點238-239℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.89 (ABq, J = 22.9, 15.5 Hz, 2H), 4.74 (ABq, J = 44.4, 9.3 Hz, 2H), 4.23-4.05 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 154.6, 152.6, 151.8, 146.9, 144.1, 141.8, 137.8, 137.2, 131.6, 128.7, 126.2, 123.6, 123.1, 121.1, 112.2, 110.8, 109.3, 98.8, 79.5, 79.3, 64.1, 63.5, 57.2, 27.9；MS (ES+) m/z 502.1 (M + 1)。

實例9.41

3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

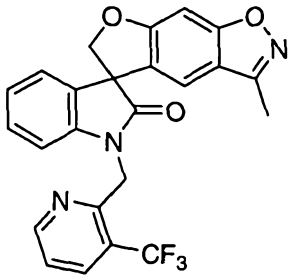


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(三氟甲基)溴化苄置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(60%)：熔點192-194℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.70 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.68-6.64 (m, 1H), 5.54-4.90 (m, 4H), 2.47 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 164.1, 158.1, 155.0, 141.8, 133.3, 132.8, 130.4, 129.5,

127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 126.3, 126.1, 123.8, 123.1, 117.9, 109.6, 108.9, 108.0, 81.5, 56.4, 40.9, 9.8； MS (ES+) m/z 450.8 (M + 1)。

實例 9.42

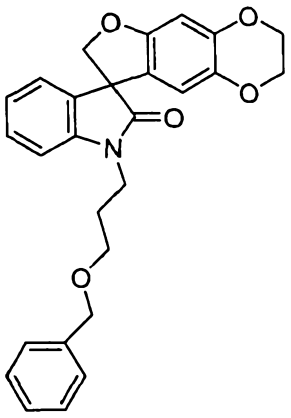
3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (87%)：熔點 221-222℃ (醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.96 (ABq, 2H), 2.41 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 164.4, 158.0, 155.7, 155.6, 153.1, 152.7, 143.7, 135.4, 135.3, 130.0, 129.7, 126.1, 124.5, 124.3, 123.5, 123.3, 123.1, 122.5, 117.9, 109.9, 108.9, 108.4, 81.7, 56.0, 42.8, 9.8； MS (ES+) m/z 451.8 (M + 1)。

實例 9.43

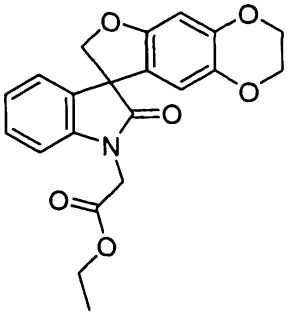
1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用苄基3-溴基丙醚置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(94%)：熔點37-38℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.23 (m, 6H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.70 (ABq, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1)。

實例9.44

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯之合成

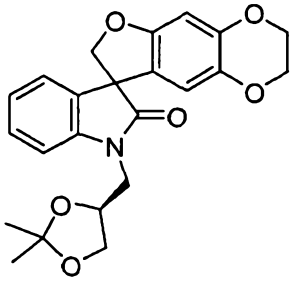


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用溴醋酸乙酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯(90%)：熔點58-59℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.23 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.89-4.39 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 4H), 4.11-4.08 (m, 2H), 1.26 (t, J = 9.0 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 381.8 (M + 1)。

實例9.45

1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

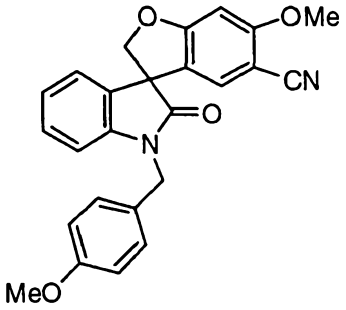


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(98%)：熔點55-57℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-6.99 (m,

4H), 6.47-6.20 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.17-3.77 (m, 8H), 1.35-1.28 (m, 6H)； MS (ES+) m/z 410.1 (M + 1)。

實例 9.46

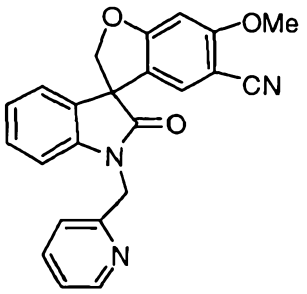
6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用碘甲烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(62%)：熔點207-208℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.20 (m, 3H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.07-4.74 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 412.9 (M + 1)。

實例 9.47

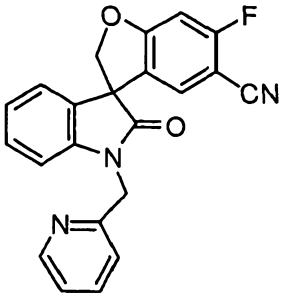
6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(80%)：熔點187-189℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 165.8, 164.1, 154.9, 149.6, 142.3, 137.1, 131.2, 129.4, 128.8, 123.7, 123.6, 122.9, 122.0, 121.7, 116.7, 109.8, 94.6, 81.2, 56.9, 56.3, 45.9；MS (ES+) m/z 383.8 (M + 1)。

實例9.48

6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成

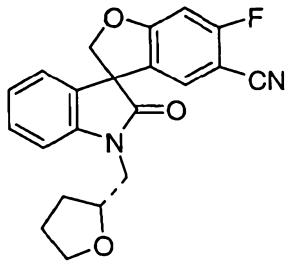


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(55%)：熔點108-109℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.66 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.15-7.03 (m, 3H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.26-4.85 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 371.9 (M + 1)。

實例9.49

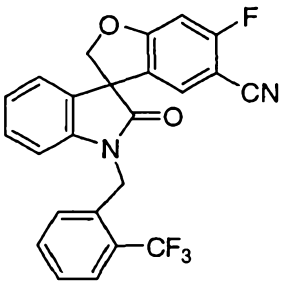
6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基苯磺酸(R)-(四氫呋喃-2-基)甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(34%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.27 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.94 (ABq, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 4H), 2.12-1.84 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 364.9 (M + 1)。

實例9.50

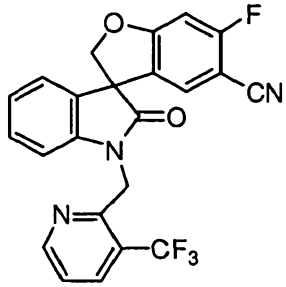
6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(三氟甲基)溴化苄置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(55%)：熔點193-195℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.27-5.09 (m, 3H), 4.90-4.87 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 419.0 (M - 19)。

實例9.51

6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成

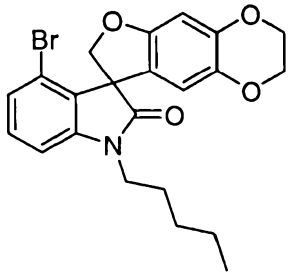


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟

甲基)呋喃，並使用6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(67%)：熔點209-211℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.03 (s, 2H)； MS (ES+) m/z 440.2 (M + 1)。

實例9.52

4'-溴基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

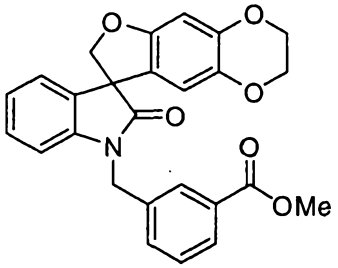


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-碘基戊烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-溴基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.89 (ABq, 2H), 4.20-4.11 (m, 4H), 3.85-3.59 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 4H), 0.92-0.85 (m, 3H)；^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 117.0, 156.4, 144.7, 144.5, 137.9, 130.13, 130.10, 126.9, 119.9, 118.1, 111.0, 107.5, 98.9, 76.8, 64.4, 63.8, 59.3, 40.5, 28.9, 27.0, 22.3, 13.9； MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1), 445.9 (M + 1)。

實例 9.53

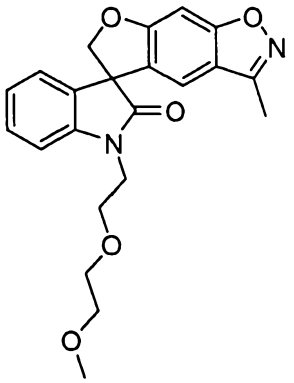
3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-溴基甲基苯甲酸甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(99%)，為無色固體：熔點89-97℃(醋酸乙酯/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.7, 153.3, 144.7, 141.7, 138.4, 136.1, 132.3, 131.7, 130.8, 129.2, 128.9, 128.1, 124.0, 123.6, 120.9, 111.6, 109.2, 99.4, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 52.3, 43.8, 29.7； MS (ES+) m/z 443.8 (M + 1)。

實例 9.54

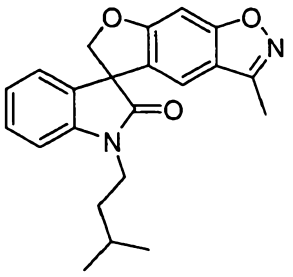
1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(98%)，為無色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.42 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 163.9, 154.8, 142.8, 130.4, 129.2, 123.5, 123.3, 122.8, 117.9, 109.8, 107.9, 81.2, 72.0, 70.7, 68.6, 59.0, 56.3, 40.8, 30.9, 9.8；MS (ES+) m/z 394.8 (M + 1)。

實例 9.55

3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

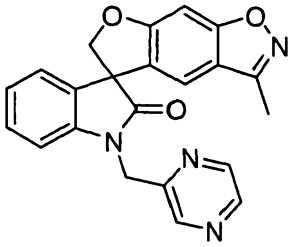


(S)

按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-3-甲基丁烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(71%)，為無色固體：熔點135-138℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.42 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 5.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.01-0.98 (m, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 163.9, 158.3, 154.8, 142.5, 130.8, 129.3, 123.7, 123.1, 122.8, 117.9, 109.2, 108.9, 107.9, 81.2, 56.3, 39.1, 36.0, 26.0, 22.6, 22.4, 9.8；MS (ES+) m/z 362.8 (M + 1)。

實例9.56

3-甲基-1'-(吡啡-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

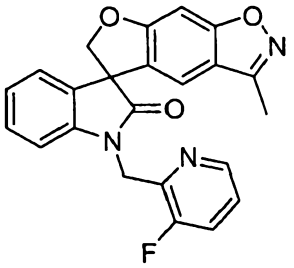


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)吡啡(Newkome, G. R. 等人, *Synthesis*, (1984) 8：676)置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得3-甲基-1'-(吡啡-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(20%)，為無色固體：熔點170-173℃(甲醇/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.63-8.47 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.21-6.91 (m, 5H), 5.34-5.29 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.90-4.87 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 163.9, 158.1, 154.9, 151.0,

144.1, 141.7, 130.4, 129.4, 123.9, 123.1, 118.0, 109.6, 108.9, 107.9, 81.2, 56.4, 44.3, 9.8； MS (ES+) m/z 384.7 (M + 1)。

實例 9.57

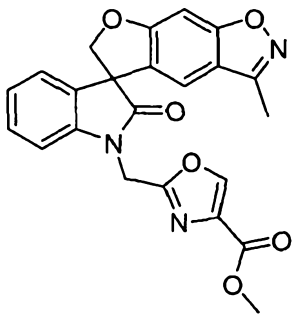
1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)-3-氟基吡啶置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(52%)，為無色固體：熔點167-169℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.29-5.14 (m, 3H), 4.88-4.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 164.1, 158.4, 156.3, 154.8, 145.3, 143.0, 142.4, 130.3, 129.2, 124.4, 123.6, 123.5, 123.3, 122.9, 117.9, 109.7, 108.9, 107.9, 81.6, 56.4, 41.3, 9.8； MS (ES+) m/z 401.8 (M + 1)。

實例 9.58

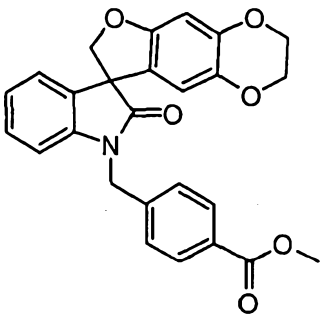
2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(氯基甲基)噁唑-4-羧酸甲酯置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，獲得2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯(80%)，為無色固體：熔點148-152℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 163.9, 161.2, 159.0, 158.2, 154.9, 145.3, 141.1, 133.5, 130.1, 129.6, 124.1, 123.2, 118.0, 109.3, 108.7, 107.9, 81.2, 56.3, 52.3, 37.5, 30.9, 9.8；MS (ES+) m/z 431.8 (M + 1)。

實例9.59

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯之合成



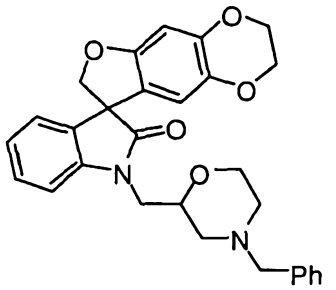
於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.50克，11.9毫莫耳)在無水四氫呋喃(75毫升)中之

溶液內，在0℃下，添加氫化鈉(於礦油中之60% w/w分散液，0.72克，17.9毫莫耳)。將溶液在0℃下攪拌0.5小時，並添加4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯(3.00克，13.1毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，添加另外之氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，0.30克，7.5毫莫耳)與4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯(0.50克，2.2毫莫耳)，且將混合物攪拌1小時，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之25%至50%梯度液溶離，而得4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(4.51克，86%)，為無色固體：熔點167-169℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.87 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.6, 155.3, 144.7, 141.8, 140.9, 138.4, 132.2, 130.3, 129.8, 128.9, 127.3, 124.0, 123.6, 120.9, 111.5, 109.2, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 52.2, 43.9；MS (ES+) m/z 443.9 (M + 1)。

實例9.60

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

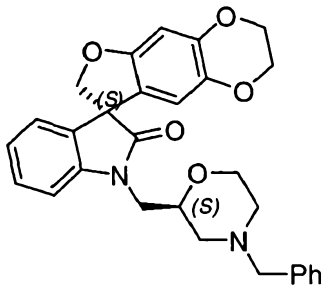
(S)



於氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，0.48克，12毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之懸浮液內，在0℃下，添加2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.95克，10毫莫耳)。將反應混合物攪拌30分鐘，並添加4-苄基-2-(氯基甲基)嗎福啉(2.71克，12毫莫耳)與碘化鉀(0.10克，0.60毫莫耳)。將反應混合物於100℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(3/7)溶離，而得1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.75克，74%)，為無色固體：熔點88-100℃；^{1}H NMR(非對映異構物之混合物，300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 6H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (s, 0.5H), 6.20 (s, 0.5H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.98-3.40 (m, 7H), 2.87-2.56 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 485.0 (M + 1)。

實例9.61

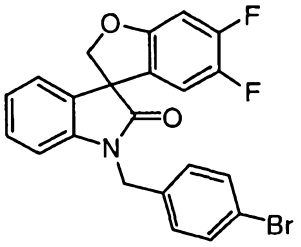
(8S)-1'-{[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9.60中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-4-苄基-2-(氯基甲基)嗎福啉(Toshiya, M.等人, *Heterocycles* (1994), 38(5)：1033-1040)置換4-苄基-2-(氯基甲基)嗎福啉，並使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-{[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(99%)：MS (ES+) m/z 485.0 (M + 1)。

實例9.62

1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



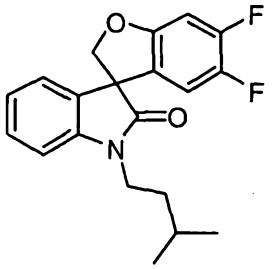
按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基溴化苄置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為淡黃色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23-

(S)

7.04 (m, 5H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 2H), 4.84-4.72 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 442.1 (M + 1), 444.1 (M + 1)。

實例 9.63

5,6-二氟-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

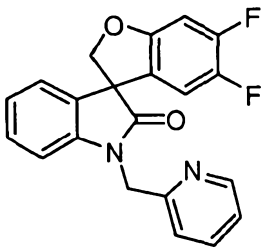


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-3-甲基丁烷置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5,6-二氟-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (96%)，為淡黃色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88-3.67 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.01 (d, 6.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 156.6 (d, J_{C-F} = 11.0 Hz), 151.1 (dd, J_{C-F} = 248.1, 14.5 Hz), 145.6 (dd, J_{C-F} = 241.3, 14.0 Hz), 142.3, 131.6, 129.2, 123.8, 123.3, 111.5 (d, J = 20.5 Hz), 108.7, 99.9 (d, J = 22.3 Hz), 80.7, 57.7, 38.8, 36.0, 26.0, 22.4, 22.3； MS (ES+) m/z 344.4 (M + 1)。

實例 9.64

5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

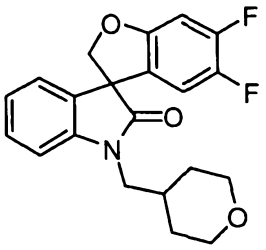
之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(29%)，為淡黃色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.4, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.4, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 2H), 4.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 365.3 (M + 1)。

實例9.65

5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

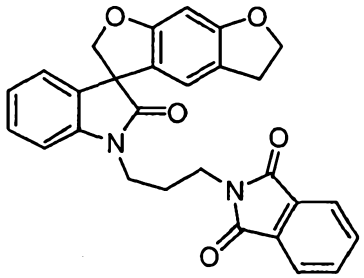


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-(溴基甲基)四氫-2H-哌喃置換2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置

換 3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (32%)，為淡黃色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (ddd, J = 9.1, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.37 (ddd, J = 14.0, 11.6, 2.3 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.62-1.41 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 156.7 (d, J_{C-F} = 10.9 Hz), 151.1 (dd, J_{C-F} = 248.4, 14.5 Hz), 145.6 (dd, J_{C-F} = 241.4, 14.0 Hz), 142.6, 131.3, 129.3, 124.0, 123.7 (dd, J_{C-F} = 6.1, 3.1 Hz), 123.5, 111.5 (d, J_{C-F} = 20.4 Hz), 108.8, 100.1 (d, J_{C-F} = 22.3 Hz), 80.9, 67.3, 57.7, 46.1, 33.8, 30.7；MS (ES+) m/z 372.1 (M + 1)。

實例 9.66

2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮之合成

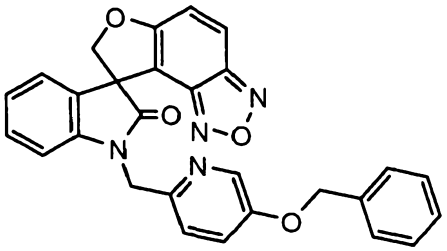


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 N-(3-溴基丙基)鄰苯二甲醯亞胺置換 2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃，並使用 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：

5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(39%)，為淡黃色固體：熔點214-217℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.4, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.01 (ddd, J = 10.6, 8.4, 1.7 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 168.1, 161.7, 161.2, 141.9, 134.0, 133.0, 131.9, 128.7, 124.0, 123.3, 123.2, 120.2, 119.9, 118.9, 108.2, 93.1, 80.4, 72.4, 57.6, 38.0, 35.7, 29.0, 26.8； MS (ES+) m/z 466.9 (M + 1)。

實例9.67

1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

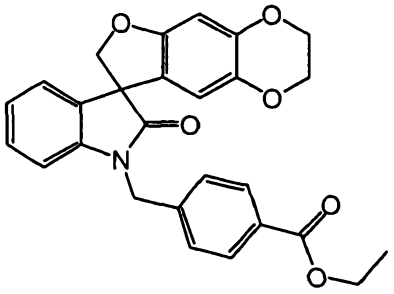


於7H-螺[苯并呋喃并[4,5-c][1,2,5]噁二唑-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.400克，1.4毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)中之溶液內，在0℃下，添加氫化鈉(於礦油中之60% w/w分散液，0.086克，3.6毫莫耳)，並將混合物攪拌20分鐘。添加5-(苄氧基)-2-(氯基甲基)吡啶(0.44克，1.9毫莫耳)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時。添加碘化鉀(~10毫克，催化量)，並將反應混合物於60℃下攪拌2小時，在環境溫度下43小時，於60℃下7小時，及在環境溫度下3天。添加飽和氯化

銨水溶液(7毫升)與水(30毫升)，並將混合物以醋酸乙酯(3 x 10毫升)萃取。將合併之有機萃液以水(2 x 20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以己烷/醋酸乙酯(3/2)溶離，接著於己烷中研製，而得1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.034克，5%)，為淡黃色固體：熔點209-212℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 8H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.9 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 163.0, 154.4, 148.3, 147.1, 144.9, 142.2, 137.8, 136.0, 129.8, 129.7, 128.7, 128.3, 127.6, 123.7, 123.6, 122.4, 122.3, 121.9, 119.3, 110.2, 107.0, 82.0, 70.4, 57.4, 46.0； MS (ES+) m/z 477.2 (M + 1)。

實例9.68

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸乙酯之合成

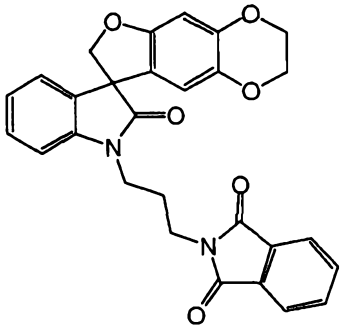


按照如實例9.67中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換7H-螺[苯并呋喃并[4,5-c][1,2,5]噁二唑-8,3'-二

氫吲哚]-2'-酮，並使用4-(溴基甲基)苯甲酸乙酯置換5-(苄氧基)-2-(氯基甲基)吡啶，獲得4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸乙酯(95%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 458.1 (M + 1)。

實例9.69

2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮之合成

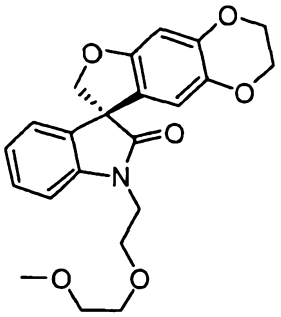


按照如實例9.67中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3-吲哚]-2'(1'H)-酮置換7H-螺[苯并呋喃并[4,5-c][1,2,5]噁二唑-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮，並使用N-(3-溴基丙基)鄰苯二甲醯亞胺置換5-(苄氧基)-2-(氯基甲基)吡啶，獲得2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(92%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.2

Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 4H), 3.94-3.77 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H)。

實例 9.70

(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

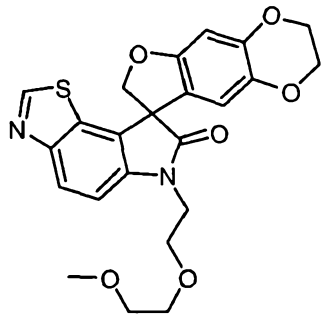


於(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.27克，0.9毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加氫化鈉(於礦油中之60% w/w分散液，0.054克，1.4毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌15分鐘，並以一份添加1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(0.33克，1.8毫莫耳)。將混合物在60℃下攪拌6小時，並於真空中濃縮。將水(50毫升)添加至殘留物中，且以醋酸乙酯萃取混合物。使合併之有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以己烷中之40%醋酸乙酯溶離，而得(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.31克，85%)，為無色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.20 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 4.05-3.83 (m, 2H),

3.80-3.69 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.1, 144.5, 142.5, 138.2, 132.3, 128.6, 123.7, 123.2, 121.2, 111.5, 109.2, 99.3, 80.0, 71.9, 70.4, 68.1, 64.5, 63.9, 59.0, 57.9, 40.2； MS (ES+) m/z 397.9 (M + 1)。

實例 9.71

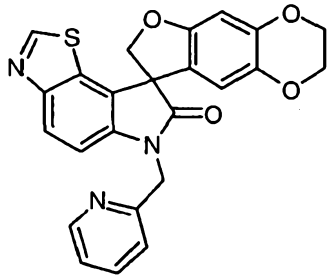
6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成



按照如實例 9.70 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮置換 (8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮 (37%)：熔點 156-158℃； ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.83 (ABq, 2H), 4.23-4.04 (m, 6H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 455.1 (M + 1)。

實例 9.72

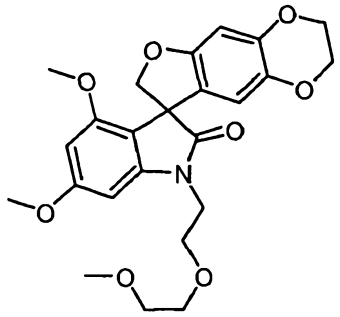
6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮之合成



按照如實例9.70中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮置換(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷，獲得6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮(41%)，為無色固體：熔點156-158℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.60-8.53 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.17 (ABq, 2H), 4.87 (ABq, 2H), 4.24-4.03 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 444.1 (M + 1)。

實例9.73

4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

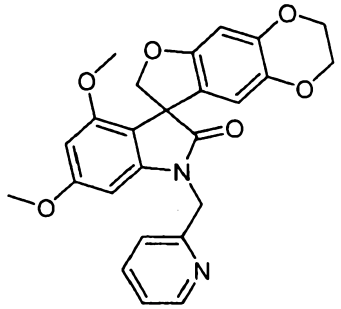


按照如實例9.70中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜

烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(80%)，為無色固體：熔點158-160℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.43 (s, 1H), 6.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.70-4.46 (m, 2H), 4.19-3.99 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 6H), 3.18-3.11 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 162.0, 156.7, 155.6, 155.5, 144.7, 144.1, 137.6, 120.4, 110.9, 109.2, 98.8, 92.9, 89.2, 71.0, 70.4, 68.3, 64.4, 63.9, 59.0, 56.9, 55.6, 55.5, 40.3；MS (ES+) m/z 458.1 (M + 1)。

實例9.74

4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

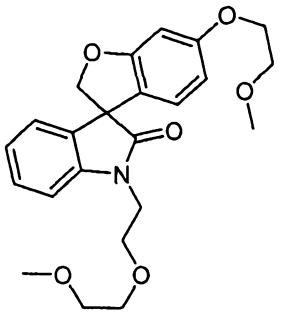


按照如實例9.70中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷，獲得4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧

陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(78%)，為無色固體：熔點187-188℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59-8.34 (m, 1H), 7.86-7.66 (m, 1H), 7.44-7.19 (m, 2H), 6.51-6.32 (m, 1H), 6.32-6.14 (m, 3H), 5.17-4.80 (m, 2H), 4.79-4.50 (m, 2H), 4.25-3.95 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7, 162.0, 156.7, 155.8, 155.6, 149.4, 144.3, 144.2, 137.7, 137.1, 122.7, 121.5, 120.3, 111.1, 108.9, 98.9, 93.1, 89.5, 64.5, 63.9, 57.1, 55.6, 46.2；MS (ES+) m/z 447.1 (M + 1)。

實例9.75

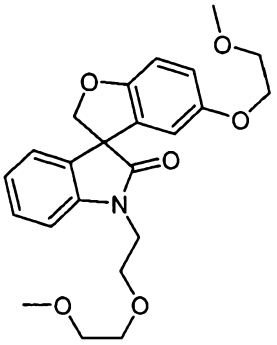
6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例9.70中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(94%)，為無色油：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1)。

實例 9.76

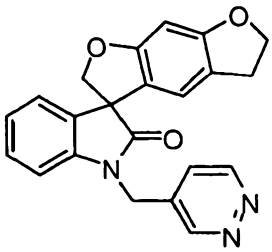
5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 9.70 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 (8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (80%)，為無色油：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1)。

實例 10

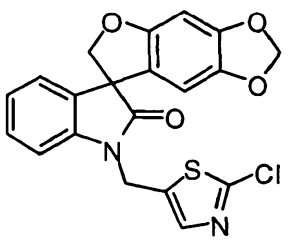
1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.20克，0.72毫莫耳)與嗒吡-4-基甲醇(0.08克，0.72毫莫耳)在無水四氫呋喃(5毫升)中之經攪拌懸浮液內，在0℃下，添加三丁基膦(0.27毫升，1.1毫莫耳)，接著為N,N,N',N'-四甲基偶氮基二羧醯胺(0.19克，1.1毫莫耳)。將混合物於0℃下攪拌15分鐘，並在環境溫度下64小時。添加飽和氯化銨水溶液(10毫升)，且以醋酸乙酯(4 x 100毫升)萃取混合物。將合併之有機溶液以水(2 x 60毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(己烷/醋酸乙酯，從1:1至1:3)，而得1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.03克，11%)：熔點187-189℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25-9.16 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.11-2.93 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 178.1, 162.1, 161.4, 151.3, 150.7, 141.0, 135.5, 132.5, 129.0, 124.7, 124.5, 124.3, 120.2, 119.5, 118.7, 108.4, 93.4, 80.6, 72.4, 57.7, 41.0, 29.0；MS (ES+) m/z 372.3 (M + 1)；

實例11

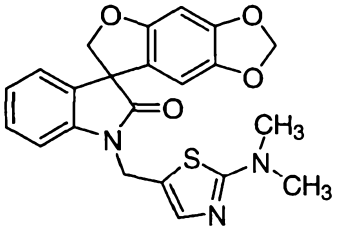
1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使2-溴基噻唑-5-甲醇(0.80克，4.12毫莫耳)在二氯化亞硫醯(10毫升)中之混合物回流3小時，並使混合物蒸發至乾涸，及在真空中乾燥。使殘留物再溶於2-丁酮(15毫升)中，接著添加碳酸銫(2.61克，8.0毫莫耳)與螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.12克，4.0毫莫耳)。使反應混合物回流16小時，然後在真空中濃縮至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯(200毫升)中，藉由水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之25%醋酸乙酯，而得1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.70克，38%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90-5.86 (m, 2H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.97 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H)； MS (ES+) m/z 413.0 (M + 1), 415.0 (M + 1)。

實例11.1

1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

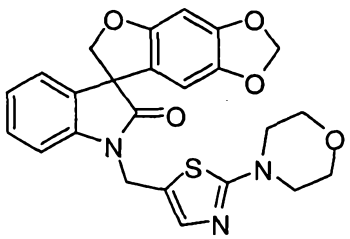


於氮氣下，在密封管中，於1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.10

克，0.24毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之溶液內，添加四氫呋喃中之2M二甲胺(2.0毫升，4.0毫莫耳)。將反應混合物在120℃下加熱16小時。以水使反應淬滅，然後以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之30%醋酸乙酯，而得1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.08克，76%)，為無色固體：熔點200-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.91-5.84 (m, 2H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 172.0, 156.1, 149.0, 142.5, 141.5, 139.1, 132.4, 129.1, 124.1, 123.7, 119.7, 119.5, 109.2, 103.3, 101.6, 93.7, 80.5, 58.2, 40.4, 37.2；MS (ES+) m/z 422.1 (M + 1)。

實例11.2

1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

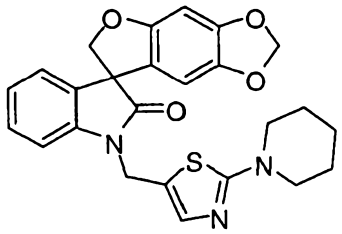


按照如實例11.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用嗎福啉置換二甲胺，獲得1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-

酮 (71%)，為無色固體：熔點 97-99℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.91-5.84 (m, 2H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 172.3, 156.1, 149.1, 142.5, 141.4, 138.6, 132.4, 129.1, 124.2, 123.8, 120.9, 119.4, 109.1, 103.3, 101.7, 93.8, 80.5, 66.2, 58.2, 48.6, 37.0；MS (ES+) m/z 464.1 (M + 1)。

實例 11.3

1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

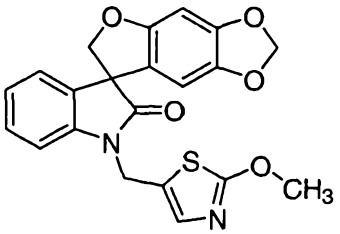


按照如實例 11.1 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用六氫吡啶置換二甲胺，獲得 1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (98%)，為無色固體：熔點 195-197℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 5.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 172.3, 156.1, 149.0, 142.5, 141.5, 138.6, 132.4, 129.1, 124.1, 123.7, 119.5, 119.4, 109.2,

103.3, 101.6, 93.7, 80.5, 58.2, 49.8, 37.1, 25.1, 24.1；MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1)。

實例 11.4

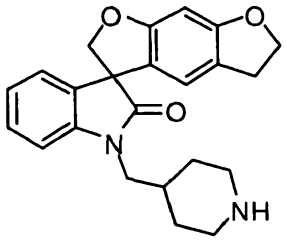
1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 11.1 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲醇鈉置換二甲胺，獲得 1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (19%)，為無色固體：熔點 164-166℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 175.7, 156.1, 149.1, 142.5, 141.3, 136.2, 132.4, 129.1, 124.7, 124.3, 123.9, 119.3, 108.9, 103.2, 101.7, 93.8, 80.5, 58.4, 58.2, 37.2；MS (ES+) m/z 409.1 (M + 1)。

實例 11.5

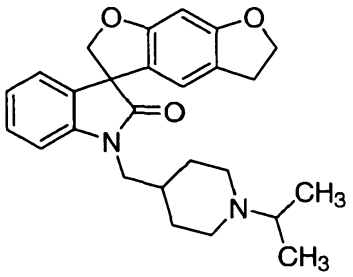
1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.94 克，1.98 毫莫耳)與三氟醋酸(2 毫升)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液於環境溫度下攪拌 1.5 小時。以 1M 氫氧化鈉溶液(30 毫升)使反應物呈鹼性，並以二氯甲烷(3 x 25 毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得 1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.73 克，98%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.99 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 2H)。

實例 11.6

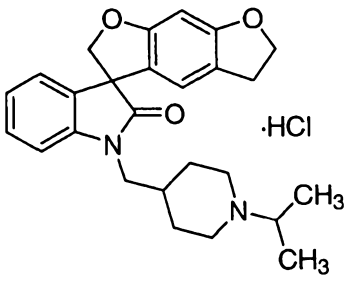
1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將經密封於充份以塞子塞住之圓底燒瓶中之1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.29克，0.77毫莫耳)、丙酮(0.10毫升，1.4毫莫耳)、氰基硼氫化鈉(0.10克，1.51毫莫耳)及醋酸(6滴)在甲醇(4毫升)中之溶液，於60℃下攪拌16小時。使反應物冷卻，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30毫升)稀釋，並以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/甲醇(14:1)，獲得1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.21克，64%)，為無色泡沫物：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (ddd, J = 7.8, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.77 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.3, 163.2, 162.9, 144.1, 134.1, 123.0, 124.8, 124.6, 121.6, 121.4, 120.0, 110.5, 93.7, 81.7, 73.5, 59.2, 56.2, 49.5, 49.4, 46.6, 36.0, 30.7 (2C), 29.9, 18.3, 18.3；MS (ES+) m/z 419.2 (M + 1)。

實例11.7

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

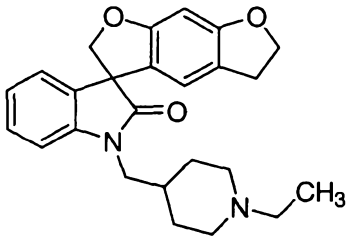


將1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.21克，0.49毫莫耳)與1,4-二氧陸圜中之4M鹽酸(0.50毫升，2.0毫莫耳)在甲醇(1.5毫升)中之溶液於環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除溶劑，使殘留物懸浮於醋酸乙酯/己烷中，並藉過濾收集所形成之沉澱物。使沉澱物乾燥，而得1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.17克，76%)，為無色粉末：熔點167℃(分解)(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (ddd, J = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.4, 163.3, 162.9, 143.8, 134.0, 130.1, 124.9, 124.8, 121.5 (2C), 120.1, 110.4, 93.7, 81.8, 73.5, 59.7, 59.3, 49.5, 45.8, 34.1, 29.9, 28.7, 28.67, 17.0；MS (ES+) m/z 419.3 (M + 1)；對$C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$之分析計算值：C, 63.60；H, 7.18；N, 5.71；實測值：C, 63.80；H, 6.83；N, 5.67。

實例11.8

1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']

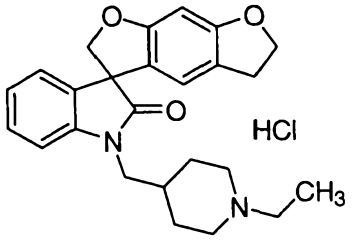
二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.37克，0.99毫莫耳)、乙醛(0.08毫升，1.4毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.32克，1.51毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(4毫升)中之混合物於環境溫度下攪拌17.5小時。將橘色反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液(30毫升)稀釋，並以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/甲醇(19:1)，獲得1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.32克，80%)，為黃色泡沫物：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 161.9, 161.5, 143.0, 132.9, 128.9, 124.1, 123.4, 120.3, 120.0, 118.9, 108.8, 93.4, 80.9, 72.5, 57.8, 52.6, 45.8, 34.5, 29.6, 29.5, 29.2, 11.7； MS (ES+) m/z 405.2 (M + 1)。

實例11.9

1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

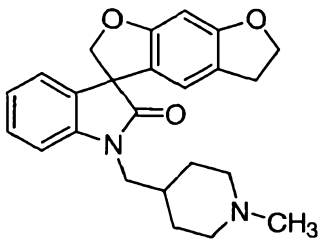


將1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.17克，0.41毫莫耳)與氯化氫(4.0M，在1,4-二氧陸圜中，0.40毫升，1.6毫莫耳)在甲醇(1.0毫升)中之溶液於環境溫度下攪拌35分鐘。在減壓下移除溶劑，使殘留物懸浮於醋酸乙酯/己烷中，並藉過濾收集沉澱物，且以己烷洗滌。使沉澱物乾燥，而得1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.18克，100%)，為灰白色粉末：熔點135℃(分解)(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (dd, J = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 4H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.35 (t, J = 6.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.4, 163.2, 162.9, 143.8, 133.9, 130.1, 124.9, 124.8, 121.5 (2C), 120.1, 110.5, 93.7, 81.8, 73.5, 59.2, 53.4, 53.0, 45.9, 34.0, 29.9, 28.7 (2C), 9.7； MS (ES+) m/z 405.2 (M + 1)。

實例11.10

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

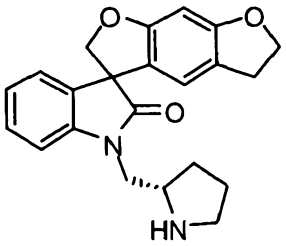
(S)



將1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.354克，0.94毫莫耳)、甲醛溶液(37%，在水中，0.80毫升，10.6毫莫耳)及甲酸(0.80毫升，21.2毫莫耳)在水(2毫升)中之混合物於80℃下攪拌14.5小時。將反應物以1M氫氧化鈉(25毫升)稀釋，並以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用甲醇/二氯甲烷/氫氧化銨(32:1:0.17，增加至19:1:0.2)，獲得1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.18克，48%)，為無色固體：熔點155-158℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.9, 161.5, 143.0, 133.0, 128.8, 124.1, 123.3, 120.3, 120.0, 118.9, 108.7, 93.3, 80.9, 72.5, 57.7, 55.3, 46.5, 46.1, 34.3, 30.3, 29.2；MS (ES+) m/z 391.2 (M + 1)；對$C_{24}H_{26}N_2O_3$之分析計算值：C, 73.82；H, 6.71；N, 7.17；實測值：C, 73.46；H, 7.10；N, 7.22。

實例11.11

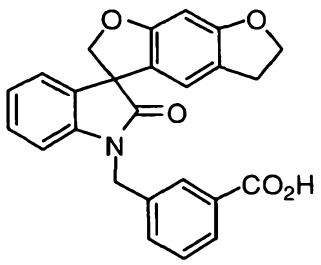
1'-[(2S)-四氫吡咯-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照實例11.5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(2S)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，使用四氫呋喃置換二氯甲烷，獲得1'-[(2S)-四氫吡咯-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(89%)，為淡黃色固體：熔點83-86℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.29 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.52, 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.95, 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 5H), 1.98-1.70 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 363.1 (M + 1)。

實例11.12

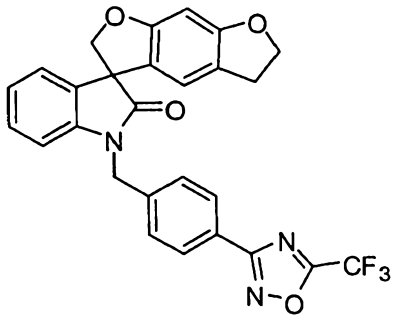
3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸之合成



於3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(2.80克，6.5毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)與水(10毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰單水合物(0.82克，19毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。於真空中移除大部份四氫呋喃，並將所形成之溶液以乙醚(2 x 50毫升)洗滌。藉由添加1M鹽酸，使水相對於石蕊呈酸性，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物以乙醚(50毫升)研製，並藉真空過濾收集固體，以乙醚(20毫升)洗滌，風乾，及在高真空下乾燥，而得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(2.20克，81%)，為無色固體：熔點>250℃(水)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (br s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.17-4.72 (m, 4H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 167.1, 161.2, 160.7, 142.0, 136.9, 132.2, 131.8, 131.2, 129.1, 128.8, 128.4, 127.3, 123.8, 123.2, 120.5, 120.0, 118.9, 109.3, 92.5, 79.7, 72.1, 57.0, 42.5；MS (ES+) m/z 414.0 (M + 1)。

實例11.13

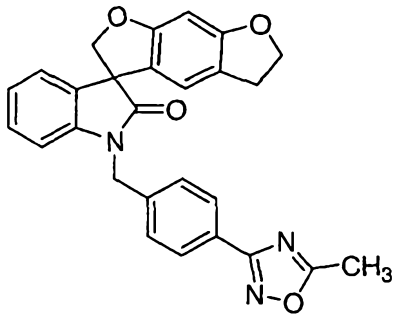
1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 N'-羥基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺(0.40 克，0.94 毫莫耳)與三氟醋酸酐(0.4 毫升)在吡啶(2 毫升)中之經攪拌溶液，於 170℃下，在微波反應器中加熱 30 分鐘。使溶液在真空中濃縮至乾涸，藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(20%至 40%梯度液)，而得 1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.34 克，71%)，為無色固體：熔點 178-179℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.62 Hz, 2H), 3.07-2.93 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 194.7, 178.0, 168.8, 162.0, 161.4, 141.8, 140.4, 132.7, 128.8, 128.3, 128.1, 124.5, 124.1, 123.7, 120.0, 118.8, 116.0 (q, J = 273.8 Hz), 109.1, 93.4, 80.7, 72.4, 57.8, 43.9, 29.1；MS (ES+) m/z 506.0 (M + 1)。

實例 11.14

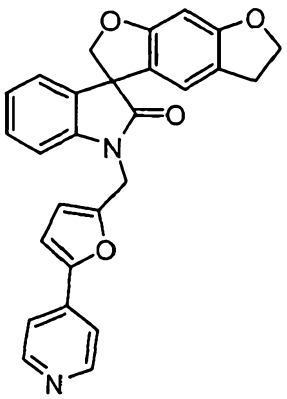
1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例11.13中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化乙醯置換三氟醋酸酐，獲得1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點185-186℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.13 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10-2.89 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 176.7, 168.0, 161.9, 161.4, 141.9, 139.0, 132.7, 128.8, 127.9 (2C), 126.4, 124.0, 123.6, 120.1, 120.0, 118.8, 109.2, 93.3, 80.6, 72.4, 57.8, 43.9, 29.1, 12.4；MS (ES+) m/z 451.9 (M + 1)。

實例11.15

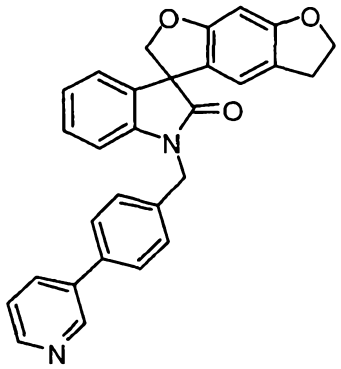
1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.22克，0.5毫莫耳)、吡啶-4-基二羥基硼烷(0.09克，0.75毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0.06克，0.05毫莫耳)及碳酸鈉(1毫升，2M水溶液，2.0毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之混合物，於微波反應器中，在150℃下加熱15分鐘。使反應混合物接受管柱層析，使用醋酸乙酯/己烷(1:1)，而得1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.15克，66%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 2H), 7.52-7.00 (m, 6H), 6.83 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.52-4.44 (m, 2H), 2.87 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 161.8, 161.2, 151.0, 150.8, 149.7, 141.6, 137.3, 132.6, 128.7, 124.0, 123.7, 120.1, 119.9, 118.8, 117.7, 111.2, 110.0, 108.9, 93.2, 80.4, 72.3, 57.6, 37.2, 28.9；MS (ES+) m/z 436.8 (M + 1)。

實例11.16

1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

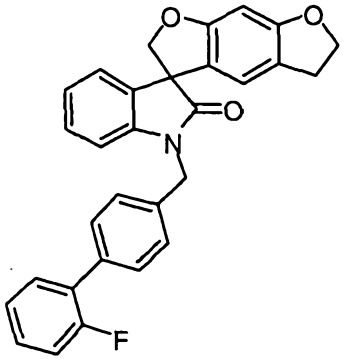


按照如實例11.15中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用吡啶-3-基二羥基硼烷置換吡啶-4-基二羥基硼烷，並使用1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(42%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73-8.69 (m, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.59-6.79 (m, 9H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 5.11-4.81 (m, 3H), 4.67 (dd, J = 9.1, 1.42 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.05-2.86 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181.4, 164.7, 164.2, 150.4, 150.0, 144.8, 139.7, 139.6, 138.9, 138.3, 135.4, 131.8, 131.1, 130.5, 127.1, 126.8, 126.7, 123.0, 121.8, 112.3, 96.0, 83.4, 75.3, 60.8, 46.6, 31.8； MS (ES+) m/z 446.8 (M + 1)。

實例11.17

1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

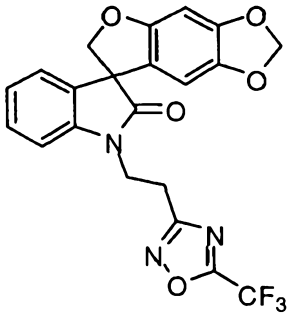


按照如實例11.15中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氟苯基二羥基硼烷置換吡啶-4-基二羥基硼烷，並使用1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并

[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(34%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-7.91 (m, 12H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.11 (ABq, 2H), 5.97 (ABq, 2H), 5.64 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.20-4.01 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 161.8, 161.3, 158.0, 142.1, 135.3 (2C), 135.2, 132.8, 130.6 (2C), 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.7, 128.4, 128.3, 127.5, 124.4 (2C), 123.9, 123.4, 120.2, 119.9, 118.9, 116.3, 116.0, 109.3, 93.2, 80.6, 72.4, 57.7, 43.9, 29.0。

實例11.18

1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



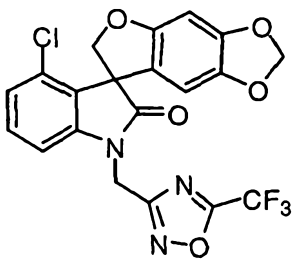
於N'-羥基-3-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)丙醯亞胺醯胺(0.50克，1.4毫莫耳)與二異丙基胺(0.3毫升，2.0毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟甲基醋酸酐(0.3毫升，2.0毫莫耳)。將溶液在環境溫度下攪拌1小時，然後以水中之飽和氯化銨溶液(10毫升)進行分液處理，並以二氯甲烷(2 x 25毫升)萃取水層。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用

(S)

己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，33%)，為無色固體：熔點45-48℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.87-5.83 (m, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.27-4.05 (m, 2H), 3.28 (td, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 168.8, 166.0 (q, J = 44.5 Hz), 155.9, 148.9, 142.4, 141.4, 132.4, 128.8, 124.3, 123.6, 119.1, 115.8 (q, J = 273.9 Hz), 107.8, 103.3, 101.5, 93.5, 80.5, 58.1, 37.8, 24.2；MS (ES+) m/z 446.1 (M + 1)。

實例11.19

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

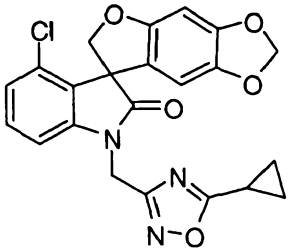


於2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺(0.39克，1.0毫莫耳)與二異丙基胺(0.20毫升，1.5毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加三氟甲基醋酸酐(0.21毫升，1.5毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌2小時，然後在真空中濃縮，且溶於醋酸乙酯(50毫升)中。將醋酸乙酯溶液以水中之飽和氯化銨溶液(2 x 25毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用

己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13克，29%)，為無色固體：熔點138-140℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.30 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 167.6, 165.8 (q, J = 106.3 Hz), 156.6, 149.1, 143.7, 142.0, 131.0, 130.3, 128.4, 124.3, 117.1, 116.0 (q, J = 273.2 Hz), 109.0, 103.2, 102.0, 93.4, 77.3, 58.4, 36.1； MS (ES+) m/z 466.0 (M + 1)。

實例11.20

4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



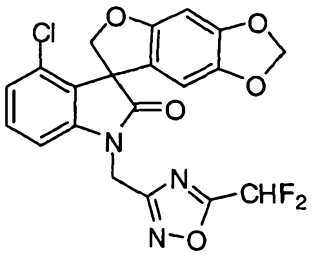
將2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-[(環丙基羰基)氧基]乙醯亞胺醯胺(0.24克，0.52毫莫耳)在吡啶(1毫升)中之經攪拌溶液，於170℃下，在微波反應器中加熱30分鐘。使溶液於真空中濃縮至乾涸，藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.36克，16%)，為無色固體：熔點180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz,

(S)

1H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.94 (ABq, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.9, 177.0, 165.4, 156.8, 149.2, 143.0, 142.1, 131.6, 130.0, 128.4, 124.6, 116.5, 107.4, 103.0, 101.5, 93.2, 58.7, 36.1, 10.57, 10.53, 7.8；MS (ES+) m/z 438.1 (M + 1)。

實例 11.21

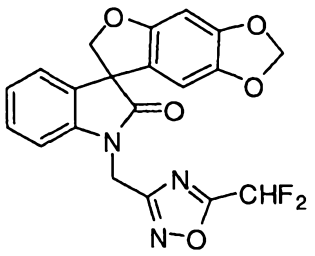
4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例11.19中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二氟甲基醋酸酐置換三氟甲基醋酸酐，獲得4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(35%)，為無色固體：熔點 179-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.17 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.86 (ABq, 2H), 5.15 (ABq, 2H), 4.94 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 170.6 (t, J = 30.2 Hz), 166.3, 156.8, 149.3, 142.6, 142.2, 131.9, 130.3, 128.2, 124.9, 116.1, 107.1, 105.3 (t, J = 244.5 Hz), 102.9, 101.6, 93.3, 58.7, 35.8；MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1)。

實例 11.22

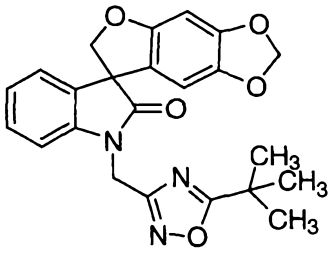
1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例11.19中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二氟甲基醋酸酐置換三氟甲基醋酸酐，並使用N'-羥基-2-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)乙醯亞胺醯胺置換2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺，獲得1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(67%)，為無色固體：熔點137-139℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.16 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 170.5, 166.5, 155.8, 149.0, 142.4, 140.8, 132.2, 129.1, 124.2, 124.1, 119.2, 108.6, 105.4 (t, J = 244.2 Hz), 103.3, 101.5, 93.6, 80.2, 58.2, 35.6；MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1)。

實例11.23

1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

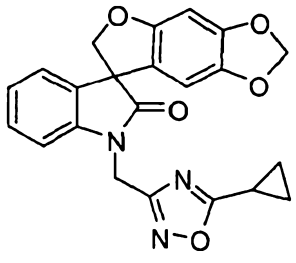


於N'-羥基-2-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜

烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)乙醯亞胺醯胺(0.20克，0.57毫莫耳)與二異丙基胺(0.40毫升，2.9毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加三甲基醋酸酐(0.2毫升，1.1毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌2小時，然後在真空中濃縮，而得中間物2-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)-N'-(三甲基乙醯基氧基)乙醯亞胺醯胺。使粗製殘留物溶於吡啶(3毫升)中，並在170℃下，於微波反應器中加熱30分鐘。使溶液在真空中濃縮至乾涸，藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.16克，67%)，為無色固體：熔點183-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.84 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.05 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 1.39 (s, 9H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 187.4, 177.4, 165.5, 155.7, 148.9, 142.4, 141.2, 132.4, 128.9, 123.9, 123.8, 119.7, 108.8, 103.5, 101.5, 93.5, 80.1, 58.3, 36.1, 33.7, 28.3；MS (ES+) m/z 420.2 (M + 1)。

實例11.24

1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

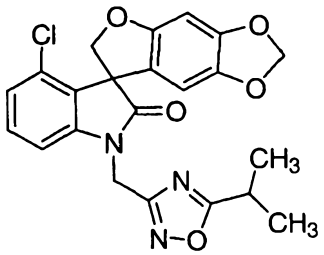


按照如實例11.23中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用環丙烷氯化醯置換三甲基醋酸酐，獲得1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(20%)，為無色固體：熔點136-137℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.84 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.00 (ABq, J = 16.4 Hz, 2H), 4.82 (ABq, J = 9.0 Hz, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.7, 177.3, 165.6, 155.7, 148.9, 142.4, 141.2, 132.3, 128.9, 123.9, 123.8, 119.6, 108.9, 103.5, 101.5, 93.5, 80.2, 58.2, 35.8, 10.50, 10.46, 7.8；MS (ES+) m/z 404.1 (M + 1)。

實例11.25

4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

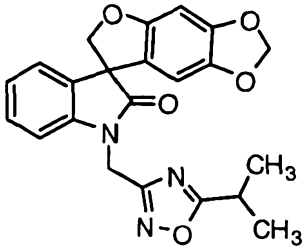


按照如實例11.23中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化異丁醯置換三甲基醋酸酐，並使用2-(4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N'-羥基乙醯亞胺醯胺置換N'-羥基-2-(2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)乙醯亞胺醯胺，獲得4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(26%)，為無色固體：熔點165-167℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (dd, J = 8.0,

8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.85 (ABq, 2H), 5.04 (ABq, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 3.17 (七重峰, J = 7.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185.2, 177.1, 165.3, 156.7, 149.2, 143.0, 142.1, 131.6, 130.1, 128.4, 124.6, 116.5, 107.3, 103.1, 101.5, 93.2, 77.1, 58.8, 36.2, 27.5, 20.1, 20.0； MS (ES+) m/z 440.1 (M + 1)。

實例 11.26

1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

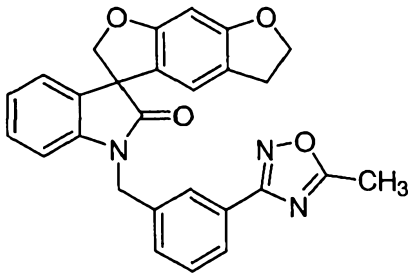


將N'-羥基-2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺(0.35克，1.0毫莫耳)與異丁酸酐(250毫升，1.5毫莫耳)在吡啶(3毫升)中之經攪拌溶液，於170℃下，在微波反應器中加熱30分鐘。使溶液於真空中濃縮至乾涸，藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.26克，64%)，為無色固體：熔點196-199℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.15 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.06 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 3.18 (七重峰, J = 7.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185.0, 177.4, 165.6, 155.7, 148.9, 142.4, 141.2,

132.3, 128.9, 123.9, 123.8, 119.7, 108.9, 103.5, 101.5, 93.5, 80.1, 58.2, 36.0, 27.5, 20.1, 20.0； MS (ES+) m/z 406.2 (M + 1)。

實例 11.27

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

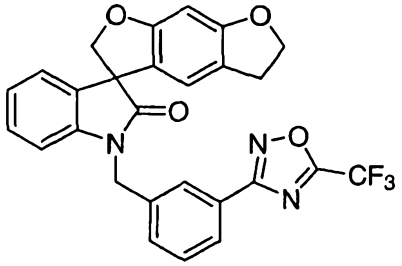


於N'-羥基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺(0.36克，0.84毫莫耳)在吡啶(3毫升)中之溶液內，添加氯化乙醯(0.12毫升，1.68毫莫耳)。將反應物在微波反應器(170℃，200瓦特，200 psi)中攪拌30分鐘。使混合物於真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(25%至40%梯度液)，並自醋酸乙酯與乙醚再結晶，而得1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.27克，71%)，為無色固體：熔點209-213℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 176.7, 168.1, 161.9, 161.3, 141.9, 136.6, 132.8, 129.9, 129.6, 128.8, 127.5, 126.9, 126.0, 124.0,

123.6, 120.2, 120.1, 119.1, 109.2, 93.2, 80.6, 72.4, 57.8, 43.8, 29.1, 12.4；MS (ES+) m/z 451.8 (M + 1)。

實例 11.28

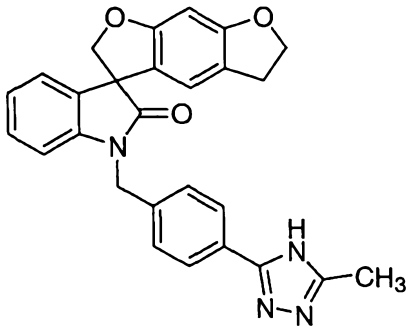
1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 11.27 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用三氟醋酸酐置換氯化乙醯，獲得 1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (71%)，為無色固體：熔點 182-188℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-7.97 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 168.8, 161.9, 161.4, 141.7, 137.1, 132.8, 131.1, 129.9, 128.8, 127.3, 126.1, 125.6, 124.1, 123.7, 120.2, 120.1, 119.0, 109.1, 93.3, 80.6, 72.5, 65.9, 57.8, 43.7, 29.0, 15.3；MS (ES+) m/z 505.8 (M + 1)。

實例 11.29

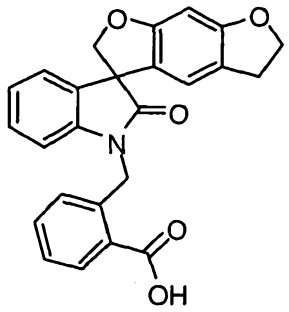
1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.40克，0.96毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(15毫升)中之溶液內，添加N,N-二甲基乙醯胺二甲基縮醛(1.42毫升，9.71毫莫耳)。將反應物加熱至回流，歷經18小時，在真空中濃縮。於上述殘留物中，添加醋酸(15毫升)與肼單水合物(0.15毫升，3.17毫莫耳)。將反應物在90℃下攪拌6小時，冷卻至環境溫度，以飽和碳酸氫鈉(15毫升)使反應淬滅，並以氯仿萃取。將合併之有機溶液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯中之5%甲醇，並自二氯甲烷與己烷再結晶，而得1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.07克，16%)，為無色固體：熔點169-180℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19-4.09 (m, 4H), 4.53-4.47 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 161.9, 161.4, 141.9, 136.9, 132.7, 128.8, 127.8, 126.9, 123.9, 123.6, 120.0, 119.9, 118.8, 109.4, 93.2, 80.6, 72.4, 57.8, 44.0, 28.9, 11.7；MS (ES+) m/z 450.8 (M + 1)。

實例 11.30

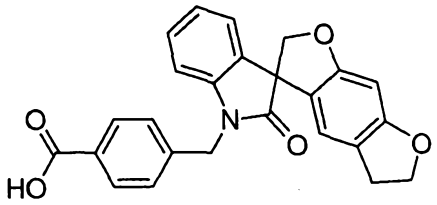
2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸之合成



將氫氧化鋰單水合物(1.48克，35.2毫莫耳)添加至2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(6.00克，14.2毫莫耳)在混合溶劑(四氫呋喃/水 = 2/1 v/v，180毫升)中之溶液內，並於環境溫度下攪拌16小時。在真空下移除大部份四氫呋喃，且添加150毫升水。將溶液以50毫升混合溶劑(醋酸乙酯/己烷：1/3 v/v)萃取。以1N HCl溶液使水層酸化，直到pH 2為止。在過濾及風乾後，獲得2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(5.60克，96%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.39-5.18 (m, 2H), 4.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95 (t, J = 8.7 Hz, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 168.7, 161.6, 161.2, 143.0, 137.6, 133.0, 132.6, 131.5, 129.8, 129.2, 127.7, 126.4, 124.2, 123.6, 120.9, 120.4, 119.7, 109.7, 92.9, 80.5, 72.6, 57.5, 42.5, 28.8； MS (ES+) m/z 414.0 (M + 1)。

實例 11.31

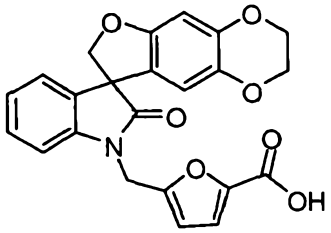
4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸之合成



按照如實例 11.30 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯置換 2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯，獲得 4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(95%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.98 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.47 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1)。

實例 11.32

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸之合成

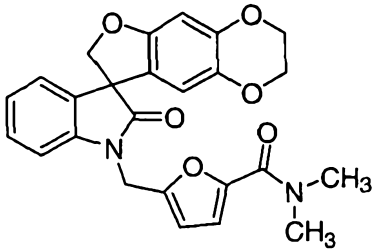


將 5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯(1.38克，3.17毫莫耳)與氫氧化鋰(0.76克，31.7毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)與水(10毫升)中之混合物於60℃下攪拌2小時。以1M鹽酸(50毫升)使反應混合物酸化，並以二氯甲烷(3 x 30毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸(1.36克，定量)，為無色固體：熔點192-195℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 162.8, 155.2, 154.4, 144.8, 143.7, 141.3, 138.6, 132.3, 129.1, 124.2, 124.0, 121.1, 120.9, 111.8, 110.7, 109.0, 99.5, 80.0, 64.7, 64.0, 58.2, 37.5； MS (ES+) m/z 419.9 (M + 1)。

實例11.33

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺之合成

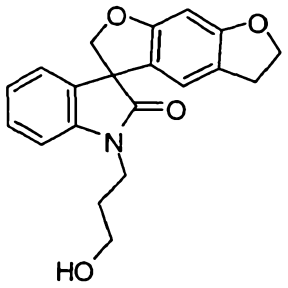


將5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸(0.42克，1.00毫莫耳)、

二甲胺鹽酸鹽(0.17克，2.04毫莫耳)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.26克，1.35毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.21克，1.54毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(0.30毫升，2.7毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液於環境溫度下攪拌16小時。在減壓下移除溶劑，使殘留物溶於醋酸乙酯(75毫升)中，並相繼以1M鹽酸(2 x 50毫升)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。將有機相以二氯甲烷進一步稀釋，直到所有物質溶解為止，然後以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/甲醇(29:1)，獲得N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺(0.34克，77%)，為無色固體：熔點224-226℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.05 (br s, 3H), 2.94 (br s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.4, 158.9, 154.6, 150.8, 147.2, 144.2, 141.8, 137.8, 131.6, 128.8, 123.6, 123.3, 121.2, 116.5, 111.0, 109.9, 109.4, 98.8, 79.3, 64.2, 63.6, 57.2, 37.7, 36.7, 35.8；MS (ES+) m/z 446.9 (M + 1)。

實例11.34

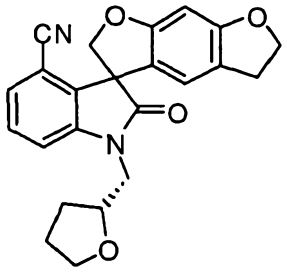
1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使 1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.70 克，6.31 毫莫耳)與 10% 鈀/碳(1.00 克，0.94 毫莫耳)在甲醇(50 毫升)中之懸浮液氫化 20 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾。在真空中濃縮濾液，並使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(20% 至 50% 梯度液)，而得 1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.07 克，97%)：熔點 54-56℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.28 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02-3.84 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.07-2.90 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 338.1 (M + 1)。

實例 11.35

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈之合成

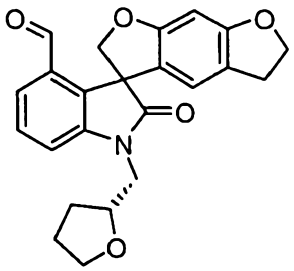


於 4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20 克，0.45 毫莫耳)、六氰基鐵酸(II)鉀三水合物(0.04 克，0.1 毫莫耳)在 N,N-二甲基

乙醯胺(5毫升)中之經攪拌溶液內，添加醋酸鈀(II)(0.01克，0.04毫莫耳)，接著添加碳酸鈉(0.10克，0.9毫莫耳)。將混合物在130℃下攪拌18小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，並於真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，而得2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈(0.03克，16%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.25 (m, 3H), 6.46-6.38 (m, 2H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28-4.15 (m, 1H), 4.03-3.62 (m, 4H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 389.0 (M + 1)。

實例11.36

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-羧甲醛之合成

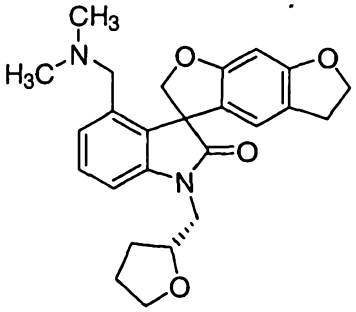


於4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.80克，1.8毫莫耳)在無水四氫呋喃中之經攪拌溶液內，在-78℃下，添加第三-丁基鋰(2.7毫升，1.7M，在戊烷中，4.5毫莫耳)。將混合物於-78℃下攪拌45分鐘，接著添加N,N-二甲基甲醯胺(1.4毫升，18.1毫莫耳)。使混合物在-78℃下保持30分鐘，然後以飽和氯化銨溶液使反應淬滅。以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取

混合物。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。於真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，而得2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-羧甲醛(0.19克，26%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.05-3.66 (m, 4H), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 392.0 (M + 1)。

實例11.37

4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

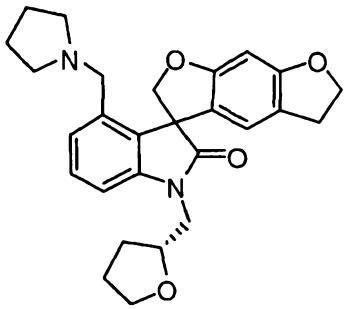


於2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-羧甲醛(0.10克，0.26毫莫耳)與二甲胺(0.19毫升，0.38毫莫耳)在二氯乙烷中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.10克，0.46毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌18小時，並以水使反應淬滅。以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取混合物。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。

使殘留物接受管柱層析(甲醇/醋酸乙酯，5/100)，而得4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.05克，46%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.20 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.33 (dd, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.09-1.63 (m, 10H)；MS (ES+) m/z 421.0 (M + 1)。

實例11.38

4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

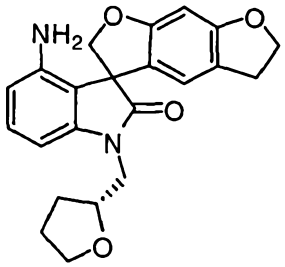


按照如實例11.37中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用四氫吡咯置換二甲胺，獲得4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(75%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.20 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.58 (dd, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.40-1.59 (m, 12H)；MS (ES+) m/z 447.1 (M

+ 1)。

實例 11.39

4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

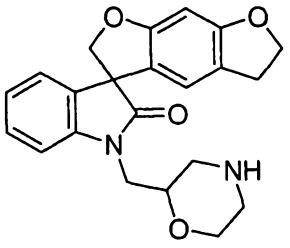


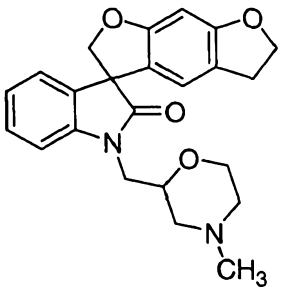
於 4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.20 克，0.45 毫莫耳)、二苯甲酮亞胺 (0.11 毫升，0.68 毫莫耳) 及外消旋-2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘 (0.10 克，0.16 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀 (0) (0.05 克，0.05 毫莫耳)，接著添加第三-丁醇鈉 (0.09 克，0.9 毫莫耳)。將混合物在 90℃ 下攪拌 18 小時，經過矽藻土墊過濾。在真空中濃縮濾液，並使所獲得之殘留物溶於四氫呋喃 (15 毫升) 中。將鹽酸鹽溶液 (2 毫升，2M 溶液) 添加至上述混合物中。將混合物在環境溫度下攪拌 3 小時。以碳酸氫鈉溶液使混合物中和，並以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。於真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析 (己烷 / 醋酸乙酯，1/2)，而得 4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.07 克，46%)，為無色固體：熔點 190-192 ℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J

= 10.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 378.8 (M + 1)。

實例 11.40 與實例 11.41

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮與 1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



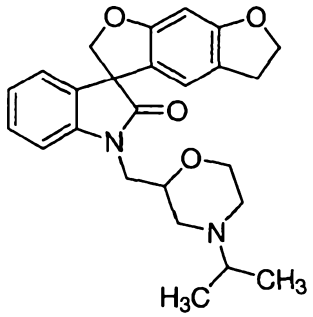


在鋼彈形容器中，使 1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.19 克，0.41 毫莫耳)懸浮於甲醇(20 毫升)與醋酸乙酯(20 毫升)中，然後添加 20% 氫氧化鈀/碳(0.03 克，0.04 毫莫耳)。氫化作用係於 120 psi 下在鋼彈形容器中進行 16 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化(醋酸乙酯/甲醇/氨，10:1:0.1)，而得 1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.015 克，10%)，為無色泡沫物，為第一種溶離份：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.25 (m, 1H), 7.17-6.99 (m, 3H), 6.48 (s, 0.5H), 6.44 (s, 0.5H), 6.39 (s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.00-3.55 (m, 5H), 2.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 2.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 178.0, 161.8, 161.7, 161.2, 161.18, 142.7, 142.67, 132.7, 132.6, 128.7, 128.6, 123.7, 123.6, 123.3, 123.2, 120.4, 120.3, 119.8, 119.7, 118.9, 118.8, 109.6, 109.4, 93.2, 93.16, 80.5, 80.4, 73.7, 73.6, 72.3, 66.8, 66.6, 58.358.0, 57.6, 54.7, 54.6, 46.4, 46.3, 43.2, 43.17, 29.0；MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1)，與1'-(嗎福啉-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.04克，26%)，為無色泡沫物，為第二種溶離份：MS (ES+) m/z 379.0 (M + 1)。

實例 11.42

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

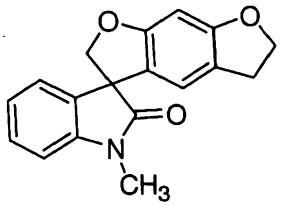


於丙酮(0.04毫升，0.53毫莫耳)在二氯乙烷(5毫升)中之溶液內，添加1'-(嗎福啉-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.04克，0.11毫莫耳)與三乙醯氧基氫硼化鈉(0.11克，0.53毫莫耳)，然後，將混合物在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物濃縮至乾涸，並將殘留物藉急驟式層析純化，使用醋酸乙酯/甲醇/氫氧化銨(15/1/0.1)，而得1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.02克，54%)，為無色泡沫物；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.25 (m, 1H), 7.18-7.04 (m,

3H), 6.50 (s, 0.5H), 6.44 (s, 0.5H), 6.41 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.00-3.55 (m, 5H), 2.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.85-2.55 (m, 3H), 2.37-2.03 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 6H)；MS (ES+) m/z 421.0 (M + 1)。

實例 11.43

1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

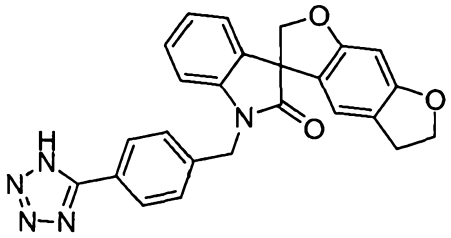


於 5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.06 克，0.20 毫莫耳)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加氫化鈉(60%，於礦油中，0.20 克，0.50 毫莫耳)。將混合物攪拌 15 分鐘，並以一份添加碘甲烷(0.14 克，1.0 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，然後濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(0%至 30%梯度液)，而得 1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.06 克，88%)：熔點 187-190℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.79 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 161.6, 161.1, 142.9, 132.7, 128.6, 123.6, 123.2, 120.0, 119.7, 118.8, 108.1, 93.0, 80.4, 72.2, 57.6, 28.9, 26.6；MS (ES+) m/z 294.1

(M + 1)。

實例 11.44

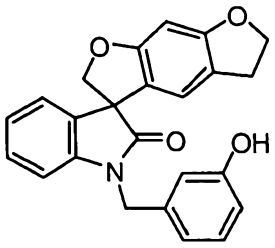
1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於圓底燒瓶中，裝填甲苯(20毫升)中之4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(0.50克，1.27毫莫耳)、疊氮化鈉(0.21克，3.17毫莫耳)及三乙胺鹽酸鹽(0.45克，3.17毫莫耳)。使反應混合物在氬氣下回流24小時。於冷卻至環境溫度後，以水萃取產物。將36%鹽酸逐滴添加至水層中。過濾固體，及在減壓下乾燥，而得1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.38克，58%)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.03-2.82 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 177.6, 161.6, 161.2, 142.5, 140.1, 132.6, 129.1, 128.6, 127.9, 124.2, 123.6, 120.8, 120.4, 119.4, 109.8, 92.9, 80.3, 72.5, 57.4, 43.3, 28.8； MS (ES+) m/z 437.9 (M + 1)。

實例 11.45

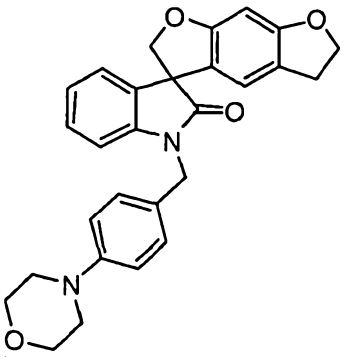
1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使 1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (1.30 克，2.7 毫莫耳)與 10 重量%鈀/碳 (0.25 克)在無水甲醇(14 毫升)中之混合物，於環境溫度下，在氣瓶壓力下氫化 16 小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(己烷/醋酸乙酯，從 2:1 至 1:1)，而得 1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.97 克，93%)，為無色固體：熔點 225-227℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.85 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.55-4.46 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 161.1, 160.6, 157.6, 142.2, 137.6, 132.0, 129.7, 128.6, 123.6, 123.0, 120.4, 119.9, 118.9, 117.7, 114.4, 113.6, 109.4, 92.5, 79.8, 72.1, 56.9, 42.9, 28.3； MS (ES+) m/z 386.0 (M + 1)。

實例 11.46

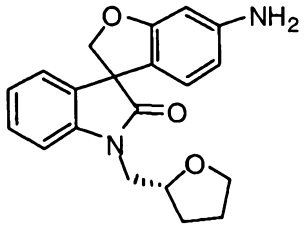
1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.45 克，1.0 毫莫耳)、嗎福啉(0.26 克，3.0 毫莫耳)、二環己基草醯基醯肼(0.14 克，0.5 毫莫耳)、四丁基溴化銨(0.34 克，1 毫莫耳)、氧化銅(II) (0.05 克，0.6 毫莫耳)及碳酸銫(0.65 克，2.0 毫莫耳)之懸浮液，於微波反應器中，在 130℃下加熱 10 分鐘。於減壓下濃縮反應混合物，並使殘留物接受管柱層析，使用二氯甲烷-甲醇(100:1-10:1)，而得 1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-6.74 (m, 8H), (0.09 克, 19%), 6.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.87 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 4.01-3.74 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 4H), 3.05-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 161.8, 161.3, 142.1, 132.8, 128.6 (2C), 123.8, 123.3, 120.2, 119.9, 118.9, 116.0, 109.3, 93.2, 80.6, 72.3, 66.6, 57.7, 49.4, 43.6, 29.0；MS (ES+) m/z 454.87 (M + 1)。

實例 11.47

6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



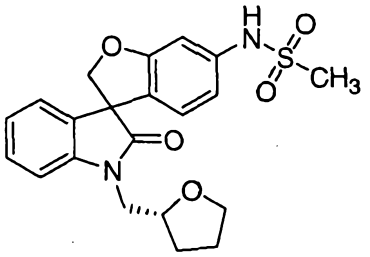
於6-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.65克，4.1毫莫耳)、二苯甲酮亞胺(0.90克，4.92毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.46克，0.51毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.96克，1.6毫莫耳)在甲苯(50.0毫升)中之經攪拌溶液內，添加第三-丁醇鈉(0.55克，5.8毫莫耳)。將溶液在回流下加熱2小時，冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯(75毫升)稀釋，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物溶於四氫呋喃(150毫升)與3M鹽酸(15毫升)中。將溶液在醋酸乙酯(250毫升)中稀釋，並以5M NaOH調整至鹼性。以醋酸乙酯(2 x 100毫升)再萃取水相。使合併之有機溶液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(15%至50%梯度液)，而得6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.84克，61%)，為無色固體：熔點71-74℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 非對映異構物之混合物) δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14-6.95 (m, 3H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.99-3.61 (m, 6H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 非對映異構物之混合物) δ 178.3 (2), 162.1, 148.4, 142.9 (2), 132.7 (2), 128.6 (2), 123.7, 123.6 (2), 123.2 (2), 118.8 (2), 109.4 (2), 108.4, 97.2, 80.3 (2), 68.2 (2), 57.6

(S)

(2), 44.5 (2), 29.1 (2), 25.6 (2)； MS (ES+) m/z 337.0 (M + 1)。

實例 11.48

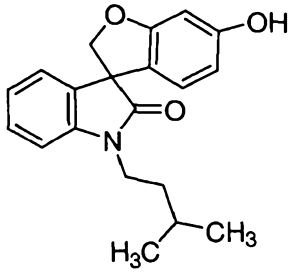
N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺之合成



於 6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.20 克，0.6 毫莫耳)、三乙胺 (0.09 克，0.9 毫莫耳) 在二氯甲烷中之經攪拌溶液內，添加氯化甲烷磺醯 (0.07 克，0.6 毫莫耳)。將溶液在 0℃ 下攪拌 4 小時，然後於真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯 (50% 至 75% 梯度液)，而得 N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺 (0.15 克，61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.13-6.97 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.59-6.42 (m, 2H), 4.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.99-3.64 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.16-1.77 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (非對映異構物) δ 178.2 (2), 161.7 (2), 142.8 (2), 138.9, 131.9 (2), 129.0 (2), 125.0 (2), 124.0 (2), 123.7 (2), 113.1 (2), 109.8 (2), 102.5 (2), 80.3 (2), 68.2 (2), 57.7 (2), 44.7 (2), 39.2, 25.6 (2)；MS (ES+) m/z 415.0 (M + 1)。

實例 11.49

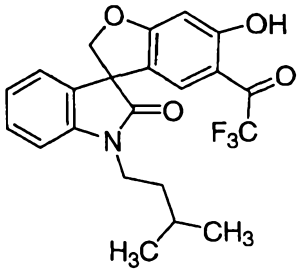
6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使6-(苄氧基)-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(7.80克，18.86毫莫耳)與10%鈀/碳(2.00克，1.88毫莫耳)在甲醇(150毫升)中之懸浮液氫化54小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，在真空中濃縮濾液，並使殘留物自乙醚結晶，而得6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(5.20克，85%)，為無色固體：熔點101-103℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.20-6.12 (m, 2H), 4.77 (AB, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 324.3 (M + 1)。

實例11.50

6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

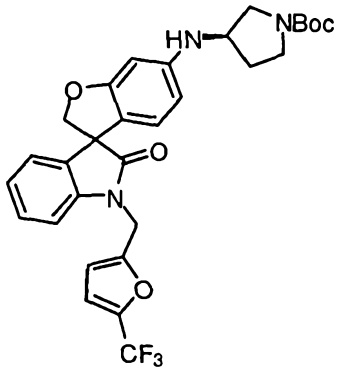


於6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，3.10毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加異丙基氯化鎂(1.6毫升，2.0M四氫呋喃

溶液，3.20毫莫耳)。將混合物於0℃下攪拌1小時，然後添加三氟醋酸酐(0.8毫升，5.75毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌52小時，以飽和碳酸氫鈉溶液使反應淬滅，並攪拌30分鐘。以醋酸乙酯萃取所形成之溶液。將有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。於真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(梯度液：10%至30%)，而得6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.12克，9%)：熔點87-88℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.78 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.94-6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.90 (ABq, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 420.1 (M + 1)。

實例11.51

(3R)-3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

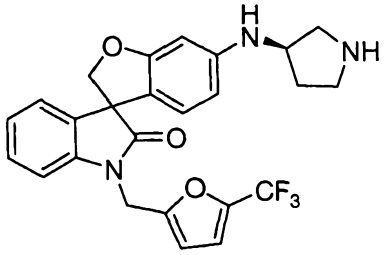


於6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.80克，1.73毫莫耳)、(R)-1-Boc-3-胺基四氫吡咯(0.48克，2.59毫莫耳)及(2-聯苯基)二-第三-丁基膦(0.08

克，0.28毫莫耳)在甲苯(15毫升)中之經攪拌溶液內，添加醋酸鈀(II)(0.09克，0.14毫莫耳)，接著添加第三-丁醇鈉(0.42克，4.3毫莫耳)。將混合物在100℃下攪拌18小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，並於真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷；1/2)，而得(3R)-3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.47克，48%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.30-3.11 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)；MS (ES+) m/z 570.2 (M + 1)。

實例11.52

6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

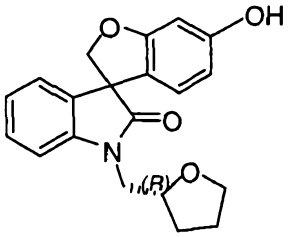


於(3R)-3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.22克，0.47毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加二氧陸圜中之4M氯化氫(2毫升，8.0毫莫耳)。將混合

物在環境溫度下攪拌16小時。於真空下移除溶劑及過量氯化氫。將殘留物以甲醇與乙醚處理，以形成固體。經過過濾獲得6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.12克，47%)，為無色固體：熔點122-125℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.58-6.47 (m, 2H), 6.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.67-3.42 (m, 4H), 2.53-2.35 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 178.1, 162.3 (m), 152.8, 141.5, 132.2, 128.7, 123.7, 123.6, 123.4, 120.8, 117.3, 112.8 (m), 109.5, 109.1, 79.8, 57.7, 54.2 (m), 49.4, 44.3, 36.3, 29.5；MS (ES+) m/z 470.2 (M + 1)。

實例11.53

6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

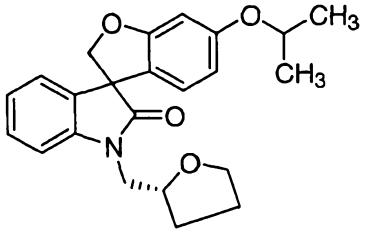


於1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6-{[參(1-甲基乙基)矽烷基]氧基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.69克，3.43毫莫耳)在無水四氫呋喃(15毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加氟化四丁基銨(在四氫呋喃中之1M溶液，10毫升，10毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且使殘留物再溶於醋酸乙酯(25毫升)中，以水(2 x 20毫升)

與鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之40%醋酸乙酯，而得6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，86%)，為無色固體：熔點72-74℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18-7.01 (m, 3H), 6.80-6.67 (寬廣, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.00-3.71 (m, 4H), 2.12-1.61 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 338.1 (M + 1)。

實例11.54

6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

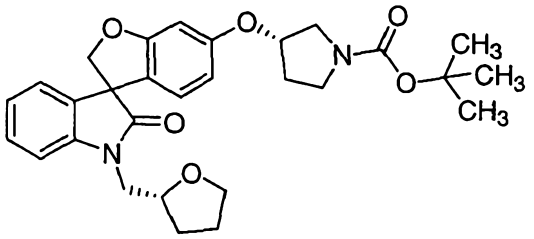


於三苯膦(0.23克，0.89毫莫耳)在無水四氫呋喃(200毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃及氮氣下，添加偶氮二羧酸二乙酯(0.14毫升，0.89毫莫耳)、異丙醇(0.23毫升，2.97毫莫耳)及6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，0.59毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後以氯化銨溶液使反應淬滅。移除溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)中，將其以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液濃縮至乾涸，並將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之25%醋酸乙酯，而得6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯

并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.19 克，85%)，為無色液體；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 4H), 2.10-1.66 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H)； MS (ES+) m/z 380.0 (M + 1), 402.0 (M + 23)。

實例 11.55

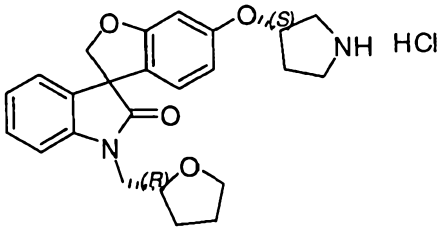
(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例11.54中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-3-羥基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換異丙醇，獲得(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (75%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.00-3.40 (m, 8H), 2.22-1.65 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)；MS (ES+) m/z 529.1 (M + 23)。

實例 11.56

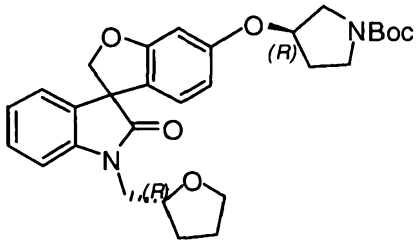
6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



於(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.33克，0.65毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之經攪拌溶液內，添加二氧陸圜中之4M氯化氫(4毫升，16毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌3小時，然後添加無水乙醚(20毫升)。沉澱析出白色固體，過濾，以乙醚洗滌，及乾燥，而得6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.24克，82%)，為無色固體：熔點119-121℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.03 (m, 4H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.00-3.38 (m, 8H), 2.36-1.66 (m, 6H)；MS (ES+) m/z 407.1 (M + 1)。

實例11.57

(3R)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



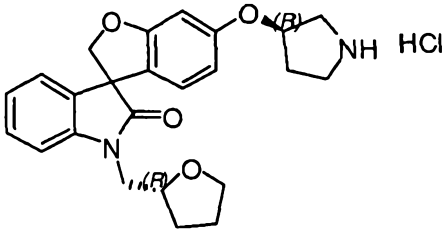
按照如實例11.54中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-3-羥基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換異丙醇，獲得(3R)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并

(S)

呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(80%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.00-3.39 (m, 8H), 2.23-1.65 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)；MS (ES+) m/z 529.1 (M + 23)。

實例 11.58

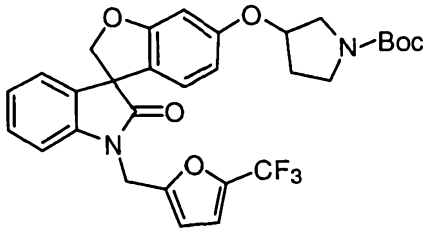
6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



按照如實例11.56中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3R)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，獲得6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(87%)，為無色固體：熔點 120-130℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.04 (m, 4H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.99-3.38 (m, 8H), 2.36-1.66 (m, 6H)；MS (ES+) m/z 407.1 (M + 1)。

實例 11.59

3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



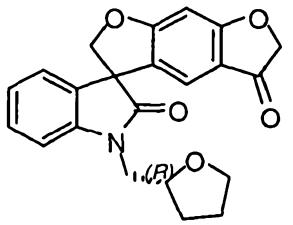
於3-[(2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.19克，0.45莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，慢慢添加氫化鈉(0.02克，0.54毫莫耳)。30分鐘後，添加2-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(0.12克，0.54毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，然後，以飽和氯化銨(10毫升)使反應淬滅。以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取混合物。使合併之有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，而得3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.14克，55%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.64-3.37 (m, 4H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)； MS (ES+) m/z 593.2 (M + 23)。

實例11.60

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

(S)

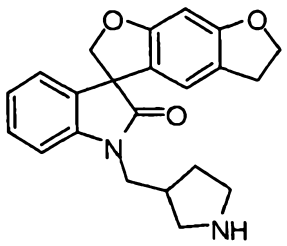
咪]-2',5(1'H,6H)-二 酮 之 合 成



於 ({2'-酮 基 -1'-[(2R)-四 氫 呋 喃 -2-基 甲 基]-1',2'-二 氫 螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-6-基 }氧 基)醋 酸 (0.42 克，1.06 毫 莫 耳) 在 苯 中 之 溶 液 內 ，添 加 氯 化 草 醯 (0.28 毫 升 ，3.18 毫 莫 耳) 與 一 滴 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 ，然 後 ，使 反 應 混 合 物 回 流 16 小 時 。使 混 合 物 蒸 發 至 乾 涸 ，並 在 高 真 空 泵 上 乾 燥 。使 殘 留 物 再 溶 於 無 水 二 氯 甲 烷 (30 毫 升) 中 ，接 著 添 加 三 氯 化 鋁 (0.21 克 ，1.59 毫 莫 耳)。將 反 應 混 合 物 在 環 境 溫 度 下 攪 拌 16 小 時 ，然 後 回 流 2 小 時。藉 由 飽 和 氯 化 銨 使 反 應 淬 滅，接 著 以 二 氯 甲 烷 (2 x 50 毫 升) 萃 取 。使 合 併 之 有 機 相 以 硫 酸 鈉 脫 水 乾 燥 ，過 濾 ，濃 縮 ，及 藉 急 驟 式 層 析 純 化 ，使 用 己 烷 中 之 50% 醋 酸 乙 酯 ，而 得 1'-[(2R)-四 氫 呋 喃 -2-基 甲 基]螺 [苯 并 [1,2-b： 5,4-b']二 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2',5(1'H,6H)-二 酮 (0.28 克 ，69%) ，為 無 色 固 體 ：熔 點 142-144℃ ； ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 4H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.98-3.68 (m, 4H), 2.11-1.84 (m, 3H), 1.76-1.62 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 377.9 (M + 1), 399.9 (M + 23) 。

實 例 11.61

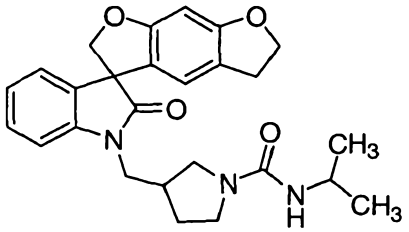
1'-(四 氫 吡 咯 -3-基 甲 基)-5,6-二 氫 螺 [苯 并 [1,2-b： 5,4-b']二 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 之 合 成



按照實例11.5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，使用四氫呋喃置換二氯甲烷，獲得1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(66%)，為無色固體：熔點85-95℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.309 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 0.5 Hz),7.305 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 0.5H), 7.180 (d, J = 7.5 Hz, 0.5H), 7.177 (d, J = 7.5 Hz, 0.5H), 7.063 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 0.5H), 7.060 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 0.5H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.452 (s, 0.5H), 6.450 (s, 0.5H), 6.41 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.91 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.67 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 0.5H), 3.83 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 0.5H), 3.67 (dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 0.5H), 3.65 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 0.5H), 3.18-2.92 (m, 4H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 178.2, 161.9, 161.4, 142.41, 142.38, 132.9, 128.9, 124.1, 123.5, 120.3, 120.2, 120.1, 120.0, 118.8, 108.7, 93.3, 80.7, 72.48, 72.47, 57.8, 50.4, 46.30, 46.25, 43.41, 43.39, 37.8, 29.91, 29.86, 29.13； MS (ES+) m/z 363.3 (M + 1)。

實例11.62

N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺之合成

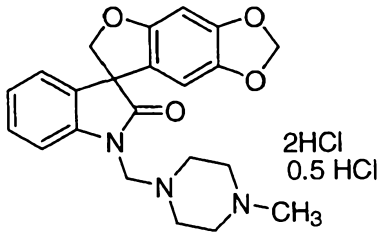


於1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.24克，0.65毫莫耳)與三乙胺(0.15毫升，1.1毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液內，添加異氰酸異丙酯(0.10毫升，1.0毫莫耳)，並將溶液在環境溫度下攪拌35分鐘。將反應物以飽和碳酸氫鈉(40毫升)稀釋，且以二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化，使用二氯甲烷/乙醚(2/1)，獲得N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺(0.24克，81%)，為無色固體：熔點107-115℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.31 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 0.5H), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 0.5H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.912 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.906 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.03-3.44 (m, 6H), 3.35-3.17 (m, 2H), 3.00 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.77 (七重峰, J = 6.9 Hz, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.15 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 178.33, 178.26, 162.0, 161.4, 156.3, 142.41, 142.36, 132.80, 132.75, 129.0, 124.25,

124.23, 123.6, 120.16, 120.10, 120.07, 118.9, 118.8, 108.4, 93.39, 93.36, 80.8, 72.5, 57.8, 49.2, 44.7, 44.6, 42.6, 42.5, 42.43, 42.40, 37.7, 37.5, 29.35, 29.32, 29.1, 23.7； MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1)。

實例 11.63

1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

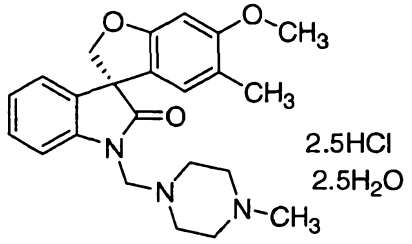


使螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.0克，3.6毫莫耳)、N-甲基六氫吡啡(3.6克，36.0毫莫耳)及甲醛(在水中之37重量%溶液，2.9毫升，36.0毫莫耳)在甲醇中之經攪拌溶液回流20小時。使溶液在真空中濃縮至乾涸，並自己烷中之醚再結晶，而得自由態鹼形式之1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，為淡橘色固體(1.15克，81%)。於1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，12.7毫莫耳)在甲醇(5毫升)中之溶液內，添加經鹽酸飽和之甲醇(10毫升)。過濾所形成之沉澱物，並在真空中乾燥，而得1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.65克，定量)，為無色固體：熔點>175℃(分解)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.06

(dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.86-4.73 (m, 3H), 4.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.54-3.28 (m, 4H), 3.27-2.94 (m, 4H), 2.71 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 394.0 (M + 1)。對 $C_{20}H_{23}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 之分析計算值：C, 55.59；H, 5.51；N, 8.84；實測值：C, 55.47；H, 5.43；N, 8.78。

實例 11.64

(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

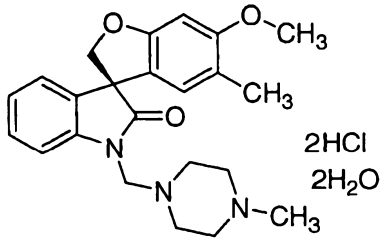


使(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，1.8毫莫耳)、N-甲基六氫吡哄(1.80克，17.8毫莫耳)及甲醛(在水中之37重量%溶液，1.45毫升，17.8毫莫耳)在甲醇中之經攪拌溶液回流3小時。使溶液在真空中濃縮至乾涸，並溶於甲醇(5毫升)與經鹽酸飽和之甲醇(10毫升)中。使溶液在真空中再一次濃縮至乾涸，溶於蒸餾水(25毫升)中，且在添加5M NaOH (15毫升)時，產物係沉澱。將固體過濾，並風乾，而得(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.65克，93%)。於上述產物(0.20克)在甲醇(1毫升)中之經攪拌溶液內，添加經鹽酸飽和之甲醇(2毫升)。將溶液攪拌20分鐘，然後添加乙醚(25毫升)，並過濾此懸浮液，及風乾，而得(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-

吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.19克，71%)，為無色固體：熔點>200℃(分解)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.89-4.70 (m, 2H), 4.65 (d, J = 9.40 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52-2.91 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 394.0 (M + 1)；對$C_{23}H_{27}N_3O_3 \cdot 2.5HCl \cdot 2.5H_2O$之分析計算值：C, 52.15；H, 6.57；N, 7.93；實測值：C, 52.07；H, 6.32；N, 8.50。

實例11.65

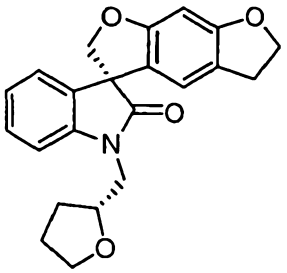
(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



按照如實例11.64中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(27%)，為無色固體：熔點>200℃(分解)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.87-4.67 (m, 2H), 4.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51-2.86 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 393.99 (M + 1)；對$C_{23}H_{27}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$之分析計算值：C, 54.98；H, 6.62；N, 8.36；實測值：C, 54.92；H, 6.33；N, 8.32。

實例 11.66

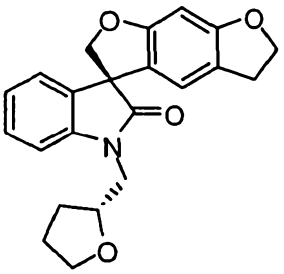
(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2''(1'H)-酮係在對掌性半製備型HPLC IA管柱上，使用99%第三-丁基甲基醚與1%乙腈解析，而得(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(66%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-6.97 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.10-1.64 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 161.7, 161.2, 142.8, 132.7, 128.6, 123.6, 123.2, 120.4, 119.8, 118.9, 109.5, 93.1, 80.7, 76.8, 72.3, 68.1, 57.6, 44.5, 29.0, 29.0, 25.6；MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1)。

實例 11.67

(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

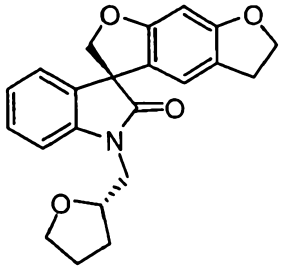


1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二

呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮係在對掌性半製備型HPLC IA管柱上，使用第三-丁基甲基醚(99%)與乙腈(1%)解析，而得(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(66%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-6.98 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.99-3.63 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.10-1.62 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.7, 161.2, 142.8, 132.6, 128.6, 123.6, 123.2, 120.3, 119.8, 118.8, 109.4, 93.1, 80.6, 76.9, 72.3, 68.2, 57.6, 44.6, 29.2, 29.0, 25.5； MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1)。

實例11.68

(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

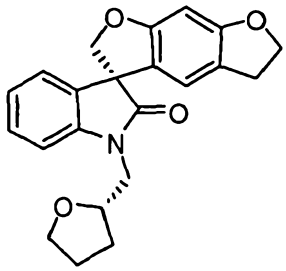


1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮係在對掌性半製備型HPLC IA管柱上，使用第三-丁基甲基醚(100%)解析，而得(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(64%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-6.98 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.98-3.64 (m, 4H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.09-1.64 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 161.7, 161.2, 142.8, 132.6, 128.6, 123.6, 123.2,

120.3, 119.8, 118.8, 109.4, 93.1, 80.6, 76.9, 72.3, 68.2, 57.6, 44.6, 29.2, 29.0, 25.5； MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1)。

實例 11.69

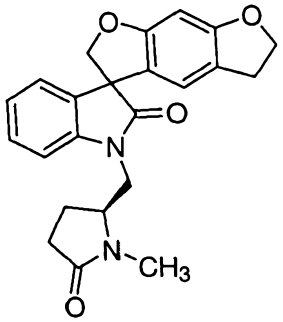
(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮之合成



1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮係在對掌性半製備型HPLC IA管柱上，使用第三-丁基甲基醚(100%)解析，而得(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮(64%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-6.97 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.91-3.68 (m, 4H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.10-1.63 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 161.7, 161.2, 142.8, 132.7, 128.6, 123.6, 123.2, 120.4, 119.8, 118.9, 109.5, 93.1, 80.6, 76.8, 72.3, 68.1, 57.6, 44.5, 29.0, 25.6； MS (ES+) m/z 363.8 (M + 1)。

實例 11.70

1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

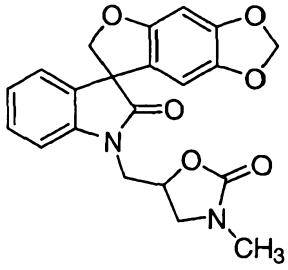


於 1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.235 克，0.623 毫莫耳) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加氫化鈉 (60%，於礦油中，0.04 克，1.04 毫莫耳)。將混合物攪拌 15 分鐘，並以一份添加碘甲烷 (0.28 克，2.0 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，及濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化 (己烷/醋酸乙酯；梯度液 0% 至 30%)，而得 1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.15 克，62%)，為無色固體：熔點 72-76℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.03-3.75 (m, 3H), 3.11-2.83 (m, 5H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 178.4, 175.1, 175.0, 161.8, 161.3, 161.2, 142.1, 141.9, 132.5, 132.4, 128.9 (2C), 124.3, 124.2, 123.7 (2C), 120.0, 119.9, 119.7, 119.6, 118.6, 118.5, 108.0, 93.2, 80.5, 72.3, 58.1, 58.0, 57.5 (2C), 43.0, 42.9, 29.3, 29.2, 28.9, 28.7 (2C), 22.6 (2C)；MS (ES+) m/z 391.1 (M + 1)。

(S)

實例 11.71

1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

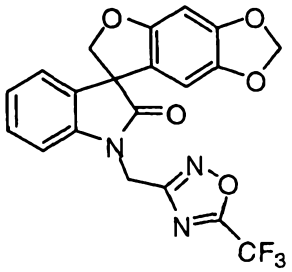


將 1'-[(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.32 克，0.84 毫莫耳)、四丁基溴化銨(0.05 克，0.16 毫莫耳)、氫氧化鈉水溶液(0.10 克，2.52 毫莫耳)及硫酸二甲酯(0.21 克，1.68 毫莫耳)在無水四氫呋喃(5 毫升)中之混合物於環境溫度下攪拌 1 小時。使混合物在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(30%)，而得 1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13 克，40%)：熔點 98-102℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.92 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 178.1, 175.2, 175.1, 156.1, 156.0, 149.1, 142.5, 142.4, 142.2, 142.0, 132.1, 132.0, 129.2, 124.5, 124.4, 123.9, 123.8, 119.0, 118.9, 108.1, 102.8, 102.7, 101.6, 93.8, 93.7, 80.5, 80.4, 58.2, 58.1, 58.0, 57.9, 43.1, 43.0, 29.3, 29.2, 28.8, 28.7, 22.8,

22.7； MS (ES+) m/z 417.3 (M + 1)。

實例 11.72

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

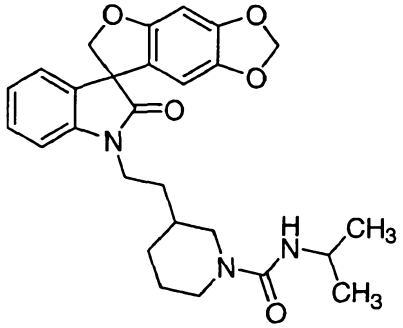


於 N'-羥基-2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺(0.53 克，1.50 毫莫耳)在二氯甲烷(30 毫升)中之混合物內，在 0℃ 下，添加二異丙基乙胺(3.88 克，3.00 毫莫耳)與三氟醋酸酐(0.41 克，1.95 毫莫耳)，獲得透明黃色溶液。將反應溶液攪拌 2 小時。將有機層以飽和氯化銨水溶液(3 x 15 毫升)、鹽水(3 x 15 毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在減壓下濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(30%)，而得 1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.47 克，73%)，為無色固體：熔點 139-140℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.28 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 167.8, 165.5 (d, $^2J_{CF}$ = 42 Hz), 155.7, 148.9, 142.2, 141.8, 132.1, 129.3, 124.2, 124.0, 120.2, 116.1 (d, $^1J_{CF}$ = 273 Hz), 109.9, 103.5, 101.9,

93.8, 79.9, 57.9, 35.9； MS (ES+) m/z 432.2 (M + 1)。

實例 11.73

N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺之合成

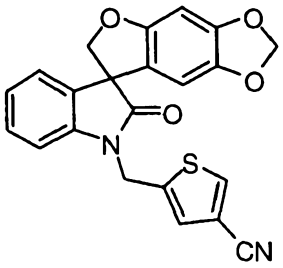


於1'-(2-六氫吡啶-3-基乙基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.82克，2.09毫莫耳)與二異丙基乙胺(1.08克，8.37毫莫耳)在無水二氯甲烷(25毫升)中之混合物內，在0℃下，添加異氰酸異丙酯(0.36克，4.18毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液(100毫升)使反應淬滅，並以二氯甲烷(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機溶液以鹽水(80毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉管柱層析純化，使用二氯甲烷中之甲醇(2%至10%梯度液)，而得N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺(0.21克，21%)，為無色固體：熔點206-208℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.84-3.60 (m, 5H), 2.66 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H),

1.85-1.81 (m, 1H), 1.57-1.10 (m, 6H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 156.5, 155.4, 148.2, 142.2, 141.7, 131.9, 128.9, 123.6, 122.9, 119.7, 109.0, 102.8, 101.4, 93.3, 79.8, 57.4, 48.8, 43.9, 41.7, 37.5, 33.0, 30.6, 30.5, 24.4, 22.9, 22.8；MS (ES+) m/z 478.5 (M + 1)。

實例 11.74

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈之合成

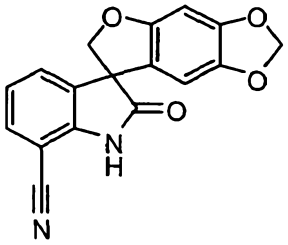


於1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.456克，1.0毫莫耳)與氰化鋅(0.117克，1.0毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之懸浮混合物內，添加肆(三苯膦)鈀(0.04克，0.03毫莫耳)。將反應混合物於設定在100W下之微波反應器中，在133℃下放置7分鐘。過濾固體，並以醋酸乙酯(40毫升)洗滌。使濾液於真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(10%至30%梯度液)，而得5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈(0.25克，62%)，為無色固體：熔點207-209℃(二氯甲烷/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.93 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.14 (d, J

= 4.6 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 155.4, 148.3, 141.7, 141.5, 141.3, 137.8, 131.5, 128.8, 127.9, 123.7, 123.3, 119.4, 115.1, 109.3, 108.7, 102.8, 101.4, 93.3, 79.7, 57.3, 37.9； MS (ES+) m/z 403.2 (M + 1)。

實例 11.75

2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈之合成

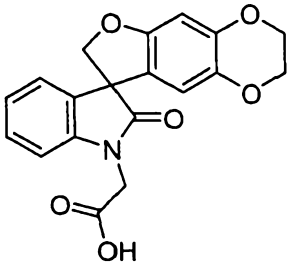


於 7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.44 克，1.2 毫莫耳)與氰化鋅 (0.28 克，2.4 毫莫耳)在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (12 毫升)中之懸浮混合物內，添加肆(三苯膦)鈀 (0.14 克，0.12 毫莫耳)。使反應混合物回流 3 小時。過濾固體，並以醋酸乙酯 (40 毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯 (20% 至 30% 梯度液)，而得 2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈 (0.28 克，76%)，為無色固體：熔點 205-207℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.4, 155.4, 148.3, 145.2, 141.7, 133.8, 131.6, 128.3, 122.5, 118.9, 115.9, 103.2, 101.3, 93.1, 92.6, 79.6, 57.5； MS (ES+) m/z 307.3 (M +

1)。

實例 11.76

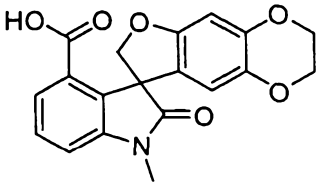
(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸之合成



按照如實例 11.30 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 (2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯置換 2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯，獲得 (2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸 (83%)：熔點 193-196℃ (水)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (ABq, 2H), 4.29-4.05 (m, 6H)；MS (ES+) m/z 353.7 (M + 1)。

實例 11.77

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸之合成

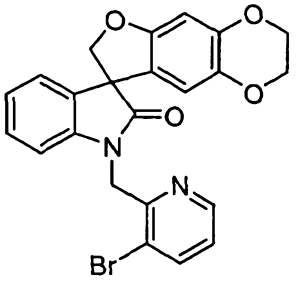


於 1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯 (2.00 克，4.65 毫莫耳) 在四氫呋

喃(50毫升)與水(10毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加氫氧化鋰單水合物(1.00克，23.8毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌18小時，及在真空中濃縮。以10% w/v鹽酸使殘留物中和至pH 4-5。將所形成之沉澱物過濾，並以乙醚洗滌，而得1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸(1.40克，85%)：熔點297-299℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54-7.43 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.12-4.02 (m, 4H), 3.15 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 376.0 (M + 23)。

實例11.78

3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮之合成

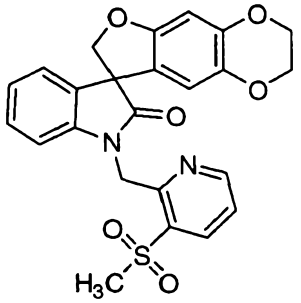


將(3-溴基吡啶-2-基)甲醇(0.100克，0.530毫莫耳)與二氯化亞硫醯(0.070毫升，0.97毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)中之混合物於環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，並添加四氫呋喃(5毫升)與N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)，接著為2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.121克，0.41毫莫耳)、碳酸銫(0.374克，1.15毫莫耳)及碘化鉀(0.038克，0.23毫莫耳)。將混合物於100℃下加熱1小時，使其冷卻至環境

溫度，及在真空中濃縮。將殘留物相繼以水與甲醇研製，並藉管柱層析進一步純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至50%梯度液溶離，而得3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮(0.113克，59%)，為無色固體：熔點217-218℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.13 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.14-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 155.0, 152.6, 148.3, 144.6, 143.3, 141.3, 138.2, 132.4, 129.1, 125.1, 123.9, 123.3, 122.1, 120.2, 112.3, 109.7, 99.0, 79.7, 64.7, 64.1, 57.7, 44.7；MS (ES+) m/z 464.6 (M + 1), 466.6 (M + 1)。

實例11.79

3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮之合成

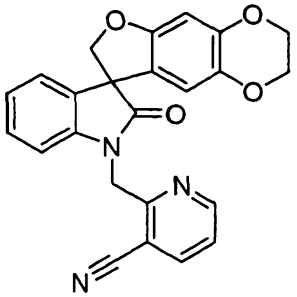


將3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮(0.233克，0.50毫莫耳)、甲烷磺酸鈉(0.071克，0.60毫莫耳)、碘化銅(0.010克，0.05毫莫耳)及L-脯胺酸之鈉鹽(0.014克，0.10毫莫耳)之混合物在二甲亞碸(1毫升)中合併，並於95℃下加熱48小時，然後在環境溫度下攪拌30小時。將反應混合物以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，

且以水(100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物自甲醇研製，並藉管柱層析進一步純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至50%梯度液溶離，而產生3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮(0.103克，44%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.0, 0.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.50 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.19-4.12 (m, 4H), 3.52 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 155.0, 153.7, 153.6, 144.6, 143.4, 138.4, 138.2, 135.9, 132.4, 129.1, 124.1, 123.9, 123.3, 122.1, 112.2, 109.8, 99.1, 79.6, 64.7, 64.1, 57.7, 44.2, 42.7；MS (ES+) m/z 465.0 (M + 1)。

實例11.80

2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈之合成

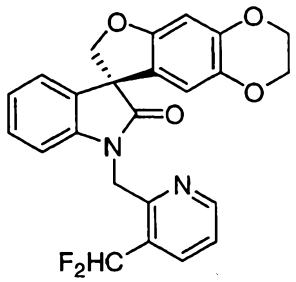


將3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮(0.233克，0.500毫莫耳)、氯化鎳(II)六水合物(0.113克，0.500毫莫耳)及氰化鈉(0.050克，1.0毫莫耳)在1-甲基-2-四氫吡咯酮(1毫升)中合併，並於200℃下

，在微波照射下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至環境溫度，倒入水(20毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(3 x 20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯在己烷中之50%至75%梯度液溶離，而得2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈(0.593克，29%)，為無色固體：熔點230-233℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.19-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 158.2, 155.0, 153.1, 144.6, 143.1, 142.1, 138.2, 132.4, 129.1, 124.0, 123.4, 121.9, 116.5, 112.2, 109.8, 108.0, 99.1, 79.8, 64.7, 64.1, 57.7, 44.1；MS (ES+) m/z 412.0 (M + 1)。

實例11.81

(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



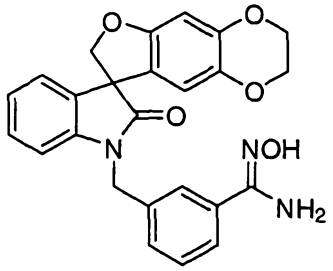
按照如實例11.78中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(8S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜

(S)

烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲醇鹽酸鹽置換(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇鹽酸鹽，獲得(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(50%)，為無色固體：熔點181-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.19-4.12 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 155.0, 152.9 (t, J_{C-F}= 4.3 Hz), 151.4, 144.6, 143.2, 138.2, 135.0 (t, J_{C-F}= 7.0 Hz), 132.5, 129.1, 128.0 (t, J_{C-F}= 22.6 Hz), 123.9, 123.5, 123.3, 122.0, 113.8 (t, J_{C-F}= 236.6 Hz), 112.3, 109.7, 99.1, 79.7, 64.7, 64.1, 57.8, 42.3； MS (ES+) m/z 436.9 (M + 1)。

實例11.82

N'-羥基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺之合成

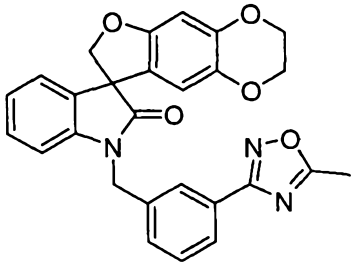


於3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(0.40克，0.98毫莫耳)在二甲亞碸(10毫升)中之溶液內，添加羥胺(在水中之50% w/w溶液，0.66毫升，10.7毫莫耳)。將反應物在80℃下攪拌3小時，並使其冷卻至環境溫度。添加水，造成沉澱物沉積。藉過

濾收集固體，並以水洗滌，而得N'-羥基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺(0.40克，93%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (br s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.96-4.58 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 444.0 (M + 1)。

實例11.83

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



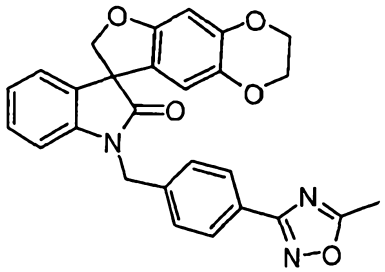
按照如實例11.27中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用N'-羥基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺置換N'-羥基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺，獲得1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：熔點90-95℃(醋酸乙酯/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.15-4.64 (m, 4H), 4.16-4.07 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 177.3, 167.8, 155.2, 144.7, 142.4, 138.4, 137.9, 132.2,

(S)

130.8, 130.2, 129.3, 127.2, 126.3, 125.5, 124.2, 123.7, 121.5, 111.6, 109.9, 99.3, 80.0, 64.7, 64.0, 57.8, 43.1, 12.4； MS (ES+) m/z 467.8 (M + 1)。

實例 11.84

1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

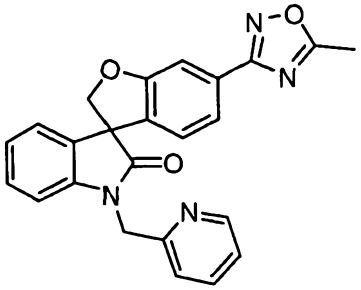


於4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈(0.41克，1.0毫莫耳)在二甲亞碸(20毫升)中之溶液內，添加羥胺(在水中之50% w/w溶液，2.0毫升，33毫莫耳)。將混合物在80℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，並以水(50毫升)稀釋，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，且在10毫升微波反應容器中，與吡啶(2.0毫升)及醋酸酐(0.2克，2.0毫莫耳)合併。將混合物於170℃下在微波照射下加熱15分鐘，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，而得1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.52克，85%)，為無色固體：熔點174-175℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-8.00 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 (d, J = 15.8 Hz,

1H), 4.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 176.6, 168.0, 155.3, 144.7, 141.9, 138.4, 132.2, 128.9, 128.0, 127.8, 126.5, 124.0, 123.6, 120.9, 111.5, 109.2, 99.5, 80.1, 58.1, 43.9, 12.4；MS (ES+) m/z 467.9 (M + 1)。

實例 11.85

6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



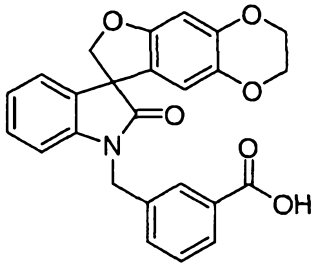
按照如實例11.84中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈置換4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈，獲得6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (61%)，為無色固體：熔點 147-148℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 1H), 5.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 176.5, 168.1, 161.1, 155.4, 149.6, 142.2, 137.1, 132.2, 131.9, 129.1, 128.5, 124.0, 123.8, 123.7, 122.9, 121.7, 120.9, 109.7, 109.3, 80.0, 58.1, 46.2,

(S)

12.4； MS (ES+) m/z 410.9 (M + 1)。

實例 11.86

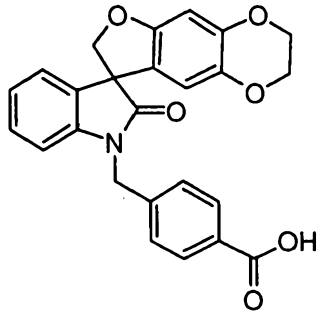
3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸之合成



使3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯(5.20克，11.73毫莫耳)在四氫呋喃(150毫升)與水(80毫升)中之溶液於氮氣下冷卻至0℃，並慢慢添加氫氧化鋰(1.13克，47.4毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，使其溫熱至環境溫度，再攪拌16小時，及在真空中濃縮。將殘留物倒入冷(0℃) 1M鹽酸(100毫升)中，造成沉澱物沉積。將混合物於環境溫度下攪拌2小時，並過濾。將固體以水與己烷洗滌，而得3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(5.08克，99%)，為無色固體：熔點254-258℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.24-4.60 (m, 5H), 4.15-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 170.7, 155.2, 144.7, 141.7, 138.5, 136.3, 132.56, 132.3, 130.0, 129.7, 129.3, 128.9, 128.6, 124.1, 123.7, 120.9, 111.6, 109.1, 99.5, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 43.6； MS (ES+) m/z 429.7 (M + 1)。

實例 11.87

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸之合成

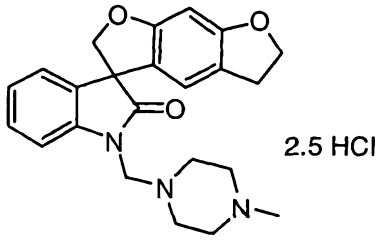


按照如實例 11.12 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯置換 3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯，獲得 4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸 (89%)，為無色固體：熔點 234-237℃ (水)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.94 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 2H), 4.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 167.5, 155.2, 144.7, 142.6, 141.9, 138.3, 132.1, 130.5, 130.2, 129.3, 127.8, 124.2, 123.7, 121.6, 111.6, 109.8, 99.3, 79.9, 64.7, 64.1, 57.7, 43.4； MS (ES+) m/z 429.9 (M + 1)。

實例 11.88

1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

(S)

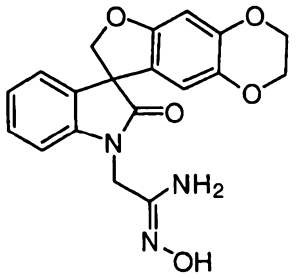


將5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.35克，1.2毫莫耳)、N-甲基六氫吡啡(1.4毫升，11毫莫耳)、37% w/w甲醛水溶液(1.0毫升，11毫莫耳)及甲醇(2毫升)之混合物加熱2小時。將反應混合物倒入水(100毫升)中，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，並溶於二氯甲烷中。使所形成之溶液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物溶於無水甲醇(2毫升)中，且添加飽和甲醇性氯化氫(5毫升)，造成沉澱物沉積。將反應混合物以乙醚(20毫升)稀釋，並藉過濾收集固體，及以乙醚(2 x 10毫升)洗滌，而得1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.38克，65%)，為無色固體：熔點181℃(分解)(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.36 (br s, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.99 (br s, 4H), 4.82-4.58 (m, 4H), 4.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.45-2.73 (m, 10H), 2.67 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.1, 161.6, 161.0, 143.3, 132.5, 129.0, 124.0, 123.8, 120.8, 120.6, 120.0, 110.6, 92.8, 80.6, 72.6, 60.7, 57.4, 52.0, 47.2, 47.1, 42.3, 28.9, 11.9；MS (ES+) m/z 392.0 (M + 1)。對$C_{23}H_{25}N_3O_3 \cdot 2.5HCl$之分析計算值：C, 57.24；H, 5.74；N, 8.71。實測值：C, 57.23；H, 5.66；N, 8.34。

實例11.89

N'-羥基-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜

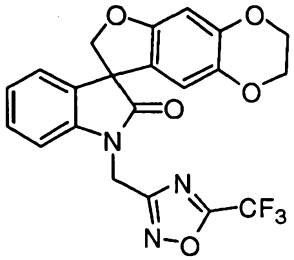
烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)乙 醯 亞 胺 醯 胺 之 合 成



按照如實例 11.82 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 (2'-酮基 -2,3-二氫螺 [呋喃并 [2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)乙腈置換 3-[(2'-酮基 -2,3-二氫螺 [呋喃并 [2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈，獲得 N'-羥基 -2-(2'-酮基 -2,3-二氫螺 [呋喃并 [2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺 (75%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 367.9 (M + 1)。

實例 11.90

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 -3-基]甲基 }-2,3-二氫螺 [呋喃并 [2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮之合成



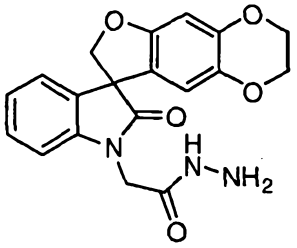
按照如實例 11.27 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 N'-羥基 -2-(2'-酮基 -2,3-二氫螺 [呋喃并 [2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺置換 N'-羥基 -3-[(2'-酮基 -5,6-二氫螺 [苯并 [1,2-b： 5,4-b']二呋喃 -3,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺，獲得 1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 -3-

(S)

基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(55%)，為無色固體：熔點159-160℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.23 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 167.0, 155.2, 144.8, 140.7, 138.4, 132.2, 129.0, 124.3, 124.2, 120.7, 115.7 (q, J = 274.0 Hz), 111.9, 108.5, 99.4, 79.9, 64.5, 63.9, 58.0, 35.6；MS (ES+) m/z 445.9 (M + 1)。

實例11.91

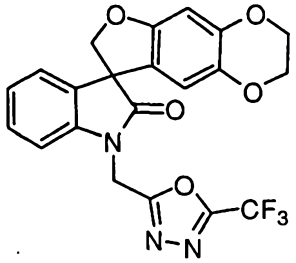
2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯醯肼之合成



於(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯(0.35克，0.92毫莫耳)在乙醇(10毫升)中之溶液內，添加肼水合物(0.15毫升，1.84毫莫耳)，並將溶液在回流下加熱16小時。使其冷卻至環境溫度時，固體沉澱物形成。過濾固體，並以乙醇(2毫升)洗滌，而得2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯醯肼(0.285克，84%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 367.9 (M + 1)。

實例 11.92

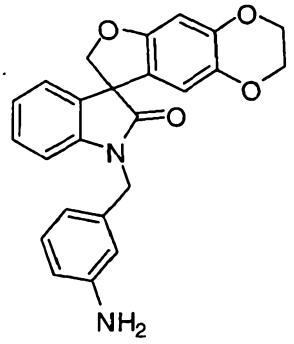
1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯醯肼(0.21克，0.57毫莫耳)在吡啶(3.0毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三氟醋酸酐(0.50毫升，3.59毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌1小時，倒入1M鹽酸(25毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水(1 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之10%至50%梯度液溶離，接著自乙醚再結晶，而得1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.05克，18%)，為淡黃色固體：熔點137-139℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.17 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.36-5.17 (ABq, 2H), 4.91 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 163.4, 155.2, 144.9, 140.3, 138.5, 131.8, 129.2, 124.5, 124.4, 120.3, 111.6, 108.5, 99.5, 79.9, 64.6, 63.9, 58.0, 34.8；MS (ES+) m/z 445.9 (M + 1)。

實例 11.93

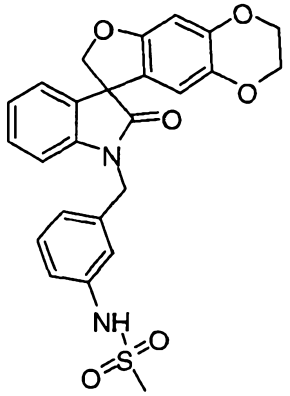
1'-(3-胺基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.7 克，6.3 毫莫耳)、肼水合物(2.5 克，50 毫莫耳)及阮尼鎳(0.1 克)在甲醇(50 毫升)中之懸浮液，於環境溫度及氮氣下攪拌 16 小時。過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。殘留物自氯仿/己烷(1/1，20 毫升)之再結晶作用，獲得 1'-(3-胺基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.93 克，76%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 400.9 (M + 1)。

實例 11.94

N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺之合成

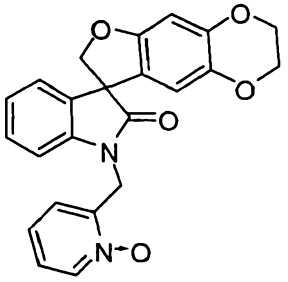


於 50 毫升圓底燒瓶中，裝填 1'-(3-胺基苄基)-2,3-二氫螺[呋

喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.4克，1.0毫莫耳)、吡啶(0.16克，2.0毫莫耳)及二氯甲烷(10毫升)。在5℃下添加氯化甲烷磺醯(0.115克，1.0毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液，使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌16小時。將反應混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋，且以水(50毫升)與1M鹽酸(50毫升)洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至100%梯度液溶離，獲得N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺(0.39克，82%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.32-6.90 (m, 8H), 6.49 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.89 (ABq, 2H), 4.71 (,2H), 4.18-4.04 (m, 4H), 2.90 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 155.2, 144.6, 142.7, 139.3, 138.3, 138.0, 132.0, 130.1, 129.2, 124.1, 123.5, 122.8, 121.4, 118.7, 117.9, 111.7, 109.9, 99.2, 80.0, 64.6, 64.0, 57.7, 43.3；MS (ES+) m/z 478.9 (M + 1)。

實例11.95

1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

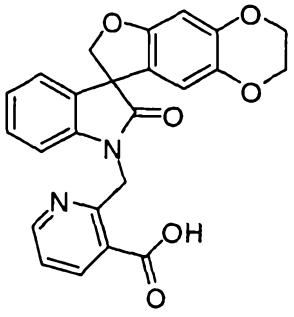


將1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧

陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.39克，1.0毫莫耳)與3-氯基過氧苯甲酸(60% w/w，0.43克，1.5毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液，於環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以甲醇在二氯甲烷中之5%至10%梯度液溶離，而得1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.23克，57%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.26 (m, 1H), 7.30-6.94 (m, 7H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.24 (,2H), 4.78 (ABq, 2H), 4.20-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 155.3, 146.0, 144.7, 141.6, 139.8, 138.3, 131.8, 129.2, 125.8, 124.9, 124.4, 124.0, 123.9, 120.6, 111.4, 109.4, 99.5, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 39.1；MS (ES+) m/z 402.8 (M + 1)。

實例11.96

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸之合成

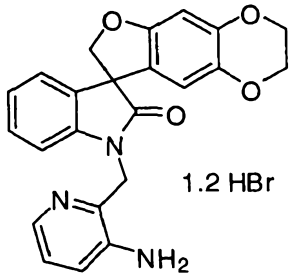


於250毫升圓底燒瓶中，裝填2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸乙酯(2.3克，5.0毫莫耳)、氫氧化鋰(0.48克，20.0毫莫耳)、

四氫呋喃(30毫升)、水(50毫升)及甲醇(30毫升)。將反應混合物於氮氣及回流下攪拌5小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物溶於水(100毫升)中，並藉由添加10M鹽酸酸化至pH 1，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以水洗滌，及自乙醇(50毫升)再結晶，而得2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸(1.96克，91%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.45 (m, 1H), 8.33-8.26 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.82, 4.77 Hz, 1H), 7.21-6.83 (m, 4H), 6.49-6.44 (m, 2H), 5.39 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.24-4.00 (m, 4H)。

實例11.97

1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽之合成



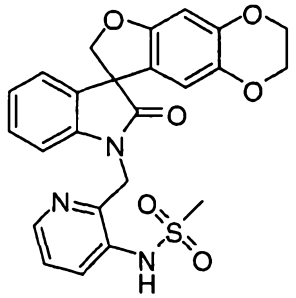
於50毫升圓底燒瓶中，裝填2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸(0.86克，2.0毫莫耳)、疊氮磷酸二苯酯(0.69克，2.5毫莫耳)、三乙胺(0.25克，2.5毫莫耳)、第三-丁醇(1.48克，20.0毫莫耳)及甲苯(20毫升)。將反應混合物在氮氣及回流下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並以醋酸乙酯(50毫升)稀釋。將有機相以水(2 x 50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂

(S)

脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至50%梯度液溶離。使所形成之固體溶於二氯甲烷(20毫升)中，且添加溴化氫在醋酸中之30% w/w溶液(2.4克，10.0毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。使殘留物自甲醇(20毫升)再結晶三次，而得1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽(0.28克，32%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.72 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 4.17-3.98 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 402.0 (M + 1)。對$C_{23}H_{20}N_3O_4 \cdot 1.2\,HBr$之分析計算值：C, 55.41；H, 4.08；N, 8.43；實測值：C, 55.84；H, 4.36；N, 8.29。

實例11.98

N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺之合成

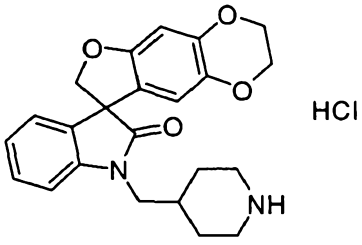


於50毫升圓底燒瓶中，裝填1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽(0.56克，1.0毫莫耳)、氯化甲烷磺醯(0.12克，1.1毫莫耳)、吡啶(0.25克，3.0毫莫耳)及二氯甲烷(20毫升)。

將反應混合物在氮氣及環境溫度下攪拌16小時，並以二氯甲烷(50毫升)稀釋。將有機相以水(2 x 50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至100%梯度液溶離，接著自甲醇(10毫升)再結晶，而得N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺(0.18克，38%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.17 (ABq, 2H), 4.73 (ABq, 2H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.14 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 154.9, 151.0, 147.1, 144.5, 143.2, 138.1, 134.5, 132.6, 132.2, 132.1, 129.0, 123.8, 123.2, 122.2, 112.3, 109.4, 99.0, 79.6, 64.6, 64.1, 57.8, 41.8, 40.6；MS (ES+) m/z 479.9 (M + 1)。

實例11.99

1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

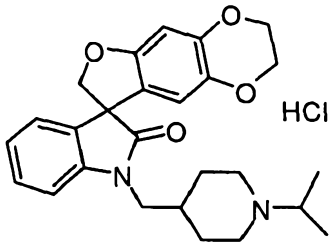


於4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4.10克，9.53毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內，添加2M含醚氯化

氫(20毫升，40毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌5小時，及在真空中濃縮。將殘留物於乙醚(50毫升)中研製，而得1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(3.50克，86%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06-8.50 (br s, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.22-7.02 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H), 3.73-3.52 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1)。

實例11.100

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

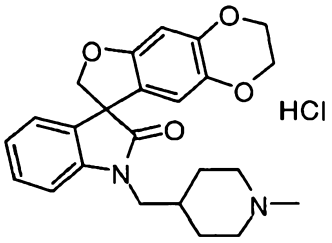


於丙酮(0.19毫升，2.5毫莫耳)與1,2-二氯乙烷(5.0毫升)之混合物中，添加1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.36克，0.84毫莫耳)、三乙胺(0.35毫升，2.5毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.534克，2.52毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/甲醇/氫氧化銨(20/1/0.2)溶離，而得1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。於此化合物在甲醇中之溶

液(5毫升)內，添加氯化氫在1,4-二氧陸圜中之4M溶液(1.0毫升，4.0毫莫耳)，並將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，且於真空中濃縮。殘留物在己烷與乙醚中相繼研製，獲得1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.21克，53%)，為灰白色固體：熔點213-216℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02-9.80 (br s, 1H), 7.40-7.02 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H), 3.73-3.21 (m, 4H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.20-1.52 (m, 5H), 1.32-1.12 (m, 7H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 154.7, 144.0, 142.5, 137.7, 131.6, 128.7, 123.5, 122.8, 121.0, 111.1, 109.2, 98.6, 79.7, 64.1, 63.5, 57.1, 56.7, 47.1, 44.2, 32.1, 26.6, 26.4, 16.1；MS (ES+) m/z 435.1 (M + 1)。

實例11.101

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

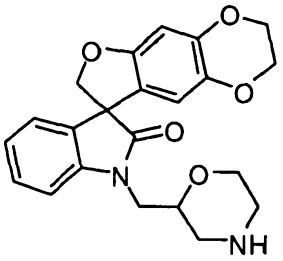


按照實例11.100中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用37% w/w甲醛水溶液置換丙酮，並使用四氫呋喃置換二氯甲烷，獲得1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(60%)，為無色固體：熔點186-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07-10.03 (br s, 1H), 7.48-6.94 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (s, 1H),

4.80-4.50 (m, 2H), 4.25-4.00 (m, 4H), 3.74-2.50 (m, 9H), 2.10-1.38 (m, 5H)；MS (ES+) m/z 407.1 (M + 1)。

實例 11.102

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

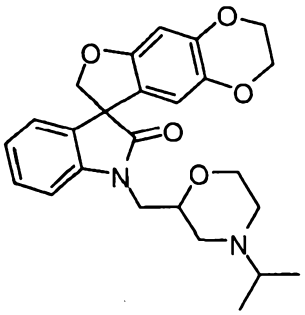


在帕爾瓶中，使1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(3.36克，6.93毫莫耳)懸浮於甲醇(20毫升)與醋酸乙酯(20毫升)中，並添加鈀/碳(20% w/w，0.50克)。使混合物在帕爾氫化裝置中於50 psi下及在環境溫度下振盪16小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並於真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯/甲醇/7N甲醇性氨(10:1:0.1)溶離，而得1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.7克，62%)，為無色泡沫物：熔點154-159℃；^{1}H NMR(非對映異構物之混合物，300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.24 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.49 (s, 0.5H), 6.48 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 6.21 (s, 0.5H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.94-3.51 (m, 5H), 3.00-2.61 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 395.1 (M + 1)。

實例 11.103

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并

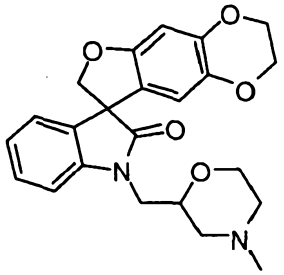
[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照實例11.100中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)，為無色固體：熔點102-125℃；^{1}H NMR(非對映異構物之混合物，300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.49 (s, 0.5H), 6.48 (s, 0.5H), 6.26 (s, 0.5H), 6.20 (s, 0.5H), 4.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H), 4.00-3.56 (m, 5H), 2.85-2.56 (m, 3H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 437.2 (M + 1)。

實例11.104

1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



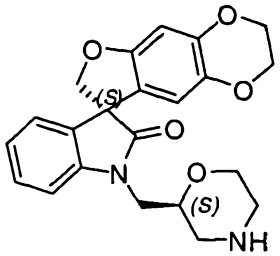
按照實例11.100中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

(S)

使用37% w/w甲醛水溶液置換丙酮，使用四氫呋喃置換二氯甲烷，且使用1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(91%)，為無色固體：熔點102-112℃；^{1}H NMR(非對映異構物之混合物，300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (s, 0.5H), 6.21 (s, 0.5H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.94-3.58 (m, 5H), 2.77 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 409.2 (M + 1)。

實例11.105

(8S)-1'-[(2S)-嗎福啉-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

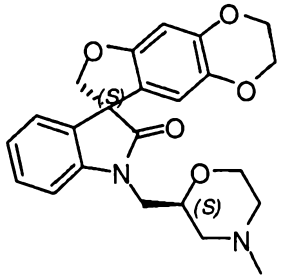


按照實例11.102中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(8S)-1'-{[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得(8S)-1'-[(2S)-嗎福啉-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

(56%)： MS (ES+) m/z 395.1 (M + 1)。

實例 11.106

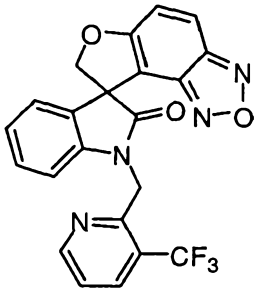
(8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照實例 11.100 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 37% w/w 甲醛水溶液置換丙酮，使用四氫呋喃置換 1,2-二氯乙烷，且使用 (8S)-1'-[(2S)-嗎福啉-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽，獲得 (8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (68%)，為無色固體：熔點 85-90℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.92-3.56 (m, 5H), 2.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.1, 144.5, 142.6, 138.2, 132.0, 128.7, 123.6, 123.2, 121.0, 111.4, 109.4, 99.2, 80.0, 73.5, 66.7, 64.4, 63.8, 58.1, 57.8, 54.6, 46.3, 43.1； MS (ES+) m/z 409.2 (M + 1)。

實例 11.107

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

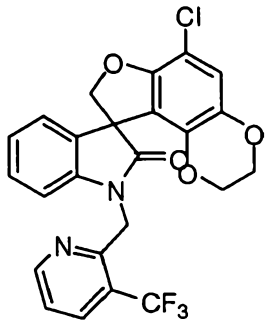


於3-三氟甲基-吡啶-2-基)甲醇鹽酸鹽(0.24克，1.1毫莫耳)在二氯甲烷(10.毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加N,N-二甲基甲醯胺(2滴，催化量)與二氯化亞硫醯(0.15毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中，並添加碳酸銫(0.98克，3.0毫莫耳)、碘化鉀(100毫克)及螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.28克，1.0毫莫耳)。將反應物在60℃下加熱3小時，使其冷卻至環境溫度，及過濾。於真空中濃縮濾液，並使殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之15%至30%梯度液溶離，而得1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.28克，64%)，為無色固體：熔點212-215℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 163.2, 152.5, 152.2, 148.4, 145.0, 142.8, 134.1 (q, J = 5.2 Hz), 129.8, 129.6, 125.6, 124.5, 124.1, 123.7, 123.4, 122.1, 121.9,

121.8, 119.3, 82.4, 57.3, 42.7 (q, J = 3.3 Hz)；MS (ES+) m/z 439.1 (M + 1)。

實例 11.108

6-氯基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

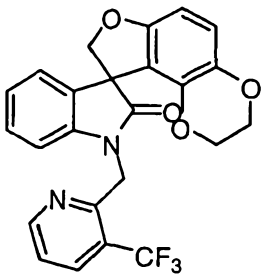


按照實例 11.107 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 6-氯基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (70%)，為無色固體：熔點 273-275℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.24 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.14-3.96 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 489.2 (M + 1), 491.2 (M + 1)。

實例 11.109

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

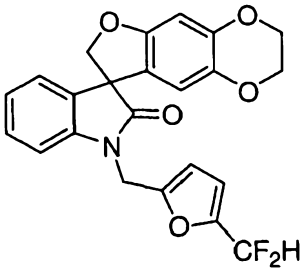
(S)



按照實例11.107中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點245-247℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 156.2, 152.9, 152.4, 152.3, 142.3, 140.0, 138.6, 138.1, 134.1 (q, J = 5.3 Hz), 131.7, 128.3, 124.5, 123.5, 122.9, 122.0, 118.0, 115.6, 108.4, 102.2, 81.8, 64.7, 63.9, 57.2, 42.6 (q, J = 3.1 Hz)；MS (ES+) m/z 455.2 (M + 1)。

實例11.110

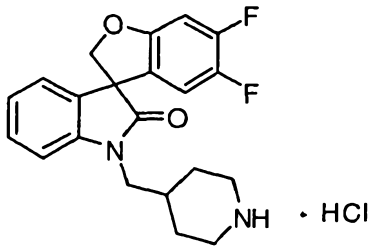
1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照實例11.107中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用(5-(二氟甲基)呋喃-2-基)甲醇置換3-三氟甲基-吡啶-2-基)甲醇鹽酸鹽，獲得1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(35%)，為無色固體：熔點173-175℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.57 (t, J_{H-F} = 54.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.94-4.83 (m, 2H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 155.2, 151.1 (t, J_{C-F} = 2.2 Hz), 146.5, 144.6, 141.5, 138.3, 132.1, 128.9, 123.9, 123.7, 120.8, 111.5, 111.3 (t, J_{C-F} = 4.1 Hz), 109.2, 108.9, 108.2 (t, J_{C-F} = 233.6 Hz), 99.4, 80.0, 64.5, 63.9, 57.9, 37.0；MS (ES+) m/z 425.9 (M + 1)。

實例11.111

5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

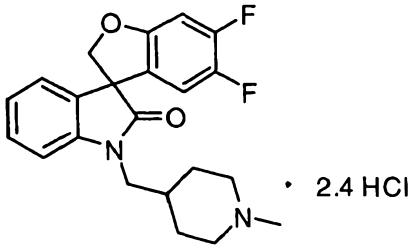


於4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.47克，1.01毫莫耳)在無水甲醇(8毫升)與無水二氯甲烷(3毫升)中之溶液內，添加氯化氫在1,4-二氧陸圜中之4.0M溶液(4.0毫升，16毫莫耳)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將無水乙醚(30毫升)添加至反應混合物中，造成沉澱物沉積。所形成固體在乙醚(2 x 30毫升)中之研製，獲得5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.36克，88%)，為無色固體：熔點>200℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.3, 158.7 (d, J_{C-F}= 13.0 Hz), 152.6 (dd, J_{C-F}= 246.7, 14.5 Hz), 146.9 (dd, J_{C-F}= 239.8, 14.0 Hz), 144.0, 132.7, 130.7, 125.7 (dd, J_{C-F}= 6.5, 3.2 Hz), 125.1, 112.9 (d, J_{C-F}= 22.2 Hz), 110.7, 100.9 (d, J_{C-F}= 22.7 Hz), 82.2, 59.4, 46.1, 44.8, 33.8, 27.8；MS (ES+) m/z 371.3 (M + 1)。對$C_{21}H_{20}F_2N_2O_2 \cdot HCl$之分析計算值：C, 61.99；H, 5.20；N, 6.89。實測值：C, 61.73；H, 5.28；N, 7.03。

實例11.112

5,6-二氟-1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲

哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



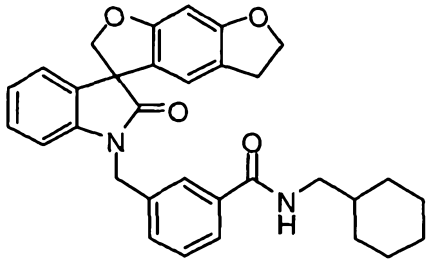
於5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.240克，0.590毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.08毫升，1.18毫莫耳)、甲醛(37% w/w，在水中，0.18毫升，2.24毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.375克，1.77毫莫耳)及醋酸(3滴)。將反應混合物於環境溫度下攪拌3.5小時，及在真空中濃縮。將水(10毫升)添加至殘留物中，並以二氯甲烷(3 x 75毫升)萃取混合物。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨(10/1/0.2)溶離，而得5,6-二氟-1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(0.205克，90%)，為無色固體：熔點162-164℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 158.5 (d, J_{C-F} = 10.3 Hz), 152.3 (d, J_{C-F} = 247.1 Hz), 146.7 (d, J_{C-F} = 238.3 Hz), 143.9, 132.5, 131.1, 125.4, 125.0, 113.6 (d, J_{C-F} = 19.8 Hz), 112.3, 100.8 (d, J_{C-F} = 22.2 Hz), 83.1, 59.0, 57.0, 56.7, 46.7, 34.0, 29.6, 29.5；MS (ES+) m/z 385.3 (M + 1)。對$C_{22}H_{22}F_2N_2O_2 \cdot 2.4HCl$之分析計算

(S)

值：C, 55.99；H, 5.21；N, 5.94。實測值：C, 55.75；H, 5.19；N, 5.97。

實例 12

N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

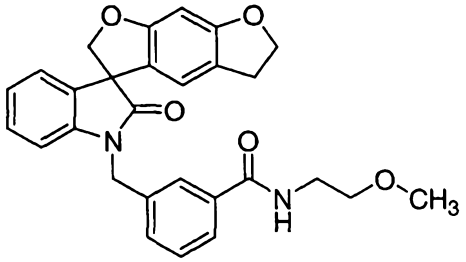


將 3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(2.13 克，5.1 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(0.001 毫升，催化量)在無水二氯甲烷(30 毫升)中之懸浮液，以氯化草醯(4.50 毫升，5.1 毫莫耳)處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌 3 小時。使粗產物於真空中濃縮，而得氯化 3-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲醯，為淡黃色固體。將氯化 3-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲醯(0.27 克，0.6 毫莫耳)、環己烷甲胺(0.17 毫升，1.3 毫莫耳)、三乙胺(0.44 毫升，3.2 毫莫耳)及 4-(二甲胺基)吡啶(0.005 克，催化量)在無水二氯甲烷(5 毫升)中之溶液，於環境溫度及氮氣下攪拌 20 小時。將反應混合物以二氯甲烷(10 毫升)與檸檬酸水溶液(10 毫升)稀釋，並分離液相。將有機相以水(10 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(0% 至 100% 梯度液)，而得 N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.33克，65%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 5.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 5H), 1.34-1.13 (m, 4H), 1.07-0.86 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 509.0 (M + 1)。

實例12.1

N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

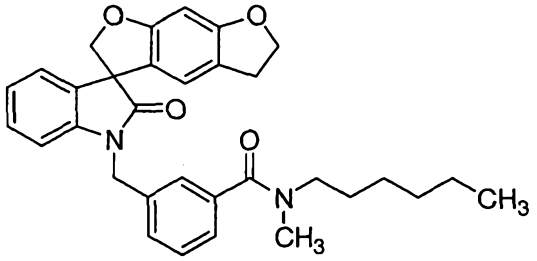


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲氧基乙胺置換環己烷甲胺，獲得N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(67%)，為無色固體：熔點72-73℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83,(s, 1H), 7.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 471.0 (M + 1)。

實例12.2

(S)

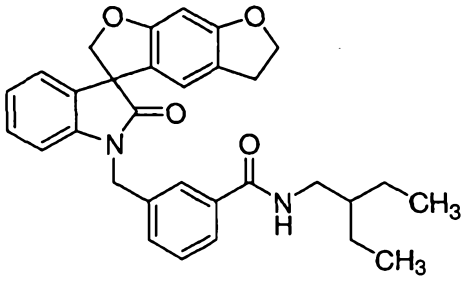
N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用N-己基甲胺置換環己烷甲胺，獲得N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(80%)，為無色固體：熔點73-74℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.05-2.84 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 3H), 1.22-1.04 (m, 3H), 0.96-0.79 (m, 3H)；MS (ES+) m/z 511.1 (M + 1)。

實例12.3

N-(2-乙基丁基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

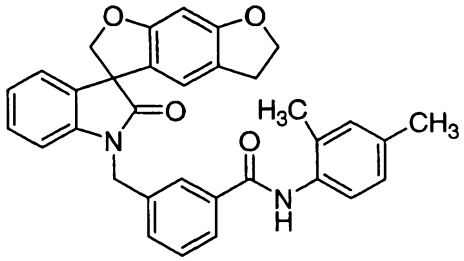


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-乙基-正-丁基胺置換環己烷甲胺，獲得N-(2-乙基丁基)-

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(40%)，為無色固體：熔點105-106℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 497.0 (M + 1)。

實例12.4

N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

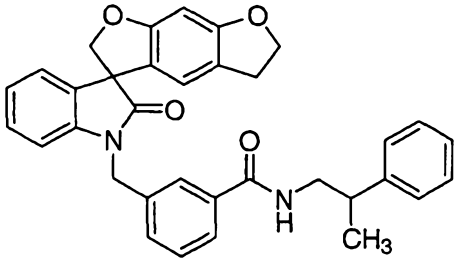


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,4-二甲苯胺置換環己烷甲胺，獲得N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(57%)，為無色固體：熔點234-235℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.19 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53-4.35 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)；MS

(ES+) m/z 516.1 (M + 1)。

實例 12.5

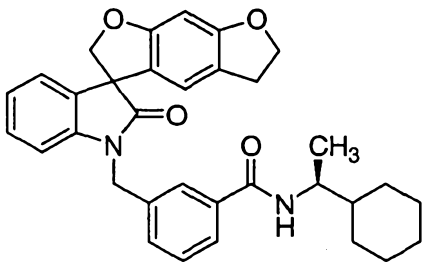
3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺之合成



按照實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-苯基丙-1-胺置換環己烷甲胺，獲得3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺(82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 7.88 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.19-2.93 (m, 3H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 531.1 (M + 1)。

實例 12.6

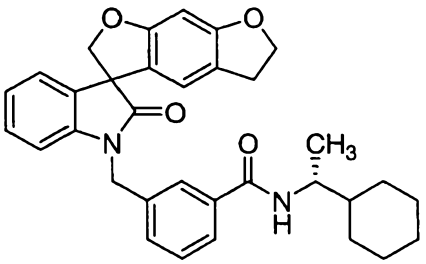
N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(S)-(+)-1-環己基乙胺置換環己烷甲胺，獲得N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(87%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 6.1, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.19-0.97 (m, 6H)； MS (ES+) m/z 523.1 (M + 1)。

實例12.7

N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

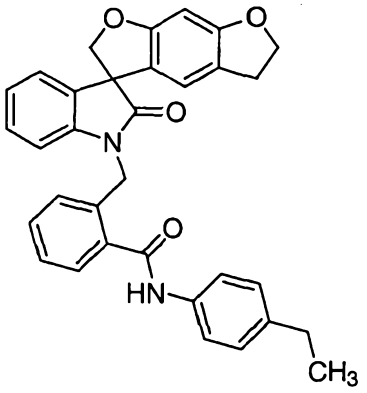


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(R)-(-)-1-環己基乙胺置換環己烷甲胺，獲得N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(60%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 6.1, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J =

8.6 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.19-0.97 (m, 6H)； MS (ES+) m/z 523.1 (M + 1)。

實例 12.8

N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

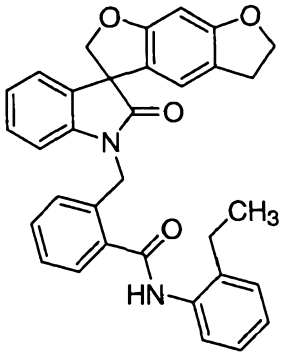


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-乙胺基苯置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(87%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 167.4, 161.6, 161.2, 142.8, 139.7, 137.2, 136.7, 134.4, 132.7, 130.8, 129.1, 129.3, 127.8, 127.1, 124.1, 123.6, 120.9, 120.4, 120.3, 119.6, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 57.4,

41.5, 28.8, 28.1, 16.3； MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1)。

實例 12.9

N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



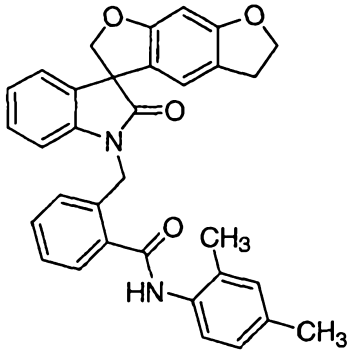
按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-乙胺基苯置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(95%)，為無色固體：熔點184-186℃； ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.50-7.34 (m, 3H), 7.31-7.13 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.20-5.01 (m, 2H), 4.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 168.1, 161.6, 161.2, 142.8, 139.8, 136.4, 135.8, 134.5, 132.7, 130.8, 129.1, 129.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.0, 126.9, 126.5, 124.2, 123.6, 120.9, 120.4, 119.6, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 57.5, 41.4, 28.8, 24.5, 14.8； MS (ES+) m/z

(S)

517.2 (M + 1)。

實例 12.10

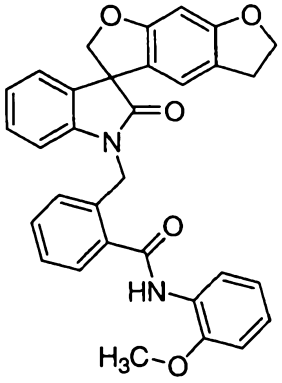
N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,4-二甲苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(90%)，為無色固體：熔點207-208℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.20-5.01 (m, 2H), 4.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 167.7, 161.6, 161.2, 142.8, 136.6, 135.6, 134.4, 133.9, 133.5, 132.7, 131.3, 130.8, 129.1, 128.4, 127.8, 126.9, 126.7, 124.2, 123.6, 120.9, 120.4, 119.6, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 65.4, 57.5, 41.4, 28.8, 21.0, 18.4, 15.6；MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1)。

實例 12.11

N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



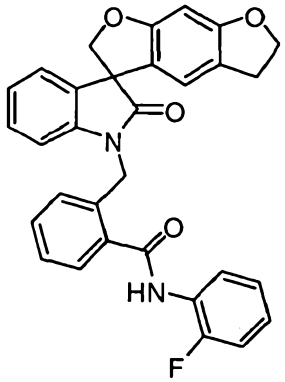
按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用鄰-甲氧基苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(84%)，為無色固體：熔點172-174℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.24-6.86 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.86 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (t, J = 8.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 167.6, 161.6, 161.2, 152.1, 142.8, 136.5, 134.4, 132.6, 130.8, 129.1, 128.2, 127.8, 127.1, 126.8, 126.5, 124.9, 124.1, 123.6, 120.9, 120.7, 120.4, 119.6, 112.0, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 57.4, 56.2, 41.4, 28.8；MS (ES+) m/z 519.2 (M + 1)。

實例 12.12

N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃

(S)

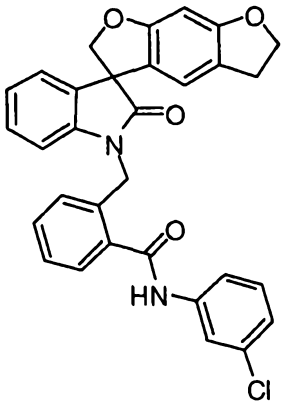
-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氟苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(57%)，為無色固體：熔點195-197℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.34-7.11 (m, 6H), 7.00 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 161.6, 161.2, 142.8, 135.8, 134.6, 132.7, 131.1, 129.1, 128.6, 127.8, 127.4, 127.3, 127.0, 126.0, 125.8, 124.8, 124.7, 124.2, 123.6, 120.9, 120.4, 119.6, 116.4, 116.2, 109.7, 92.9, 80.5, 72.6, 57.5, 41.4, 28.8；MS (ES+) m/z 529.2 (M + 23)。

實例12.13

N-(3-氯苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

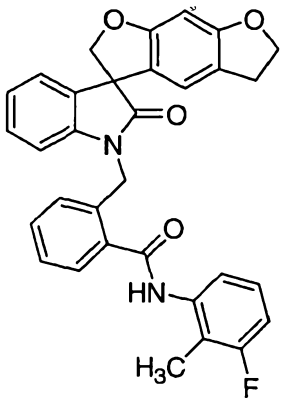


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氯苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-氯苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(81%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52-7.31 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 4H), 6.99 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.16-4.99 (m, 2H), 4.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01-2.83 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 167.8, 161.6, 161.2, 142.8, 140.9, 136.1, 134.5, 133.5, 132.7, 131.1, 130.8, 129.1, 128.5, 127.9, 127.4, 124.1, 123.9, 123.6, 120.9, 120.3, 119.8, 119.6, 118.7, 109.8, 92.9, 80.4, 72.6, 57.4, 41.7, 28.8；MS (ES+) m/z 523.1 (M + 1)。

實例12.14

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

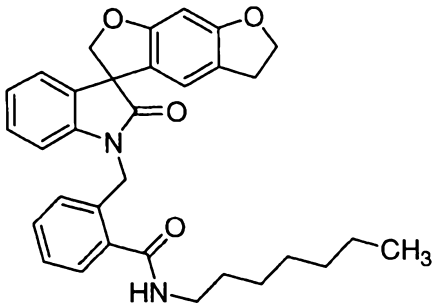
(S)



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氟基-2-甲基苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(84%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.33-7.13 (m, 5H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.16-5.02 (m, 2H), 4.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 167.8, 162.8, 161.6, 161.2, 159.6, 142.8, 138.3, 138.2, 136.1, 134.6, 132.7, 131.0, 129.1, 128.5, 127.9, 127.1, 127.0, 126.9, 124.2, 123.6, 122.7, 121.1, 126.9, 120.3, 119.6, 113.0, 112.7, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 65.4, 57.4, 41.4, 28.8, 15.6, 10.4, 10.3；MS (ES+) m/z 543.1 (M + 23)。

實例12.15

N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

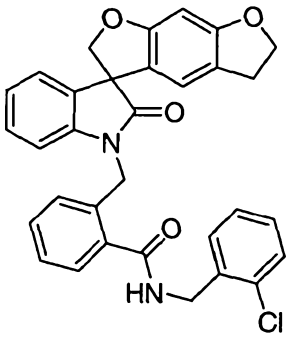


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用庚胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(75%)，為無色固體：熔點196-198℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.23-7.06 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.10=-4.92 (m, 2H), 4.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 2H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03-2.84 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.38-1.14 (m, 8H), 0.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 168.7, 161.6, 161.2, 142.8, 136.9, 134.1, 132.6, 130.4, 129.1, 128.1, 127.8, 126.8, 124.1, 123.6, 120.9, 120.3, 119.6, 109.6, 92.9, 80.4, 72.6, 57.4, 41.3, 31.7, 29.4, 28.9, 28.8, 26.9, 22.5, 14.4；MS (ES+) m/z 511.2 (M + 1)。

實例12.16

N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

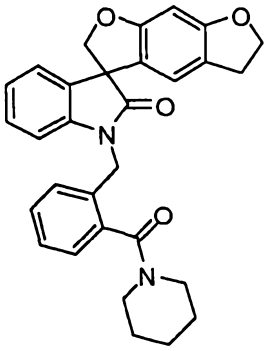
(S)



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氯苄基胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(88%)，為無色固體：熔點148-150℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.24 (m, 6H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.15-4.95 (m, 2H), 4.86 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 169.0, 161.6, 161.2, 142.8, 136.6, 135.9, 134.6, 132.6, 132.5, 130.8, 129.7, 129.4, 129.2, 129.1, 128.4, 127.7, 127.0, 124.2, 123.6, 120.9, 120.4, 119.6, 109.7, 92.9, 80.4, 72.6, 57.4, 41.4, 41.1, 28.8；MS (ES+) m/z 537.2 (M + 1)。

實例12.17

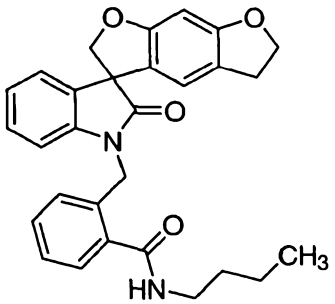
1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用六氫吡啶置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(88%)，為無色固體：熔點168-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.10 (m, 6H), 6.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.65-6.44 (br, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.90-4.64 (m, 4H), 4.54-4.39 (m, 2H), 3.77-3.42 (br, 2H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.94 (t, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 1.66-1.33 (m, 6H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 167.9, 161.6, 161.2, 142.7, 136.4, 132.6, 129.6, 129.1, 128.1, 126.6, 124.1, 123.5, 120.9, 120.3, 109.8, 92.9, 80.5, 72.6, 65.4, 57.4, 47.9, 42.3, 41.4, 28.8, 26.4, 25.7, 24.4, 15.6； MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1)。

實例12.18

N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

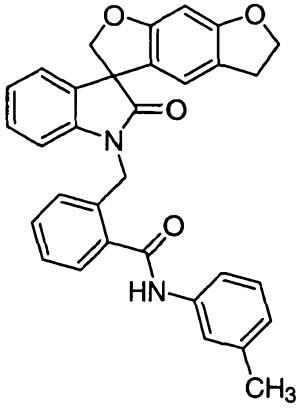


(S)

按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用丁胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(77%)，為無色固體：熔點176-178℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.41 (m, 1H), 7.37-7.14 (m, 6H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.55-6.37 (m, 3H), 5.25-5.07 (m, 2H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.6 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 491.1 (M + 23)。

實例12.19

N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

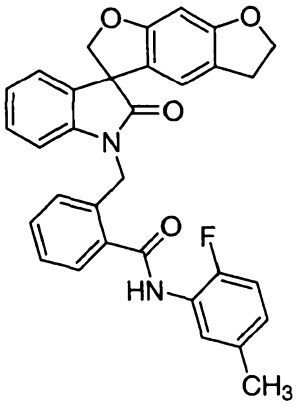


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用間-甲苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(81%)，為無色固體：熔點229-231℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 2H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 525.11 (M + 23)。

實例12.20

N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



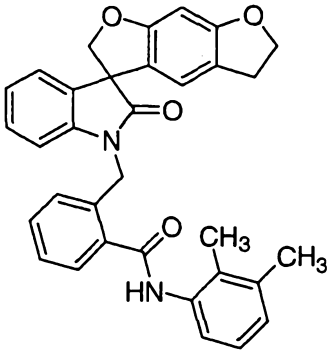
按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氟基-5-甲基苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(77%)，為無色固體：熔點214-216℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25-8.06 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.47-7.33 (m,

(S)

2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07-6.86 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 543.1 (M + 23)。

實例 12.21

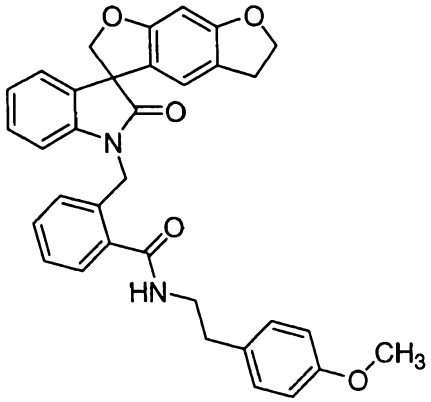
N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二甲苯胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(87%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.33-7.11 (m, 6H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.34-5.17 (m, 2H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 539.1 (M + 23)。

實例 12.22

N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

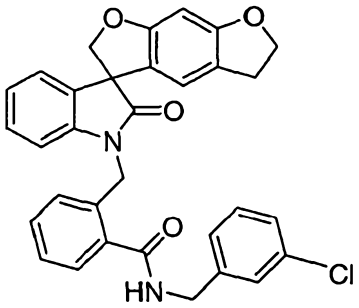


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(4-甲氧苯基)乙胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(85%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.13 (m, 8H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.52-6.39 (m, 3H), 5.10-4.90 (m, 3H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81-3.62 (m, 5H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.7 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 569.2 (M + 23)。

實例12.23

N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

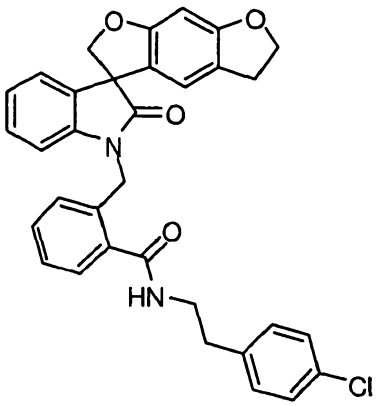
(S)



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氯苄基胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(84%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.15 (m, 9H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.6 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 559.1 (M + 23)。

實例12.24

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

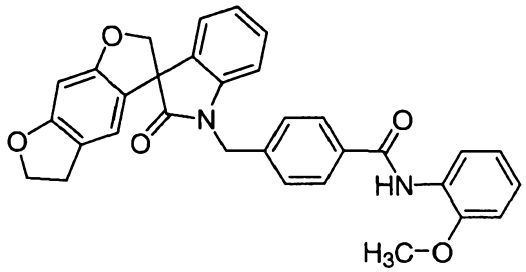


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2-(4-氯苯基)乙胺置換環己烷甲胺，並使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(78%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (br, 1H), 7.44-7.23 (m, 7H), 7.23-6.11 (m, 2H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.94-4.65 (m, 4H), 4.47 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.95 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H)； MS (ES+) m/z 573.1 (M + 23)。

實例12.25

N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

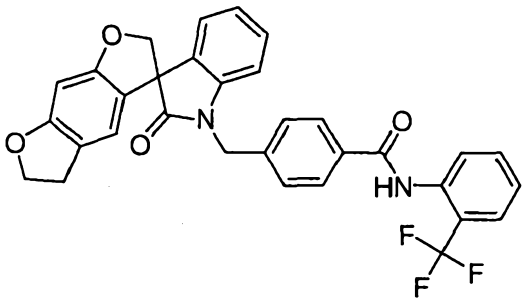


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲氧基苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(68%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.43

(m, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.07-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 164.7, 161.9, 161.4, 148.1, 141.8, 139.7, 134.9, 132.7, 128.8, 127.8, 127.7, 127.6, 124.1, 124.0, 123.7, 121.2, 120.1, 120.0, 119.8, 118.9, 109.9, 109.1, 93.4, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 55.8, 43.9, 29.1；MS (ES+) m/z 519.1 (M + 1)。

實例 12.26

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之合成

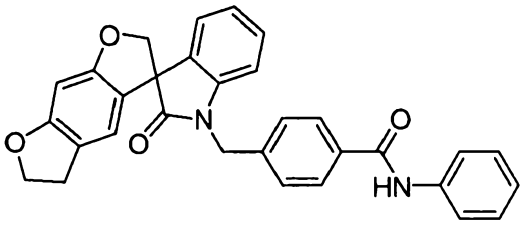


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(三氟甲基)苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(53%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.14 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 7.6, 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.02

(ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 164.9, 161.9, 161.3, 142.6, 141.7, 140.4, 133.8, 133.1, 132.7, 128.8, 128.0, 127.7, 126.2, 124.6, 124.1 (2C), 123.7, 120.0, 118.8, 109.0, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 29.0； MS (ES+) m/z 557.1 (M + 1)。

實例 12.27

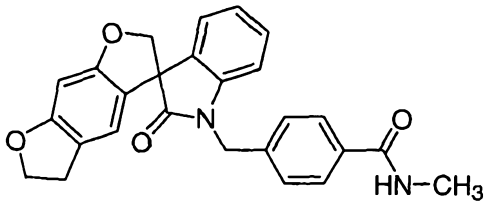
4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺(90%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39-7.23 (m, 4H), 7.23-6.97 (m, 4H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 165.2, 161.8, 161.3, 141.6, 139.4, 137.9, 134.6, 132.4, 128.8, 128.7, 127.8, 127.4, 124.4, 123.9, 123.7, 120.2, 119.9, 119.7, 118.7, 109.1, 93.2, 80.4, 72.3, 57.7, 43.7, 28.8； MS (ES+) m/z 489.1 (M + 1)。

實例 12.28

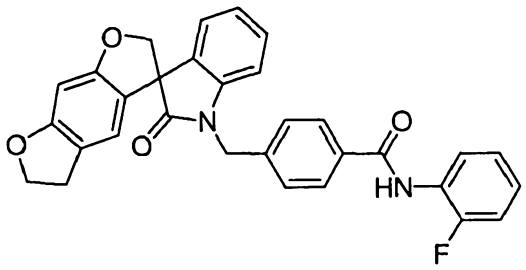
N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲胺鹽酸鹽置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(86%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57-6.45 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.95 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.53-4.34 (m, 2H), 2.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 167.5, 161.9, 161.4, 141.8, 139.0, 134.2, 132.5, 128.8, 127.6, 127.4, 124.0, 123.7, 120.0, 119.8, 118.7, 109.2, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 28.9, 26.8; MS (ES+) m/z 427.1 (M + 1)。

實例 12.29

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

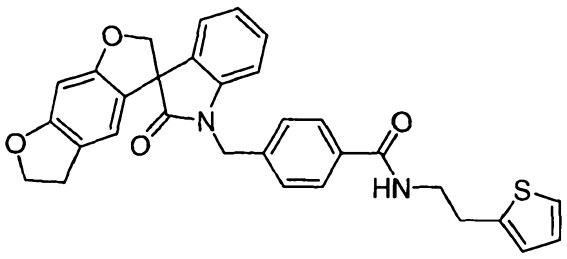


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-氟苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(75%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (ddd, J = 8.1, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.16-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25-7.01 (m, 6H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 164.8, 161.8, 161.3, 152.7 (d, J = 243.1 Hz), 141.7, 140.1, 134.0, 132.6, 128.7, 127.7 (2C), 126.3 (d, J = 9.8 Hz, 2C), 124.7, 124.6 (d, J = 3.9 Hz), 124.0, 123.6, 121.8, 119.9 (2C), 118.7, 114.8 (d, J = 19.2 Hz, 2C), 109.0, 93.2, 80.6, 72.3, 57.7, 43.7, 29.0； MS (ES+) m/z 507.1 (M + 1)。

實例12.30

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺之合成

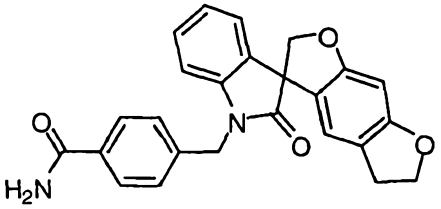
(S)



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-噻吩乙胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺(74%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.78-3.57 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 166.8, 161.8, 161.3, 141.7, 141.1, 139.2, 134.1, 132.5, 128.7, 127.5, 127.4, 127.0, 125.4, 123.9 (2C), 123.6, 119.9 (2C), 118.7, 109.0, 93.2, 80.5, 72.3, 57.6, 43.7, 41.2, 29.8, 28.9；MS (ES+) m/z 523.1 (M + 1)。

實例12.31

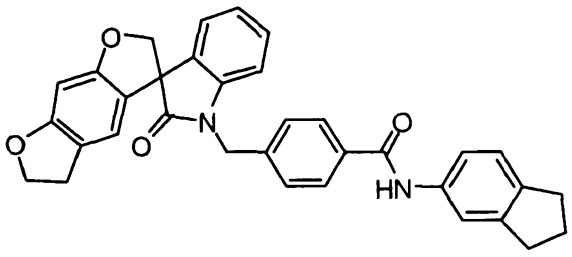
4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用無水二氯甲烷中之氨置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(81%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.94 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 4.46 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 168.7, 161.5, 160.9, 141.4, 139.3, 132.7, 132.1, 128.4, 127.8, 127.0, 123.6, 123.3, 119.6, 118.4, 108.8, 92.8, 80.2, 72.0, 57.3, 43.4, 28.6； MS (ES+) m/z 413.1 (M + 1)。

實例12.32

N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

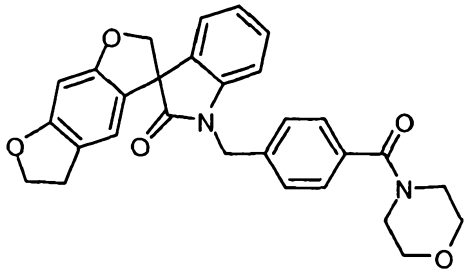


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基氫茚置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-

酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(65%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.03-2.80 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 529.1 (M + 1)。

實例 12.33

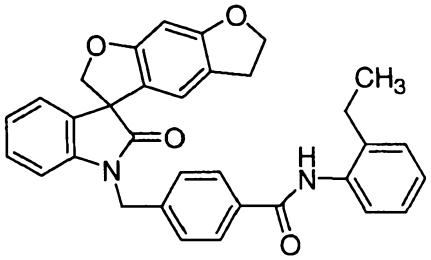
1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用嗎福啉置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(58%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.35 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.98 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87-3.40 (m, 8H), 3.08-2.93 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 483.1 (M + 1)。

實例 12.34

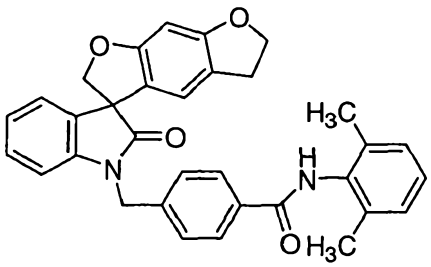
N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-乙胺基苯置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(49%)，為無色固體：熔點203-204℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.83 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 165.2, 161.9, 161.3, 141.8, 139.8, 135.1, 134.9, 134.6, 132.7, 128.8, 128.6, 127.8, 127.7, 126.8, 125.8, 124.1, 123.7, 120.0, 119.9, 118.8, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 29.0, 24.4, 14.0；MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1)。

實例 12.35

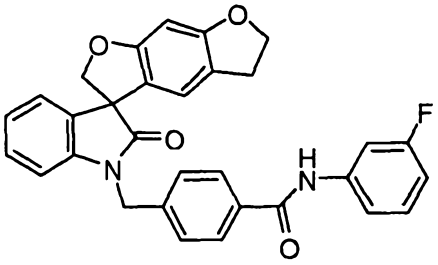
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,6-二甲苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(28%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.89 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24-7.02 (m, 6H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 2H), 2.27 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 165.3, 161.9, 161.4, 141.8, 139.8, 135.5, 134.1, 133.6, 132.7, 128.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 124.0, 123.7, 120.0, 118.8, 109.1, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 43.8, 29.0, 18.5; MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1)。

實例12.36

N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

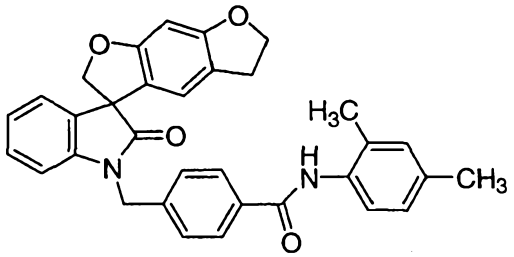


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用3-氟苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(50%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 163.6 (d, J_{C-F} = 248.0 Hz), 161.4, 141.7, 139.7, 139.5 (d, J_{C-F} = 10.8 Hz), 134.3, 132.4, 130.0 (d, J_{C-F} = 9.4 Hz), 128.8, 127.9, 127.6, 124.1, 123.8, 120.0, 119.7, 118.7, 115.4 (d, J_{C-F} = 2.9 Hz), 111.2 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 109.2, 107.6 (d, J_{C-F} = 26.4 Hz), 93.3, 80.5, 72.4, 57.8, 43.8, 28.9；MS (ES+) m/z 507.2 (M + 1)。

實例12.37

N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

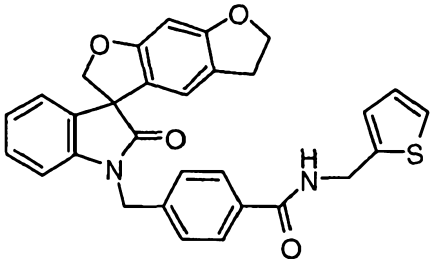


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,4-二甲苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(59%)，為無色固體：熔點249-251℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 165.2, 161.9, 161.3, 141.7, 139.6, 135.3, 134.6, 132.9, 132.6, 131.2, 129.8, 128.7, 127.7, 127.4, 124.0, 123.6 (2C), 120.0 (2C), 118.8, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 29.0, 20.9, 17.8；MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1)。

實例12.38

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲醯胺之合成

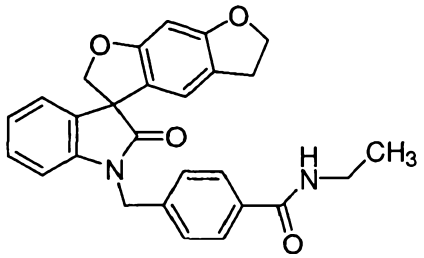


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-噻吩甲胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲醯胺(48%)，為無色固體：熔點167-168℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H),

7.07-7.00 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 3H), 4.99 (ABq, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 166.5, 161.9, 161.3, 141.7, 140.6, 139.4, 133.7, 132.6, 128.7, 127.7, 127.5, 126.9, 126.2, 125.3, 124.0, 123.6, 120.0 (2C), 118.8, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 38.8, 29.0； MS (ES+) m/z 509.2 (M + 1)。

實例 12.39

N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

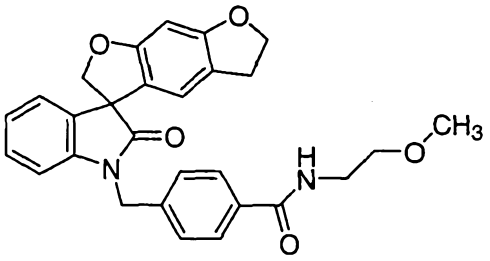


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用乙胺(在四氫呋喃中之2M溶液)置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(57%)，為無色固體：熔點190-191℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 166.8, 161.9, 161.3, 141.8, 139.1, 134.4, 132.6,

128.7, 127.5 (2C), 124.0, 123.6, 120.0, 118.8, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 57.7, 43.8, 34.9, 29.0, 14.8； MS (ES+) m/z 441.2 (M + 1)。

實例 12.40

N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

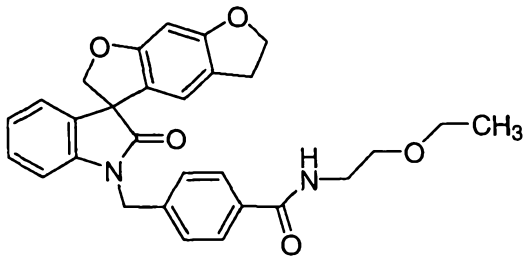


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲氧基乙胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(49%)，為無色固體：熔點182-183℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.56-6.41 (m, 3H), 5.00 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 166.9, 161.9, 161.3, 141.8, 139.3, 134.1, 132.6, 128.7, 127.6, 127.5, 124.0, 123.6, 120.0 (2C), 118.8, 109.1, 93.3, 80.6, 72.4, 71.1, 58.8, 57.7, 43.8, 39.7, 29.0； MS (ES+) m/z 471.1 (M + 1)。

實例 12.41

N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋

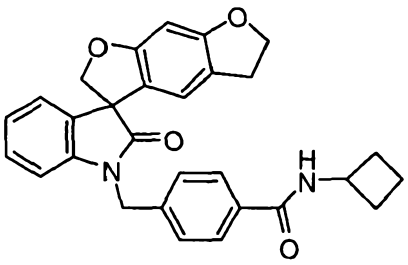
喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-乙氧基乙胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(48%)，為無色固體：熔點84-85℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.73 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 6H), 3.11-2.91 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0,Hz3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 166.9, 161.8, 161.3, 141.8, 139.2, 134.2, 132.6, 128.7, 127.6, 127.5, 124.0, 123.6, 120.0 (2C), 118.8, 109.1, 93.2, 80.6, 72.4, 68.9, 66.5, 57.7, 43.8, 39.8, 29.0, 15.1；MS (ES+) m/z 485.1 (M + 1)。

實例12.42

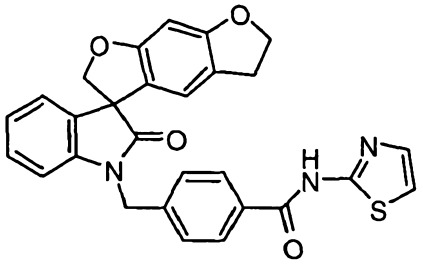
N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環丁基胺鹽酸鹽置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺(25%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.55 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.08-4.90 (m, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 164.9, 161.1, 160.7, 142.0, 139.2, 133.7, 132.0, 128.6, 127.7, 126.9, 123.7, 123.1, 120.3, 119.9, 118.8, 109.3, 92.4, 79.8, 72.0, 56.9, 44.4, 42.8, 30.0, 28.3, 14.6；MS (ES+) m/z 467.1 (M + 1)。

實例12.43

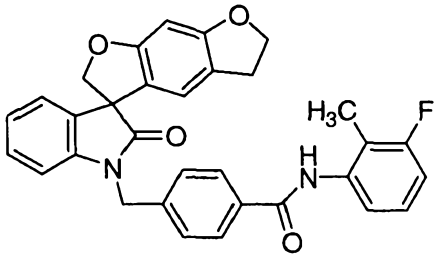
4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺之合成



按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基噻唑置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺(46%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.63 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.12-4.96 (m, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.58-4.43 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 496.1 (M + 1)。

實例12.44

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

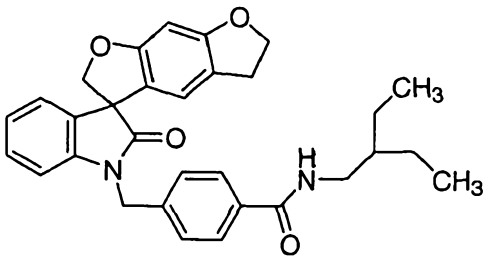


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-氟基-2-甲基苯胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(35%)，為無色固體：熔點143-144℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.84 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.52-7.45 (m,

2H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.23 (d, J = 1.51 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 521.0 (M + 1)。

實例 12.45

N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

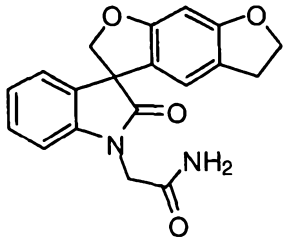


按照如實例12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-乙基-正-丁基胺置換環己烷甲胺，並使用4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸置換3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸，獲得N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(60%)，為無色固體：熔點211-213℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.70 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 5H), 0.97-0.87 (m, 6H)； MS (ES+) m/z 497.0 (M + 1)。

實例 12.46

2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-

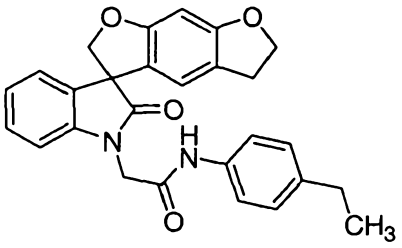
基)乙醯胺之合成



於(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸(0.25克，0.74毫莫耳)、三乙胺(0.5毫升)、二氧陸圜中之氨(0.5M，4.5毫升，2.3毫莫耳)在乙腈(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加六氟磷酸2-(7-氮-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏻(0.33克，0.9毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌18小時，然後在真空中濃縮至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯(50毫升)中，並以2M碳酸鈉(2 x 25毫升)與1M鹽酸(2 x 25毫升)洗滌。使醋酸乙酯層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。於Branson超音波工作台上之水浴中，自乙醚(25毫升)再結晶，獲得2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(0.06克，23%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.72 (ABq, 2H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.29 (ABq, 2H), 2.92 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 337.1 (M + 1), 359.1 (M + 23)。

實例12.47

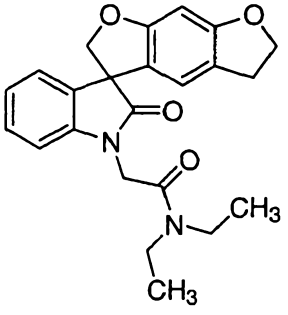
N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成



按照如實例12.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-乙胺基苯置換二氧陸圜中之氨，獲得N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(69%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.56 (ABq, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 2.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 165.3, 161.6, 161.0, 143.2, 139.4, 136.8, 132.6, 129.1, 128.5, 123.9, 123.4, 121.2, 120.3, 119.7, 109.5, 92.9, 80.2, 72.6, 57.3, 43.5, 28.8, 28.0, 16.2；MS (ES+) m/z 441.1 (M + 1)。

實例12.48

N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成

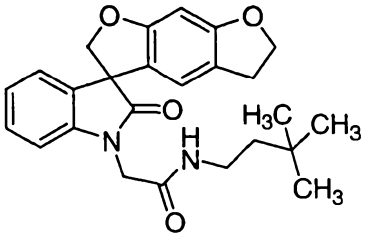


按照如實例12.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二乙胺置換二氧陸圜中之氨，獲得N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙

醯胺(54%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.60 (ABq, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.93 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 165.0, 161.5, 160.9, 143.4, 132.7, 129.0, 123.8, 123.2, 121.3, 120.2, 119.9, 109.6, 92.8, 80.2, 72.5, 57.3, 41.7, 41.0, 28.8, 14.6, 13.5；MS (ES+) m/z 393.1 (M + 1)。

實例 12.49

N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成



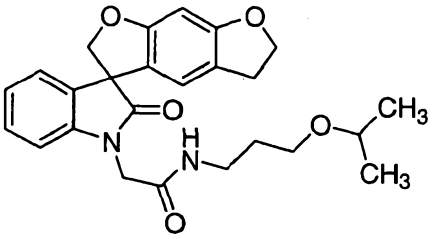
於(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸(0.25克，0.74毫莫耳)、氯甲酸異丁酯(0.11毫升，0.81毫莫耳)、N-甲基嗎福啉(0.09毫升，0.81毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加3,3-二甲基丁胺(0.11克，1.1毫莫耳)。將溶液在環境溫度下攪拌16小時，以二氯甲烷(10毫升)稀釋，並以2M碳酸鈉(2 x 25毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(30%至50%梯度液)，而得N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(0.13克，

(S)

41%)，為無色固體：熔點 161-163℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (ABq, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.93 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 166.3, 161.5, 160.9, 143.1, 132.7, 129.0, 123.8, 123.3, 121.3, 120.2, 119.8, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 57.3, 43.2, 43.0, 35.9, 30.0, 29.7, 28.8； MS (ES+) m/z 421.2 (M + 1)。

實例 12.50

N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成

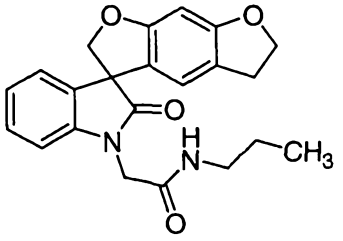


按照如實例 12.49 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 3-異丙氧基丙胺置換 3,3-二甲基丁胺，獲得 N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺 (22%)，為無色固體：熔點 149-151℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 21.2, 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.31 (ABq, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6,

166.5, 161.5, 160.9, 143.1, 132.1, 132.7, 129.0, 123.8, 123.3, 121.3, 120.2, 119.8, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 71.0, 65.2, 57.3, 43.0, 36.6, 30.2, 28.8, 22.5；MS (ES+) m/z 437.2 (M + 1)。

實例 12.51

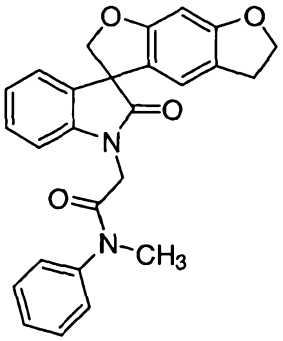
2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺之合成



按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用丙胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺(44%)，為無色固體：熔點207-209℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (ABq, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.32 (ABq, 2H), 3.03 (dd, J = 12.9, 6.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.49-1.30 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.39 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 166.4, 161.5, 160.9, 143.2, 132.7, 129.0, 123.8, 123.3, 121.3, 120.2, 119.8, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 57.3, 43.0, 41.0, 28.8, 22.8, 11.8；MS (ES+) m/z 379.1 (M + 1)。

實例 12.52

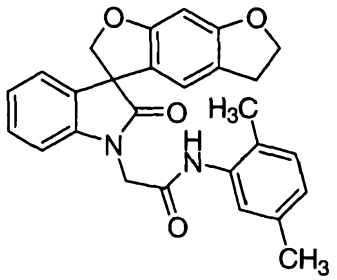
N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺之合成



按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用N-甲基苯胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺(27%)，為無色固體：熔點234-238℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.35 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.19 (ABq, 2H), 3.18 (br s, 3H), 2.92 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 165.9, 161.5, 160.9, 143.1, 132.6, 130.5, 128.9, 127.9, 123.8, 123.3, 121.3, 120.2, 119.8, 109.7, 92.8, 80.0, 72.5, 57.2, 42.4, 37.7, 28.8；MS (ES+) m/z 427.1 (M + 1)。

實例12.53

N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成

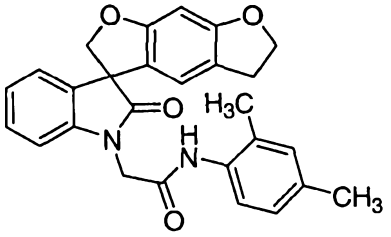


按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,5-二甲苯胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-

1'(2'H)-基)乙醯胺(63%)，為無色固體：熔點250-252℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21-6.97 (m, 6H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 23.9, 9.4 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 29.3, 17.3 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 165.7, 161.6, 160.9, 143.1, 136.0, 135.5, 132.8, 130.7, 129.1, 126.6, 125.9, 123.9, 123.4, 121.3, 120.2, 119.7, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 57.3, 43.3, 28.8, 21.0, 17.9；MS (ES+) m/z 441.2 (M + 1)。

實例12.54

N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成

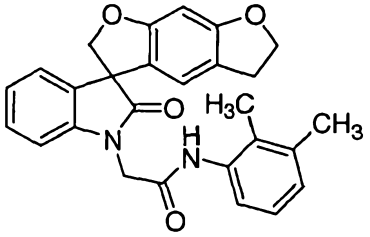


按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,4-二甲苯胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(67%)，為無色固體：熔點277-279℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, H), 7.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 165.7, 161.6, 160.9, 143.1, 135.1, 133.6, 132.8, 132.3, 131.4, 129.0, 128.6, 127.0, 125.5, 123.9, 121.3, 120.2, 119.7, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 57.4,

55.4, 43.3, 28.8, 20.9, 18.3； MS (ES+) m/z 441.2 (M + 1)。

實例 12.55

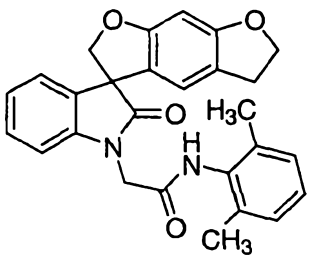
N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成



按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二甲苯胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(55%)，為無色固體：熔點251-253℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.15-6.96 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.60 (ABq, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 165.8, 161.8, 160.9, 143.1, 137.6, 136.0, 132.8, 131.8, 129.0, 127.7, 125.7, 124.0, 123.4, 121.3, 120.2, 119.7, 109.4, 92.8, 80.2, 72.5, 57.3, 43.3, 28.8, 20.6, 14.5； MS (ES+) m/z 441.2 (M + 1)。

實例 12.56

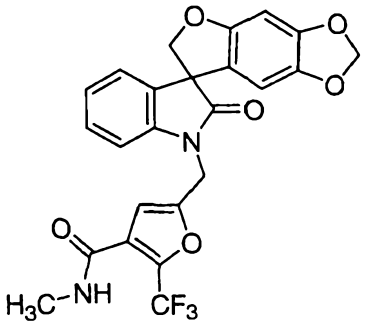
N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成



按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,6-二甲苯胺置換3,3-二甲基丁胺，獲得N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(67%)，為無色固體：熔點261-262℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 165.4, 161.5, 160.9, 143.0, 135.7, 135.0, 132.9, 128.9, 128.2, 127.1, 123.9, 123.4, 121.3, 120.2, 119.7, 109.3, 92.8, 80.2, 72.5, 57.4, 43.0, 28.8, 18.6, 15.6；MS (ES+) m/z 441.2 (M + 1)。

實例12.57

N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺之合成

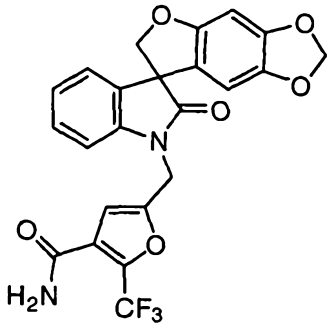


按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲胺鹽酸鹽置換3,3-二甲基丁胺，使用5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸置換(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸，獲得N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺(96%)，為無色固體：熔點202-203℃(乙醚/

己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.85-5.84 (m, 2H), 5.03-4.85 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 2.92 (d, J = 3.0 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 487.3 (M + 1)。

實例 12.58

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺之合成

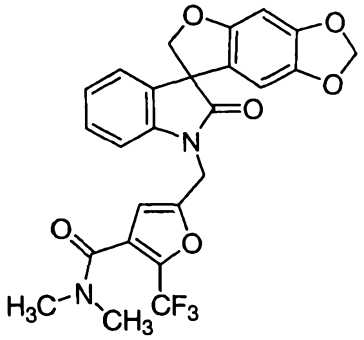


按照如實例 12.49 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲醇中之 7N 氨溶液置換 3,3-二甲基丁胺，並使用 5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸置換 (2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸，獲得 5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺 (86%)，為無色固體：熔點 172-174 ℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09-6.02 (m, 3H), 5.83 (ABq, 2H), 5.85-5.84 (m, 2H), 5.03-4.85 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 473.2 (M + 1)。

實例 12.59

N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-

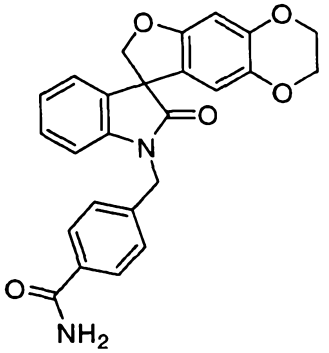
吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺之合成



按照如實例12.49中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二甲胺鹽酸鹽置換3,3-二甲基丁胺，並使用5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧酸置換(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸，獲得N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺(32%)，為無色固體：熔點96-98℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.86-5.85 (m, 2H), 5.05-4.87 (m, 3H), 4.68-4.65 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 501.3 (M + 1)。

實例12.60

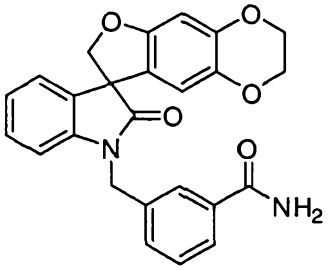
4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



於4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(0.43克，1.00毫莫耳)在二氯甲烷中之溶液內，添加氯化草醯(0.2毫升，2.4毫莫耳)，接著為N,N-二甲基甲醯胺(1滴)。將反應混合物於環境溫度下攪拌5小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)中，並添加至氨在1,4-二氧陸圜中之0.5M溶液(5毫升)內。將反應混合物於環境溫度下攪拌18小時，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯溶離，而得4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.15克，35%)：熔點236-238℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.80 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.94 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.16-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 167.9, 155.2, 144.6, 142.5, 140.0, 138.3, 134.0, 132.1, 129.2, 128.3, 127.4, 124.1, 123.6, 121.6, 111.4, 109.8, 99.3, 79.9, 64.6, 64.0, 57.2, 43.2； MS (ES+) m/z 429.0 (M + 1)。

實例12.61

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成

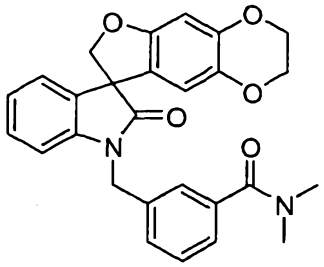


於3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(1.04克，2.42毫莫耳)在無水氯仿(50毫升)中之溶液內，添加氯化草醯(0.50毫升，5.7毫莫耳)與無水N,N-二甲基甲醯胺(2滴)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於無水四氫呋喃(36毫升)中，冷卻至0℃，並添加7M甲醇性氨(5.20毫升，36.3毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，並於環境溫度下2小時，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以丙酮/二氯甲烷(1/9)溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(1.03克，99%)，為無色固體：熔點130-135℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 168.7, 155.3, 144.7, 141.8, 138.4, 136.5, 134.0, 132.1, 130.8, 129.4, 128.9, 126.8, 126.5, 124.0, 123.7, 120.9, 111.4, 109.2, 99.5, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 43.8； MS (ES+) m/z 428.8 (M + 1)。

實例12.62

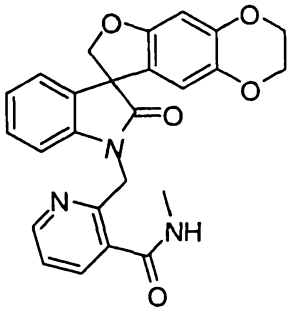
N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



於3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(0.50克，1.16毫莫耳)在無水氯仿(25毫升)中之溶液內，添加氯化草醯(0.25毫升，2.9毫莫耳)與無水N,N-二甲基甲醯胺(1滴)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於無水二氯甲烷(10毫升)中，並將所形成之溶液逐滴添加至二甲胺鹽酸鹽(1.56克，18.9毫莫耳)與三乙胺(5.27毫升，37.8毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內。將反應混合物在0℃下攪拌45分鐘，並於環境溫度下3小時，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物自己烷再結晶，而得N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.04克，8%)，為淡褐色固體：熔點：90-96℃(己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.34 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 171.1, 155.3, 144.7, 141.9, 138.3, 137.0, 136.0, 132.1, 129.1, 128.9, 128.3, 126.6, 126.0, 124.0, 123.6, 120.9, 111.5, 109.2, 99.5, 80.2, 64.5, 63.9, 58.0, 43.9, 39.6, 35.3； MS (ES+) m/z 456.8 (M + 1)。

實例12.63

N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺之合成

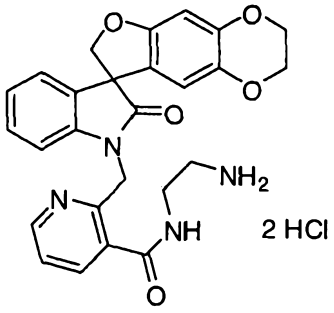


於50毫升圓底燒瓶中，裝填2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸(0.43克，1.0毫莫耳)、甲胺鹽酸鹽(0.14克，2.0毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.26克，1.4毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(0.20克，1.5毫莫耳)、N-甲基嗎福啉(0.4毫升，3.6毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)。將反應混合物在氮氣及環境溫度下攪拌20小時，並倒入水(200毫升)中。藉過濾收集固體，以水洗滌，乾燥，並藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至50%梯度液溶離，而得N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺(0.41克，92%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.5, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (ABq, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 2.77 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 167.6, 154.9, 152.7, 150.1, 144.5, 143.3, 138.1, 136.2, 132.5, 131.6, 129.0, 123.7, 123.1, 122.9, 122.2, 112.4, 109.6, 99.0, 79.7, 64.6, 64.1, 57.7, 43.3, 26.5；MS (ES+)

m/z 443.9 (M + 1)。

實例 12.64

N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽之合成

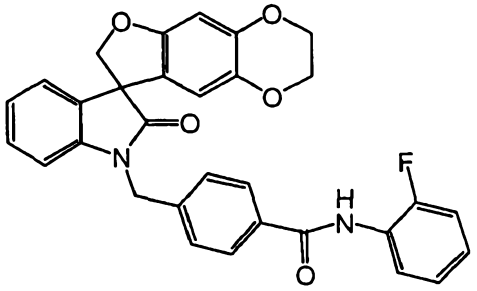


於50毫升圓底燒瓶中，裝填2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸(0.43克，1.0毫莫耳)、2-胺基乙基胺基甲酸第三-丁酯(0.32克，2.0毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.26克，1.35毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(0.20克，1.5毫莫耳)、N-甲基嗎福啉(0.4毫升，3.6毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)。將反應混合物在氮氣及環境溫度下攪拌20小時，並倒入水(200毫升)中。藉過濾收集固體，以水洗滌，乾燥，且溶於四氫呋喃(20毫升)中。添加鹽酸在二氧陸圜中之4M溶液，並將反應混合物攪拌16小時，以乙醚(50毫升)稀釋，及過濾，而得N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽(0.31克，57%)，為灰白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s, 2H), 9.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.10 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz,

1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.26 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 167.6, 154.9, 152.9, 150.0, 144.5, 143.3, 138.1, 137.1, 132.5, 130.9, 129.0, 123.8, 123.1, 122.9, 122.2, 112.3, 109.7, 99.0, 79.7, 64.6, 64.1, 57.7, 43.2, 38.8, 37.6；MS (ES+) m/z 472.9 (M + 1)。

實例 12.65

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺之合成



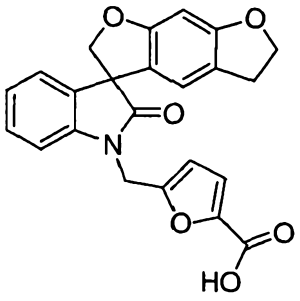
於4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(0.400克，0.93毫莫耳)在無水氯仿(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加二氯化亞硫醯(0.27毫升，3.7毫莫耳)。將溶液於回流下加熱2小時，及在真空中濃縮，而得氯化4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯(0.45克)，為淡黃色固體。於2-氟苯胺(0.1毫升，1.0毫莫耳)與三乙胺(0.43毫升，3.1毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在0℃及氮氣下，添加氯化4-((2'-酮基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲醯(0.46克，1.0毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌42小時，

(S)

並以10% w/v鹽酸(10毫升)、水(10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌。使有機相以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，並以己烷/醋酸乙酯(1/1)溶離，而得N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.262克，49%)，為無色固體：熔點245-251℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24-7.02 (m, 6H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 164.9, 155.3, 152.7 (d, J = 241.4 Hz), 144.7, 141.7, 140.0, 138.3, 134.1, 132.2, 128.8, 127.8 (d, J = 4.1 Hz), 126.4 (d, J = 9.8 Hz), 124.7-124.6 (m), 124.1, 123.7, 121.8, 120.8, 114.8 (d, J = 19.1 Hz), 111.4, 109.1, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.0, 43.8；MS (ES+) m/z 523.0 (M + 1)。

實例13

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸之合成

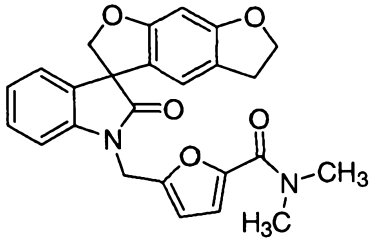


將5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯(5.5克，13.0毫莫耳)與氫氧化鈉(1.04克，26.0毫莫耳)在水(100毫升)與甲醇(40毫升)

中之溶液於65℃下攪拌16小時。在減壓下蒸發溶劑甲醇，並使殘留物於冰浴中冷卻，且以10%鹽酸酸化至pH 1-2。濾出固體沉澱物，並自乙醇(100毫升)再結晶，而得5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸(5.10克，92%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-6.92 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.02 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 161.6, 160.9, 159.6, 153.7, 145.0, 142.1, 132.7, 129.1, 124.0, 123.7, 121.0, 120.4, 119.6, 119.1, 111.1, 109.7, 92.9, 80.0, 72.6, 57.4, 37.3, 28.8；MS (ES+) m/z 403.8 (M + 1)。

實例13.1

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺之合成



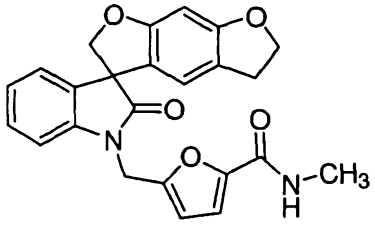
將5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸(4.85克，12毫莫耳)、二氯化亞硫醯(11.90克，100毫莫耳)及數滴N,N-二甲基甲醯胺在氯仿(60毫升)中之混合物於環境溫度下攪拌16小時。在減壓下蒸發溶劑及過量二氯化亞硫醯。使殘留物溶於二氯甲烷(50毫升)中。於上述溶液(5毫升，1.2毫莫耳)中，添加二甲胺鹽酸鹽(0.81克，10毫莫耳)與三乙胺(1.01克，10毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌3小時。將反應混合物以二氯甲烷

(S)

(100 毫升)稀釋，並以水(2 x 100 毫升)萃取，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。於減壓下蒸發濾液，且使殘留物藉管柱層析純化，使用二氯甲烷-甲醇(100:1-20:1)，而得N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺(0.22 克，42%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-6.90 (m, 5H), 6.43-6.37 (m, 3H), 4.97 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H), 2.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 161.6, 161.0, 159.4, 151.3, 147.5, 142.2, 132.6, 129.1, 124.1, 123.7, 121.0, 120.4, 119.5, 116.8, 110.4, 109.8, 92.9, 80.1, 72.6, 57.4, 37.1, 28.8； MS (ES+) m/z 431.1 (M + 1)。

實例 13.2

N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺之合成

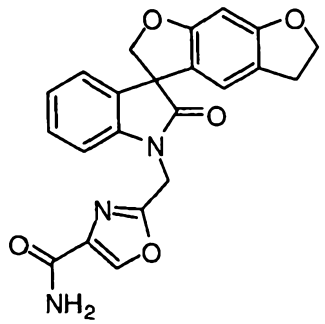


按照如實例13.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲胺鹽酸鹽置換二甲胺鹽酸鹽，獲得N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺(37%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-6.89 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 3H), 4.91 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 4.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H)2.98-2.87 (m, 5H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 161.9, 161.3, 158.7, 150.5, 148.0, 141.3, 132.5, 128.9, 124.1, 123.9, 120.0, 119.9, 118.8, 114.8, 111.1, 108.8, 93.3, 80.4, 72.4, 57.7,

37.2, 29.0, 25.8； MS (ES+) m/z 417.2 (M + 1)。

實例 13.3

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺之合成

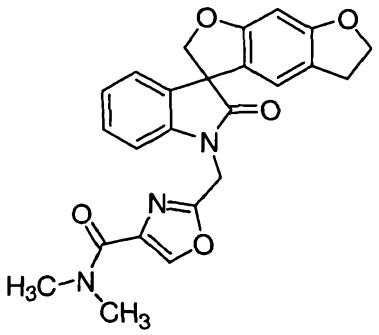


按照如實例13.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二氧陸圜中之4M氨溶液置換二甲胺鹽酸鹽，使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸置換5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸，獲得2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺(19%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.33-6.99 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.22-5.01 (m, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.6 Hz, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 161.9, 161.6, 160.9, 159.2, 143.2, 142.2, 136.8, 132.5, 129.2, 124.1, 123.8, 120.8, 120.4, 119.7, 109.6, 92.8, 80.0, 72.5, 57.3, 37.4, 28.7； MS (ES+) m/z 403.8 (M + 1)。

實例 13.4

N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺之合成

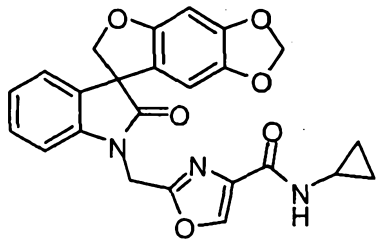
(S)



按照如實例13.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸置換5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸，獲得N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺(3.0%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.27-6.86 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 431.8 (M + 1)。

實例13.5

N-環丙基-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺之合成

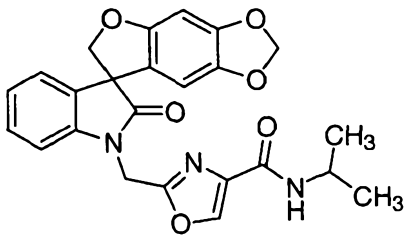


將2-((2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[6,5-d][1,3]二氧伍圜烯-7,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)噁唑-4-羧酸(0.41克，1.0毫莫耳)、N-羥基苯并三唑(0.20克，1.5毫莫耳)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.29克，1.5毫莫耳)在二氯甲烷(10毫

升)中之溶液攪拌30分鐘，接著添加環丙基胺(0.8毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，以二氯甲烷(100毫升)稀釋，以蒸餾水(2x50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(梯度液：50%至75%)，而得N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺(0.40克，91%)，為無色固體：熔點188-191℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.85 (ABq, 2H), 5.04 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 2.82 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 161.3, 158.1, 155.8, 149.0, 142.4, 141.8, 141.0, 136.6, 132.0, 129.1, 124.15, 124.10, 119.2, 108.6, 103.0, 101.6, 93.7, 80.2, 58.2, 37.1, 22.3, 6.60, 6.55；MS (ES+) m/z 446.2 (M + 1)。

實例13.6

N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺之合成

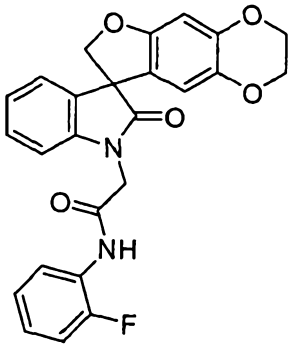


按照如實例13.5中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用異丙胺置換環丙基胺，獲得N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺(17%)，為無色固體：熔點182-183℃；^{1}H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.05 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 4.20 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 159.1, 158.0, 155.8, 149.1, 142.4, 141.8, 141.0, 136.9, 132.0, 129.1, 124.2, 119.2, 108.7, 103.0, 101.6, 93.7, 80.2, 58.2, 41.2, 37.1, 29.7, 22.7；MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1)。

實例 13.7

N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺之合成

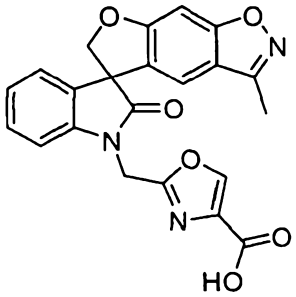


於(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸(0.53克，1.50毫莫耳)、2-氟苯胺(0.2毫升，2.1毫莫耳)及三乙胺(0.5毫升，3.5毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(0.48克，1.94毫莫耳)。將反應混合物在回流下加熱26小時，使其冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯稀釋，及相繼以水、10% w/v鹽酸、水、10% w/v氫氧化鈉水溶液、水及鹽水洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，並過濾。在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(1/3)溶

離，而得N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺(0.08克，12%)：熔點117-119℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.33-6.95 (m, 6H), 6.50-6.47 (m, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.68-4.49 (m, 4H), 4.17-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 164.6, 155.2, 144.7, 141.3, 138.4, 131.9, 129.1, 125.6, 124.9, 121.8, 120.4, 115.0, 114.8, 111.7, 108.9, 99.4, 80.0, 64.6, 63.8, 58.0, 45.1； MS (ES+) m/z 446.8 (M + 1)。

實例13.8

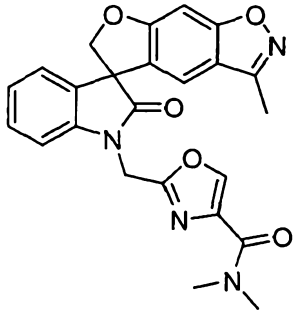
2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸之合成



按照如實例13中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯置換5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯，獲得2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸(69%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.28-5.22 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 417.8 (M + 1)。

實例 13.9

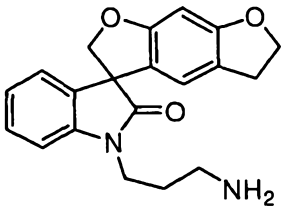
N,N-二甲基-2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺之合成



將 2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸(0.32 克，0.76 毫莫耳)、二甲胺鹽酸鹽(0.13 克，1.52 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.16 克，1.17 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(0.21 克，1.07 毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.23 毫升，2.07 毫莫耳)及無水 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物自乙醚再結晶，而得 N,N-二甲基-2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺(0.23 克，68%)，為無色固體：熔點 87-89℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.48-7.5 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.28-5.06 (m, 3H), 4.87-4.84 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 164.0, 161.7, 158.2, 157.1, 154.9, 143.7, 141.3, 137.2, 130.1, 129.5, 124.0, 123.9, 123.2, 118.0, 109.3, 108.6, 107.9, 81.3, 56.3, 38.4, 37.5, 36.2, 9.8；MS (ES+) m/z 444.8 (M + 1)。

實例 13.10

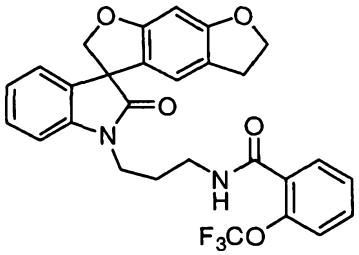
1'-(3-胺基丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.25克，2.70毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之懸浮液內，添加肼單水合物(0.70毫升，8.2毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3天，歷經此段時間，沉澱物沉積。藉過濾收集固體，並藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯/甲醇/7N甲醇性氨(10/1/0.2)溶離，而得1'-(3-胺基丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，為黃色油：MS (ES+) m/z 336.9 (M + 1)。

實例13.11

N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺之合成

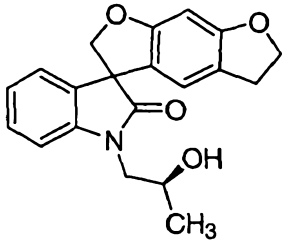


於1'-(3-胺基丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，0.59毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.10毫升，0.71毫莫耳)，接著為氯化2-(三氟甲氧基)苯甲醯。將反應混合物於環境溫度下攪拌20小時，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，

而得 N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺(0.21克，67%)，為無色泡沫物：熔點 65-70℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 9.4, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.58-3.33 (m, 2H), 2.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 164.9, 161.9, 161.3, 145.7, 141.8, 132.8, 131.8, 130.7, 129.3, 128.9, 127.3, 124.1, 123.7, 121.5, 120.3 (d, J_{C-F} = 259.2 Hz), 120.0, 119.8, 118.7, 108.4, 93.3, 80.5, 72.4, 57.8, 37.1, 36.1, 29.0, 27.0；MS (ES+) m/z 524.5 (M + 1)。

實例 14

1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

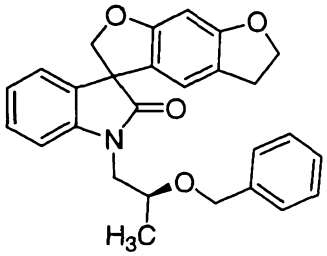


使 1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.4克，5.2毫莫耳)、鈀/碳(0.24克，10重量%)及3M鹽酸(5毫升)在無水乙醇(50毫升)中之經攪拌混合物，於50 psi下，使用帕爾氫化裝置氫化6小時。使混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(25%

至50%梯度液），而得1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.37克，78%)，為無色固體：熔點171-174℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 9.0, 0.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 32.9, 5.5 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 161.8 (2), 161.3 (2), 142.6 (2), 132.9 (2), 128.7 (2), 123.9 (2), 123.5, 120.2 (2), 120.0 (2), 118.8 (2), 108.9 (2), 93.2 (2), 80.6 (2), 72.4 (2), 66.5 (2), 57.8 (2), 48.1 (2), 29.0 (2), 21.4；MS (ES+) m/z 338.0 (M + 1)。

實例14.1

1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

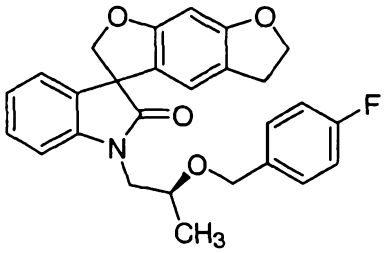


於1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.19毫克，0.56毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫化鈉(在礦油中之60%分散液，0.03克，0.71毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌30分鐘，然後添加溴化苄(0.14克，0.84毫莫耳)。將反應混合物攪拌16小時。使溶液冷卻至環境溫度，過濾，及在真空中

濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(25%)，而得1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，77%)，為無色固體：熔點45-47℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 7.30-6.97 (m, 9H), 6.38 (s, 1H), 6.33 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 21.7, 8.9 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.49 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.88 (t, J = 8.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)(非對映異構物) δ 178.1 (2), 161.7 (2), 161.3 (2), 143.0 (2), 138.3 (2), 132.7, 128.6, 128.3 (2), 127.5 (2), 127.3, 123.6 (2), 123.2, 120.3 (2), 119.8 (2), 118.9 (2), 109.7 (2), 93.2, 80.7 (2), 73.2, 72.8, 72.4, 70.9, 70.7, 57.6, 46.1 (2), 29.0 (2), 17.7 (2)；MS (ES+) m/z 428.0 (M + 23)。

實例14.2

1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

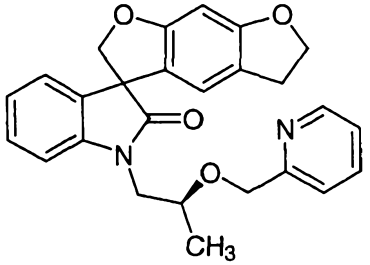


按照如實例14.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用溴化4-氟苄置換溴化苄，獲得1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(70%)，為無色固體：熔點55-60℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 7.17-6.97 (m, 5H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (d, J = 36.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H),

4.49 (dt, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 162.2, 161.3, 143.0, 134.0, 132.7, 129.0, 128.5, 123.7, 123.2, 120.2, 119.8, 118.8, 115.2, 114.9, 93.2, 80.6, 73.3, 72.9, 72.4, 70.0, 57.6, 46.0, 29.0, 17.6； MS (ES+) m/z 445.8 (M + 1)。

實例 14.3

1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

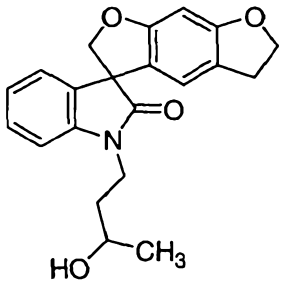


按照如實例 14.1 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽置換溴化苄，獲得 1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (69%)，為無色固體：熔點 46-54℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49-8.41 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35-6.87 (m, 6H), 6.54-6.13 (m, 2H), 4.94-4.80 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.66-4.32 (m, 4H), 4.10-3.63 (m, 3H), 2.97-2.57 (m, 2H), 1.62-0.76 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.7, 158.5, 148.8, 143.0, 136.6, 132.7, 128.6, 123.7, 123.2, 122.2, 121.0, 120.3, 119.8, 118.8, 109.4, 93.1, 80.5, 73.5, 72.3, 71.7, 57.6, 45.9, 28.9, 17.5； MS (ES+) m/z 428.74 (M + 1)。

實例 14.4

1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲

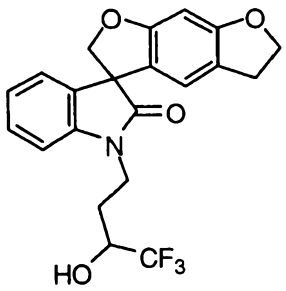
哚]-2'(1'H)-酮之合成



於3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛(0.34克，1.00毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加溴化甲基鎂(0.35毫升，3M乙醚溶液，1.05毫莫耳)。將反應混合物於0℃下攪拌3小時，以飽和氯化銨溶液使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(20%至40%梯度液)，而得1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.21克，59%)：熔點64-66℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.28 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46-6.40 (m, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 3H)；MS (ES+) m/z 352.1 (M + 1)。

實例14.5

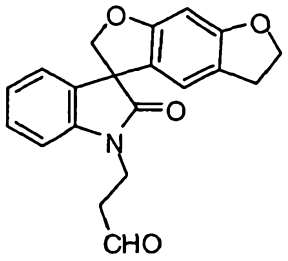
1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛(0.34克，1.00毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之經攪拌溶液內，在-78℃下，添加氟化銫(0.80克，5.26毫莫耳)與三氟甲基三甲基矽烷(0.25毫升，1.69毫莫耳)。將反應混合物攪拌18小時，同時使溫度慢慢溫熱至環境溫度，以甲醇使反應淬滅，於環境溫度下攪拌1小時，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(20%至40%梯度液)，而得1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.24克，58%)：熔點124-126℃(乙醚/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.45-6.41 (m, 2H), 4.89-4.70 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.01-3.73 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.5, 162.1, 162.0, 161.4, 161.3, 141.5, 132.7, 129.1, 124.3, 124.0, 120.2, 119.6, 118.8, 118.5, 108.4, 93.4, 80.3, 72.4, 67.8, 57.9, 36.2, 28.9；MS (ES+) m/z 405.7 (M + 1)。

實例15

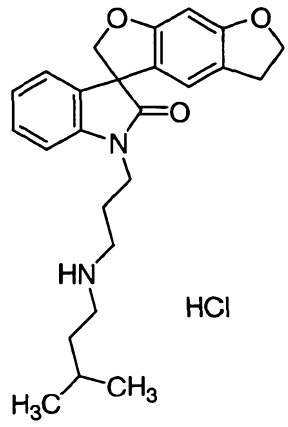
3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛之合成



於 1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.00克，5.92毫莫耳)在二氯甲烷(100毫升)中之溶液內，添加 Dess-Martin 過碘烷(3.70克，8.46毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌17小時，以醋酸乙酯稀釋，以10%硫代硫酸鈉溶液與飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(20%至50%梯度液)，而得3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛(1.74克，87%)：MS (ES+) m/z 336.1 (M + 1)。

實例 15.1

1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

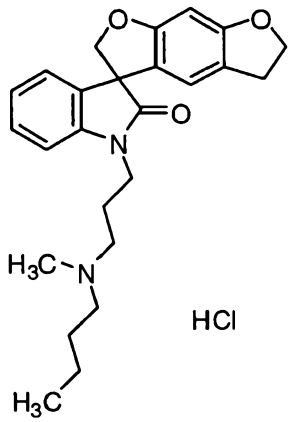


於 3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛(0.34克，1.00毫莫耳)與異戊胺(0.20毫升，

1.72 毫莫耳)在 1,2-二氯乙烷(20 毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.43 克，1.92 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液使反應淬滅，並以二氯甲烷萃取。將合併之有機溶液以水、鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，使殘留物接受管柱層析，使用己烷中之醋酸乙酯(30%，加上甲醇中之 1% 7M 氨)，而得 1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.37 克，91%)。然後，經由以氯化氫(在乙醚中之 2M 溶液，0.5 毫升，1.0 毫莫耳)處理，使化合物轉化成其鹽酸鹽(0.36 克)：熔點 98-101℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 2H), 7.32-7.03 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.71 (ABq, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 6H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 3H), 0.83 (d, J = 9 Hz, 6H)； MS (ES+) m/z 407.2 (M + 1)。

實例 15.2

1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



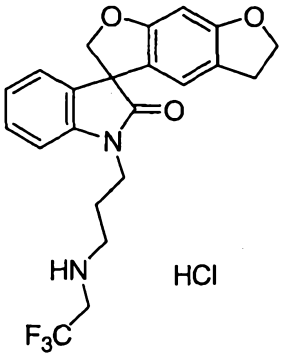
按照如實例 15.1 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 N-甲基丁胺置換異戊胺，獲得 1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙

(S)

基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(80%)，為無色固體：熔點96-99℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (br s, 1H), 7.35-7.00 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (ABq, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.15 (br, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.12-2.89 (m, 6H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 407.2 (M + 1)。

實例15.3

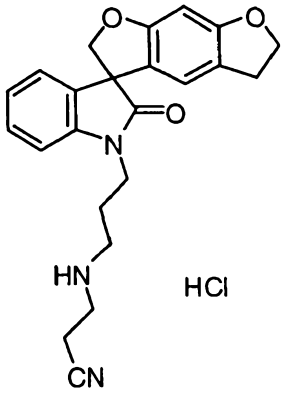
1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



按照如實例15.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,2,2-三氟乙胺置換異戊胺，獲得1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(86%)，為無色固體：熔點124-126℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (AB, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 161.6, 161.1, 142.6, 132.7, 129.2, 124.1, 123.4, 120.9, 120.3, 119.5, 92.9, 80.3, 72.5, 57.3, 46.0, 37.5, 28.8, 24.3, 22.5, 14.4； MS (ES+) m/z 419.1 (M + 1)。

實例 15.4

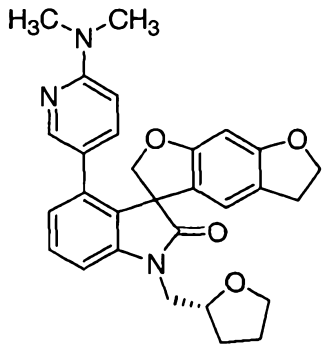
3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽之合成



按照如實例15.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-胺基丙腈置換異戊胺，獲得3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽(61%)，為無色固體：熔點214-216℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.65 (ABq, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.01-2.76 (m, 8H), 1.92-1.79 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 161.6, 161.1, 142.8, 132.7, 129.2, 124.1, 123.4, 121.0, 120.3, 119.4, 109.5, 92.9, 80.2, 72.5, 57.3, 45.4, 43.6, 37.8, 28.8, 25.8, 16.2；MS (ES+) m/z 390.1 (M + 1)。

實例 16

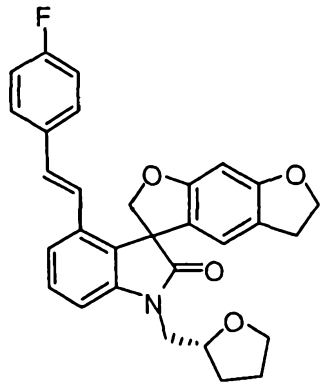
4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將 4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.125 克，0.3 毫莫耳)、2-(二甲胺基)吡啶 5-二羥基硼烷水合物 (0.08 克，0.45 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀 (0) (0.04 克，0.03 毫莫耳)、2M 碳酸鈉 (1 毫升) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之經攪拌溶液，於 150℃ 下，在微波反應器中加熱並攪拌 15 分鐘。將溶液倒入蒸餾水 (15 毫升) 中，且以醋酸乙酯 (75 毫升) 洗滌。將醋酸乙酯層以鹽水 (3 x 25 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯 (梯度液：30% 至 60%)，而得 4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.11 克，73%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.8, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 4H), 3.09-2.86 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.05-1.69 (m, 3H), 1.67-1.51 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 484.1 (M + 1)。

實例 16.1

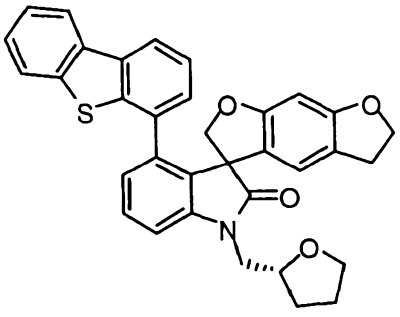
4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用反式-2-(4-氟苯基)乙烯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(47%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44-7.25 (m, 4H), 7.24-7.06 (m, 4H), 6.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.78 (ABq, J = 26.1, 9.6 Hz, 2H), 4.52-4.36 (m, 2H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.90-3.54 (m, 4H), 2.92 (t, J = 8.51, 8.51 Hz, 2H), 2.04-1.69 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 484.1 (M + 1)。

實例16.2

4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

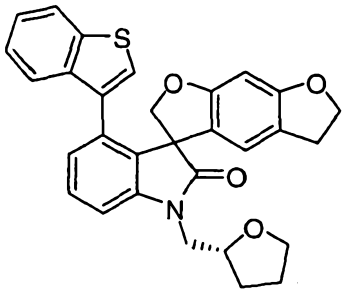


(S)

按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二苯并噻吩-4-二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b: 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(45%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (非對映異構物) δ 8.53-8.02 (m, 2H), 8.02-7.70 (m, 1H), 7.67-7.21 (m, 5H), 7.20-6.91 (m, 2H), 6.59 (s, 0.5H), 6.19 (s, 1H), 5.96 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01-4.76 (m, 0.5H), 4.68-4.31 (m, 2H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.11-3.52 (m, 5H), 3.20-2.67 (m, 2H), 2.13-1.71 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 546.0 (M + 1)。

實例16.3

4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

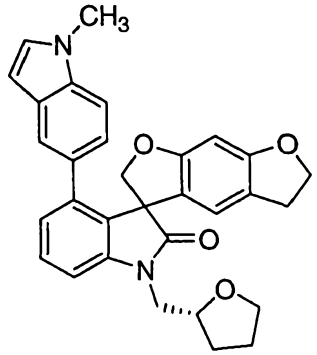


按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用硫環烷-3-二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(49%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57-6.70 (m, 7H), 6.48-6.31 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.52-4.09 (m, 5H), 3.93-3.57 (m, 4H), 2.97-2.66 (m, 2H), 2.05-1.71 (m, 3H), 1.70-1.54

(m, 1H)； MS (ES+) m/z 496.1 (M + 1)。

實例 16.4

4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

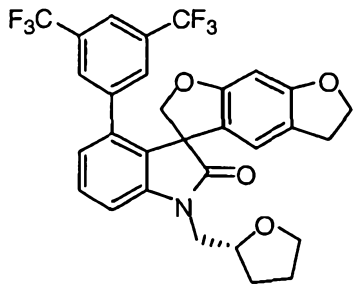


按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吲哚置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (dd, J = 7.8, 7.82 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.62-4.46 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 3.92-3.56 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.16-2.90 (m, 2H), 2.04-1.71 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 493.2 (M + 1)。

實例 16.5

4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

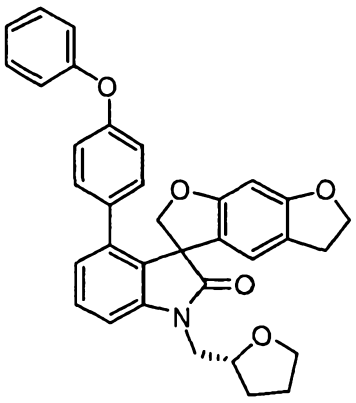
(S)



按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3,5-雙(三氟甲基)苯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(40%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.9, 8.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.05-3.67 (m, 4H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.15-1.83 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 576.1 (M + 1)。

實例16.6

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

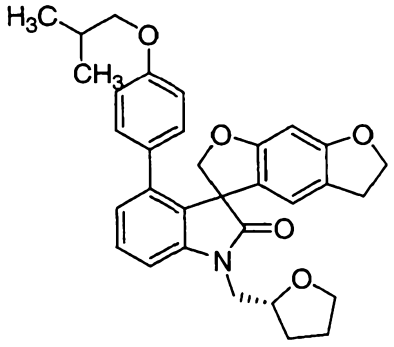


按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用對-苯氧基苯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二

羥基硼烷水合物，獲得4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(35%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.30 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 4H), 6.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.54-4.33 (m, 4H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 4H), 3.08-2.83 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 532.1 (M + 1)。

實例16.7

4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



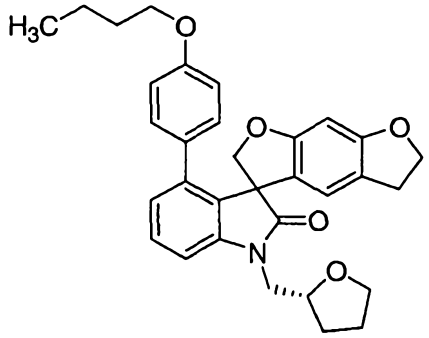
按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用對-(2-甲基丙氧基)苯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(34%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 10.3, 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71-6.62 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 3H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.07-3.57 (m, 6H), 3.13-2.92 (m,

(S)

2H), 2.14-1.81 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 6H)；MS (ES+) m/z 512.2 (M + 1)。

實例 16.8

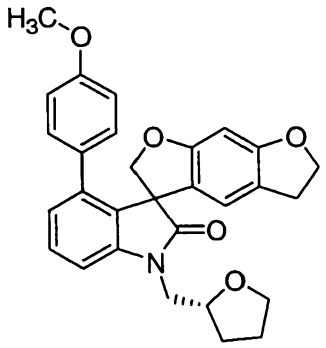
4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用對-丁氧基苯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(34%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.69-4.46 (m, 3H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.09-3.56 (m, 6H), 3.14-2.92 (m, 2H), 2.14-1.82 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 512.1 (M + 1)。

實例 16.9

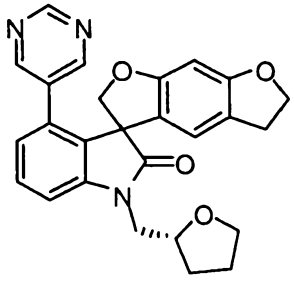
4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用對-甲氧苯基二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(41%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.70-6.59 (m, 4H), 6.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.90-3.54 (m, 7H), 3.09-2.87 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 469.9 (M + 1)。

實例16.10

4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



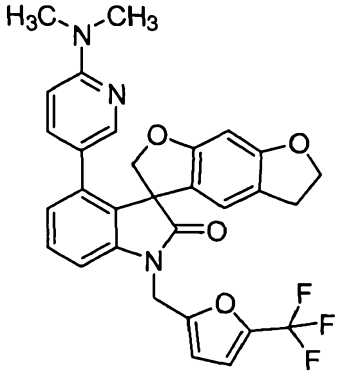
按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用嘧啶-5-二羥基硼烷置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(38%)，為無色

(S)

固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 9.3, 1.3 Hz, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 9.3, 1.3 Hz, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.06-3.65 (m, 4H), 3.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.16-1.84 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 1H)；MS (ES+) m/z 442.0 (M + 1)。

實例 16.11

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

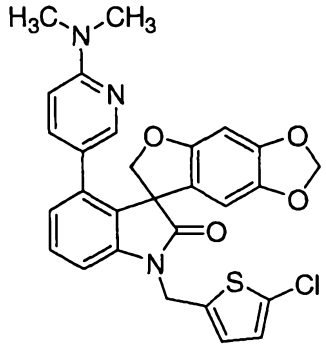


按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(73%)，為無色固體：熔點223-225℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 16.6, 7.8 Hz, 2H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.28-6.16 (m, 2H), 5.19 (d, J =

16.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.07-2.97 (m, 8H); MS (ES+) m/z 548.0 (M + 1)。

實例 16.12

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

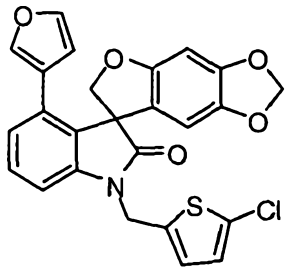


於裝有冷凝器之圓底燒瓶(25毫升)中，裝填4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.18克，0.50毫莫耳)、6-(二甲胺基)吡啶-3-基二羥基硼烷(0.084克，0.75毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0) (0.06克，10莫耳%)。將燒瓶以氮沖洗5分鐘，然後添加無水二氧陸圜(7毫升)與2M碳酸鈉(0.5毫升)。將反應混合物於回流下加熱16小時，冷卻至環境溫度，及在減壓下移除溶劑。使殘留物溶於醋酸乙酯(20毫升)中，以飽和氯化銨(10毫升)、鹽水(10毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯(70%)，而得1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.10克，70%)，為無色固體：

熔點 215-218℃ ；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.93 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 5.05 (ABq, 2H), 4.44 (ABq, 2H), 2.95 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.5, 158.4, 156.0, 148.9, 147.1, 142.3, 142.0, 138.4, 137.6, 137.3, 129.6, 129.4, 128.2, 127.9, 127.1, 126.1, 122.1, 121.1, 109.0, 104.7, 102.8, 101.9, 93.7, 77.9, 58.2, 38.1, 31.2； MS (ES+) m/z 534.1 (M + 1), 532.2 (M + 1)。

實例 16.13

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

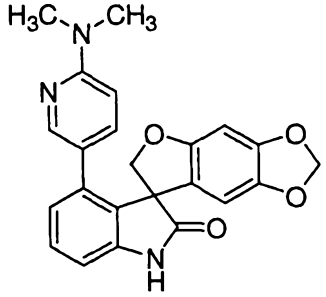


按照如實例16.12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-呋喃二羥基硼烷置換6-(二甲胺基)吡啶-3-基二羥基硼烷，獲得1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(95%)，為無色固體：熔點 166-168℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.03 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.04 (ABq, 2H), 4.55

(ABq, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 156.2, 149.1, 143.8, 142.9, 142.0, 140.6, 138.4, 130.7, 129.6, 128.2, 127.7, 127.0, 125.6, 122.9, 120.8, 111.4, 109.3, 102.9, 102.0, 93.9, 77.6, 58.1, 39.1；MS (ES+) m/z 480.3 (M + 1), 478.3 (M + 1)。

實例 16.14

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



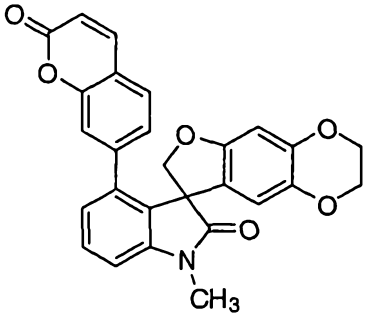
於 4'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (1.00 克，2.78 毫莫耳)、6-(二甲胺基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (0.69 克，4.17 毫莫耳) 及肆(三苯膦)鈀 (0) (0.32 克，0.28 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (30 毫升) 中之懸浮混合物內，添加 2M 碳酸鈉水溶液 (2.8 毫升，5.6 毫莫耳)。使反應混合物回流 3 小時。過濾固體，並以醋酸乙酯 (40 毫升) 洗滌。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之醋酸乙酯 (20% 至 50% 梯度液)，而得 4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.60 克，54%)，為白色粉末：熔點 >245℃ (醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.40-6.35 (m, 3H), 5.95 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H),

(S)

4.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.8, 157.9, 155.5, 148.1, 146.6, 142.2, 141.5, 137.0, 136.8, 129.8, 128.9, 124.4, 121.9, 121.2, 109.0, 104.2, 102.5, 101.3, 93.1, 77.5, 58.2, 37.6；MS (ES+) m/z 402.3 (M + 1)。

實例 16.15

1'-甲基-4'-(2-酮基-2H-吃烯-7-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

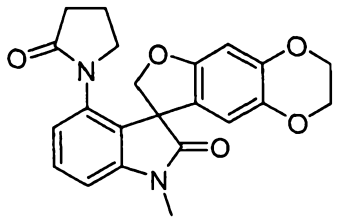


按照如實例16中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，並使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2H-吃烯-2-酮 (Isihiyama 等人, *Tetrahedron Lett.* (1997) 38：3447-3450) 置換2-(二甲胺基)吡啶5-二羥基硼烷水合物，獲得1'-甲基-4'-(2-酮基-2H-吃烯-7-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (55%)，為灰白色固體：熔點228-229℃ (己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71-7.63 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.35-4.04 (m, 5H), 3.32 (s, 3H)；^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 160.5, 155.3, 153.1, 145.0, 143.2, 143.1, 142.1, 138.3, 138.2, 129.8, 128.9, 126.9, 124.8, 124.5, 121.1, 117.7, 117.1, 116.6, 111.2, 108.2, 98.8, 78.4, 64.5, 63.9, 58.3, 26.9； MS (ES+) m/z 453.8 (M + 1)。

實例 16.16

1'-甲基-4'-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

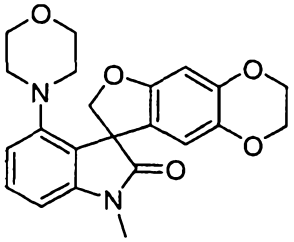


於 4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (1.00 克，2.57 毫莫耳)、2-四氫吡咯酮 (0.30 毫升，3.9 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.71 克，5.1 毫莫耳) 及外消旋-反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.10 毫升，0.63 毫莫耳) 在二甲亞碸 (20 毫升) 中之經脫氣溶液內，添加碘化銅 (I) (0.06 克，0.31 毫莫耳)。將混合物於 150℃ 及氮氣下攪拌 48 小時，使其冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯稀釋，且相繼以 10% v/v 氫氧化銨、水及鹽水洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，並過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，且以醋酸乙酯溶離，而得 1'-甲基-4'-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.28 克，28%)：熔點 256-258℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.32 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.84 (ABq, 2H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.34-3.24 (m,

4H), 2.56-2.27 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 175.9, 155.6, 144.7, 143.9, 138.1, 135.5, 131.4, 130.3, 122.8, 119.8, 111.5, 108.5, 98.8, 78.3, 64.5, 63.9, 57.7, 50.6, 30.6, 27.1, 18.8；MS (ES+) m/z 393.1 (M + 1)。

實例 16.17

1'-甲基-4'-嗎福啉-4-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

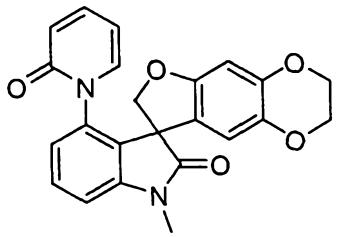


於4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，2.57毫莫耳)、嗎福啉(0.34毫升，3.9毫莫耳)、第三-丁醇鈉(0.45克，4.7毫莫耳)及9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃(0.30克，0.52毫莫耳)在甲苯(40毫升)中之經脫氣溶液內，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.24克，0.26毫莫耳)。將混合物於回流及氮氣下攪拌48小時，使其冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得1'-甲基-4'-嗎福啉-4-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.04克，4%)：熔點246-249℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.30 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.12 (s, 3H),

2.52-2.27 (m, 4H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 155.6, 149.9, 144.7, 144.3, 137.6, 130.3, 127.1, 121.6, 117.1, 111.3, 106.4, 98.6, 77.8, 66.7, 64.6, 64.0, 57.7, 53.0, 27.0； MS (ES+) m/z 395.0 (M + 1)。

實例 16.18

1'-甲基-4'-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



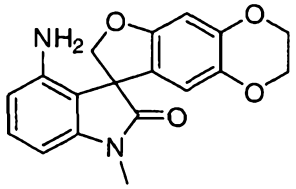
於4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，2.57毫莫耳)、2-羥基吡啶(0.49克，5.2毫莫耳)、碳酸鉀(1.10克，7.95毫莫耳)及8-羥基喹啉(0.15克，1.04毫莫耳)在二甲亞碸(30毫升)中之經脫氣溶液內，添加碘化銅(I) (0.10克，0.52毫莫耳)。將反應混合物在150℃下加熱72小時，使其冷卻至環境溫度，以二氯甲烷稀釋，相繼以10% v/v氫氧化銨、水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，並過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，且以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得1'-甲基-4'-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.02克，3%)：熔點212-214℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.96 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 3H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 4H), 3.28 (3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.3, 149.9, 144.5, 144.2, 139.0, 137.7, 129.9, 123.6,

(S)

118.9, 117.9, 111.6, 105.3, 98.7, 78.9, 64.4, 63.7, 57.4, 27.0； MS (ES+) m/z 403.0 (M + 1)。

實例 16.19

4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

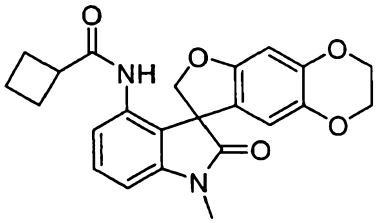


於 4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (11.58 克，30.0 毫莫耳)、二苯甲酮亞胺 (7.8 毫升，46 毫莫耳) 及外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (5.64 克，9.00 毫莫耳) 在甲苯 (250 毫升) 中之經脫氣溶液內，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (2.75 克，3.00 毫莫耳)，接著為第三-丁醇鈉 (5.40 克，56.2 毫莫耳)。將混合物於回流及氮氣下攪拌 20 小時，並經過矽藻土墊過濾。在真空中濃縮濾液，並使殘留物溶於四氫呋喃 (100 毫升) 中。添加 10% w/v 鹽酸 (20 毫升)，且將混合物於環境溫度下攪拌 5 小時，及在真空中濃縮，以移除大部份四氫呋喃。以 10% w/v 氫氧化鈉水溶液使混合物中和，並以二氯甲烷 (3 x 150 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物相繼自醋酸乙酯/己烷，接著自甲醇再結晶，而得 4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (8.90 克，90%)：熔點 252-254℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.11-7.05 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.36-6.31 (m, 3H), 4.75 (ABq, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 3.23 (3H); MS (ES+) m/z 325.0 (M + 1)。

實例 16.20

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丁烷羧醯胺之合成

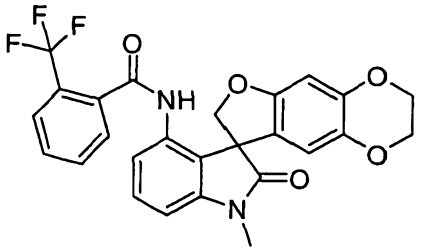


於 4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (700 毫克，1.72 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50 毫升) 與吡啶 (5 毫升) 中之溶液內，在 0℃ 下，添加環丁烷氯化碳醯 (0.17 毫升，1.48 毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 18 小時，以二氯甲烷 (150 毫升) 稀釋，相繼以水、10% w/v 鹽酸、水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，並過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，且以醋酸乙酯 / 己烷 (1/3) 溶離，而得 N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丁烷羧醯胺 (0.50 克，71%)：熔點 234-236℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.68 (ABq, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.05-1.64 (m, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 173.5, 155.1, 144.6, 144.3, 138.3, 134.6, 129.5, 125.3, 120.8, 119.4, 112.0, 106.8, 98.8, 78.2, 64.6, 64.0, 57.1, 27.1, 25.0, 24.9,

17.9； MS (ES+) m/z 406.9 (M + 1)。

實例 16.21

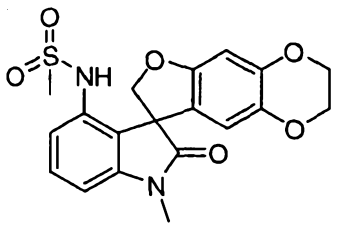
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化2-(三氟甲基)苯甲醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺(66%)：熔點241-243℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.98 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.71 (ABq, 2H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 165.7, 153.8, 145.0, 142.8, 139.4, 134.3, 131.9, 130.3, 130.0, 127.5, 126.7, 120.7, 118.0, 116.5, 112.1, 105.2, 99.3, 78.8, 64.5, 63.8, 57.2, 27.1； MS (ES+) m/z 497.0 (M + 1)。

實例 16.22

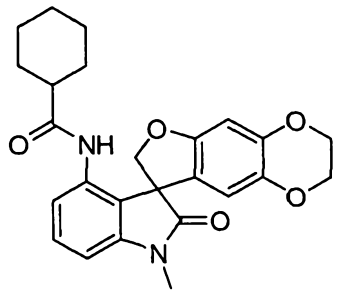
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)甲烷磺醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化甲烷磺醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)甲烷磺醯胺(89%)：熔點184-186℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.25 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.70 (ABq, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 154.1, 145.3, 143.2, 139.6, 133.9, 130.3, 121.1, 118.5, 114.9, 111.6, 105.2, 100.4, 78.7, 64.4, 63.9, 57.0, 38.7, 27.1；MS (ES+) m/z 402.9 (M + 1)。

實例16.23

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環己烷羧醯胺之合成



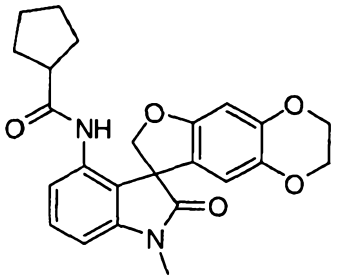
按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環己氯化碳醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環己烷羧醯胺(23%)：熔點96-98℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.21-4.10 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.04-1.69 (m, 11H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 174.5, 154.4, 145.3, 142.8, 139.3, 135.1, 129.8, 119.1,

(S)

118.0, 115.8, 112.3, 104.2, 99.4, 78.6, 64.5, 63.8, 57.1, 46.7, 29.4, 29.0, 27.0, 25.6； MS (ES+) m/z 435.0 (M + 1)。

實例 16.24

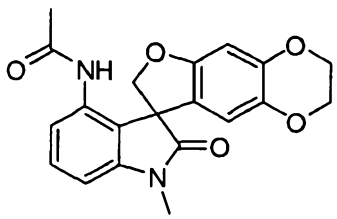
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環戊烷羧醯胺之合成



按照如實例 16.20 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化環戊碳醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得 N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環戊烷羧醯胺 (52%)：熔點 196-198℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.94 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 8H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 174.7, 154.3, 145.2, 142.7, 139.3, 135.1, 129.8, 119.2, 118.2, 115.9, 112.2, 104.2, 99.4, 78.4, 64.5, 63.8, 57.1, 46.7, 30.1, 29.9, 27.0, 25.9； MS (ES+) m/z 421.1 (M + 1)。

實例 16.25

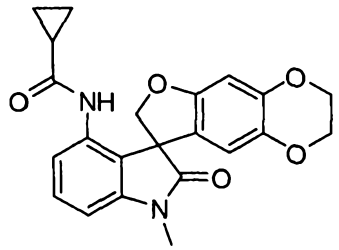
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化乙醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺(27%)：熔點182-184℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.85 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 168.5, 154.0, 145.1, 142.6, 139.4, 134.7, 129.7, 119.9, 116.1, 112.1, 104.5, 99.2, 78.6, 64.5, 63.8, 57.1, 27.0, 24.3；MS (ES+) m/z 367.0 (M + 1)。

實例16.26

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丙烷羧醯胺之合成



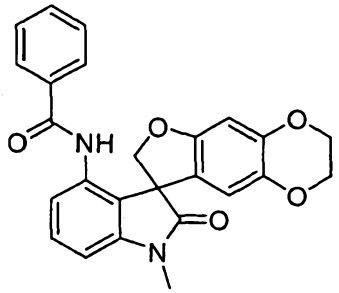
按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環丙烷氯化碳醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丙烷羧醯胺(78%)：熔點266-268℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.89 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.99-0.73 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 172.1, 154.1, 145.1, 142.6, 139.4, 135.0, 129.7, 119.4, 118.3, 116.0, 112.1, 104.5, 99.3, 78.5, 64.5, 63.8, 57.2,

(S)

27.0, 15.6, 8.1, 8.0； MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1)。

實例 16.27

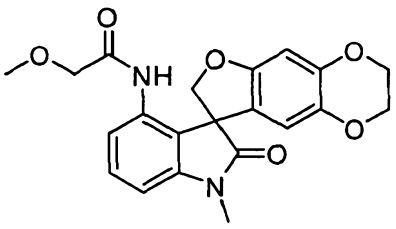
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)苯甲醯胺之合成



按照如實例 16.20 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化苯甲醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得 N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)苯甲醯胺 (60%)：熔點 192-194℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21-8.18 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.53-7.32 (m, 4H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (ABq, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 165.4, 154.2, 145.2, 143.0, 139.4, 135.0, 134.0, 132.1, 130.0, 128.6, 127.0, 119.4, 117.9, 115.9, 112.2, 104.6, 99.8, 78.5, 64.5, 63.8, 60.4, 57.2, 27.0； MS (ES+) m/z 428.9 (M + 1)。

實例 16.28

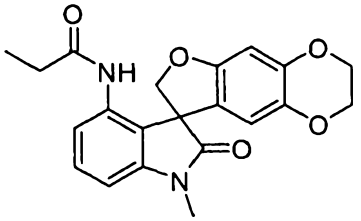
2-甲氧基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用甲氧基氯化乙醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得2-甲氧基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺(70%)：熔點237-239℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (br s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.89 (ABq, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 168.2, 155.2, 145.1, 143.4, 138.7, 134.0, 129.8, 119.4, 117.5, 116.2, 111.8, 104.8, 99.7, 78.1, 71.9, 64.5, 63.8, 59.1, 57.1, 26.9； MS (ES+) m/z 396.9 (M + 1)。

實例16.29

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺之合成

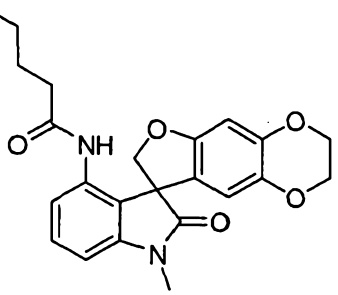


按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化丙醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺(42%)：熔點224-226℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.20-4.08 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 172.2, 154.1, 145.1, 142.7, 139.4,

134.8, 129.8, 119.7, 118.2, 116.1, 112.1, 104.3, 99.3, 78.5, 64.5, 63.8, 57.1, 30.6, 27.0, 9.2； MS (ES+) m/z 381.0 (M + 1)。

實例 16.30

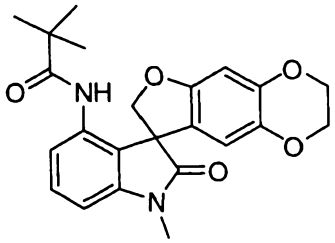
N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)戊醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化戊醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)戊醯胺(30%)：熔點182-183℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.92 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 171.6, 154.2, 145.1, 142.7, 139.4, 134.9, 129.8, 119.5, 118.2, 116.0, 112.2, 104.3, 99.3, 78.6, 64.5, 63.8, 57.1, 37.5, 27.3, 27.0, 22.2, 13.7； MS (ES+) m/z 409.0 (M + 1)。

實例 16.31

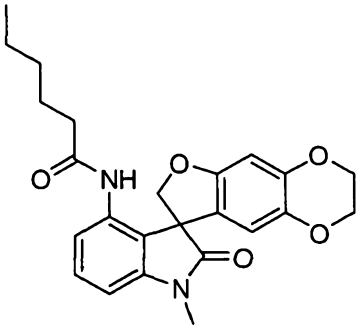
2,2-二甲基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺之合成



按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用三甲基氯化乙醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得2,2-二甲基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺(47%)：熔點182-184℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (br s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.70 (ABq, 2H), 4.15-4.01 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 176.7, 155.0, 144.7, 144.4, 138.3, 135.0, 129.6, 124.3, 120.2, 119.1, 112.2, 106.6, 99.1, 78.1, 64.6, 64.0, 57.1, 39.2, 27.3, 27.1；MS (ES+) m/z 409.0 (M + 1)。

實例16.32

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)己醯胺之合成

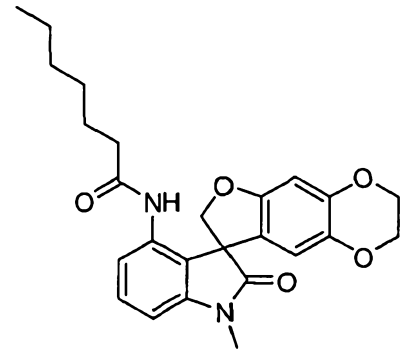


按照如實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化己醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)己醯胺(67%)：熔點151-153℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.92 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.21-2.02 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 171.6, 154.1, 145.1, 142.6, 139.4, 134.9, 129.8, 119.5, 118.2, 116.0, 112.2, 104.3, 99.3, 78.5, 64.5, 63.8, 57.1, 37.7, 31.3, 27.0, 24.9, 22.3, 13.9；MS (ES+) m/z 423.0 (M + 1)。

實例 16.33

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)庚醯胺之合成

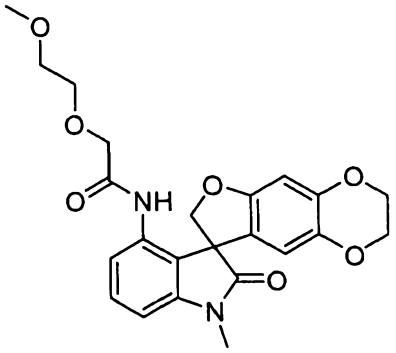


按照實例16.20中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用氯化庚醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)庚醯胺(46%)：熔點123-124℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.92 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.21-2.03 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 171.7, 154.1, 145.1, 142.6, 139.3, 134.9, 129.8, 119.5, 118.2, 116.0, 112.2, 104.3, 99.3,

78.5, 64.5, 63.8, 57.1, 37.8, 31.4, 28.8, 27.0, 25.2, 22.4, 14.0；MS (ES+) m/z 437.1 (M + 1)。

實例 16.34

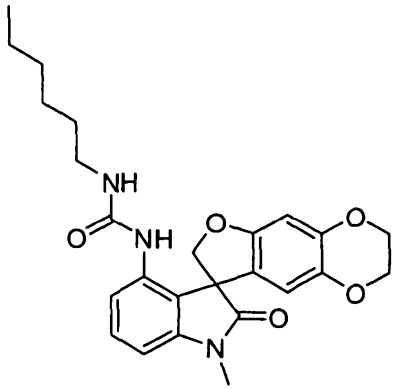
2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺之合成



按照如實例 16.20 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2-(2-甲氧基乙氧基)氯化乙醯置換環丁烷氯化碳醯，獲得 2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺 (77%)：熔點 122-123℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (br s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.78 (ABq, 2H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.99 (ABq, 2H), 3.65-3.40 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 168.5, 155.1, 144.9, 143.4, 138.7, 133.8, 129.8, 120.4, 117.9, 117.2, 111.7, 105.1, 99.6, 77.8, 71.7, 70.8, 64.5, 63.8, 58.9, 57.1, 26.9；MS (ES+) m/z 441.1 (M + 1)。

實例 16.35

1-己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲之合成

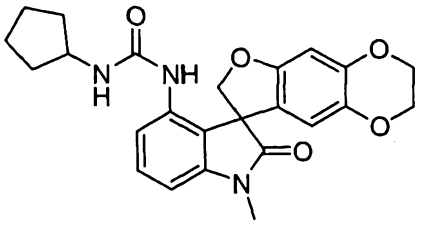


於4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.33克，1.00毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加氯甲酸三氯甲酯(0.14毫升，1.2毫莫耳)。將反應混合物在65℃下加熱24小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使殘留物溶於四氫呋喃(10毫升)中，並使所形成之溶液於冰浴中冷卻至0℃。添加正-己胺(0.40毫升，3.0毫莫耳)與三乙胺(0.70毫升，5.0毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，攪拌24小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水(4 x 150毫升)洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物自醋酸乙酯/己烷再結晶，而得1-己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲(0.294克，64%)，為淡褐色固體：熔點154-155℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.76 (ABq, 2H), 4.22-4.11 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 154.6, 154.2, 145.1, 142.8, 139.4, 135.9, 129.8, 119.0, 118.3, 115.8, 112.2, 103.3, 99.3, 78.2, 64.5, 63.8,

57.1, 40.5, 31.5, 29.8, 27.0, 26.4, 22.5, 14.0；MS (ES+) m/z 452.2 (M + 1)。

實例 16.36

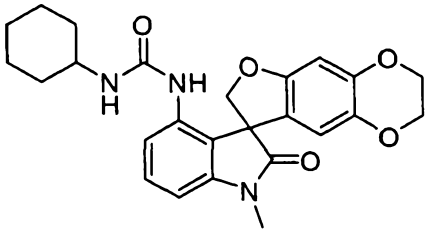
1-環戊基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲之合成



按照如實例16.35中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環戊胺置換正-己胺，獲得1-環戊基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲(61%)，為淡黃色固體：熔點133-135℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.77 (ABq, 2H), 4.20-4.11 (m, 5H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 154.3, 145.2, 142.9, 139.3, 135.9, 129.8, 118.9, 118.3, 116.0, 112.3, 103.3, 99.2, 78.2, 64.5, 63.9, 57.1, 52.3, 33.6, 33.4, 27.0, 23.5, 23.5；MS (ES+) m/z 436.2 (M + 1)。

實例 16.37

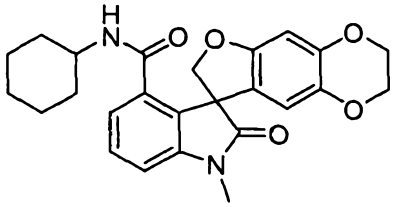
1-環己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲之合成



按照如實例16.35中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環己胺置換正-己胺，獲得1-環己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲(57%)，為無色固體：熔點175-177℃(醋酸乙酯)；1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.72-7.69 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.76 (ABq, 2H), 4.20-4.12 (m, 5H), 3.41 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.41-1.01 (m, 5H)； 13C NMR (75 MHz, CDCl3) δ 176.3, 154.2, 153.9, 145.1, 142.9, 139.3, 135.9, 129.8, 119.3, 118.4, 116.1, 112.2, 103.3, 99.2, 78.3, 64.5, 63.8, 57.2, 49.2, 33.6, 33.5, 27.0, 25.5, 24.7；MS (ES+) m/z 450.1 (M + 1)。

實例16.38

N-環己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

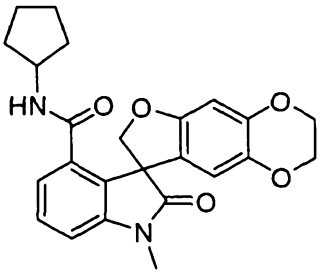


於1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸(0.200克，0.566毫莫耳)與1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(0.114克，0.736毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加N,N-二異丙基乙胺(0.30毫升，1.72毫莫耳)與羥基苯并三唑(0.092克，0.68毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘，並添加環己胺(0.10毫升，0.87毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌40小時，及在真空中濃縮，以移除大部份N,N-二甲

基甲醯胺。將混合物以醋酸乙酯(150毫升)稀釋，以水(3 x 150毫升)與鹽水(3 x 100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得N-環己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.127克，51%)，為無色固體：熔點139-140℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.95 (ABq, 2H), 4.24-4.04 (m, 4H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 5H), 1.36-1.22 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.3, 155.9, 145.0, 144.3, 137.9, 134.7, 129.5, 127.4, 122.8, 120.4, 110.7, 109.9, 100.1.78.0, 64.5, 64.0, 58.2, 48.7, 32.4, 32.1, 26.7, 25.5, 24.9, 24.7； MS (ES+) m/z 435.0 (M + 1)。

實例16.39

N-環戊基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

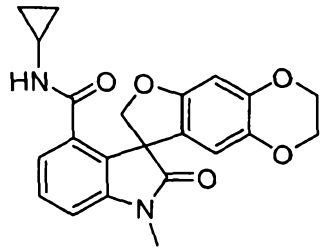


按照實例16.38中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環戊胺置換環己胺，獲得N-環戊基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(28%)，為無色固體：熔點135-136℃(醋酸乙酯/己烷)；

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.95 (ABq, 2H), 4.20-4.06 (m, 5H), 3.26 (s, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 4H), 1.13-0.93 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.8, 155.9, 145.0, 144.3, 137.9, 134.6, 129.5, 127.3, 122.8, 120.5, 110.7, 109.9, 100.0, 78.9, 64.5, 64.0, 58.1, 51.5, 32.6, 32.4, 26.9, 23.9, 23.7；MS (ES+) m/z 421.1 (M + 1)。

實例 16.40

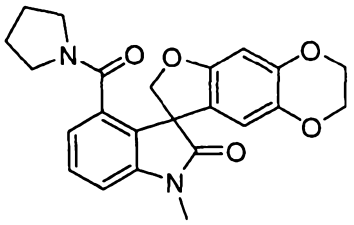
N-環丙基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



按照實例16.38中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用環丙基胺置換環己胺，獲得N-環丙基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(36%)，為無色固體：熔點127-128℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.18-0.17 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 168.5, 155.7, 145.1, 144.1, 137.9, 134.1, 129.6, 127.4, 122.9, 120.5, 110.6, 110.0, 100.1, 78.7, 64.6, 64.0, 58.0, 26.9, 22.8, 6.4, 6.2；MS (ES+) m/z 415.0 (M + 23)。

實例 16.41

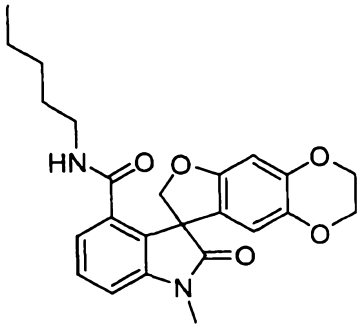
1'-甲基-4'-(四氫吡咯-1-基羰基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照實例16.38中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用四氫吡咯置換環己胺，獲得1'-甲基-4'-(四氫吡咯-1-基羰基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(8%)，為無色固體：熔點242-244℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.30 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.22-4.01 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.7, 156.2, 144.6, 143.4, 137.5, 135.4, 129.1, 128.4, 120.4, 119.8, 111.1, 108.6, 99.0, 79.5, 64.6, 64.0, 58.2, 48.0, 44.9, 26.9, 25.5, 24.4；MS (ES+) m/z 407.0 (M + 1)。

實例16.42

1'-甲基-2'-酮基-N-戊基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

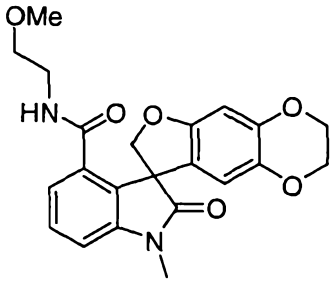


按照實例16.38中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用正-戊基胺置換環己胺，獲得1'-甲基-2'-酮基-N-戊基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(29%)，為淡黃色固體：熔點191-193℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.21-4.09 (m, 4H), 3.30-3.17 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.30-1.11 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 167.0, 155.8, 145.0, 144.1, 137.9, 134.4, 129.5, 127.8, 122.9, 120.6, 110.7, 109.9, 99.8, 78.8, 64.5, 64.0, 58.1, 39.9, 29.0, 28.7, 26.9, 22.3, 13.9；MS (ES+) m/z 423.1 (M + 1)。

實例16.43

N-(2-甲氧基乙基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

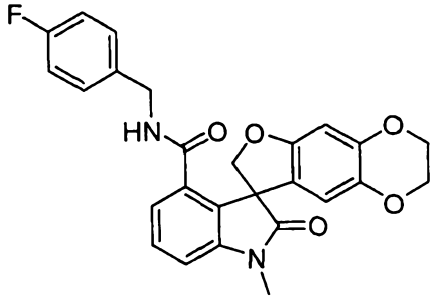


按照實例16.38中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲氧基乙胺置換環己胺，獲得N-(2-甲氧基乙基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(14%)，為無色固體：熔點97-100℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 4.95 (ABq, 2H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.48-3.15 (m, 10H)；^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 167.2, 155.9, 144.8, 144.1, 137.8, 134.0, 129.4, 128.4, 122.4, 120.4, 110.8, 110.0, 99.4, 79.0, 70.9, 64.5, 63.9, 58.6, 58.3, 39.4, 26.9； MS (ES+) m/z 411.0 (M + 1)。

實例 16.44

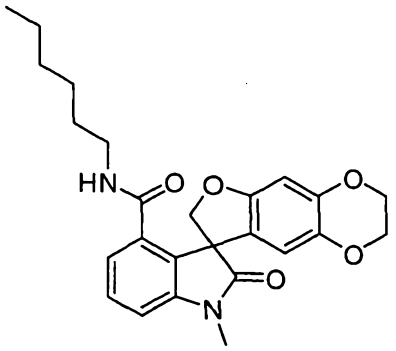
N-(4-氟苄基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



按照實例 16.38 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4-氟苄基胺置換環己胺，獲得 N-(4-氟苄基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺 (13%)，為無色固體：熔點 149-150℃ (醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.96 (ABq, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.20-3.93 (m, 5H), 3.27 (s, 1H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 166.9, 163.8, 155.7, 144.9, 144.2, 137.9, 133.7, 133.3, 129.9, 129.8, 129.6, 128.2, 123.0, 120.3, 115.6, 115.3, 110.6, 110.3, 99.7, 78.9, 64.4, 63.8, 58.2, 43.4, 26.9； MS (ES+) m/z 461.0 (M + 1)。

實例 16.45

N-己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

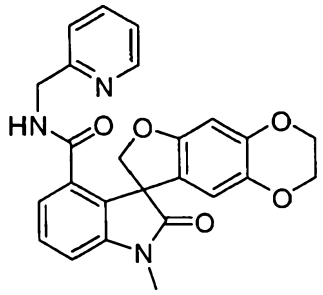


於1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸(0.200克，0.566毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(12毫升)中之經攪拌溶液內，添加羥基苯并三唑(0.151克，1.13毫莫耳)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(0.364克，1.13毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(0.81毫升，4.5毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘，並添加正-己胺(0.15毫升，1.1毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌72小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水(3 x 150毫升)、1M氫氧化鈉水溶液(2 x 100毫升)及鹽水(2 x 100毫升)洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物自己烷/醋酸乙酯再結晶，而得N-己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.180克，73%)，為無色固體：熔點172-173℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.25-4.07 (m, 4H), 3.27-2.97 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 167.0, 155.8, 145.0, 144.1, 137.9, 134.4, 129.5, 127.8, 122.9, 120.6, 110.7, 109.9, 99.8, 78.8, 64.5, 64.0, 58.1, 40.0,

31.4, 28.9, 26.9, 26.5, 22.5, 14.0； MS (ES+) m/z 437.1 (M + 1)。

實例 16.46

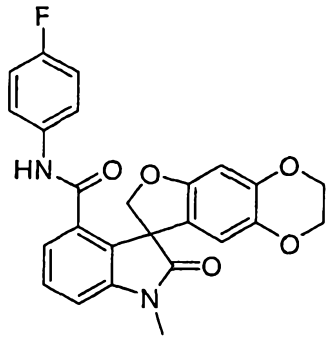
1'-甲基-2'-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



按照實例16.45中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(胺基甲基)吡啶置換正-己胺，獲得1'-甲基-2'-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(38%)，為無色固體：熔點214-215℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.44 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.66-4.31 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 167.2, 155.8, 155.7, 148.5, 144.5, 144.1, 137.7, 137.1, 133.9, 129.4, 128.9, 122.4, 122.3, 122.2, 120.4, 110.8, 110.0, 99.2, 79.1, 64.3, 63.7, 58.4, 44.7, 26.9； MS (ES+) m/z 444.1 (M + 1)。

實例 16.47

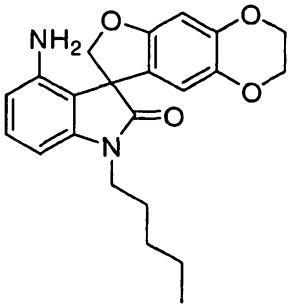
N-(4-氟苯基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



按照實例16.45中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-氟苯胺置換正-己胺，獲得N-(4-氟苯基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(59%)，為淡粉紅色固體：熔點>250℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (br s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.85 (ABq, 2H), 4.13-3.91 (m, 4H), 3.21 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 165.7, 158.7 (d, J_{C-F} = 238.5 Hz), 156.1, 144.7, 144.2, 137.5, 135.4, 135.3, 134.5, 129.5, 128.8, 122.5, 122.4, 121.6, 120.1, 115.4 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz), 111.7, 110.8, 98.5, 79.8, 64.6, 64.0, 58.3, 27.1；MS (ES+) m/z 447.2 (M + 1)。

實例16.48

4'-胺基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

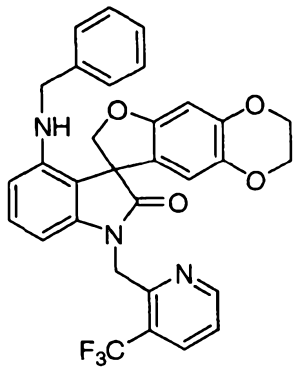


按照實例16.19中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-溴基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸

圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-胺基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(79%)，為橘色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11-7.05 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36-6.32 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.21-4.11 (m, 4H), 3.84-3.58 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.39-1.33,(m, 4H), 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 380.9 (M + 1)。

實例16.49

4'-(苄胺基)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

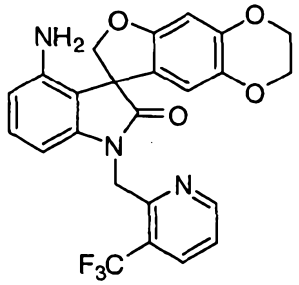


將4'-溴基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.700克，1.31毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.14克，0.16毫莫耳)第三-丁醇鈉(0.252克，2.62毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.29克，0.47毫莫耳)及苄胺(0.22毫升，2.0毫莫耳)在無水甲苯(20毫升)中合併，且於105℃下加熱60小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並以醋酸乙酯(150毫升)洗滌墊片。將濾液以飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、水(100毫升)及鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，

及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至25%梯度液溶離，而得4'-(苄胺基)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.227克，31%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.15 (ABq, 2H), 5.23 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.20-4.15 (m, 4H)。

實例16.50

4'-胺基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

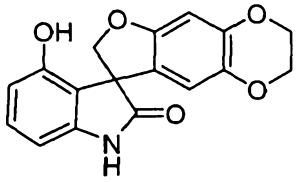


將4'-(苄胺基)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.251克，0.45毫莫耳)及氫氧化鈀/碳(0.251克，20無水重量%，含有~50%水，0.18毫莫耳)、甲醇(20毫升)、冰醋酸(1滴，催化量)之混合物置於氫大氣(1大氣壓)下，並於環境溫度下攪拌16小時。再者，添加氫氧化鈀/碳(0.100克，20無水重量%，含有~50%水，0.072毫莫耳)與醋酸(1滴，催化量)，將反應混合物再一次置於氫大氣(1大氣壓)下，且使其在環境溫度下反應72小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，

並以醋酸乙酯(50毫升)洗滌墊片。將濾液以水(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至25%梯度液溶離，而產生4'-胺基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.070克，33%)，為無色固體：熔點243-245℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 154.9, 152.6, 152.4, 144.7, 142.9, 142.8, 138.8, 134.2, 134.1, 129.4, 122.0, 118.6, 114.5, 112.8, 111.3, 99.0, 77.2, 64.5, 63.9, 57.2, 42.4；MS (ES+) m/z 469.9 (M + 1)。

實例16.51

4'-羥基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

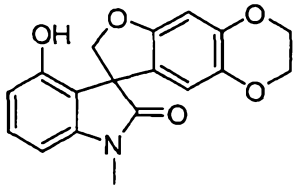


於4'-溴基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚](0.30克，0.80毫莫耳)在無水四氫呋喃(20毫升)中之溶液內，在-98℃下，添加第三-丁基鋰(1.90毫升，在戊烷中之1.7M溶液，3.2毫莫耳)，並攪拌15分鐘。添加硼酸三甲酯(0.36毫升，3.2毫莫耳)，且使反應混合物溫熱至環境溫度，

及攪拌16小時。於0℃下，將過氧化氫在水中之溶液(0.28毫升，35% w/w，3.2毫莫耳)添加至反應混合物中，並使混合物溫熱至環境溫度，攪拌0.5小時，及在真空中濃縮。將殘留物以水研製，及過濾。將所形成之固體藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至50%梯度液溶離，而得4'-羥基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.004克，2%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.64 (ABq, 2H), 4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.3, 155.5, 154.1, 144.0, 143.6, 137.7, 130.1, 121.0, 116.1, 111.1, 110.5, 101.8, 98.7, 76.8, 64.6, 64.0, 57.2；MS (ES+) m/z 311.7 (M + 1)。

實例16.52

4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

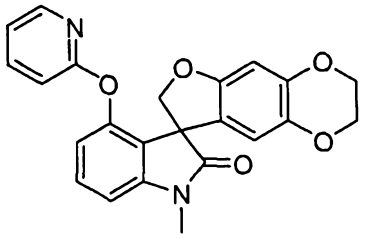


按照如實例16.51中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚，獲得4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(37%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 9.61 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.67 (ABq, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.12 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.0, 153.3, 144.7, 143.6, 137.1, 129.6, 120.2, 114.6, 110.9, 110.8, 100.2, 98.1, 76.2, 64.1, 63.5, 56.3, 26.5； MS (ES+) m/z 325.8 (M + 1)。

實例 16.53

1'-甲基-4'-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

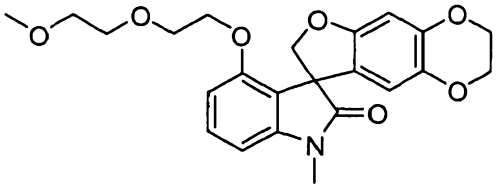


將 4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.120 克，0.37 毫莫耳)、碘化銅 (I) (0.007 克，0.04 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.066 克，0.48 毫莫耳)、2-溴基吡啶 (0.070 毫升，0.74 毫莫耳) 及 1-丁基-1H-咪唑 (0.024 毫升，0.18 毫莫耳) 在無水甲苯 (1 毫升) 中合併，且在密封管中於 120℃ 下加熱 50 小時。添加二氯甲烷 (25 毫升)，並將混合物以水 (3 x 25 毫升) 洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物在甲醇中研製，而得 1'-甲基-4'-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.080 克，54%)，為無色固體：熔點 219-221℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91-7.89 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.57 (ABq,

2H), 4.10-3.93 (m, 4H), 3.18 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 162.4, 154.6, 149.4, 146.6, 144.7, 143.7, 139.5, 137.1, 129.8, 123.0, 118.9, 118.5, 117.3, 111.5, 110.6, 105.7, 97.9, 77.6, 64.0, 63.4, 56.5, 26.8；MS (ES+) m/z 403.2 (M + 1)。

實例 16.54

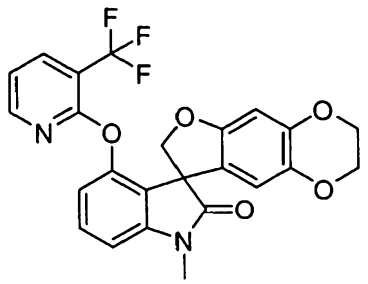
4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16.53中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷置換2-溴基吡啶，獲得4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (26%)，為無色固體：熔點 109-110℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.69 (ABq, 2H), 4.17-4.07 (m, 4H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.49 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.1, 154.3, 144.4, 143.6, 137.0, 130.1, 120.0, 116.7, 110.7, 107.4, 102.1, 98.0, 76.5, 71.2, 69.7, 68.7, 68.0, 64.1, 63.5, 57.9, 56.5, 26.5；MS (ES+) m/z 428.1 (M + 1)。

實例 16.55

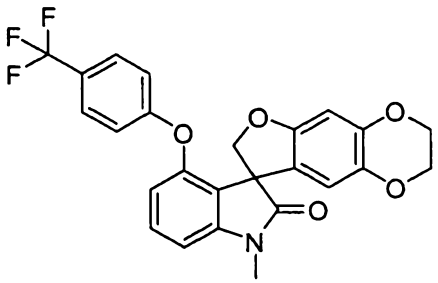
1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16.53中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-溴基-3-(三氟甲基)吡啶置換2-溴基吡啶，獲得1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(44%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.61 (ABq, 2H), 4.11-3.93 (m, 4H), 3.21 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 159.0, 155.2, 151.1, 148.7, 145.6, 144.1, 137.8 (m), 137.4, 130.6, 125.0, 123.3, 118.8, 117.9, 112.3, 112.1, 111.6, 107.0, 98.2, 78.1, 64.5, 63.9, 57.0, 27.3；MS (ES+) m/z 470.9 (M + 1)。

實例16.56

1'-甲基-4'-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

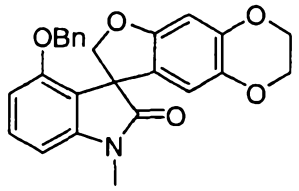


按照如實例16.53中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-4-(三氟甲基)苯置換2-溴基吡啶，獲得1'-甲基

-4'-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(36%)，為無色固體：熔點198-201℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.66 (ABq, 2H), 4.12-3.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.2, 154.6, 149.8, 145.1, 143.8, 137.2, 130.6, 126.6 (m), 123.1, 122.8, 122.4, 118.8, 116.2, 115.4, 111.1, 106.2, 98.0, 77.6, 64.0, 63.3, 56.4, 26.8； MS (ES+) m/z 470.1 (M + 1)。

實例16.57

4'-(苄氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

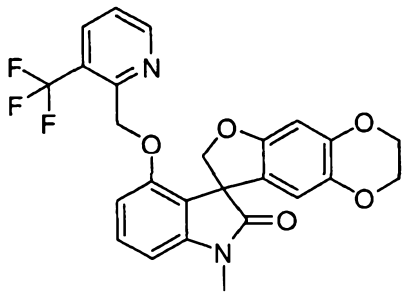


於環境溫度下，將4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.25克，0.77毫莫耳)、溴化苄(0.13毫升，1.1毫莫耳)，及碳酸銫(0.751克，2.30毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中合併，且攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，並使殘留物溶於水(25毫升)中，且以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至10%梯度液溶離，接著自甲醇/二氯甲烷再結晶，而得4'-(苄氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

咪]-2'(1'H)-酮 (0.130 克，41%)，為無色固體：熔點 198-200℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.23 (m, 4H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 4.19-4.11 (m, 4H), 3.16 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 155.8, 154.4, 145.0, 144.3, 137.8, 137.3, 130.6, 128.5, 127.9, 127.0, 120.5, 117.6, 111.5, 108.1, 102.8, 98.8, 77.5, 69.1, 64.7, 64.1, 57.7, 27.1；MS (ES+) m/z 416.0 (M + 1)。

實例 16.58

1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

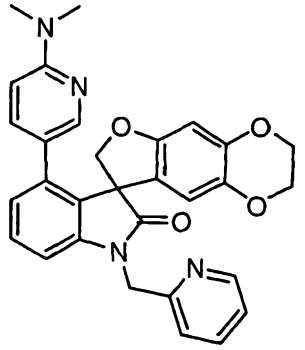


按照如實例 16.57 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 2-(氯基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽置換溴化苄，獲得 1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (44%)，為無色固體：熔點 157-159℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.16 (ABq, 2H), 4.59 (ABq, 2H), 4.14-4.06 (m, 4H), 3.14 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 155.5, 154.8, 153.2, 153.0, 137.5, 135.3, 130.6, 125.8, 124.6, 124.2, 124.1, 122.2, 120.1,

117.6, 111.2, 107.9, 103.0, 98.0, 77.1, 69.2, 64.6, 64.0, 57.0, 27.1；MS (ES+) m/z 484.8 (M + 1)。

實例 16.59

4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

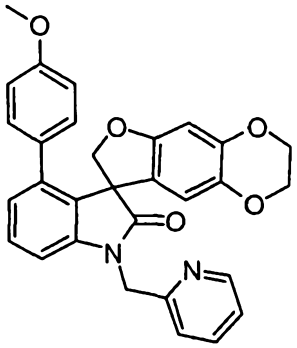


按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(二甲胺基)吡啶-5-二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(44%)，為無色固體：熔點187-188℃(甲醇/二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.56 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 3H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30-4.08 (m, 4H), 3.05 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 158.5, 155.6, 155.4, 149.5, 147.4, 144.7, 142.7, 138.0, 137.6, 137.2,

137.1, 129.5, 128.8, 125.9, 122.8, 122.7, 122.0, 121.7, 111.2, 108.6, 104.3, 99.4, 64.6, 64.0, 58.4, 46.2, 38.1； MS (ES+) m/z 507.0 (M + 1)。

實例 16.60

4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成

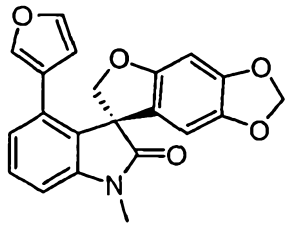


按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲氧苯基二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(68%)，為無色固體：熔點205-206℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.78-6.61 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27-4.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 158.9, 155.6, 155.5, 149.5, 144.6, 142.6, 140.0, 137.9, 137.1, 130.9, 129.8, 129.0, 128.7, 125.7, 122.9, 122.8, 121.7, 113.2, 111.1, 108.5, 99.4,

64.6, 64.0, 58.5, 55.3, 46.2； MS (ES+) m/z 493.0 (M + 1)。

實例 16.61

(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

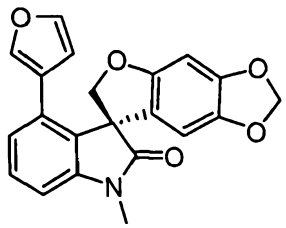


使 4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (950 毫克，2.63 毫莫耳)在半製備型對掌性管柱 (CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司)上解析，以第三-丁基甲基醚中之 2% 乙腈，在 30 毫升/分鐘 (25 分鐘操作時間)下溶離。每一次操作包含已溶於乙腈/第三-丁基甲基醚 (1:1)中之 50 毫克外消旋物。(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮為第一個溶離之對掌異構物。自二氯甲烷與乙醚再結晶，獲得 (7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.38 克，79%)，為無色固體：熔點 144-145℃ (二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05-6.03 (m, 1H), 5.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 156.2, 149.1, 144.2, 142.8, 142.0, 140.4, 131.0, 129.1, 128.2, 125.4, 122.5, 120.8, 111.1, 107.5, 102.8, 101.6, 93.9, 58.5, 26.9； MS

(ES+) m/z 361.9 (M + 1)。

實例 16.62

(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

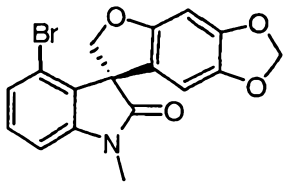


使 4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (950 毫克，2.63 毫莫耳) 在半製備型對掌性管柱 (CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司) 上解析，並以第三-丁基甲基醚中之 2% 乙腈，在 30 毫升/分鐘 (25 分鐘操作時間) 下溶離。每一次操作包含已溶於乙腈/第三-丁基甲基醚 (1:1) 中之 50 毫克外消旋物。(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮為第二個溶離之對掌異構物。自二氯甲烷與乙醚再結晶，獲得 (7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.39 克，82%)，為無色固體：熔點 144-145℃ (二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05-6.03 (m, 1H), 5.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 156.2, 149.1, 144.2, 142.8, 142.0, 140.4, 131.0, 129.1, 128.2, 125.4, 122.5, 120.8, 111.1, 107.5, 102.8, 101.6, 93.9, 58.5, 26.9；MS

(ES+) m/z 361.9 (M + 1)。

實例 16.63

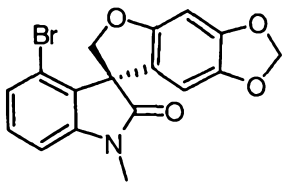
(7R)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使 4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.32 克，8.58 毫莫耳)在半製備型對掌性管柱 (CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司)上解析，以第三-丁基甲基醚中之 5% 乙腈，在 30 毫升/分鐘下溶離，每一次操作包含已溶於乙腈/第三-丁基甲基醚 (1:1) 中之 50 毫克外消旋物。(7R)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.14 克，86%) 為第一個溶離之對掌異構物，且係以結晶性無色固體獲得：熔點 226-228℃ (乙腈/第三-丁基甲基醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.92-5.87 (m, 2H), 4.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 373.8, 375.8 (M + 1)。

實例 16.64

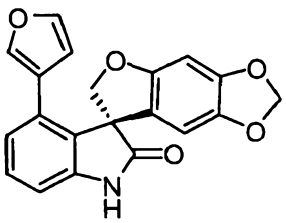
(7S)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



使 4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.32 克，8.58 毫莫耳)在半製備型對掌性管柱(CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司)上解析，並以第三-丁基甲基醚中之5%乙腈，在30毫升/分鐘下溶離，每一次操作包含已溶於乙腈/第三-丁基甲基醚(1:1)中之50毫克外消旋物。(7S)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13 克，81%)為第二個溶離之對掌異構物，且以結晶性無色固體單離：熔點226-227℃，(乙腈/第三-丁基甲基醚)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.92-5.87 (m, 2H), 4.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 373.8, 375.8 (M + 1)。

實例 16.65

(7S)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

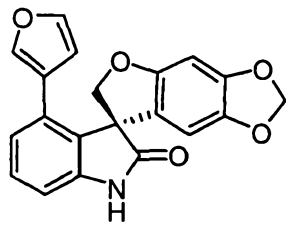


使 4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.25 克)在半製備型對掌性管柱(CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司)上解析，並以第三-丁基甲基醚中之5%乙

腈，在30毫升/分鐘下溶離，每一次操作包含首先已溶於二甲亞碸(0.15毫升)中，且以乙腈(0.85毫升)與第三-丁基甲基醚(1.00毫升)稀釋之50毫克外消旋物。使產物溶於二甲亞碸(2.0毫升)中，與水(50.0毫升)一起沉澱，過濾，及風乾，而得(7S)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.11克，88%)，為無色固體。此對掌異構物為第一個溶離者。熔點230-231℃(水)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 156.1, 148.8, 143.8, 143.3, 142.0, 140.5, 130.5, 129.6, 128.9, 124.3, 123.2, 121.4, 111.3, 109.7, 103.3, 101.9, 93.7, 77.6, 58.6；MS (ES+) m/z 347.9 (M + 1)。

實例16.66

(7R)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

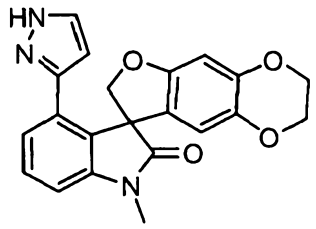


使4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.25克)在半製備型對掌性管柱(CHIRALPAK-IA，對掌性技術公司)上解析，並以第三-丁基甲基醚中之5%乙腈，在30毫升/分鐘下溶離，每一次操作包含首先已溶於二

甲亞碸(0.15毫升)中，且以乙腈(0.85毫升)與第三-丁基甲基醚(1.00毫升)稀釋之50毫克外消旋物。使經單離之產物溶於二甲亞碸(2.0毫升)中，與水(50.0毫升)一起沉澱，過濾，及風乾，而得(7R)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.10克，75%)，為無色固體。此對掌異構物為第二個溶離者：熔點229-231℃(水)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 179.2, 156.1, 148.8, 143.8, 143.3, 142.0, 140.5, 130.5, 129.6, 128.9, 124.3, 123.2, 121.4, 111.3, 109.7, 103.3, 101.9, 93.7, 77.6, 58.6；MS (ES+) m/z 347.9 (M + 1)。

實例16.67

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

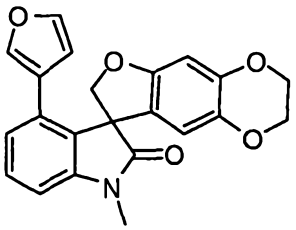


按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1H-吡唑-3-二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-甲基-4'-(1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(63%)，為無色固體：熔點201-202℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.35 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 4H), 3.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 155.6, 144.7, 144.5, 137.8, 129.2, 128.0, 124.6, 121.6, 111.0, 108.2, 105.5, 99.5, 77.4, 64.5, 63.9, 58.4, 26.9；MS (ES+) m/z 375.9 (M + 1)。

實例16.68

4'-呋喃-3-基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

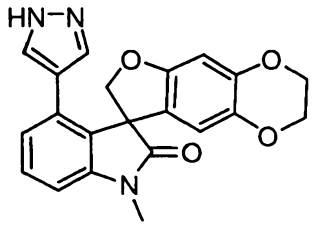


按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-呋喃二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得4'-呋喃-3-基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(65%)，為無色固體：熔點178-180℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.29 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.9

Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.04-6.01 (m, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 155.5, 144.7, 144.3, 142.8, 140.5, 137.9, 130.8, 129.1, 128.1, 125.2, 122.6, 122.5, 111.2, 111.1, 107.4, 99.7, 76.7, 64.6, 64.0, 58.3, 26.8；MS (ES+) m/z 375.9 (M + 1)。

實例 16.69

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



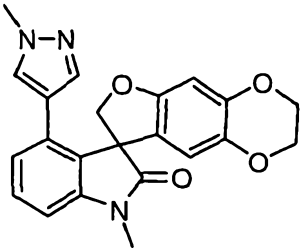
按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1H-吡唑-4-二羥基硼烷置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-甲基-4'-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(54%)，為無色固體：熔點250-251℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 4H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 155.4, 144.8, 144.3, 138.0,

(S)

130.6, 129.2, 127.9, 125.4, 122.5, 111.4, 107.3, 99.6, 64.6, 63.9, 58.2, 26.8；MS (ES+) m/z 376.0 (M + 1)。

實例 16.70

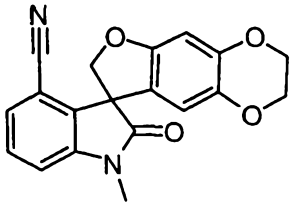
1'-甲基-4'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例2.46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑置換喹啉-3-基二羥基硼烷，並使用4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-甲基-4'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(58%)，為無色固體：熔點220-222℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 155.6, 144.8, 144.2, 138.7, 138.0, 130.8, 129.3, 129.1, 127.8, 125.2, 122.7, 119.0, 111.5, 107.0, 99.4, 76.7, 64.6, 64.0, 58.3, 38.9, 26.8；MS (ES+) m/z 390.0 (M + 1)。

實例 16.71

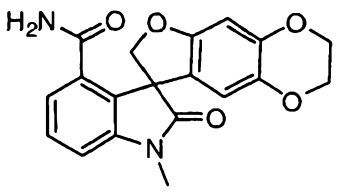
1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈之合成



按照如實例 2.48 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈 (74%)，為無色固體：熔點 196-197℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.94-4.83 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)；MS (ES+) m/z 334.9 (M + 1)。

實例 16.72

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



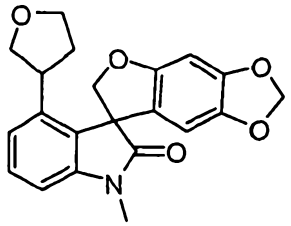
於 1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈 (0.25 克，0.75 毫莫耳) 在乙醇 (30 毫升) 中之懸浮液內，添加飽和碳酸鈉水溶液 (3 毫升) 與 30

(S)

%w/w過氧化氫水溶液(3毫升)。將反應混合物於回流下加熱3小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物在水中研製，而得1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.09克，33%)，為無色固體：熔點>250℃(水)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16-3.99 (m, 4H), 3.13 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 352.9 (M + 1)。

實例16.73

1'-甲基-4'-(四氫呋喃-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

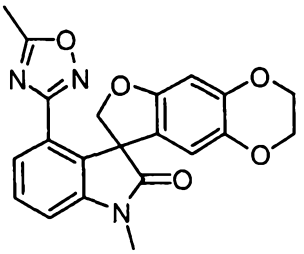


於4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.60克，1.66毫莫耳)在醋酸乙酯(30毫升)中之溶液內，添加鈀/碳(10% w/w，0.40克)。使反應混合物於氫氣壓力(60 psi)下，在帕爾氫化裝置中，於環境溫度下振盪16小時，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得1'-甲基-4'-(四氫呋喃-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.44克，73%)，為無色固體：熔點182-184℃(二氯甲烷/醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.35 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H),

6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.15 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 9.26, 1.0 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.11-3.59 (m, 3H), 3.39-3.18 (m, 2H), 2.40-1.94 (m, 1H), 1.63-1.36 (m, 1H)； MS (ES+) m/z 365.9 (M + 1)。

實例 16.74

1'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

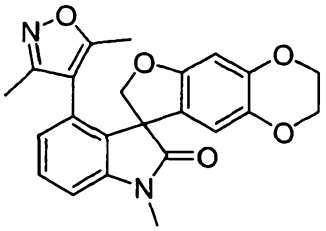


於1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈(0.35克，1.05毫莫耳)在二甲亞碸(10毫升)中之溶液內，添加羥胺(在水中之50% w/w溶液，3.0毫升)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時，倒入水(50毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物在己烷中研製，而得N'-羥基-1'-甲基-2'-酮基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-4'-羧醯亞胺醯胺(0.37克)，為無色固體。於10毫升微波反應容器中，添加N'-羥基-1'-甲基-2'-酮基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-4'-羧醯亞胺醯胺(0.20克，0.54毫莫耳)、醋酸酐(0.50毫升)及吡啶(2.00毫升)。將溶液在微波反應器中於160℃下加熱0.5小

時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以己烷/醋酸乙酯(3/1)溶離，接著自乙醚再結晶，而得1'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.08克，37%)，為無色固體：熔點199-201℃(乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16-4.00 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 391.9 (M + 1)。

實例16.75

4'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

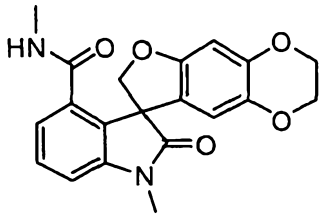


於10毫升反應容器中，添加4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，1.3毫莫耳)、3,5-二甲基異噁唑-4-二羥基硼烷(0.37克，2.6毫莫耳)、醋酸鈀(0.018克，0.026毫莫耳)、二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.021克，0.052毫莫耳)、碳酸鉀(0.54克，3.9毫莫耳)、乙腈(2.0毫升)及水(1.5毫升)。將容器於微波照射下在100℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，以水(25毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 75毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(50

毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之20%至60%梯度液溶離，而得4'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.422克，80%)，為無色固體：熔點228-230℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR(非向性異構物之混合物，300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.29 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.79 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 17.4, 9.0 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.31 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 1.40 (s, 1.5H), 1.32 (s, 1.5H)；MS (ES+) m/z 405.0 (M + 1)。

實例16.76

N,1'-二甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成

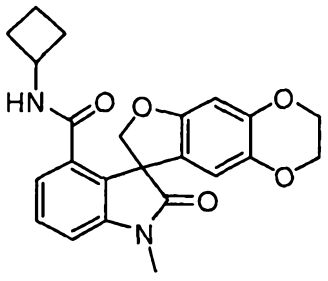


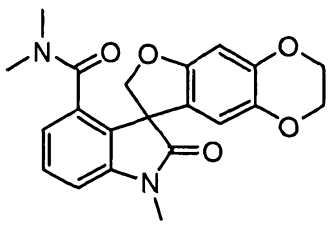
將1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯(0.30克，0.70毫莫耳)、甲胺鹽酸鹽(0.12克，1.8毫莫耳)、碳酸鉀(0.39克，2.8毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(3.0毫升)添加至微波反應容器中。將反應物在微波反應器中於100℃下加熱0.5小時。再者，添加甲胺鹽酸鹽(0.20克，3.0毫莫耳)，並將混合物在微波反應器中於100

℃下再加熱45分鐘。使混合物冷卻至環境溫度，倒入水(25毫升)中，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使產物自具有乙醚之二氯甲烷沉澱，接著自醋酸乙酯再結晶，而得N,1'-二甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.08克，32%)，為無色固體：熔點120-122℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.31 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.64 (d, J = 4.9 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 366.9 (M + 1)。

實例16.77與實例16.78

N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺與N,N,1'-三甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成



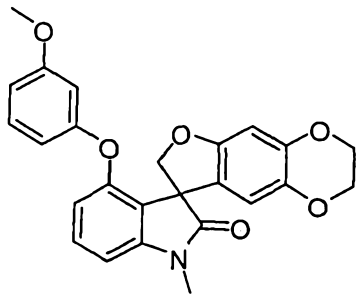


將1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯(0.30克，0.70毫莫耳)、環丁基胺鹽酸鹽(0.23克，2.1毫莫耳)、碳酸鉀(0.39克，2.8毫莫耳)

及N,N-二甲基甲醯胺(3.0毫升)添加至微波反應容器中。將反應物在微波反應器中於110℃下加熱1小時，使其冷卻至環境溫度，倒入水(25毫升)中，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機萃液以1M鹽酸(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之20%至100%梯度液溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.045克，17%)，為無色固體：熔點128-129℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.33 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.46 (d, J = 6.65 Hz, 1H), 4.96-4.81 (m, 2H), 4.35-4.01 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 407.0 (M + 1)。N,N,1'-三甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺(0.12克，37%)係以副產物單離自N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺之合成。以無色固體獲得：熔點218-221℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)； MS (ES+) m/z 381.0 (M + 1)。

實例16.79

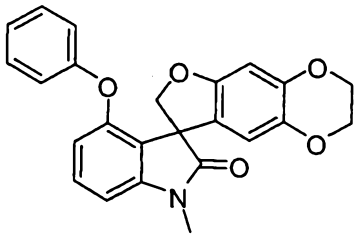
4'-(3-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於10毫升密封管中，裝填4'-溴基-1'-甲基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.77克，2.0毫莫耳)、3-甲氧基酚(0.50克，4.0毫莫耳)、碳酸鉀(0.36克，2.6毫莫耳)、碘化銅(I)(0.038克，0.2毫莫耳)、1-甲基咪唑(0.082克，1.0毫莫耳)及無水甲苯(3毫升)。將反應混合物在150℃下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，而得4'-(3-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.27克，31%)，為灰白色固體：熔點166-168℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.27 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (t, J = 2.0, Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.83 (ABq, 2H), 4.15-4.01 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 160.5, 157.7, 155.5, 152.7, 144.8, 144.3, 137.7, 130.1, 129.7, 121.7, 119.2, 114.6, 111.0, 110.2, 109.0, 104.0, 103.9, 99.0, 77.7, 64.4, 63.8, 57.3, 55.2, 27.0; MS (ES+) m/z 432.0 (M + 1)。

實例16.80

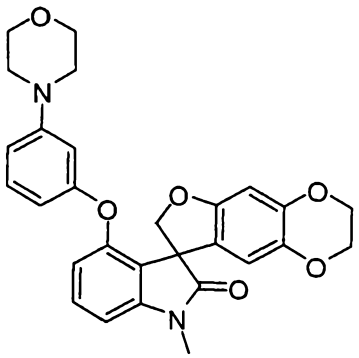
1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16.79中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用酚置換3-甲氧基酚，獲得1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(49%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.11 (m, 3H), 6.93-7.04 (m, 1H), 6.76-6.63 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.84 (ABq, 2H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 156.4, 155.5, 153.0, 144.8, 144.3, 137.7, 130.1, 129.3, 123.2, 121.4, 119.3, 118.2, 114.1, 111.0, 103.8, 99.0, 77.6, 64.4, 63.8, 57.4, 27.0；MS (ES+) m/z 402.0 (M + 1)。

實例16.81

1'-甲基-4'-(3-嗎福啉-4-基苯氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

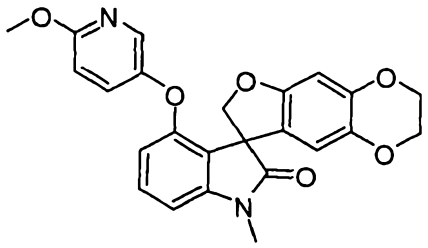


按照如實例16.79中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-嗎福啉基酚置換3-甲氧基酚，獲得1'-甲基-4'-(3-嗎福啉-4-基苯氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯

-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(53%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.26-6.21 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.84 (ABq, 2H), 4.13-4.00 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 157.5, 155.6, 153.3, 152.5, 144.8, 144.3, 137.6, 130.1, 129.7, 121.1, 119.4, 114.0, 111.0, 110.5, 109.7, 105.9, 103.6, 99.1, 77.6, 66.7, 64.4, 63.8, 57.3, 48.9, 27.0；MS (ES+) m/z 486.9 (M + 1)。

實例 16.82

4'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

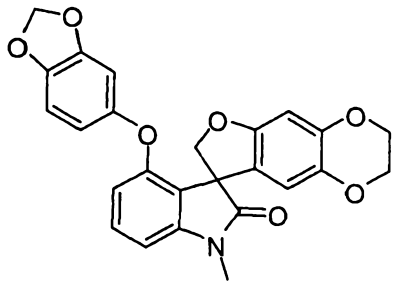


按照如實例16.79中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-甲氧基吡啶-3-醇置換3-甲氧基酚，並使用1-丁基咪唑置換1-甲基咪唑，獲得4'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(33%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 6.27-6.30 (m, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 4.85 (ABq, 2H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 160.2, 155.5, 153.6, 147.5, 144.9, 144.4, 137.8, 136.9,

130.2, 130.1, 120.8, 119.2, 112.7, 111.0, 103.8, 99.1, 77.7, 64.4, 63.8, 57.3, 53.6, 27.0； MS (ES+) m/z 432.9 (M + 1)。

實例 16.83

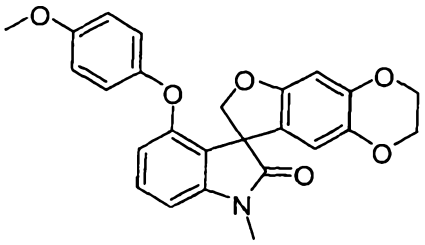
4'-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16.79中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用苯并[d][1,3]二氧伍圜烯-5-醇置換3-甲氧基酚，並使用1-丁基咪唑置換1-甲基咪唑，獲得4'-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (8%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.25-6.15 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.26 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 155.6, 153.9, 150.9, 148.0, 144.8, 144.3, 143.7, 137.7, 130.0, 120.6, 119.4, 113.1, 111.2, 111.0, 107.8, 103.4, 101.5, 101.4, 99.0, 77.5, 64.4, 63.9, 57.3, 27.0； MS (ES+) m/z 445.8 (M + 1)。

實例 16.84

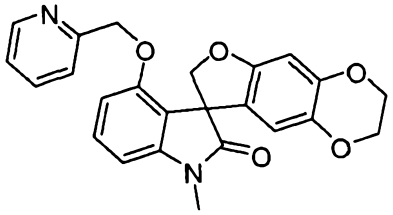
4'-(4-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於10毫升微波反應容器中，裝填4'-溴基-1'-甲基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.19克，0.5毫莫耳)、4-甲氧基酚(0.12克，1.0毫莫耳)、第三-丁醇鉀(0.11克，1.0毫莫耳)、溴化銅(I) (0.012克，0.08毫莫耳)及無水1-甲基四氫吡咯-2-酮(2毫升)。將反應混合物在微波反應器中於250℃下照射75分鐘，並使其冷卻至環境溫度。將反應混合物倒入水(15毫升)中，且以醋酸乙酯(50毫升)萃取。將合併之有機萃液以水(3 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，獲得4'-(4-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.084克，39%)，為灰白色固體：熔點55-58℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.14 (m, 1H), 6.78-6.59 (m, 5H), 6.44 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.08 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.08 Hz, 1H), 4.86 (ABq, 2H), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 155.8, 155.6, 154.3, 149.6, 144.8, 144.3, 137.7, 130.0, 120.2, 120.1, 119.5, 114.5, 112.7, 111.0, 103.1, 99.1, 64.4, 63.9, 57.4, 55.6, 27.0； MS (ES+) m/z 432.0 (M + 1)。

實例16.85

1'-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



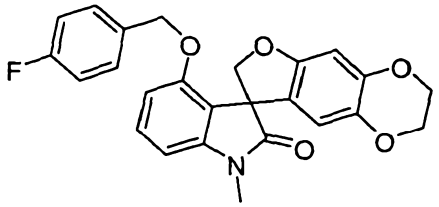
於25毫升燒瓶中，裝填4-羥基-1'-甲基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮(0.33克，1.0毫莫耳)、2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽(0.4克，1.6毫莫耳)、碳酸銫(0.98克，3.0毫莫耳)及無水N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)。將反應混合物在100℃下加熱1.5小時，並使其冷卻至環境溫度，且過濾。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之15%至80%梯度液溶離，而得1'-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.202克，49%)，為灰白色固體：熔點181-183℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.24 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 156.7, 155.8, 154.3, 148.6, 144.5, 144.3, 137.8, 136.8, 130.3, 122.4, 120.7, 119.8, 117.6, 111.4, 107.3, 102.0, 98.9, 77.5, 70.1, 64.5, 63.9, 57.4, 26.9；MS (ES+) m/z 417.0 (M + 1)。

實例16.86

1'-甲基-4-(4-氟苄基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二

(S)

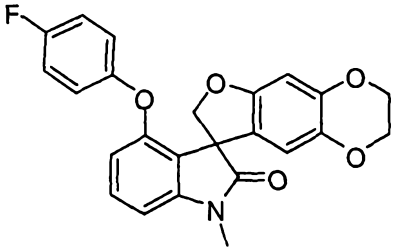
氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例16.85中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-(溴基甲基)-4-氟基苯置換2-(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽，獲得1'-甲基-4-(4-氟苄基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(62%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.28 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.93 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.21-4.05 (m, 4H), 3.23 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 163.8, 160.6, 155.9, 154.5, 144.6, 144.3, 137.7, 132.1, 132.0, 130.1, 128.4, 128.3, 119.8, 117.9, 115.2, 115.0, 111.2, 107.5, 101.9, 99.0, 77.5, 68.9, 64.5, 63.9, 57.4, 26.9；MS (ES+) m/z 434.2 (M + 1)。

實例16.87

4'-(4-氟基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

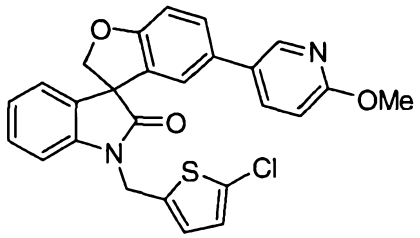


按照如實例16.53中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1-溴基-4-氟基苯置換2-溴基吡啶，獲得4'-(4-氟基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(41%)，為灰白色固體：熔點151-153℃(甲醇)；

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.27 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.71-6.60 (m, 3H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 (ABq, 2H), 4.14-4.01 (m, 4H), 3.26 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 160.2, 157.0, 155.5, 153.1, 152.4, 152.4, 144.9, 144.3, 137.7, 130.2, 121.5, 119.4, 119.3, 119.1, 115.9, 115.6, 113.9, 111.0, 104.0, 99.0, 77.7, 64.4, 63.9, 57.3, 27.0； MS (ES+) m/z 420.0 (M + 1)。

實例 16.88

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

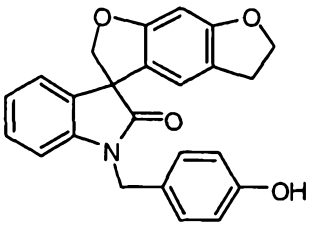


按照如實例16.12中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(6-甲氧基吡啶-3-基)二羥基硼烷置換6-(二甲胺基)吡啶-3-基二羥基硼烷，並使用5-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(20%)，為無色固體：熔點60-62℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 15.8 Hz, 1H),

5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 163.2, 160.3, 144.5, 141.3, 137.2, 136.9, 132.2, 131.7, 130.1, 129.8, 129.6, 129.1, 128.5, 126.4, 126.0, 124.1, 123.9, 121.7, 110.9, 110.6, 109.0, 79.7, 60.4, 58.0, 53.5, 39.2；MS (ES+) 475.5 (M + 1), 477.5 (M + 1)。

實例 17

1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

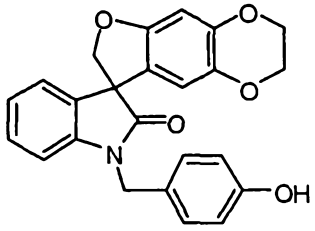


使 1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (2.4 克，5.1 毫莫耳)與鈀/碳 (10% w/w，0.49 克)在無水甲醇 (10 毫升)與醋酸乙酯 (50 毫升)中之混合物，於環境溫度下，在氣瓶壓力下氫化 16 小時。使混合物經過矽藻土墊過濾。將墊片以醋酸乙酯 (50 毫升)洗滌，並在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之 25% 至 50% 梯度液溶離，而得 1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (1.86 克，94%)，為無色固體：熔點 226-227℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.13 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.44-6.41 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.88 (ABq, J = 69.0, 15.3 Hz, 2H), 4.84 (ABq, J = 82.9, 9.0 Hz, 2H), 4.55-4.46 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H)；^{13}C

NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 161.8, 161.3, 155.5, 142.1, 132.8, 128.8, 128.7, 127.5, 123.9, 123.5, 120.0, 119.9, 118.8, 115.8, 109.4, 93.3, 80.5, 72.4, 70.0, 57.8, 43.7, 28.9； MS (ES+) m/z 385.9 (M + 1)。

實例 17.1

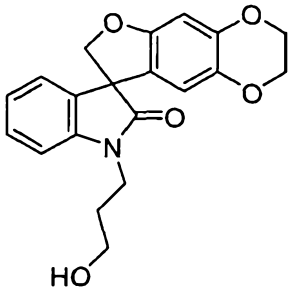
1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 17 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換 1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b： 5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得 1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (93%)，為無色固體：熔點 243-244℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.89-4.63 (m, 4H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 156.7, 154.6, 144.1, 142.1, 137.7, 131.7, 128.6, 126.4, 123.5, 122.9, 121.2, 115.3, 110.8, 109.5, 98.8, 79.3, 64.1, 63.5, 57.1, 42.5； MS (ES+) m/z 401.9 (M + 1)。

實例 17.2

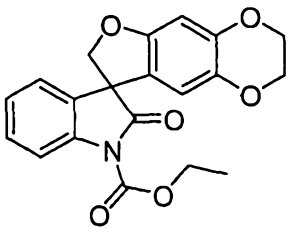
1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例17中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(83%)：熔點157-158℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.27 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.73 (ABq, 2H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.02-3.80 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 155.3, 144.6, 141.9, 138.3, 132.4, 128.9, 124.1, 123.6, 120.6, 111.4, 108.5, 99.4, 80.0, 64.5, 63.9, 58.3, 58.1, 36.4, 29.8；MS (ES+) m/z 353.8 (M + 1)。

實例18

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯之合成

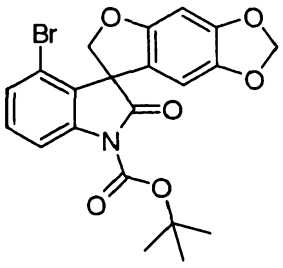


於氫化鈉(60% w/w，在礦油中，0.16克，3.7毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，添

加 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.99 克，3.39 毫莫耳)，接著為氯甲酸乙酯(0.35 毫升，3.7 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時，並在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，且以醋酸乙酯在己烷中之 5% 至 66% 梯度液溶離，而得 2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯(0.68 克，55%)，為無色固體：熔點 198-200℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H) 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 155.1, 150.8, 144.9, 138.7, 138.4, 130.7, 129.2, 125.5, 123.8, 121.0, 115.2, 111.7, 99.4, 80.8, 64.5, 63.9, 63.7, 58.6, 14.2；MS (ES+) m/z 367.7 (M + 1)。

實例 18.1

4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯之合成

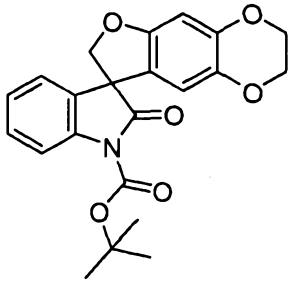


將 4'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.99 克，2.8 毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(1.0 毫升，4.4 毫莫耳)與氫氧化鈉(0.28 克，6.9 毫莫耳)及四氫呋喃/水

(5/2，46毫升)之混合物於環境溫度下攪拌16小時。於真空中移除大部份四氫呋喃，並將所形成之混合物以醋酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之10%至20%梯度液溶離，而得4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯(0.93克，74%)，為無色固體：熔點154-156℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (dd, J = 1.8 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 1.53 (s, 9H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 175.4, 157.1, 149.1, 148.8, 141.9, 141.8, 131.1, 129.1, 129.0, 119.0, 117.4, 114.5, 103.9, 101.9, 93.2, 84.7, 78.7, 59.9, 28.1； MS (ES+) m/z 460.2 (M + 1), 462.2 (M + 1)。

實例18.2

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯之合成

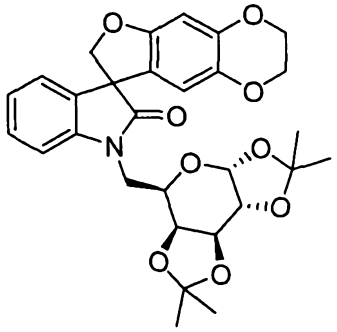


於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(2.00克，6.77毫莫耳)、三乙胺(1.6毫升，11.毫莫耳)及4-(二甲胺基)吡啶(0.02克，0.16毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之經攪拌溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯

(2.50克，11.4毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌50小時，以醋酸乙酯稀釋，並以水與鹽水洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯/己烷(1/3)溶離，而得2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯(2.12克，79%)：熔點171-172℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 4.19-4.08 (m, 4H), 1.62 (s, 9H)； MS (ES+) m/z 417.9 (M + 23)。

實例19

1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



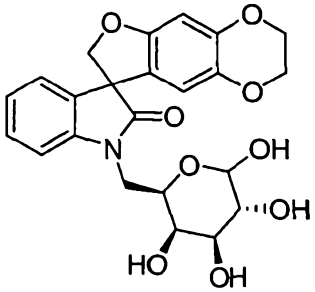
於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.40克，1.35毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之懸浮液內，添加碳酸銫(1.32克，4.06毫莫耳)，並將反應混合物於環境溫度及氮氣下攪拌1小時。然後添加碘化鉀(0.05克，0.3毫莫耳)與6-O-甲苯磺醯基-1,2,3,4-二-O-亞

(S)

異丙基-α-D-半乳哌喃糖(0.35毫升，3.7毫莫耳)，且將反應混合物在80℃下攪拌72小時，及在真空中濃縮。將殘留物以醋酸乙酯研製，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且將殘留物藉管柱層析純化，及以醋酸乙酯在己烷中之5%至66%梯度液溶離，而得1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.56克，77%)，為無色固體：熔點112-118℃(乙醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.21 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.55-6.31 (m, 2H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.18-4.10 (m, 4H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 12H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 177.6, 155.3, 154.9, 144.4, 144.3, 143.0, 142.9, 138.3, 138.0, 132.6, 132.1, 128.5, 128.4, 123.6, 123.2, 122.9, 122.8, 121.7, 121.0, 112.4, 111.9, 109.7, 109.6, 109.5, 109.2, 109.0, 108.8, 99.1, 99.0, 96.4, 96.2, 80.3, 79.6, 71.6, 71.5, 71.0, 70.9, 70.5, 70.2, 65.9, 65.2, 64.5, 63.8, 57.9, 57.8, 41.0, 40.8, 26.1, 26.0, 25.8, 25.5, 25.0, 24.5, 24.5；MS (ES+) m/z 538.0 (M + 1)。

實例20

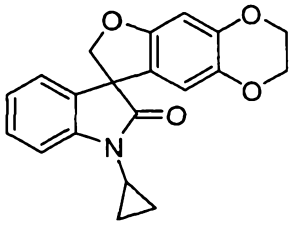
6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖之合成



使 1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圓烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.45 克，0.83 毫莫耳)懸浮於 80% v/v 三氟醋酸水溶液(40 毫升)中，並將反應混合物在環境溫度下攪拌 3 小時。使反應混合物在真空中濃縮，且使殘留物自乙醇再結晶，而得 6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖(0.025 克，7%)，為灰白色固體：熔點 122-126℃(乙醇)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 155.2, 155.2, 155.1, 155.0, 144.5, 142.6, 142.2, 142.1, 138.0, 138.0, 132.3, 132.0, 129.0, 123.5, 123.4, 121.0, 120.9, 111.6, 111.4, 109.9, 109.7, 99.2, 92.7, 79.9, 64.4, 63.8, 60.4, 58.0, 21.0, 14.2； MS (ES+) m/z 480.0 (M + 23)。

實例 21

1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



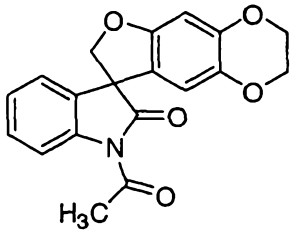
於 2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.59 克，2.0 毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(0.34 克，4.0 毫莫耳)、銅醋酸鹽(0.36 克，2.0 毫莫耳)及 4-(N,N-二甲胺基)吡啶(0.73 克，6.0 毫莫耳)在無水甲苯(10 毫升)中之懸浮液內，逐滴添加六甲基二矽氮化鈉(在四氫呋喃中之 1M 溶

(S)

液，2.0毫升，2.0毫莫耳)。將反應容器裝上頂部具有氯化鈣乾燥管之冷凝器，並將混合物在95℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，以1M鹽酸(40毫升)稀釋，且以醋酸乙酯(2x25毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(25毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。殘留物在乙醚/醋酸乙酯(1/1，20毫升)中之研製，獲得1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.48克，72%)，為灰白色固體：熔點227-228℃(醋酸乙酯/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.28 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.14-0.88 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 155.2, 144.6, 143.4, 138.3, 132.0, 128.8, 123.7, 123.3, 121.3, 111.4, 109.7, 99.4, 80.1, 64.6, 64.0, 58.1, 22.5, 6.4；MS (ES+) m/z 336.0 (M + 1)。

實例22

1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

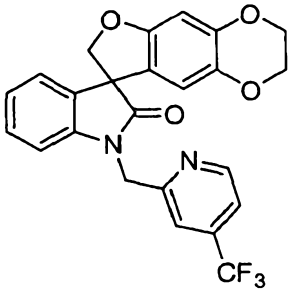


將2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(1.00克，3.39毫莫耳)、醋酸鈉(0.556克，6.78毫莫耳)及醋酸酐(20毫升)之混合物於回流下加熱0.5小時。使反應

混合物冷卻至環境溫度，並在真空中濃縮。殘留物在水(20毫升)中之研製，接著所形成之固體自己烷/乙醚再結晶，獲得1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.802克，70%)，為無色固體：熔點236-238℃(己烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 4H), 2.68 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 171.0, 155.2, 145.1, 139.6, 138.6, 130.8, 129.4, 126.2, 123.7, 121.0, 116.8, 111.7, 99.6, 80.9, 64.6, 64.0, 58.8, 26.7; MS (ES+) m/z 360.1 (M + 23)。

實例23

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

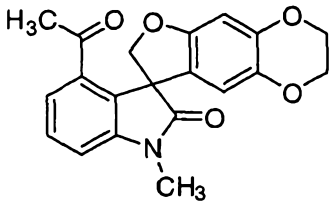


於2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.753克，2.55毫莫耳)、[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(Ashimori等人，*Chem. Pharm. Bull.* (1990) 38： 2446-2458) (0.655克，3.70毫莫耳)及三-正-丁基膦(0.93毫升，3.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(20毫升)與無水二甲亞碸(0.2毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加偶氮二羧酸二乙酯(0.64毫升，4.1毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液，歷經10分鐘期間。將

反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，並倒入1M鹽酸(50毫升)中。以乙醚(3 x 50毫升)萃取混合物，且將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。殘留物藉管柱層析之純化，並以二氯甲烷在己烷中之80%至100%梯度液，接著以醋酸乙酯在二氯甲烷中之0%至20%梯度液溶離，且自甲醇再結晶，獲得1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.164克，10%)，為無色固體：熔點154-155℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 157.3, 155.3, 150.8, 144.8, 141.9, 139.8, 138.5, 132.3, 129.0, 124.1, 123.9, 121.1, 118.7, 117.6, 111.8, 109.3, 99.5, 80.1, 64.7, 64.0, 58.2, 45.8；MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1)。

實例24

4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於10毫升經隔片封端之微波耐壓管中，裝填4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲

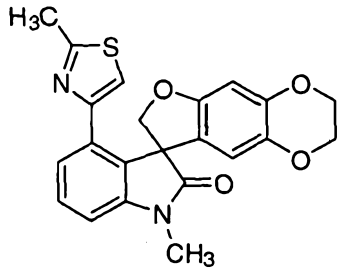
哚]-2'(1'H)-酮(0.39克，1.0毫莫耳)、醋酸鈀(II)(0.022克，0.1毫莫耳)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.10克，0.25毫莫耳)及碳酸鉀(0.17克，1.2毫莫耳)。將管件加蓋，並以乾燥氮滌氣5分鐘，且添加丁基乙烯基醚(0.52毫升，4.0毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(2.0毫升)及水(0.2毫升)。將反應混合物於微波照射(100W，120℃)下加熱1小時，並使其冷卻至環境溫度，倒入10% v/v鹽酸水溶液(5毫升)中，且於環境溫度下攪拌1小時。將混合物以水(20毫升)稀釋，及以2M碳酸鈉水溶液中和。添加醋酸乙酯(20毫升)，並使兩相混合物經過矽藻土墊過濾。以醋酸乙酯(20毫升)洗滌墊片，且將濾液轉移至分液漏斗。以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取水相。將合併之有機萃液以水(3 x 20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之0%至100%梯度液溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.264克，75%)，為灰白色固體：熔點234-235℃(二氯甲烷/乙醚)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.44 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.95-4.77 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.28 (m, 3H), 2.43 (m, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.3, 178.6, 157.2, 145.4, 144.3, 137.4, 134.5, 130.6, 129.5, 124.4, 119.9, 112.1, 110.2, 98.9, 78.9, 64.5, 64.0, 59.4, 28.5, 27.0；MS (ES+) m/z 351.8 (M + 1)。

實例25

1'-甲基-4'-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯

(S)

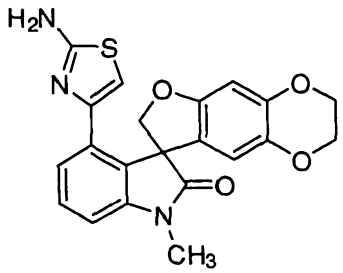
并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於4'-(溴基乙醯基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.25克，0.57毫莫耳)在對-二氧陸圜(15毫升)中之懸浮液內，添加硫基乙醯胺(0.047克，0.63毫莫耳)，並將在加熱時變得均勻之反應混合物於80℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且在真空中濃縮至乾涸。使粗產物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之0%至100%梯度液溶離，而得1'-甲基-4'-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.076克，33%)，為灰白色固體：熔點219-220℃(己烷/醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 165.2, 156.1, 151.8, 144.4, 137.7, 133.2, 129.2, 128.6, 124.7, 122.2, 116.6, 111.2, 108.2, 99.1, 78.3, 77.4, 64.7, 64.0, 58.8, 27.0, 19.1； MS (ES+) m/z 406.9 (M + 1)。

實例26

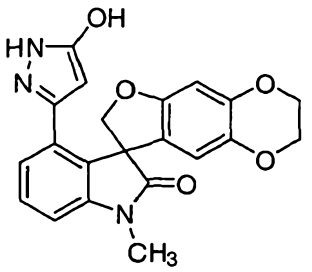
4'-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於4'-(溴基乙醯基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，0.47毫莫耳)在無水乙醇(10毫升)中之溶液內，添加硫脲(0.039克，0.51毫莫耳)，並將反應混合物於回流下加熱1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且在真空中濃縮至乾涸。使粗產物藉管柱層析純化，並以甲醇在二氯甲烷中之0%至10%梯度液溶離，而得4'-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.159克，84%)，為淡黃色固體：熔點233-234℃(分解)(二氯甲烷/甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57-6.42 (br m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 168.2, 155.7, 144.8, 144.4, 138.1, 129.7, 129.4, 124.3, 121.9, 111.4, 109.4, 105.9, 99.2, 78.4, 77.4, 64.7, 64.0, 58.6, 27.1；MS (ES+) m/z 408.3 (M + 1)。

實例27

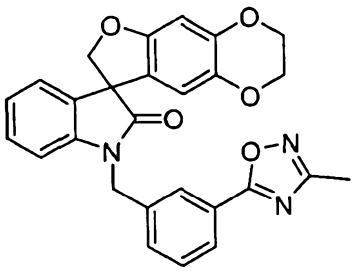
4'-(5-羥基-1H-吡唑-3-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於4'-(溴基乙醯基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.23克，0.53毫莫耳)在冰醋酸(5毫升)中之懸浮液內，逐滴添加肼水合物(0.03毫升，0.59毫莫耳)，並將反應混合物於回流下加熱16小時，使其冷卻至環境溫度，且在真空中濃縮。將粗產物在二氯甲烷(10毫升)中研製，及使所形成之固體自二氯甲烷/乙醚再結晶。在自甲醇第二次再結晶之後，獲得4'-(5-羥基-1H-吡唑-3-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.029克，14%)，為無色固體：熔點>250℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.76-4.42 (m, 3H), 4.25-4.02 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.1, 155.0, 144.7, 144.0, 137.2, 129.1, 126.5, 123.1, 121.8, 110.6, 108.8, 98.7, 90.6, 76.2, 64.2, 63.6, 57.7, 26.5；MS (ES+) m/z 391.8 (M + 1)。

實例28

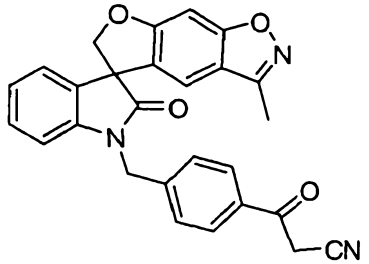
1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



將3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺(0.50克，1.17毫莫耳)與N,N-二甲基乙醯胺二甲基縮醛(0.60毫升，4.1毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(10毫升)中之溶液，於110℃下攪拌3小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。然後添加羥胺鹽酸鹽(0.11克，1.6毫莫耳)、1,4-二氧陸圜(10毫升)、冰醋酸(10毫升)及2M氫氧化鈉水溶液(0.85毫升，1.70毫莫耳)，並將混合物在90℃下加熱2小時。使混合物冷卻至環境溫度，且添加水，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以水與己烷洗滌，及自二氯甲烷/己烷再結晶，而得1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.038克，6%)，為無色固體：熔點80-89℃(二氯甲烷/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.12 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 4.89-4.92 (m, 2H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 4H), 2.43 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 174.9, 167.9, 155.3, 144.7, 141.7, 138.4, 137.0, 132.3, 131.4, 129.9, 128.9, 127.4, 126.8, 124.8, 124.1, 123.7, 120.8, 111.6, 109.1, 99.5, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 43.7, 11.7；MS (ES+) m/z 467.8 (M + 1)。

實例29

3-{4-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}-3-酮基丙烷腈之合成

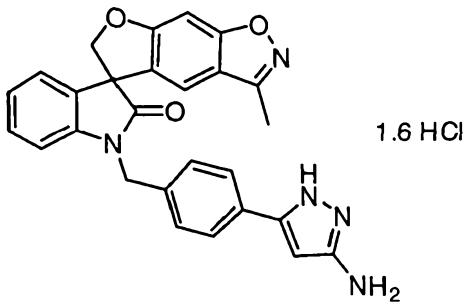


於3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.35克，1.20毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中之溶液內，在0℃下，慢慢添加氫化鈉(在礦油中之60% w/w分散液，0.072克，1.50毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌30分鐘，添加5-(4-(溴基甲基)苯基)異噁唑(Sasaki等人，*Biorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8：2241-2246) (0.24克，1.00毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(200毫升)中，且以醋酸乙酯(3 x 200毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(3 x 100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，而得3-{4-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}-3-酮基丙烷腈(0.33克，61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.046.97 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 1H), 5.43-4.76 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

實例29.1

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯

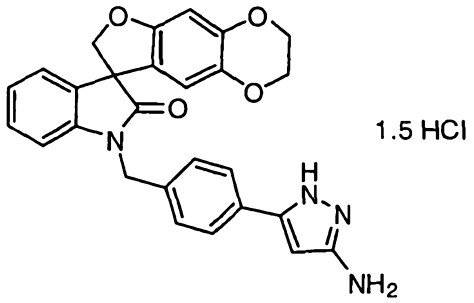
并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成



於3-(4-((3-甲基-2'-酮基-6H-螺[苯并呋喃并[5,6-d]異噁唑-5,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯基)-3-酮基丙烷腈在乙醇中之溶液(20毫升)內，添加肼水合物(0.40毫升，15毫莫耳)。將溶液於回流下加熱4小時，使其冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。使所形成之固體溶於無水甲醇(10毫升)中，並添加氯化氫在無水甲醇中之飽和溶液(1.5毫升)，造成沉澱物沉積。藉過濾收集固體，以獲得1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.14克，43%)，為淡黃色固體：熔點191-195℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82-7.71 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.16 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.3, 164.3, 157.8, 155.9, 145.7, 142.7, 138.0, 130.5, 129.7, 128.3, 127.5, 126.6, 124.7, 124.4, 123.8, 117.8, 109.2, 108.5, 108.4, 81.5, 56.1, 43.5, 9.8；MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1)。對$C_{27}H_{21}N_5O_3 \cdot 1.6\,HCl$之分析計算值：C, 62.15；H, 4.37；N, 13.42。實測值：C, 61.97；H, 4.52；N, 13.15。

實例29.2

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

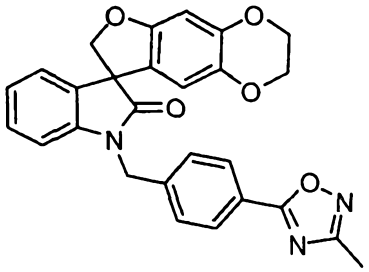


按照如實例29與實例29.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(25%)，為淡黃色固體：熔點198-201℃(甲醇)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.06-4.86 (m, 2H), 4.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.21-4.01 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 155.2, 145.6, 144.7, 142.6, 138.3, 138.3, 132.2, 129.3, 128.4, 127.6, 126.7, 124.2, 123.7, 121.6, 111.4, 109.9, 99.3, 80.0, 64.7, 64.1, 57.7, 43.3；MS (ES+) m/z 467.0 (M + 1)。對$C_{27}H_{22}N_4O_4 \cdot 1.5$ HCl之分析計算值：C, 62.22；H, 4.54；N, 10.75。實測值：C, 62.19；H, 4.59；N, 10.55。

實例30

1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



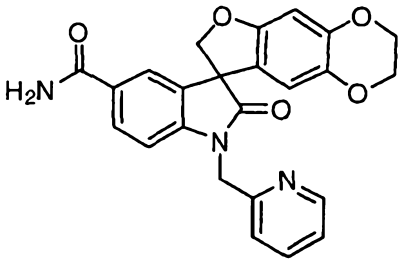
於4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸(0.75克，1.7毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加氯化草醯(0.50毫升，5.77毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴，催化量)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於吡啶(1毫升)中，並轉移至具有吡啶沖洗液(2 x 1毫升)之10毫升微波反應容器中。於此溶液中，添加N-羥基乙脒(0.25克，3.4毫莫耳)，且將反應混合物在微波反應器中於170℃下照射30分鐘。使反應混合物冷卻至環境溫度，在真空中濃縮，及將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之15%至50%梯度液溶離，接著自二氯甲烷/乙醚再結晶，而得1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，63%)，為無色固體：熔點177-178℃(二氯甲烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 174.9, 167.8, 155.3, 144.7, 141.7, 138.4, 132.2,

(S)

128.9, 128.6, 128.0, 124.1, 123.8, 123.8, 120.8, 111.5, 109.1, 99.5, 80.1, 64.5, 63.9, 58.1, 43.9, 11.7； MS (ES+) m/z 467.9 (M + 1)。

實例 31

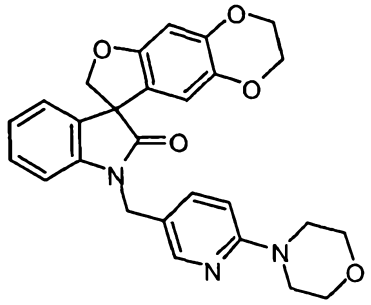
2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺之合成



於 2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈 (0.24 克，0.57 毫莫耳) 在乙醇 (20 毫升) 中之懸浮液內，添加 3M 碳酸鈉水溶液 (2 毫升) 與 30% w/w 過氧化氫水溶液 (2 毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，及在真空中濃縮。將殘留物在水中研製，而得 2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺 (0.23 克，93%)，為無色固體：熔點 220-222℃ (水)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.14-4.97 (ABq, 2H), 4.81-4.68 (ABq, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 167.6, 155.4, 155.1, 149.7, 145.7, 144.7, 138.3, 137.6, 132.4, 129.4, 129.2, 123.3, 123.3, 122.3, 121.6, 112.1, 109.3, 99.2, 79.8, 64.7, 64.1, 57.7, 45.3； MS (ES+) m/z 429.9 (M + 1)。

實例 32

1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



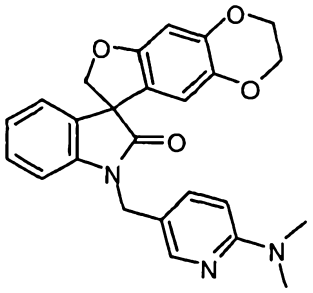
於10毫升微波反應容器中，裝填1'-[(6-氯基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13克，0.31毫莫耳)與嗎福啉(0.5毫升，6.1毫莫耳)。將反應混合物在微波反應器中於180℃下照射20分鐘。將反應混合物倒入水(15毫升)與醋酸乙酯(30毫升)之混合物中。分離液層，並將水層以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(40毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以己烷中之50%醋酸乙酯溶離，而得1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.13克，92%)，為無色固體：熔點117-119℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.19 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.81 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 4.72 (ABq, J = 40.6, 9.3 Hz, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.44-3.38 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 158.5, 154.6, 146.7, 144.1, 141.9, 137.7, 137.1, 131.7, 128.7, 123.6, 123.0, 121.1, 121.0, 110.8, 109.4, 107.1,

(S)

98.8, 79.3, 65.8, 64.1, 63.5, 57.1, 45.0； MS (ES+) m/z 471.9 (M + 1)。

實例 32.1

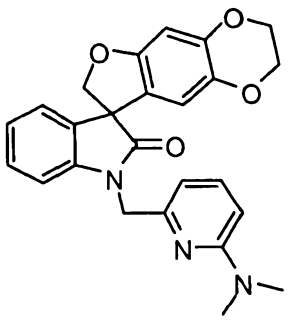
1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例32中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二甲胺(40% w/w，在水中)置換嗎福啉，獲得1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(82%)，為無色固體：熔點93-95℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.87-4.62 (m, 4H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.98 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 158.4, 154.6, 146.9, 144.1, 141.9, 137.7, 136.7, 131.7, 128.7, 123.5, 122.9, 121.1, 118.8, 110.8, 109.4, 105.8, 98.7, 79.3, 64.1, 63.5, 57.2, 37.6； MS (ES+) m/z 429.9 (M + 1)。

實例 32.2

1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

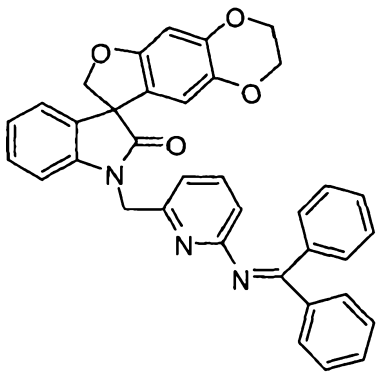


按照如實例32中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二甲胺(40% w/w，在水中)置換嗎福啉，並使用1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[(6-氯基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(44%)，為無色固體：熔點196-197℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.34 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (ABq, J = 53.2, 15.3 Hz, 2H), 4.80 (ABq, J = 84.8, 9.1 Hz, 2H), 4.23-4.07 (m, 4H), 3.04 (s, 6H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 159.0, 155.3, 153.3, 144.5, 142.7, 138.2, 137.9, 132.2, 128.6, 123.5, 123.1, 121.2, 111.7, 109.9, 108.8, 104.5, 99.3, 80.3, 64.5, 63.9, 58.1, 46.0, 37.8；MS (ES+) m/z 430.0 (M + 1)。

實例33

1'-({6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

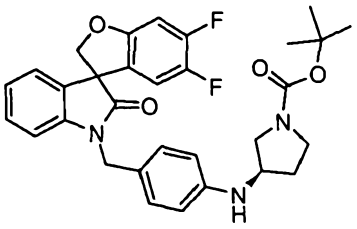
(S)



使 1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.2 克，0.5 毫莫耳)與第三-丁醇鈉(0.06 克，0.67 毫莫耳)在 1,2-二甲氧基乙烷(3 毫升)中之混合物，以氬脫氣 15 分鐘。添加(R)-(-)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二環戊二烯鐵基]乙基二-第三-丁基膦(0.006 克，0.01 毫莫耳)、醋酸鈀(II)(0.01 克，0.05 毫莫耳)及二苯甲酮亞胺(0.1 毫升，0.6 毫莫耳)。將反應混合物在 70℃ 下攪拌 24 小時，使其冷卻至環境溫度，以二氯甲烷(20 毫升)稀釋，並經過矽藻土墊過濾。將墊片以二氯甲烷(20 毫升)洗滌，且在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，及以醋酸乙酯在己烷中之 25% 至 35% 梯度液溶離，而得 1'-({6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.19 克，70%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 565.8 (M + 1)。

實例 33.1

(3R)-3-({4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



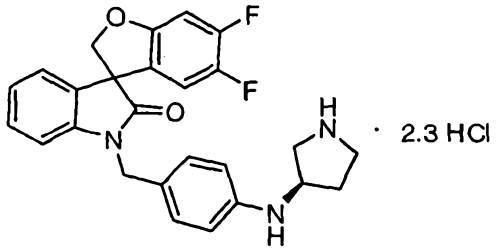
於 1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.44 克，1.0 毫莫耳)在無水甲苯(10 毫升)中之溶液內，添加(±)-(1,1'-聯萘-2,2'-二基)雙(二苯膦)(0.093 克，0.15 毫莫耳)與(R)-(+)-1-Boc-3-胺基四氫吡咯(0.26 克，1.4 毫莫耳)，接著為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.458 克，0.1 毫莫耳)與第三-丁醇鈉(0.19 克，2.0 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 16 小時，使其冷卻至環境溫度，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物溶於醋酸乙酯(100 毫升)中。將混合物以水(2 x 75 毫升)與鹽水(75 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之 20% 至 40% 梯度液溶離，而得(3R)-3-({4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.403 克，74%)，為褐色油：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.11 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 5.02-4.93 (m, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

實例 33.2

5,6-二氟-1'-{4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基}螺[1-苯并呋喃

(S)

-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽之合成

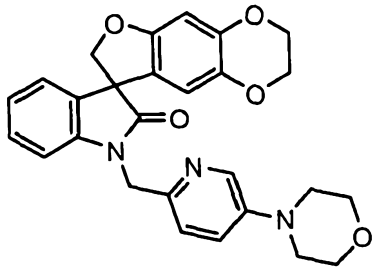


按照如實例11.111中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(3R)-3-({4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，獲得5,6-二氟-1'-{4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽(78%)，為米黃色固體：熔點153-162℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 5.02-4.77 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.54-3.35 (m, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.16 (s, 1H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 158.4 (d, J_{C-F} = 10.7 Hz), 152.3 (dd, J_{C-F} = 246.1, 12.8 Hz), 146.6 (dd, J_{C-F} = 239.5, 13.4 Hz), 143.3, 141.0, 133.4, 132.4, 130.5, 130.4, 125.5 (d, J_{C-F} = 3.3 Hz), 125.0, 124.9, 120.2, 112.7 (d, J_{C-F} = 20.3 Hz), 111.3, 100.8 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz), 82.1, 59.1, 57.7, 50.2, 46.3, 44.7, 30.4；MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1)。對$C_{26}H_{23}F_2N_3O_2 \cdot 2.3$ HCl之分析計算值：C, 58.77；H, 4.80；N, 7.91。實測值：C, 58.69；H, 4.37；N, 8.33。

實例33.3

1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]

苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

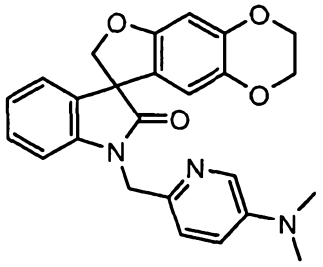


按照如實例33.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用嗎福啉置換(R)-(+)-1-Boc-3-胺基四氫吡咯，並使用1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(60%)，為淡黃色固體：熔點204-206℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.13 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 4H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 155.3, 146.3, 146.2, 144.6, 142.2, 138.3, 137.3, 132.2, 128.8, 123.7, 123.4, 123.2, 122.0, 121.1, 111.7, 109.7, 99.4, 80.2, 66.6, 64.5, 63.9, 58.1, 48.5, 45.6； MS (ES+) m/z 472.2 (M + 1)。

實例33.4

1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

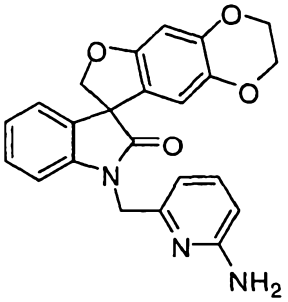
(S)



按照如實例33.1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用二甲胺鹽酸鹽置換(R)-(+)-1-Boc-3-胺基四氫吡咯，並使用1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(23%)，為米黃色固體：熔點229-236℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.22-6.92 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.11 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 4H), 2.96 (s, 6H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 155.3, 145.5, 144.5, 142.8, 142.4, 138.3, 134.1, 132.3, 128.8, 123.6, 123.2, 122.0, 121.2, 119.8, 111.7, 109.9, 99.3, 80.2, 64.5, 63.9, 58.1, 45.7, 40.1； MS (ES+) m/z 430.1 (M + 1)。

實例34

1'-[(6-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



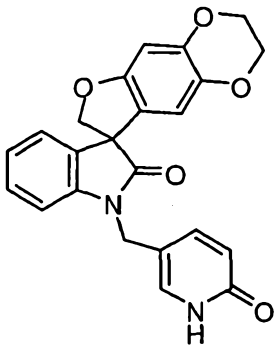
於1'-({6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫螺[呋

喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.18克，0.32毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加2M鹽酸水溶液(0.5毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘，冷卻至0℃，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)。將混合物以醋酸乙酯(30毫升)稀釋。分離液層，且以醋酸乙酯(2 x 25毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(45毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以己烷中之65%醋酸乙酯溶離，而得1'-[(6-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.10克，76%)，為無色固體：熔點240-241℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 4H), 4.25-4.05 (m, 4H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 157.9, 155.2, 153.0, 144.6, 142.1, 139.0, 138.2, 132.2, 128.8, 123.7, 123.4, 121.2, 111.7, 111.1, 109.6, 107.9, 99.3, 80.0, 64.5, 63.9, 58.1, 45.2； MS (ES+) m/z 401.9 (M + 1)。

實例35

1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

(S)

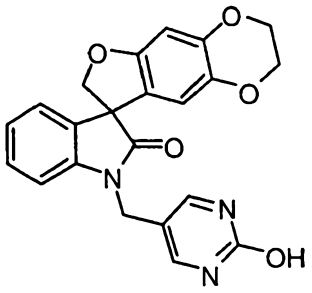


於1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.24克，0.58毫莫耳)、碘化鈉(0.29克，1.9毫莫耳)及水(2滴)在乙腈(5毫升)中之經攪拌混合物內，添加氯基三甲基矽烷(0.23毫升，1.8毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。再者，添加碘化鈉(0.14克，0.95毫莫耳)與氯基三甲基矽烷(0.12毫升，0.95毫莫耳)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌24小時。再者，添加碘化鈉(0.29克，1.9毫莫耳)與氯基三甲基矽烷(0.23毫升，1.8毫莫耳)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌5天。添加亞硫酸氫鈉(0.51克，4.9毫莫耳)在水(30毫升)與醋酸乙酯(150毫升)中之溶液。分離液層，並將有機層以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物以乙醚研製，並使粗產物藉製備型薄層層析純化，且以二氯甲烷中之30%丙酮溶離，而得1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.15克，63%)，為無色固體：熔點249-250℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.46 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.92-4.60 (m, 4H), 4.24-4.06 (m, 4H)；

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 164.4, 155.2, 144.7, 142.2, 141.4, 138.3, 133.5, 132.2, 129.0, 124.2, 123.8, 120.9, 120.7, 115.8, 111.4, 108.7, 99.5, 80.0, 64.5, 63.9, 58.0, 40.6； MS (ES+) m/z 403.0 (M + 1)。

實例 35.1

1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

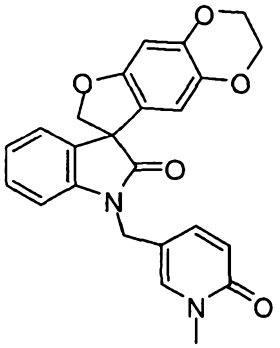


按照如實例35中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (19%)，為無色固體：熔點>250℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.71 (ABq, J = 47.0, 9.4 Hz, 2H), 4.23-4.04 (m, 4H)； ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 154.7, 144.2, 141.7, 137.8, 131.9, 128.8, 123.7, 123.2, 121.2, 112.1, 111.0, 109.3, 98.8, 79.4, 64.2, 63.6, 57.2, 37.6； MS (ES+) m/z 403.9 (M + 1)。

實例 36

1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

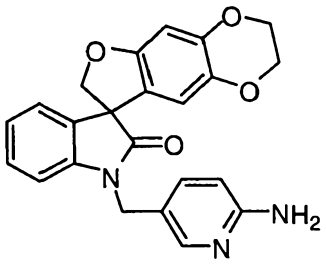


於1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.07克，0.17毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之經冷卻(0℃)溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，0.01克，0.25毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，並添加碘甲烷(0.02毫升，0.27毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，以水(15毫升)稀釋，且以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(35毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以丙酮在二氯甲烷中之10%至30%梯度液溶離，而得1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.03克，42%)，為無色固體：熔點205-207℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (ABq, J = 75.6, 9.0 Hz, 2H), 4.66 (ABq, J = 58.2, 15.3 Hz, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.53 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 162.5, 155.2, 144.7, 141.5, 139.6, 138.3, 137.4, 132.2, 128.9, 124.3, 123.8, 121.3, 120.7, 114.0, 111.2, 108.5, 99.5,

79.8, 64.5, 63.9, 57.9, 40.8, 37.9； MS (ES+) m/z 416.9 (M + 1)。

實例 37

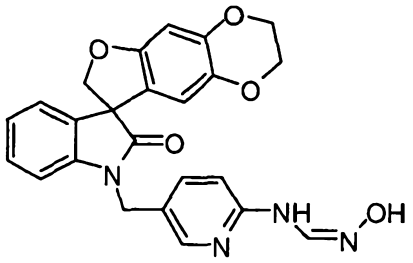
1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



於{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯(0.27克，0.53毫莫耳)在無水二氯甲烷(12毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，添加三氟醋酸(4毫升)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(100毫升)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液(35毫升)與鹽水(35毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.20克，93%)，為無色固體：熔點117-119℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.00-7.96 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.01-5.96 (m, 3H), 4.82-4.62 (m, 4H), 4.21-4.07 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.6, 159.2, 154.6, 147.0, 144.1, 141.9, 137.7, 136.7, 131.7, 128.7, 123.5, 122.9, 121.2, 119.3, 110.7, 109.4, 108.0, 98.7, 79.2, 64.1, 63.5, 57.1； MS (ES+) m/z 401.9 (M + 1)。

實例 38

N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺之合成

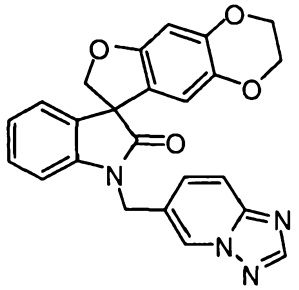


於1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.40克，1.0毫莫耳)在2-丙醇中之溶液內，添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(0.17毫升，1.3毫莫耳)。將混合物於回流下加熱3小時，使其冷卻至環境溫度，並添加另外之N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(0.12毫升，0.9毫莫耳)。將混合物於回流下加熱6小時，且使其冷卻至50℃。添加羥胺鹽酸鹽(0.15克，2.2毫莫耳)，及將混合物在50℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至環境溫度，於此段時間內，沉澱物係沉積。將固體過濾，以2-丙醇與乙醚洗滌，並乾燥，而得N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺(0.37克，82%)，為無色固體：熔點231-232℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.41-9.35 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.73 (ABq, J = 44.3, 9.4 Hz, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 154.6, 152.0, 146.6,

144.1, 141.8, 137.7, 137.5, 135.4, 131.7, 128.7, 124.0, 123.6, 123.0, 121.1, 110.8, 110.4, 109.4, 98.8, 79.3, 64.1, 63.5, 57.2； MS (ES+) m/z 444.9 (M + 1)。

實例 39

1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

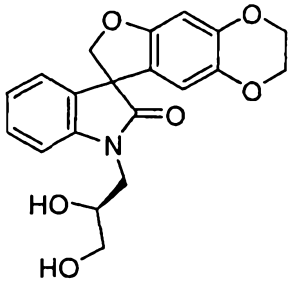


於N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺(0.22克，0.5毫莫耳)在四氫呋喃(7毫升)中之經冷卻(0℃)懸浮液內，慢慢添加三氟醋酸酐(0.08毫升，0.54毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化，並以醋酸乙酯在己烷中之50%至65%梯度液溶離，而得1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.11克，54%)，為無色固體：熔點207-209℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H),

6.52 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.03 (ABq, J = 40.9, 15.6 Hz, 2H), 4.80 (ABq, J = 79.6, 9.0 Hz, 2H), 4.23-4.09 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.7, 155.2, 154.2, 149.9, 144.8, 141.2, 138.4, 132.1, 129.8, 129.0, 127.0, 124.4, 124.0, 123.0, 120.5, 117.4, 111.4, 108.6, 99.5, 80.0, 64.5, 63.9, 58.0, 41.2； MS (ES+) m/z 426.9 (M + 1)。

實例 40

1'-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

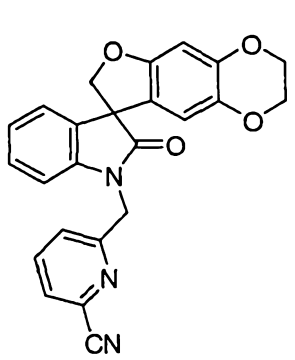


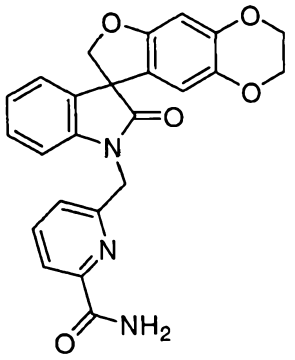
將 1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.66 克，1.61 毫莫耳) 在冰醋酸 (10 毫升) 與水 (5 毫升) 中之溶液，於環境溫度下攪拌 18 小時，及在真空中濃縮。使殘留物自醋酸乙酯再結晶，而得 1'-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.59 克，99%)：熔點 179-181℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-7.25 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 3H), 4.14-4.06 (m, 4H), 3.81-3.54 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H)； MS (ES+) m/z 369.9 (M + 1)。

實例 41 與實例 42

6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈與6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺之合成





將1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.50克，1.2毫莫耳)、氰化鈉(0.12克，2.4毫莫耳)及溴化鎳(II)三水合物(0.026克，1.2毫莫耳)在1-甲基-2-四氫吡咯酮(5毫升)中之混合物，於微波照射下，在200℃下加熱30分鐘，使其冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯稀釋，並以水與鹽水洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得兩種產物：

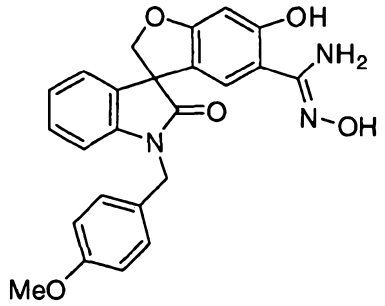
溶離之第一個化合物為6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈(0.23克，48%)：熔點213-215℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-8.01 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.09 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H)； MS (ES+) m/z 412.0 (M + 1)。

溶離之第二個化合物為6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺(0.06克，12%)：熔點113-115℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.88 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.27-6.99 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.06 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 165.9, 155.4, 155.1, 144.6, 143.0, 139.3, 138.3, 132.0, 129.2, 124.5, 124.1, 121.6, 121.1, 111.6, 109.9, 99.2, 79.9, 64.6, 64.0, 57.7, 45.2；MS (ES+) m/z 430.0 (M + 1)。

實例43

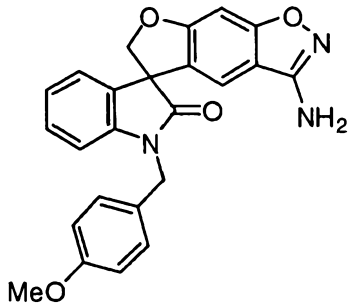
N',6-二羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-羧醯亞胺醯胺之合成



於6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.84克，2.10毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(0.20克，2.9毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加三乙胺(0.40毫升，2.9毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌18小時，及在真空中濃縮。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取殘留物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，而得N',6-二羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-羧醯亞胺醯胺(0.90克，99%)：MS (ES+) m/z 431.9 (M + 1)。

實例 44

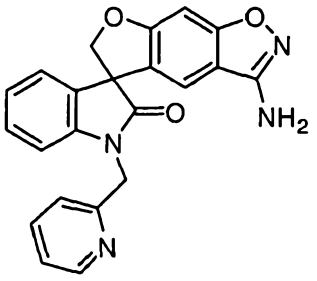
3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



在0℃下，於N',6-二羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-羧醯亞胺醯胺(0.90克，2.1毫莫耳)與三苯膦(0.71克，2.7毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之溶液內，添加偶氮二羧酸二乙酯(0.43毫升，2.7毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌16小時。添加10% w/v氫氧化鈉水溶液(10毫升)，且將混合物攪拌3小時。於真空中移除大部份四氫呋喃，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取所形成之混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，而得3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.16克，19%)：熔點214-216℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.20 (m, 5H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.92-4.69 (m, 4H), 3.69 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 162.8, 159.1, 155.3, 148.8, 142.6, 138.1, 132.5, 129.1, 128.7, 124.5, 124.1, 123.4, 114.5, 109.9, 109.2, 93.0, 79.9, 57.9, 55.5, 42.9；MS (ES+) m/z 413.9 (M + 1)。

實例 44.1

3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

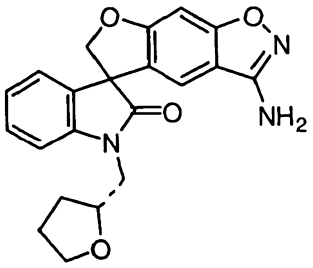


於 6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈 (0.40 克，2.7 莫耳) 與乙醯異羥肟酸 (0.60 克，8.0 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫 (2.60 克，8.0 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時，並添加水。以醋酸乙酯萃取水相。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。將殘留物藉管柱層析純化，並以 (醋酸乙酯 / 己烷 (2/3) + 0.1% v/v 7N 甲醇性氨) 溶離，而得 3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (0.05 克，5%)：熔點 190-192℃ (醋酸乙酯 / 己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.52 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 5.09-4.85 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 164.2, 163.3, 158.7, 155.6, 149.9, 143.5, 137.6, 131.7, 129.4, 126.4, 124.5, 123.6, 123.1, 121.9, 116.8, 111.5, 109.9, 91.4, 81.0, 56.8, 45.3； MS (ES+) m/z 384.9 (M + 1)。

實例 44.2

3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異

噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

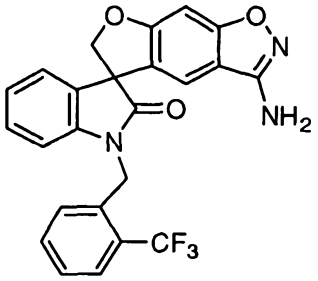


於6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.59克，1.6莫耳)與丙酮肟(0.35克，4.8毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸銫(1.56克，4.8毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時，然後在60℃下加熱7小時，並使其冷卻至環境溫度。添加水，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物溶於乙醇(30毫升)、水(10毫升)及濃鹽酸(2毫升)之混合物中，並於回流下攪拌4小時。使混合物冷卻至環境溫度，且以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，並以(醋酸乙酯/己烷(1/3)+0.1% v/v 7N甲醇性氨)溶離，而得3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.37克，60%)：熔點116-119℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 4H), 2.12-1.87 (m,

4H)；(ES+) m/z 377.9 (M + 1)。

實例 44.3

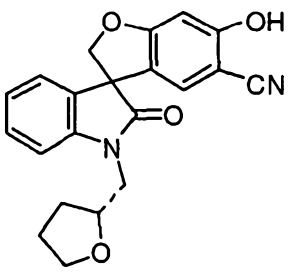
3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成



按照如實例 44.2 中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用 6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換 6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈，獲得 3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (62%)：熔點 262-264℃ (醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + $CDCl_3$) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.19-4.79 (m, 4H)；MS (ES+) m/z 452.1 (M + 1)。

實例 45

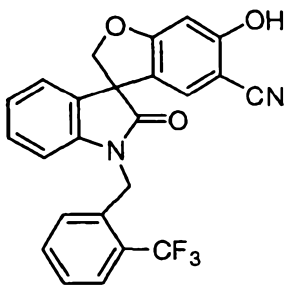
6-羥基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



在0℃下，於濃硫酸(2.5毫升)在水(1.5毫升)中之經攪拌溶液內，以小量分次添加亞硝酸鈉(0.10克，1.5毫莫耳)，接著為次亞磷酸(0.50毫升，4.6毫莫耳)與3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.17克，0.45毫莫耳)在冰醋酸(2毫升)與乙醇(5毫升)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌6小時，並於環境溫度下18小時，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得6-羥基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.09克，57%)：熔點218-221℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.80-3.54 (m, 4H), 1.97-1.53 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 165.5, 163.2, 143.4, 131.6, 129.4, 128.1, 123.9, 122.4, 122.3, 117.4, 110.3, 98.1, 92.0, 81.0, 76.1, 67.6, 56.4, 29.1, 25.5；MS (ES+) m/z 363.0 (M + 1)。

實例45.1

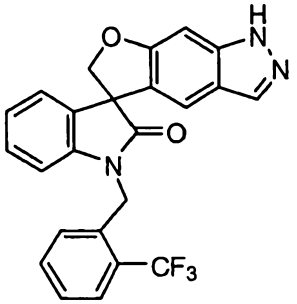
6-羥基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈之合成



按照如實例45中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮置換3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮，獲得6-羥基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(38%)：熔點122-124℃(醋酸乙酯)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.11-4.83 (m, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.8, 165.7, 162.1, 141.6, 132.9, 132.7, 131.0, 129.8, 128.1, 127.7, 126.7, 124.7, 124.1, 120.9, 116.7, 110.0, 99.0, 93.2, 81.1, 57.2, 41.0；MS (ES-) m/z 435.1 (M - 1)。

實例46

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲哚-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

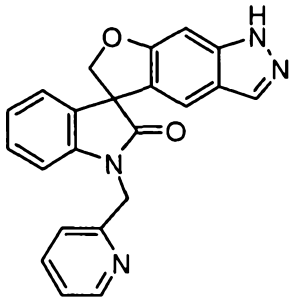


於6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈(0.44克，1.0毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加肼單水合物(1.0毫升，21毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌19小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於乙醇(20毫升)與亞硝酸異戊酯(1.50

毫升，10.7毫莫耳)中，並添加次亞磷酸(2.0毫升，18毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌18小時，以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。使合併之有機萃液以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，並以醋酸乙酯/己烷(1/1)溶離，而得1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.04克，10%)：熔點124-126℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.83-7.0 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.07-4.83 (m, 4H)； MS (ES-) m/z 436.2 (M - 1)。

實例46.1

1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮之合成

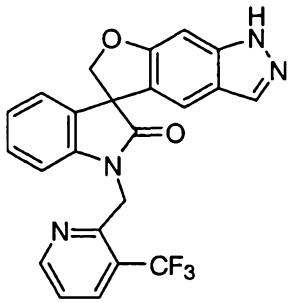


按照如實例46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈，獲得1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(33%)：熔點117-119℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21

(br s, 1H), 8.60-7.59 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.31-6.89 (m, 7H), 5.24-4.77 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 160.7, 155.4, 149.6, 142.3, 141.7, 137.1, 134.9, 132.3, 129.0, 126.3, 123.7, 123.6, 122.8, 121.7, 119.1, 115.6, 109.7, 89.6, 80.6, 57.3, 46.1； MS (ES+) m/z 369.2 (M + 1)。

實例46.2

1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲哚-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮之合成



按照如實例46中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈置換6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈，獲得1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲哚-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮(47%)：熔點152-154℃(醋酸乙酯/己烷)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (br s, 1H), 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.25 (ABq, 2H), 4.87 (ABq, 2H)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.5, 160.1, 153.2, 152.9, 143.5, 141.6, 135.5, 135.4, 134.1, 132.7, 129.1, 126.7, 124.0, 123.6, 123.2, 122.5, 119.1, 116.0, 109.5, 89.4, 80.0, 56.9, 42.4； MS (ES+) m/z 436.9 (M + 1)。

生物學檢測

於此項技藝中已知各種技術，以測試本發明化合物之活性，或測定其在已知藥學上可接受賦形劑中之溶解度。為使本文中所述之發明可更充分地被瞭解，故提出下述生物學檢測。應明瞭的是，此等實例僅供說明目的用，而非欲被解釋為以任何方式限制本發明。

生物學實例1

胍流入量檢測(活體外檢測)

此實例係說明活體外檢測，用於測試與剖析針對安定地表現於內源或重組來源之細胞中之人類或大白鼠鈉通道之試劑。此檢測亦可用於測定鈉通道阻斷化合物之IC_{50}。此檢測係以胍通量檢測為基礎，其係由Reddy, N.L.等人,*J. Med. Chem.* (1998), 41(17)： 3298-302所描述。

胍流入量檢測為放射示蹤劑通量檢測，用以測定鈉通道在高通過量微板為基礎之格式中之離子通量活性。此檢測係利用^{14}C-胍鹽酸鹽，且併用各種已知鈉通道調制劑，以檢測試劑之功效。功效係藉由IC_{50}計算測得。選擇性係經由將化合物對於吾人感興趣通道之功效與其抵抗其他鈉通道之功效作比較而測得(亦稱為"選擇性剖析")。

各試劑係針對表現吾人感興趣通道之細胞進行檢測。電壓選通鈉通道係為無論是TTX敏感性或不敏感性。當評估吾人感興趣通道之活性時，當其駐留在具有其他鈉通道之混合群集中時，此性質係為有用的。下表1係摘錄可於TTX存在或不存在下，用於篩檢某些通道活性之細胞系。

表 1

細胞系	mRNA 表現	功能性特徵鑒定
CHO-K1 (中國大頰鼠卵巢；所建議之宿主細胞系) ATTC 收受號碼 CCL-61	• Na_V 1.4 表現已藉由 RT-PCR 証實 • 無其他 Na_V 表現被檢出	• 於 [^{14}C] 胍流入量上之 18- 至 20-倍增加，係使用 TTX 完全被阻斷 (Na_V 1.4 為 TTX 敏感性通道)
L6 (大白鼠肌胚細胞) ATTC 號碼 CRL-1458	• Na_V 1.4 與 1.5 之表現	• 於 [^{14}C] 胍流入量上之 10- 至 15-倍增加，僅在 100 nM 下部份被 TTX 阻斷 (Na_V 1.5 為 TTX 抗藥性)
SH-SY5Y (人類神經胚細胞瘤) ATTC 號碼 CRL-2266	• 已發表之 Na_V 1.9 與 Na_V 1.7 表現 (Blum 等人)	• 於 [^{14}C] 胍流入量上，高於背景之 10- 至 16-倍增加，係被 TTX 部份阻斷 (Na_V 1.9 為 TTX 抗藥性)
SK-N-BE2C (人類神經胚細胞瘤細胞系 ATCC 號碼 CRL-2268)	• Na_V 1.8 之表現	• BE2C 細胞以合成除蟲菊酯類之刺激會造成 [^{14}C] 胍流入量上高於背景之 6 倍增加。 • TTX 部份阻斷流入量 (Na_V 1.8 為 TTX 抗藥性)
PC12 (大白鼠親鉻細胞瘤) ATTC 號碼 CRL-1721	• Na_V 1.2 之表現	• 於 [^{14}C] 胍流入量上之 8- 至 12-倍增加，係使用 TTX 完全被阻斷 (Na_V 1.2 為 TTX 敏感性通道)

亦可採用表現此等鈉通道之重組細胞。重組細胞之無性繁殖與繁殖係為熟諳此藝者所已知 (參閱，例如 Klugbauer, N 等人, *EMBO J.* (1995), 14(6)：1084-90；與 Lossin, C. 等人, *Neuron* (2002), 34, 第 877-884 頁)。

表現吾人感興趣通道之細胞，係根據供應商，或在重組細胞之情況中，於選擇性生長培養基譬如 G418 (Gibco/Invitrogen) 存在下生長。使細胞以酵素溶液 (1X) 胰蛋白酶/EDTA (Gibco/Invitrogen) 自培養皿分離，並使用血球計 (Neubauer) 分析密度與存活力。將已分離之細胞洗滌且再懸浮於其培養基中，

然後覆蓋於閃爍板(Scintiplate)(Beckman Coulter公司)中(大約100,000個細胞/井)，並於37℃下/5% CO_2下培養20-24小時。在以低鈉HEPES-緩衝之鹽水溶液(LNHBSS) (150 mM氯化膽鹼, 20 nM HEPES (Sigma), 1 mM氯化鈣, 5 mM氯化鉀, 1 mM氯化鎂, 10 mM葡萄糖)廣泛洗滌後，將以LNHBSS稀釋之藥劑添加至各井中(可使用不同濃度之試劑)。活化/放射性標識混合物含有烏頭素(Sigma)，以增加鈉通道打開之時間之百分比，與^{14}C-胍鹽酸鹽(ARC)，以度量經過電壓選通鈉通道之通量。

在將細胞裝填試劑與活化/放射性標識混合物後，將閃爍板於環境溫度下培養。在培養之後，將閃爍板廣泛地以補充胍(Sigma)之LNHBSS洗滌。使閃爍板乾燥，然後使用Wallac MicroBeta Trilux (Perkin-Elmer生命科學)計數。試劑阻斷鈉通道活性之能力，係經由比較存在於表現不同鈉通道之細胞內部之^{14}C-胍量而測得。以此數據為基礎，多種計算值，如詳述於本專利說明書中別處，可用以測定試劑對特定鈉通道是否具選擇性。

試劑對特定鈉通道之IC_{50}值可使用上述一般方法測定。IC_{50}可使用3、8、10、12或16點曲線，以兩份複製或三份複製測定，具有起始濃度為1、5或10 μM，連續性地以達到亞毫微莫耳濃度、毫微莫耳濃度及低微莫耳濃度範圍之最後濃度稀釋。典型上，試劑之中點濃度係設定於1 μM下，而係應用大於或小於半稀釋液之連續濃度(例如0.5 μM; 5 μM與0.25 μM; 10 μM與0.125 μM; 20 μM等)。IC_{50}曲線係使用4參數計算術模式或S形劑量-回應模式計算(吻合 = (A+((B-A)/

(1+((C/x)^D)))。

倍數選擇性、選擇性之因數或選擇性之倍數，係經由將待測鈉通道之IC_{50}值除以參考鈉通道例如$Na_V1.5$，計算而得。

本發明之代表性化合物，當在上述檢測中使用會表現鈉通道之已知細胞系測試時，係展現如下文表2中所提出之IC_{50}(nM)活性含量，其中"A"係指IC_{50}活性含量從1 nM至100 nM，"B"係指IC_{50}活性含量從100 nM至1 μM，"C"係指IC_{50}活性含量從1 μM至10 μM，及"D"係指IC_{50}活性含量等於或大於10 μM。表2中所提供之實例數字係相應於本文之實例：

表2

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
1	2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
1.1	1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.2	1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.3	1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.4	5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
1.5	7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
1.6	1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.7	1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.9	1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.10	(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
1.10	(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.11	(R)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	C
1.11	(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.12	(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.13	(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
1.14	1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.15	1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
1.16	1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
1.17	1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

(S)

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
2.3	1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.6	1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.9	1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.11	1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.14	1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	D
2.16	1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	D
2.22	6-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	C
2.23	5-溴基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
2.24	6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	A
2.25	6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮	B
2.26	6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮	C
2.27	6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	B
2.28	1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 鹽酸鹽	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
2.29	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽	B
2.30	4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呻-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.31	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[吡喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.34	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)吡喃-2-基]甲基}螺[吡喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.35	2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)吡喃-2-基]甲基}螺[吡喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.36	2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[吡喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.38	3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二吡喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮	B
2.39	6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并吡喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
2.40	6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并吡喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
2.41	1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[吡喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
2.44	1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.45	1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
2.49	5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
2.50	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈	A
2.61	1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	D
2.63	4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.64	4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
2.65	6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯]-7(6H)-酮	C
2.66	6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	B
3	6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.1	4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.2	6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.3	5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.4	5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.5	6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.6	3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.7	5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
3.8	5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.10	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.11	3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.12	2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	D
3.13	3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	C
3.14	1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮	C
3.15	7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.16	7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.17	4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.21	6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.22	1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	C
3.23	4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁吡-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮	C
3.24	2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.25	(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.26	(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.28	2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
3.29	6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
3.30	6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈	C
3.32	4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.33	4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
3.34	4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.35	4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
3.40	螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物	C
3.41	螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.42	6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.44	5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.45	5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮	C
3.46	6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.47	5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.48	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
3.49	2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮	C
3.50	4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
3.51	螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.2	1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.3	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.4	1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.5	1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.6	1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.7	5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯	A
4.8	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.9	1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.10	1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.11	2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯	A
4.12	1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.13	1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.14	1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.15	1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.16	1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.17	1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.18	1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.20	1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.21	1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.22	3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	A
4.23	4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈	A
4.24	4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈	B
4.25	1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.26	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.27	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.28	1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.29	1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.33	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.34	4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.35	4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.36	1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.37	1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.38	1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.39	1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.41	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.43	1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.44	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.45	1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.46	1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.47	1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.48	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.49	(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.50	(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.51	(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.52	1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.53	1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.54	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.55	1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.56	2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.57	2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.58	2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.59	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.60	1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮	C
4.61	6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.62	6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.63	6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.64	5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.65	5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.66	5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.67	1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.68	6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.70	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.72	1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.73	(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈	A
4.74	7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.75	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.76	1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.77	1'-[(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.78	[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯	A
4.79	1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.80	3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈	A
4.81	1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.82	1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.83	6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.84	4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈	B
4.85	1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.86	4'-溴基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.87	1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	A
4.88	1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.89	4'-氯基-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.90	4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.91	4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.92	4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.93	3'-[2-(氟基甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮	A
4.94	3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	A
4.95	1'-(4-氟基-3-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.96	4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈	A
4.97	1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.98	1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.99	1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.100	1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.101	1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.102	1'-(吡啶-2-基甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.103	4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.104	1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.105	2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈	C
4.106	3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈	A
4.107	(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.108	(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.109	(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮	A
4.110	1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.111	1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈	B

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.112	1'-[(3-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.113	1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.114	(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
4.116	(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.118	1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.119	1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.120	1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.121	1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.122	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.124	1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
4.125	1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50}
4.126	6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.127	1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
4.129	1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮	C
4.130	1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
5	1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	B
5.1	7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮	B
5.2	(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
5.3	(3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
5.4	(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
5.5	(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	C
5.6	(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.7	(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A
5.8	3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮	C
5.13	1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	A

201020257

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98135187

※ 申請日：98.10.16　　※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/404

C07D 491/20 (2006.01)
C07D 491/153 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

螺吲哚酮化合物及其作為治療劑之用途

SPIRO-OXINDOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS

二、中文發明摘要：

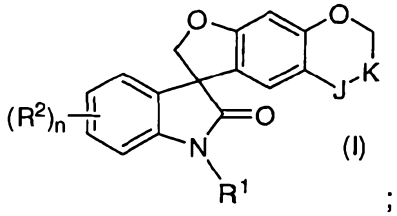
本發明係針對螺吲哚酮化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，其可用於治療及/或預防鈉通道所媒介之疾病或症狀，譬如疼痛。

三、英文發明摘要：

This invention is directed to spiro-oxindole compounds, as stereoisomers, enantiomers, tautomers thereof or mixtures thereof; or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, for the treatment and/or prevention of sodium channel-mediated diseases or conditions, such as pain.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

；

其中：

n為1或2；

J與K之一為$-CH_2-$，而另一個為-O-；

或J與K兩者各為$-CH_2-$；

R^1為氫、甲基、環丙基、羧甲基、(3-羧基)苄基、(3-甲磺醯基胺基)苄基、[(3-甲磺醯基胺基)吡啶-2-基]甲基、[(3-羧基)吡啶-2-基]甲基、[(乙氧基)羰基]甲基、2-環丙基乙基、1,3-噻唑-5-基甲基、3-甲氧基丙基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、吡啶-3-基甲基、[3-(氰基)吡啶-2-基]甲基、[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基、3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基、[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基、吡咔-2-基甲基、嘧啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基、[2-(第三-丁氧羰基胺基)吡啶-5-基]甲基、[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基、[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基{6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基、(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基、[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基、(6-胺基吡啶-2-基)甲基、(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基、(2-羥基嘧啶-5-

基)甲基、(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基、(6-胺基吡啶-3-基)甲基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基、(5-羥基吡啶-2-基)甲基、(5-溴基吡啶-2-基)甲基、肼基羰基甲基、[6-脫氧-D-半乳哌喃糖]-6-基、(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基、[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基、(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基、(3-溴基吡啶-2-基)甲基、[(2-醯亞胺基甲醯胺基)吡啶-5-基]甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-胺基羰基吡啶-2-基)甲基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、2-(氟基甲基)苄基、2-乙氧基乙基、4-氟苯基、(2-氟苯基胺基羰基)甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、4-異噁唑-5-基苄基、3-(苄氧基)丙基、(2S)-2,3-二羥基丙基、4-甲氧基丁基、戊基、異戊基、己基、3-硝基苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[(第三-丁氧羰基胺基)吡啶-2-基]甲基、(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基、四氫呋喃-2-基甲基、3-甲基丁基、氰基甲基、4-羥苄基、3-氰基苄基、4-氟基-3-甲氧基苄基、4-氰基苄基、[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基、(3-氟基吡啶-2-基)甲基、(4-氟基吡啶-2-基)甲基、(5-氟基吡啶-3-基)甲基、(5-氟基吡啶-2-基)甲基、(3-氯基吡啶-2-基)甲基、(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基、(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、2-酮基丁基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基、1,3-苯并噻唑-2-基甲基、(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基、[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲

(S)

基、第三-丁氧羰基、[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(1-氧化吡啶-2-基)甲基、(3-胺基吡啶-2-基)甲基、六氫吡啶-4-基甲基、[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、嗎福啉-2-基甲基、[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基、(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基、(2S)-嗎福啉-2-基甲基、[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基、[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基、(6-氯基吡啶-2-基)甲基、(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基、[(3-甲胺基羰基)吡啶-2-基]甲基、1-[2-(胺基乙基)胺基羰基吡啶-3-基]甲基、吡啶-2-基甲基、(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、1,4-二氧陸圜-2-基甲基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3-羥丙基、3-鄰苯二甲醯亞胺基丙基、3-胺基苄基、(3-胺基羰基)苄基、(4-胺基羰基)苄基、(3-N,N-二甲胺基羰基)苄基、4-(苄氧基)苯并、4-氟苄基、2,3-二氟苄基、3,5-二氟苄基、2-氯基-4-氟苄基、[3-(2-氟苯基)胺基羰基]苄基、3-(甲氧羰基)苄基、4-(甲氧羰基)苄基、4-(乙氧羰基)苄基、3-(二甲胺基-磺醯基)苄基、3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基、4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基、3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基、2-(二氟甲基)苄基、(3-三氟甲氧基)苄基、(2-氯基-6-三氟甲基)苄基、(2-氯基-5-三氟甲基)苄基、(2-三氟甲氧基)苄基、3-(胺基(羥亞胺基)甲基)苄基、2-胺基-2-(羥亞胺基)乙基、(6-(N'-

羥基甲醯亞胺基醯胺基)吡啶-3-基)甲基、2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基、(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基、[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、3-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基、[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、(5-甲氧羰基呋喃-2-基)甲基、5-羧基呋喃-2-基甲基、5-(二甲胺基羰基)呋喃-2-基甲基、[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基、甲基羰基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基或[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基；

各R^2係獨立為氫、羥基、胺基、(己烷基胺基羰基)胺基、(環戊基胺基羰基)胺基、苄胺基、(環己胺基羰基)胺基、甲磺醯基胺基、(甲基)羰基胺基、N,N-二甲胺基羰基、(乙基)羰基胺基、(丁基)羰基胺基、(第三-丁基)羰基胺基、(戊烷基)羰基胺基、(己烷基)羰基胺基、(甲氧基甲基)羰基胺基、環丁基羰基胺基、[2-甲氧基(乙氧基甲基)]羰基胺基、(甲磺醯基)胺基、(2-三氟甲基苯基)羰基胺基、(環己基)羰基胺基、(環戊基)羰基胺基、(環丙基)羰基胺基、(苯基)羰基胺基、溴基、氰基、氟基、甲基、甲氧基、羥羰基、甲基羰基、四氫吡咯基羰基、胺基羰基、甲胺基羰基、(2-甲氧基乙基)胺基羰基、(環丙基)胺基羰基、戊基胺基羰基、(環丁基)胺基羰基、(環戊基)胺基羰基、己烷基胺基羰基、(環己基)胺基羰基、(4-氟苯基)胺基羰基、(4-氟苄基)胺基羰基、(吡啶-2-基甲基)胺基羰

基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基、喹啉基、苯氧基羰基、2-酮基吡烯基、2-酮基四氫吡咯基、嗎福啉基、2-酮基吡啶基、苄氧基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基、吡啶-2-基甲氧基、吡啶-2-基氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基、2-胺基-1,3-噻唑-4-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、呋喃-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-羥基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基、1,3-苯并二氧伍圓烯-5-基氧基、4-氟苄基氧基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、3-嗎福啉-4-基苯氧基、4-氟基苯氧基、4-甲氧苯基或4-苯氧基苯基；

或兩個相鄰R^2和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之噻唑基環、經稠合之吡啶基環或經稠合之二氧陸圓烯基環；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

2. 如請求項1之化合物，其中J為-O-，且K為-CH_2-。

3. 如請求項2之化合物，其係選自：

1'-甲基-2'-酮基-N-戊基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-(二苯甲基)-4',6'-二甲氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圓烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圓-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

(S)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-異戊基-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,8'-噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,3',7'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯]-7(6H)-酮；

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

1'-(3-甲基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,5-二甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯；

1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸；

(S)

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-氟苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-甲腈；

5'-溴基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸苯酯；

4',5'-二甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4',7'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,2',3,3'-四氫螺[1,4-二氧雜環烯并[2,3-f]吲哚-8,8'-呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯]-7(6H)-酮；

6'-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

7'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-喹啉-3-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環

烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

5'-甲 基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,8'-[1,3]噻 唑 并 [5,4-e]吲 哚]-7'(6'H)-酮 ；

4',6'-二 甲 氧 基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

3'-[2-(氟 基 甲 基)苄 基]-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,1'-茚]-2'(3'H)-酮 ；

3-[(2'-酮 基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)甲 基]苯 甲 腈 ；

1'-(4-氟 基 -3-甲 氧 基 苄 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

4-[(2'-酮 基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-1'(2'H)-基)甲 基]苯 甲 腈 ；

1'-(4-異 噁 唑 -5-基 苄 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-{[6-(三 氟 甲 基)吡 啶 -3-基]甲 基 }-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-[(5-氟 基 吡 啶 -2-基)甲 基]-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-[(3-氟 基 吡 啶 -2-基)甲 基]-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-(吡 啶 -2-基 甲 基)-4'-喹 啉 -3-基 -2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]

苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-{[(8S)-2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基]甲基}苯甲腈；

(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-(2-酮基丁基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-[(4-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并

(S)

二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡哄-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-氯基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-(吡咪-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈；

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

(S)

吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸乙酯；

1'-(嘧啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(R)-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-己基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-環丙基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-乙氧基乙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-甲氧基丁基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-甲氧基丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-硝基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1,3-噻唑-5-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧雜環烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-吡啶-3-基異噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8R)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'-(2'H)-基)甲基]苯磺醯胺；

1'-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3,5-二氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2-氯基-4-氟苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二

氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氟基-6-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氟基-5-三氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-三氟甲氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2,2,5-三甲基-1,3-二氧陸圜-2-基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

7'-氟基-1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

3'-[2-(二氟甲基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(5-氟基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[4-(苄氧基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯；

1'-[3-(苄氧基)丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸乙酯；

1'-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[(2S)-4-苄基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸乙酯；

2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

2-[3-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

(8S)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]

苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

6'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,8'-[1,3]噻唑并[5,4-e]吲哚]-7'(6'H)-酮；

4',6'-二甲氧基-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4',6'-二甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)醋酸；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧酸；

3'-[(3-溴基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

3'-{[3-(甲磺醯基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-2'(3'H)-酮；

2-[(2'-酮基-2,2',3,3'-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,1'-茚]-3'-基)甲基]吡啶-3-甲腈；

(8S)-1'-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N'-羥基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯羧醯亞胺醯胺；

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

N'-羥基-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯亞胺醯胺；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯醯肼；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-胺基苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-{3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}甲烷磺醯胺；

1'-[(1-氧化吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧酸；

1'-[(3-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并

二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮氫溴酸鹽；

N-{2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-基}甲烷磺醯胺；

1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-[(2S)-嗎福啉-2-基甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(8S)-1'-{[(2S)-4-甲基嗎福啉-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-

吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N,N-二甲基-3-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-甲基-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺；

N-(2-胺基乙基)-2-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-3-羧醯胺二鹽酸鹽；

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

1'-甲基-4'-(2-酮基-2H-吡烯-7-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-嗎福啉-4-基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丁烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)甲烷磺醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環己烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環戊烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)環丙烷羧醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)苯甲醯胺；

2-甲氧基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)戊醯胺；

2,2-二甲基-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)丙醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)己醯胺；

N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)庚醯胺；

2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)乙醯胺；

1-己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

1-環戊基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

1-環己基-3-(1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-基)脲；

N-環己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環戊基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環丙基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-4'-(四氫吡咯-1-基羰基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(2-甲氧基乙基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-(4-氟苄基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-己基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-2'-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-(4-氟苯基)-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

4'-胺基-1'-戊基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(苄胺基)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-羥基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-羥基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(苄氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

4'-(4-甲氧苯基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,7-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]二氧陸圜烯-8,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-呋喃-3-基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-甲腈；

1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

1'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N,1'-二甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N-環丁基-1'-甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

N,N,1'-三甲基-2'-酮基-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-4'-羧醯胺；

4'-(3-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-苯氧基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(3-嗎福啉-4-基苯氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-甲氧基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4-(4-氟苄基氧基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-氟基苯氧基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-羥苄基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥丙基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸乙酯；

2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯；

1'-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍圜烯并[4,5-b：4',5'-d]哌喃-5-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-去氧-6-(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-D-半乳哌喃糖；

1'-環丙基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-乙醯基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-乙醯基-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(5-羥基-1H-吡唑-3-基)-1'-甲基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]

苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2,2',3-四氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-5'-羧醯胺；

1'-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-({6-[(二苯亞甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-嗎福啉-4-基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二甲胺基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-胺基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并

[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-羥基嘧啶-5-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N'-羥基-N-{5-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基甲醯胺；

1'-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-甲腈；或

6-[(2'-酮基-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]吡啶-2-羧醯胺。

4. 如請求項1之化合物，其中J為$-CH_2-$，且K為-O-。

5. 如請求項4之化合物，其係為1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-4H-螺[呋喃并[3,2-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-6,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

6. 如請求項1之化合物，其中J與K兩者各為$-CH_2-$。

7. 如請求項6之化合物，其係選自：

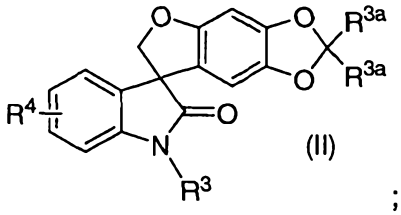
1'-(二苯甲基)-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-

2'(1'H)-酮；

6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫-5H-螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

8. 一種式(II)化合物：



(II)

；

其中：

各R^{3a}為氫或氟基；

R^3為氫、甲基、3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基、(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基、(4-溴基-2-噻吩基)甲基、1-苯并呋喃-2-基甲基、[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基、[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基、[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基、5-甲氧基吡啶-3-基、4-溴基苄基、[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、第三-丁氧羰基、氰基甲基、[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基、(5-氯基-2-噻吩基)甲基、(3-氯基噻吩-2-基)甲基、[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基、{2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基、(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基、[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基、(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基、3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-(環丙基)丙基、4-(甲硫基)苄基、2-氰基

乙基、(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基、[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基、(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基、(5-氯基嘧吩-2-基)甲基、[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基、(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基、(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基、4-甲氧基苄基、(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基、[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基、(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基、(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基、2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基、[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基、[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基、[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)甲基、(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基、2-(1-(甲基乙基)胺基羰基六氫吡啶-3-基)乙基、(4-氰基嘧吩-2-基)甲基、[5-三氟甲基-4-(甲基)胺基羰基呋喃-2-基]甲基、(5-三氟甲基-4-胺基羰基呋喃-2-基)甲基、[5-三氟甲基-4-(二甲基)胺基羰基呋喃-2-基]甲基、[4-(環丙基)胺基羰基-1,3-噁唑-2-基]甲基、(2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)甲基或[4-(甲基乙基)胺基羰基-1,3-噁唑-2-基]甲基；

各R^4係獨立為氫、氯基、溴基、三氟甲基、氰基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、四氫呋喃-3-基或呋喃-3-基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

9. 如請求項8之化合物，其係選自：

4'-溴基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-羧酸第三-丁酯；

1'-{[2,5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-溴基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-異丙基異噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-溴基-2-噻吩基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(1-苯并呋喃-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-溴基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并

二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈；

7'-(三氟甲基)-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-(三氟甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-異丙基-1,3-噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

[1-環丙基-3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯；

1'-[4-(甲硫基)苄基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙腈；

1'-[(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-胺基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙腈；

1'-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧

伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

4'-氯基-1'-[(5-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(2-異丙基-1,3-噻唑-4-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[2-(1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(5-氯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[2-(二甲胺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-六氫吡啶-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{1-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-第三-丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(3-甲基-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-異丙基-3-[2-(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙基]六氫吡啶-1-羧醯胺；

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]噻吩-3-甲腈；

2'-酮基-1',2'-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-7'-甲腈；

N-甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

N,N-二甲基-5-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-2-(三氟甲基)呋喃-3-羧醯胺；

N-環丙基-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

N-(1-甲基乙基)-2-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-4'-(3-呋喃基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,2-二氟-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氯基噻吩-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7S)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-呋喃-3-基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7S)-4'-溴基-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

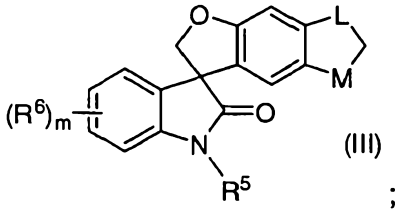
(7S)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(7R)-4'-呋喃-3-基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-4'-(四氫呋喃-3-基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

6-[(2'-氧螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧伍圜烯-7,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

10. 一種式(III)化合物：



(III)

；

其中：

m為1或2；

L與M之一為$-CH_2-$，而另一個為-O-；

R^5為氫、甲基、嗒咁-4-基甲基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、4-羥苄基、(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-3-基甲基、(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、(2S)-四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、3-甲基丁基、戊基5-(甲氧羰基)呋喃-2-基、1,4-二氧陸圜-2-基甲基、[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基、4-甲氧羰基-1,3-噁唑-2-基、2-氟苄基、4-氟苄基、苄基、4-苯基苄基、(3-溴基異噁唑-5-基)甲基、(5-溴基呋喃-2-基)甲基、環氧丙烷-2-基甲基、(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基、3-氰基苄基、4-氰基苄基、4-(2-氰基苯基)苄基、2-[(苄氧基)甲氧基]丙基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基、(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基、[1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]甲基、[(2S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基]甲基、[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、吡啶-2-基甲基、4-(甲硫基)苄基、(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基、(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基、4-吡啶-2-基苄基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-4-基甲基、吡咁-2-基甲基、(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基、嗒咁-3-基甲基、(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基、3-(苄氧基)苄基、(1-甲基-1H-苯并咪

唑-2-基)甲基、2H-苯并三唑-2-基甲基、2-甲氧羰基苄基、4-甲氧羰基苄基、3-(苄氧基)丙基、六氫吡啶-4-基甲基、[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基、(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、(2S)-四氫吡咯-2-基甲基、3-羧基苄基、2-羧基苄基、4-羧基苄基、4-(苄氧基)苄基、4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基、4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基、4-吡啶-3-基苄基、(2'-氟基聯苯-4-基)甲基、3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基、3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基、4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基、3-羥丙基、嗎福啉-2-基甲基、(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基、[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基、4-(1H-四唑-5-基)苄基、3-羥苄基、4-嗎福啉-4-基苄基、四氫吡咯-3-基甲基、[1-((1-甲基乙基)胺基羰基)四氫吡咯-3-基]甲基、[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基、3-(環己胺基)羰基苄基3-[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基苄基、3-[(己基)(甲基)胺基]羰基苄基、3-[(2-乙基丁基)胺基]羰基苄基、3-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、3-[(2-苯基丙基)胺基]羰基苄基、3-[((1S)-1-環己基乙基)胺基]羰基苄基、3-[((1R)-1-環己基乙基)胺基]羰基苄基、2-[(4-乙基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-乙基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-甲氧苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氟苯基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氯苯基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氟基-2-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(庚基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氯苄基)胺基]羰基苄

基、2-(六氫吡啶-1-基)羰基苄基、2-[(丁基)胺基]羰基苄基、2-[(3-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-氟基-5-甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2,3-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、2-[(2-(4-甲氧苯基)乙基)胺基]羰基苄基、2-[(3-氯苄基)胺基]羰基苄基、2-[(2-(4-氯苯基)乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-甲氧苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-三氟甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(苯基)胺基]羰基苄基、4-[(甲基)胺基]羰基苄基、4-[(2-氟苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-噻吩-2-基乙基)胺基]羰基苄基、4-(胺基)羰基苄基、4-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基]羰基苄基、4-(嗎福啉-1-基)羰基苄基、4-[(2-乙基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2,6-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(3-氟苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2,4-二甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(噻吩-2-基甲基)胺基]羰基苄基、4-[(乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基苄基、4-[(2-乙氧基乙基)胺基]羰基苄基、4-[(環丁基)胺基]羰基苄基、4-[(1,3-噻唑-2-基)胺基]羰基苄基、4-[(3-氟基-2-甲基苯基)胺基]羰基苄基、4-[(2-乙基丁基)胺基]羰基苄基、(胺基羰基)甲基、[((4-乙基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,5-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[(二乙胺基)羰基]甲基、[(3,3-二甲基丁基胺基)羰基]甲基、[(3-(1-甲基乙氧基)丙胺基)羰基]甲基、[(丙胺基)羰基]甲基、[(苯基)(甲基)胺基羰基]甲基、[((2,4-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,3-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、[((2,6-二甲基苯基)胺基)羰基]甲基、(5-羧基呋喃-2-基)甲基、[5-(二甲胺基羰基)呋喃-2-基]甲基、

[5-(甲胺基羰基)呋喃-2-基]甲基、[4-(胺基羰基)-1,3-噁唑-2-基]甲基、[4-((二甲胺基)羰基)-1,3-噁唑-2-基]甲基、2-羥丙基、(2S)-2-羥丙基、2-(苄氧基)丙基、2-(4-氟苄基氧基)丙基、2-(吡啶-2-基氧基)丙基、3-羥丁基、4,4,4-三氟-3-羥丁基、3-胺基丙基、3-酮基丙基、3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基、3-[丁基(甲基)胺基]丙基、3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基、3-[(2-三氟甲氧基苯基)羰基胺基]丙基或3-[(2-氰基乙基)胺基]丙基；且

各R^6係獨立為氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氰基、胺基、-C(O)H、$-CH_2-N(CH_3)_2$、(四氫吡咯-1-基)甲基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、2-(4-氟苯基)乙烯基、二苯并[b,d]噻吩-4-基、苯并噻吩-3-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(2-甲基丙氧基)苯基、4-丁氧基苯基、4-甲氧苯基、嘧啶-5-基或呋喃-3-基；

或兩個R^6和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環或經稠合之吡啶基環；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

11. 如請求項10之化合物，其中L為-O-，且M為$-CH_2-$。

12. 如請求項11之化合物，其係選自：

(3R)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(嗒吡-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-1'-(二苯甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮；

6-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,5',6'-四氫-2'H-螺[[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-苯并呋喃并[6,5-b]呋喃]-7(6H)-酮；

4'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-7'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-氯基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯；

1'-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯；

1'-(2-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-氟苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-苄基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(聯苯-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫呋喃-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-溴基異噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-溴基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫呋喃-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(環氧丙烷-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲腈；

4-((2'-酮基-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-1'-基)甲基)苯甲腈；

4'-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]聯苯基-2-甲腈；

1'-{(2S)-2-[(苄氧基)甲氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-苄基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并-[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(2S)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

4'-氯基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(甲硫基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-5,6-二氫-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-b]呋喃-3,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

(3R)-1'-(3-甲基丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-戊基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-(吡啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氯基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-氟基-7'-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-酮基-1,3-四氫噁唑-3-基)乙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-吡啶-2-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嘧啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡呾-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(7-氟基-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嗒呾-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(2H-苯并三唑-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸甲酯；

1'-[3-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6'-氟基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(六氫吡啶-4-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[1-(1-甲基乙基)六氫吡啶-4-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-四氫吡咯-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

1'-{4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(5-吡啶-4-基呋喃-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-吡啶-3-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲酸；

1'-(3-羥丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-甲腈；

2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-4'-羧甲醛；

4'-[(二甲胺基)甲基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(四氫吡咯-1-基甲基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(嗎福啉-2-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[4-(1-甲基乙基)嗎福啉-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-甲基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[4-(1H-四唑-5-基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-嗎福啉-4-基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(四氫吡咯-3-基甲基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(1-甲基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]四氫吡咯-1-羧醯胺；

(3S)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-1'-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2"(1'H)-酮；

1'-{[(2S)-1-甲基-5-酮基四氫吡咯-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(環己基甲基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-己基-N-甲基-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基丁基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-苯基丙基)苯甲醯胺；

N-[(1S)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[(1R)-1-環己基乙基]-3-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(4-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-庚基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

1'-[2-(六氫吡啶-1-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-丁基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟基-5-甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氯苄基)-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-苯基苯甲醯胺；

N-甲基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(2-噻吩-2-基乙基)苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

1'-[4-(嗎福啉-4-基羰基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-(2-乙基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲醯胺；

N-乙基-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙氧基乙基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-環丁基-4-[(2-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3-吲哚]-1(2H)-基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺；

N-(3-氟基-2-甲基苯基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

N-(2-乙基丁基)-4-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯甲醯胺；

2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(4-乙基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N,N-二乙基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b:5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(3,3-二甲基丁基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-丙基乙醯胺；

N-甲基-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)-N-苯基乙醯胺；

N-(2,5-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,3-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)乙醯胺；

5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧酸；

N,N-二甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

N-甲基-5-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]呋喃-2-羧醯胺；

2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

N,N-二甲基-2-[(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

1'-[(2S)-2-羥丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2-(苄氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{(2S)-2-[(4-氟苄基)氧基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2S)-2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙醛；

1'-{3-[(3-甲基丁基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{3-[丁基(甲基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

1'-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

3-{[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]胺基}丙腈鹽酸鹽；

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1-苯并噻吩-3-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-苯氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-[4-(2-甲基丙氧基)苯基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-丁氧基苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-(4-甲氧苯基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4'-嘧啶-5-基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；及

4'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

6'-(二苯甲基)-2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮；

3'-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,1'-吡咯并[3,2-f]喹啉]-2'(3'H)-酮；

2',3',5,6-四氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,8'-[1,4]二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚]-7'(6'H)-酮；

1'-[4-(苄氧基)苄基]-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；

1'-(3-胺基丙基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-[3-(2'-酮基-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)丙基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；或

1'-(4-羥苄基)-5,6-二氫螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

13. 如請求項10之化合物，其中L為$-CH_2-$，且M為-O-。

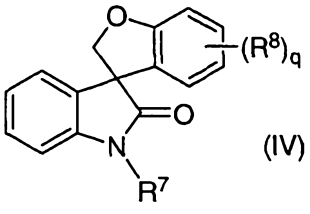
14. 如請求項13之化合物，其係選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-6,7-二氫螺[苯并[1,2-b：4,5-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

15. 一種式(IV)化合物：



(IV)

；

其中：

q為1, 2或3；

R^7為氫、(5-氯基-2-噻吩基)甲基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、二苯甲基、4-甲氧基苄基、3-甲基丁基、苄基、4-溴基苄基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基、2-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基、六氫吡啶-4-基甲基、(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基、(5-羥基吡啶-2-基)甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-2-基甲基、[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]甲基、4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基或(4-甲基六氫吡咔-1-基)甲基；且

各R^8係獨立為氫、羥基、溴基、氯基、氰基、氟基、甲基、三氟乙醯基、甲氧基、1-甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、苄氧基、1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基氧基、四氫吡咯-3-基氧基、胺基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、[(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基]胺基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、胺基(羥亞胺基)甲基或(四氫吡咯-3-基)胺基；

或兩個R^8基團和彼等所連接之相鄰碳一起形成經稠合之二氧陸圜烯基環、經稠合之噻吩基環、經稠合之1,1-二酮基噻吩基環、經稠合之1,2,5-噁二唑基環、經稠合之四氫哌喃基環、經稠合之2,3-二氫吡咔基環、經稠合之3-甲基-4,5-二氫異噁唑基環或經稠合之吡咔基環，而其餘R^8基團，若存在，則係如上述；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

16. 如請求項15之化合物，其係選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮；

1-(二苯甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物；

螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物；或

1-(吡啶-2-基甲基)螺[吲哚-3,3'-噻吩并[2,3-f][1]苯并呋喃]-2(1H)-酮5,5'-二氧化物；

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,2]苯并異噁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(苄氧基)-1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-氟基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(苄氧基)-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-溴基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟-螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-{[1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基]氧基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

3-[(2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(3S)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-6-甲氧基-5-甲基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-5-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃

-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-苄基-5-氟基-6-甲氧基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-溴基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氟基-5-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-氟基-6-甲氧基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

N-{2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}甲烷磺醯胺；

6-羥基-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-羥基-1'-(3-甲基丁基)-5-(三氟乙醯基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3R)-3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

6-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(S)

6-羥基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(1-甲基乙氧基)-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

(3S)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

6-[(3S)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

(3R)-3-({2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基}氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

6-[(3R)-四氫吡咯-3-基氧基]-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

3-[(2'-酮基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-基)氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(3S)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

(3R)-6-甲氧基-5-甲基-1'-[(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

6-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

1'-(二苯甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(二苯甲基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(苄氧基)-1'-(二苯甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-羥基螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氯基-1'-(二苯甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1-(二苯甲基)-7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮；

1'-(二苯甲基)螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

螺[呋喃并[2,3-g]喹噁啉-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基甲基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-6-甲腈；

1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

4-[(5,6-二氟-2'-氧螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[2,3-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-甲氧基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃

-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-甲氧基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-(吡啶-2-基甲基)-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-氟基-2'-酮基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

1'-(4-溴基苄基)-5,6-二氟螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(3-甲基丁基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(苄氧基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5-(2-甲氧基乙氧基)-1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并

噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-(六氫吡啶-4-基甲基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

5,6-二氟-1'-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

N',6-二羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-酮基-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-羧醯亞胺醯胺；

6-羥基-2'-酮基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

6-羥基-2'-酮基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1',2'-二氫螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-5-甲腈；

1'-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

5,6-二氟-1'-{4-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]苄基}螺[1-苯并呋喃-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；

9-氟基-2,3-二氫-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并二氧陸圜烯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

7,8-二氫-6H-螺[呋喃并[2,3-g]吭烯-3,3'-吲哚]-2'(1H)-酮；

6-氯基-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二氧陸圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

螺[呋喃并[3,2-e][2,1,3]苯并噁二唑-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

6-氯基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[呋喃并[3,2-f][1,4]苯并二

氧 陸 圜 烯 -9,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

1'-(吡 啶 -2-基 甲 基)-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [3,2-f][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -9,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

9-氟 基 -1'-(吡 啶 -2-基 甲 基)-2,3-二 氫 -螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

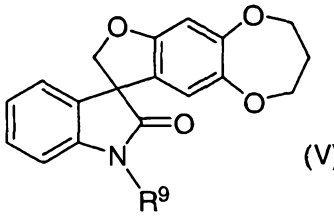
9-氟 基 -1'-{[3-(三 氟 甲 基)吡 啶 -2-基]甲 基 }-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

9-氟 基 -1'-[(5-羥 基 吡 啶 -2-基) 甲 基]-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [2,3-g][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -8,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ；

6-(5-甲 基 -1,2,4-噁 二 唑 -3-基)-1'-(吡 啶 -2-基 甲 基)螺 [1-苯 并 呋 喃 -3,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 ； 或

6-氯 基 -1'-{[3-(三 氟 甲 基)吡 啶 -2-基]甲 基 }-2,3-二 氫 螺 [呋 喃 并 [3,2-f][1,4]苯 并 二 氧 陸 圜 烯 -9,3'-吲 哚]-2'(1'H)-酮 。

17. 一 種 式 (V) 化 合 物 ：



(V)

；

其 中 ：

R^9 為 氫 、 二 苯 甲 基 、 [5-(三 氟 甲 基)呋 喃 -2-基]甲 基 、 (2R)-四 氫 呋 喃 -2-基 甲 基 、 吡 啶 -2-基 甲 基 、 (2R)-1,4-二 氧 陸 圜 -2-基 甲 基 或 (2S)-1,4-二 氧 陸 圜 -2-基 甲 基 ；

為 其 立 體 異 構 物 、 對 掌 異 構 物 、 互 變 異 構 物 或 其 混 合 物 ；或 其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 溶 劑 合 物 或 前 體 藥 物 。

18. 如請求項17之化合物，其係選自：

1'-(二苯甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

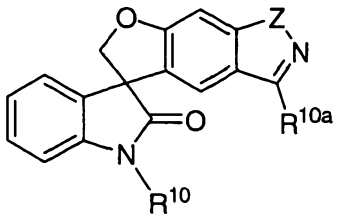
1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(2R)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(2S)-1,4-二氧陸圜-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[呋喃并[2,3-h][1,5]苯并二氧氮七圜烯-9,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

19. 一種式(VI)化合物：



(VI)

；

其中：

Z為-O-或-N(H)-；

R^{10}為氫、3-甲基丁基、4-甲氧基苄基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、4-異噁唑-5-基苄基、2-(三氟甲基)苄基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、[4-(羥羰基)噁唑-2-基]甲基、[4-(N,N-

二甲胺基羰基)噁唑-2-基]甲基、(4-氰基甲基羰基)苄基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、(3-氟基吡啶-2-基)甲基、[4-(甲氧羰基)噁唑-2-基]甲基、4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡咔-2-基甲基；且

R^{10a}為氫、甲基或$-NH_2$；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

20. 如請求項19之化合物，其中Z為-O-或-N(H)-，且R^{10a}為氫或甲基。

21. 如請求項20之化合物，其係選自：

1'-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-二氫螺[呋喃并[3,2-f]吲唑-5,3'-二氫吲哚]-2'-酮；

1'-(4-甲氧基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡啶-3-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(4-異噁唑-5-基苄基)-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-甲基-1'-(吡咔-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-[(3-氟基吡啶-2-基)甲基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯；

2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧酸；

N,N-二甲基-2-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]-1,3-噁唑-4-羧醯胺；

3-{4-[(3-甲基-2'-氧螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-1'(2'H)-基)甲基]苯基}-3-酮基丙烷腈；或

1'-[4-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)苄基]-3-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽。

22. 如請求項19之化合物，其中R^{10a}為$-NH_2$。

23. 如請求項22之化合物，其係選自：

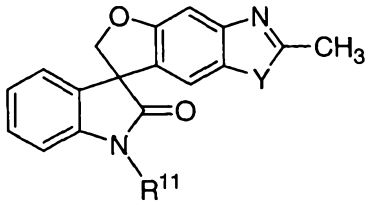
3-胺基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-胺基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

3-胺基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

3-胺基-1'-[2-(三氟甲基)苄基]螺[呋喃并[3,2-f][1,2]苯并異噁唑-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

24. 一種式(VII)化合物：



(VII)

；

其中：

Y為-O-或-S-；

R^{11}為氫、二苯甲基、3-甲基丁基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、(2R)-四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-2-基甲基或(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

25. 如請求項24之化合物，其係選自：

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-(二苯甲基)-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并㗁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并㗁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-(3-甲基丁基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

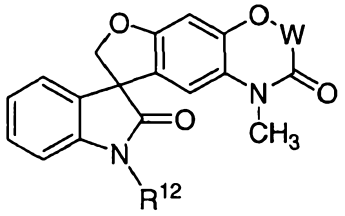
2-甲基-1'-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并㗁唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-[(5-氯基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

26. 一種式(VIII)化合物：



(VIII)

；

其中：

W為直接鍵結或$-CH_2-$；且

R^{12}為氫、二苯甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

27. 如請求項26之化合物，其中W為直接鍵結。

28. 如請求項27之化合物，其係選自：

1'-(二苯甲基)-1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮；

1-甲基螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[呋喃并[3,2-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1H,1'H)-二酮。

29. 如請求項26之化合物，其中W為$-CH_2-$。

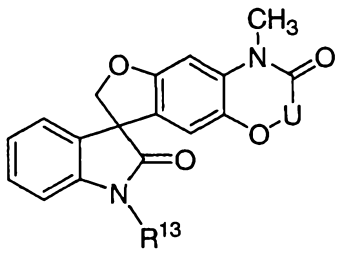
30. 如請求項29之化合物，其係選自：

1'-(二苯甲基)-1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

1-甲基-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1H-螺[呋喃并[3,2-g][1,4]苯并噁吡-8,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮。

31. 一種式(IX)化合物：



(IX)

；

其中：

U為直接鍵結或$-CH_2-$；且

R^{13}為氫、二苯甲基、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

32. 如請求項31之化合物，其中U為直接鍵結。

33. 如請求項32之化合物，其係選自：

1'-(二苯甲基)-3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

3-甲基螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；

3-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并噁唑-7,3'-吲哚]-2,2'(1'H,3H)-二酮；或

3-甲基-1'-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃并[6,5-d]噁唑-7,3'-二氫吲哚]-2,2'(3H,6H)-二酮。

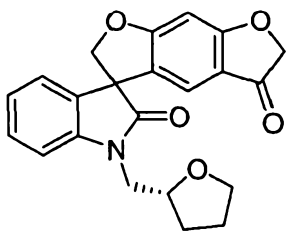
34. 如請求項31之化合物，其中U為$-CH_2-$。

35. 如請求項34之化合物，其係選自：

4-甲基-4,7-二氫螺[苯并呋喃并[5,6-b][1,4]噁呯-8,3'-二氫吲哚]-2',3(2H)-二酮；或

4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2H-螺[呋喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2',3(1'H,4H)-二酮。

36. 一種式(X)化合物：



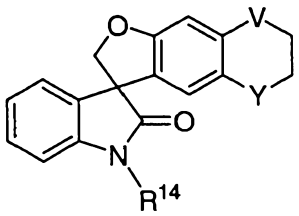
(X)

；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

37. 如請求項36之化合物，其係為1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]螺[苯并[1,2-b：5,4-b']二呋喃-3,3'-吲哚]-2',5(1'H,6H)-二酮。

38. 一種式(XI)化合物：



(XI)

；

其中：

V為-O-、-N(CH_3)-或-CH_2-，且Y為-N(CH_3)-或-CH_2-；

或V為-N(CH_3)-或-CH_2-，且Y為-O-、-N(CH_3)-或-CH_2-；且

R^{14}為氫、[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基、吡啶-2-基甲基、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基或(2R)-四氫呋喃-2-基甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

39. 如請求項38之化合物，其中V與Y兩者各為-CH_2-。

40. 如請求項39之化合物，其係選自：

1-(二苯甲基)-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮；

5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮；或

1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[吲哚-3,3'-萘并[2,3-b]呋喃]-2(1H)-酮。

41. 如請求項38之化合物，其中V為-O-，且Y為-N(CH_3)-。

42. 如請求項41之化合物，其係選自：

1-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽；或

1-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-2,3-二氫-1H-螺[吡喃并[3,2-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮鹽酸鹽。

43. 如請求項38之化合物，其中V為-N(CH_3)-，且Y為-O-。

44. 如請求項43之化合物，其係為4-甲基-1'-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-3,4-二氫-2H-螺[吡喃并[2,3-g][1,4]苯并噁呯-8,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

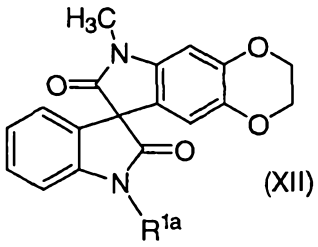
45. 如請求項38之化合物，其中V為-CH_2-，且Y為-O-。

46. 如請求項45之化合物，其係選自：

1'-(吡啶-2-基甲基)-7,8-二氫-6H-螺-[吡喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫-6H-螺[吡喃并[2,3-g]吃烯-3,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

47. 一種式(XII)化合物：



(XII)

;

其中：

R^{1a}為氫或(吡啶-2-基)甲基；

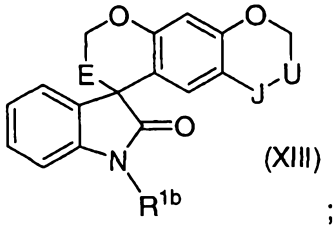
為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

48. 如請求項47之化合物，其係選自：

6-甲基-1'-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮；或

6-甲基-2,3-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-f]吲哚-8,3'-吲哚]-2',7(1'H,6H)-二酮。

49. 一種式(XIII)化合物：



(XIII)

；

其中：

E為-O-或-CH_2-；

J為-O-或-CH_2-；

U為直接鍵結或-CH_2-；且

R^{1b}為氫、[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基、二苯甲基或[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

50. 如請求項49之化合物，其係選自：

1'-(二苯甲基)-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-7,8-二氫螺[1,4-二氧陸圜烯并[2,3-g][1,3]苯并二氧陸圜烯-4,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；

2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]吃烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮；或

1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}-2,3,6,7-四氫螺[呋喃并[3,2-g]

吭烯-5,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。

51. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑，及如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

52. 一種在哺乳動物中治療、預防或改善疾病或症狀之方法，該疾病或症狀選自下列組成之組群：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病及其組合，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

53. 如請求項52之方法，其中該疾病或症狀係選自下列組成之組群：神經病原性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、神經發生性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、牙痛、中樞媒介之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷及其組合。

54. 如請求項52之方法，其中該疾病或症狀係選自下列組成之組群：與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之

神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動。

55. 一種在哺乳動物中藉由在該哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道以治療疼痛之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

56. 一種在哺乳動物之細胞中降低離子通量經過電壓依賴性鈉通道之方法，其中此方法包括使該細胞與如請求項1至50中任一項之化合物接觸，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

57. 一種在哺乳動物中治療高膽固醇血症之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前體藥物。

58. 一種在哺乳動物中治療良性攝護腺增生之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至49中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

59. 一種在哺乳動物中治療搔癢病之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

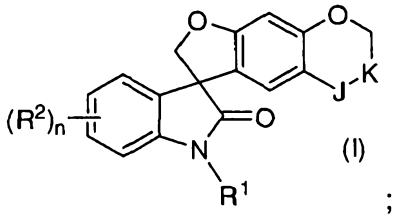
60. 一種在哺乳動物中治療癌症之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如請求項1至50中任一項之化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

;