202519515

(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 202519515 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：113128010 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07D285/10 (2006.01)* *C07D417/04 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01) *C07D417/10 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/433 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/03/14 美國 62/818,447

(71)申請人：美商嘉來克生命科學有限責任公司 (美國) CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)
美國
美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：波格丹 安卓 BOGDAN, ANDREW (US)；哈爾沃森 吉爾夫 T HALVORSEN, GEOFF T. (US)；法爾妮 依萊特 P FARNEY, ELLIOT P. (US)；佛斯特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M. (US)；凱恩 菲利浦 R KYM, PHILIP R. (US)；馬特倫柯 馬克 A MATULENKO, MARK A. (US)；奧克尼 馬修 O'CONNOR, MATTHEW (US)；史羅迪 瑞拉 SHIROODI, REZA (US)；沃特 艾瑞克 VOIGHT, ERIC (US)；熊 兆明 XIONG, ZHAOMING (US)；張擎威 ZHANG, QINGWEI (CN)；巴姆加特納 克里斯汀娜 BAUMGARTNER, CHRISTINA (US)；艾伯特 傑森 ABBOTT, JASON (US)；伊克諾莫 克里斯特斯 ECONOMOU, CHRISTOS (US)；弗斯 史黛西 FOSU, STACY (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；孫寶成

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：100 項 圖式數：0 共 638 頁

(54)名稱

蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其使用方法

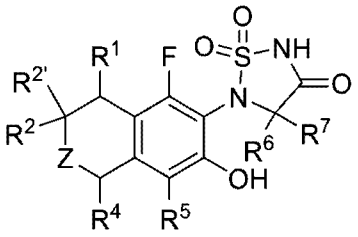
(57)摘要

本文中提供可用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)及/或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)以及用於治療積極響應於 PTPN1 或 PTPN2 抑制劑治療之相關疾病、病症及病狀，例如癌症或代謝疾病的化合物、組合物及方法。

Provided herein are compounds，compositions，and methods useful for inhibiting protein tyrosine phosphatase，e.g.，protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and/or protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1)，and for treating related diseases，disorders and conditions favorably responsive to PTPN1 or PTPN2 inhibitor treatment，e.g.，a cancer or a metabolic disease.

特徵化學式：

TW 202519515 A



(I)

202513741
202513741
專利案號：113128010
原申請案號：109108506

【發明摘要】

【中文發明名稱】蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文中提供可用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)及/或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)以及用於治療積極響應於 PTPN1 或 PTPN2 抑制劑治療之相關疾病、病症及病狀，例如癌症或代謝疾病的化合物、組合物及方法。

【英文】

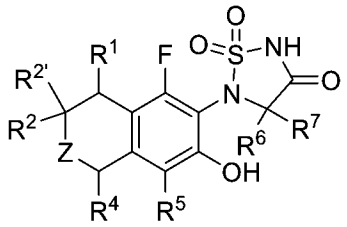
Provided herein are compounds，compositions，and methods useful for inhibiting protein tyrosine phosphatase，e.g.，protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and/or protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1)，and for treating related diseases，disorders and conditions favorably responsive to PTPN1 or PTPN2 inhibitor treatment，e.g.，a cancer or a metabolic disease.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 靶向免疫逃避機制之癌症免疫療法方案，包括檢查點阻斷(例如 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 阻斷抗體)，已顯示在治療多種癌症方面為有效的，顯著改良了在一些習知療法難治性群體中之結果。然而，不完全臨床反應以及內在性或獲得性抗性之發展將繼續限制可受益於檢查點阻斷之患者群體。

【0002】 非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)，亦稱為 T 細胞蛋白酪胺酸磷酸酶(TC-PTP)，為磷酸酪胺酸特異性磷酸酶 1 類亞家族之細胞內成員，其藉由自酪胺酸受質移除磷酸基來控制多個細胞調控過程。PTPN2 得以廣泛表現，但表現在造血細胞及胎盤細胞中最高(Mosinger，B. Jr.等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 89:499-503; 1992)。在人類中，藉由存在兩種剪接變異體對 PTPN2 表現進行轉錄後控制：在剪接接點上游之 C 末端處含有核定位信號之 45 kDa 形式及具有 C 末端 ER 保留基元之 48 kDa 典型形式(Tillmann U.等人，*Mol Cell Biol* 14:3030-3040; 1994)。45 kDa 同種型可在某些細胞壓力條件下被動地滲入胞質液中。兩種同種型皆具有 N 末端磷酸酪胺酸磷酸酶催化結構域。PTPN2 負調控非受體酪胺酸激酶(例如 JAK1、JAK3)、受體酪胺酸激酶(例如 INSR、EGFR、CSF1R、PDGFR)、轉錄因子(例如 STAT1、STAT3、STAT5a/b)及 Src 家族激酶(例如 Fyn、Lck)之信號傳導。作為 JAK-STAT 途徑之重要負調控因子，PTPN2

功能為經由細胞介素受體(包括 IFNγ)直接調控信號傳導。PTPN2 催化結構域與 PTPN1 (亦稱 PTP1B)具有 74%序列同源性，且具有類似的酶動力學(Romsicki Y.等人，*Arch Biochem Biophys* 414:40-50; 2003)。

【0003】 在小鼠 B16F10 可移植腫瘤模型中使用 CRISPR/Cas9 基因組編輯進行功能喪失活體內基因篩檢之資料顯示，腫瘤細胞中缺失 *Ptpn2* 基因改良了對 GM-CSF 分泌疫苗(GVAX)加 PD-1 檢查點阻斷之免疫療法方案的反應(Manguso R. T.等人，*Nature* 547:413-418; 2017)。*Ptpn2* 喪失藉由增強 IFNγ 介導之對抗原呈遞及生長抑制之作用使腫瘤對免疫治療敏感化。相同篩檢亦顯示已知參與免疫逃避之基因(包括 PD-L1 及 CD47)在免疫療法選擇壓力下亦耗竭，而參與 IFNγ 信號傳導途徑之基因(包括 IFNGR、JAK1 及 STAT1)得以增濃。此等觀測結果指向增強 IFNγ 感測及信號傳導之治療策略在增強癌症免疫療法方案之效力方面的推定作用。

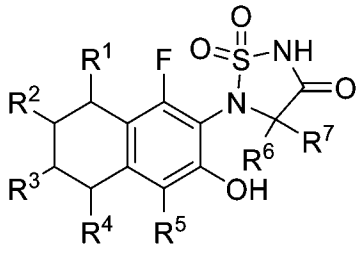
【0004】 非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)，亦稱為蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP1B)，已顯示在胰島素及瘦素信號傳導中起關鍵作用，並且為下調胰島素及瘦素受體信號傳導途徑二者之主要機制(Kenner K. A.等人，*J Biol Chem* 271: 19810-19816，1996)。缺乏 PTPN1 之動物具有改良之葡萄糖調控及脂質概況，並且在用高脂飲食處理時對體重增加具有抗性(Elchebly M.等人，*Science* 283: 1544-1548，1999)。因而，PTPN1 抑制劑有望可用於治療 2 型糖尿病、肥胖症及代謝症候群。

【發明內容】

【0005】 本發明至少部分針對用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋

白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)及/或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 ((PTPN1)，亦稱為蛋白酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B))之化合物、組合物及方法。在一些實施例中，本文中揭示蛋白酪胺酸磷酸酶(例如 PTPN2 及/或 PTPN1)之抑制劑，其包含本文中揭示之化合物。在其他實施例中，本文中揭示治療積極響應於 PTPN2 或 PTPN1 抑制劑治療之疾病或病症(例如癌症、2 型糖尿病、肥胖症、代謝疾病或任何其他疾病、病症或疾患)的方法，其包括投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0006】 舉例而言，本文中揭示由式(I)表示之化合物：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z 係選自由以下組成之群：$C(H)(R^3)$、鍵及 $N(R^8)$；

R^1 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、-O-C_{1-6} 烷基、-NH_2、-$N(R^a)$-C_{1-8}烷基、-$N(R^a)$-C_{3-6}環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6}伸烷基-$Si(R^c)_3$、-C_{1-6}伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)$-$(C=N(R^b))$-C_{1-6}烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-苯基、-$N(R^a)$-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環

烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；且

其中若 Z 為 C(H)(R^3)，則 R^2不為-CH_2-CH_3；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環

烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^4係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^5係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^6係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^8係選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；

R^g在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

R^h在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}

烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^P 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

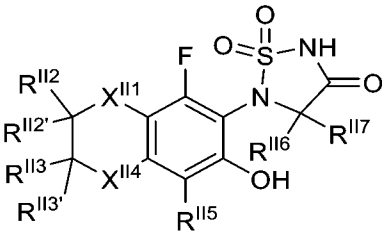
R^a 及 R^b 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且

w 為 0、1 或 2。

【0007】 本文中亦揭示由式(II)表示之化合物：



(II)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{II1} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II1})(R^{II1'})$；

X^{II4} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II4})(R^{II4'})$；

其中 X^{II1} 及 X^{II4} 中至少一者為 O；

R^{II1}及$R^{II1'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及C_{3-6}環烷基；

其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIg}之取代基取代；

R^{II2}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIg}之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh} 取代；且

其中若 R^{II2} 為-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-N(R^{IIa})-C_{1-6} 伸烷基-苯基；則 X^{II1} 為 C(R^{II1})($R^{II1'}$)且 X^{II4} 為 O；

$R^{II2'}$係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh} 取代；

R^{II3} 及 $R^{II3'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基及 C_{3-6} 環烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

R^{II4} 及 $R^{II4'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

R^{II5} 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

R^{II6} 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{II7} 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIg} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、$R^{IIa}R^{IIb}N$-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-、$R^{IIa\ IIb}N$-SO_w-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-6} 環烷基-C_{1-6} 伸烷基-、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 烯氧基、C_{3-6} 炔氧基、C_{3-6} 環烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷基-O-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6} 環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6} 烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6} 環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基-及 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-；其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、

-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIP}之取代基取代；

R^{IIh}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)-及$R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)-及$R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIP}之取代基取代；

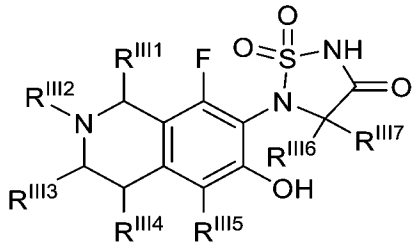
R^{IIP}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、$R^{IIa}R^{IIb}$N-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-羰基-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-及$R^{IIa}R^{IIb}$N-羰基-N(R^{IIa})-；

R^{IIa}及R^{IIb}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及C_{1-3}烷基；其中C_{1-3}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或者R^{IIa}及R^{IIb}與其所連接之氮一起形成4員至6員雜環基，其中4員至6員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

w 為 0、1 或 2。

【0008】 本文中進一步揭示由式(III)表示之化合物：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{III1} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及 C_{2-6}炔基；

R^{III2} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個

各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且

其中若 4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基或 -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代；

R^{III3} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{III4} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

$R^{III4'}$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{III5} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素及 C_{1-6} 烷基；

R^{III6} 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{III7} 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIIg} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa\ IIIb}N$-SO_w-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-6} 環烷基-C_{1-6} 伸烷基-、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 烯氧基、C_{3-6} 炔氧基、C_{3-6} 環烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷基-O-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6} 環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6} 烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6} 環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-及 5 員至 6 員雜芳基；其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷氧基、

C_{3-6} 烯氧基、C_{3-6} 炔氧基、C_{3-6} 環烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷基-O-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6} 烷基-$N(R^{IIIa})$-、C_{1-6} 烷基-$N(R^{IIIa})$-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-$N(R^{IIIa})$、C_{1-6} 烷基-$N(R^{IIIa})$-C(O)-$N(R^{IIIa})$-、C_{1-6} 烷基-$N(R^{IIIa})$-SO_w-、C_{3-6} 環烷基-$N(R^{IIIa})$-SO_w-、C_{1-6} 烷基-SO_w-$N(R^{IIIa})$-、C_{3-6} 環烷基-SO_w-$N(R^{IIIa})$-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-$N(R^{IIIa})$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-$N(R^{IIIa})$-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷基-$N(R^{IIIa})$-C(O)-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-及 5 員至 6 員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIP} 之取代基取代；

R^{IIIh} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基；其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIP} 之取代基取代；

R^{IIIP} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-羰基-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及 $R^{IIIa}R^{IIIb}N$-羰基-$N(R^{IIIa})$-；

R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或者 R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜

環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

w 為 0、1 或 2。

【0009】 本文中進一步揭示選自由以下組成之群的化合物：

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3-環丙基-2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^{6}2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[甲基(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*RS*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*SR*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

苯基胺甲酸 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯；

4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基}-2,2-二甲基丁腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-2-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(3-環丙基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(氮雜環丁-3-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(丁基胺基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基乙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-胺基-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3-乙基戊基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(3-胺基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N'-[8-氟-6-羥基-2-丙基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*S*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基-4-環己基丁醯基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-胺基-1-氟-3-羥基-7-丙基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{(7*S*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑

啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-(2-環丙基乙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{2-[2-(1-第三丁基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(胺基甲基)-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮:

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[雙(3-甲基丁基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[(3-環丙基丙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-

基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-[2-(3-環己基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[3-(2,2-二甲基環丙基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*R*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*S*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(2,6,6-三甲基環己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

[(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]乙基}環己基]胺甲酸第三丁酯；

5-{2-[3-(4-第三丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(2-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

4,4,8-三氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-(2-{[(2-環丁基乙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯；

5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環己基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[(2*S*)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一些實施例中，本文中揭示之化合物係調配為包含所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組合物。

【0011】 本文中亦揭示在有需要之患者中治療癌症的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物與額外治療劑的組合。在一些實施例中，該額外治療劑為免疫治療劑。舉例而言，在一些實施例中，該免疫治療劑係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【0012】 舉例而言，本文中揭示在有需要之患者中治療癌症的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0013】 本文中進一步提供在有需要之患者中治療 2 型糖尿病的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0014】 本文中揭示例如在有需要之患者中治療及/或控制肥胖症的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0015】 舉例而言，本文中揭示在有需要之過重或肥胖患者中抑制進一步體重增加的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0016】 本文中進一步揭示在有需要之患者中治療代謝疾病的方法，其包括向該患者投與有效量之本文中揭示之化合物。

【0017】 在一些實施例中，該方法包括治療癌症。在一些實施例中，該癌症包括胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤或分泌細胞癌症。在一些實施例

中，該方法包括治療代謝疾病。在一些實施例中，該代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝臟纖維化、肥胖症、2 型糖尿病、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸症、苯丙酮酸尿症、增殖性視網膜病、代謝症候群或卡恩斯-塞爾氏病(Kearns-Sayre disease)。

【0018】 本文中亦揭示用於在有需要之患者中治療癌症的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物與額外治療劑的組合。在一些實施例中，該額外治療劑為免疫治療劑。舉例而言，在一些實施例中，該免疫治療劑係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【0019】 舉例而言，本文中揭示用於在有需要之患者中治療癌症的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物。

【0020】 本文中進一步提供用於在有需要之患者中治療 2 型糖尿病的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物。

【0021】 本文中揭示例如用於在有需要之患者中治療及/或控制肥胖症的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物。

【0022】 舉例而言，本文中揭示用於在有需要之過重或肥胖患者中抑制進一步體重增加的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物。

【0023】 本文中進一步揭示用於在有需要之患者中治療代謝疾病的組合物，其中該組合物包含本文中揭示之化合物。

【0024】 在一些實施例中，該癌症包括胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤或分泌細胞癌症。在一些實施例中，該代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝臟纖維化、肥胖症、2 型糖尿病、

心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸症、苯丙酮酸尿症、增殖性視網膜病、代謝症候群或卡恩斯-塞爾氏病。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0025】 本申請案主張2019年3月14日申請之美國臨時申請案第62/818,447號之優先權，該案之內容係以引用之方式整體併入在此。

序列表之簡單描述

【0026】 命名為「CLS-016WO SEQ ID List_ST25.txt」之序列表係以引用之方式整體併入本文中，包括SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 3，其包括本文中揭示之胺基酸序列。該序列表呈ASCII文本形式經由EFS隨同提交。該序列表首先創建於2020年2月19日且大小為7256位元組。

【0027】 本發明至少部分針對用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶2型(PTPN2)及/或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶1 ((PTPN1)，亦稱為蛋白酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B))之化合物、組合物及方法。

定義

化學定義

【0028】 以下更詳細地描述特定官能基之定義及化學術語。根據元素週期表(CAS 版本)、化學與物理手冊(第 75 版內封面)來鑑定化學元素，且一般如其中所描述來定義特定官能基。另外，一般有機化學原理以及特定官能部分及反應性描述於以下文獻中：Thomas Sorrell，*Organic Chemistry*，University Science Books，Sausalito，1999；Smith及March，*March's Advanced Organic Chemistry*，

第 5 版，John Wiley & Sons，Inc.，New York，2001；Larock，*Comprehensive Organic Transformations*，VCH Publishers，Inc.，New York，1989；及 Carruthers，*Some Modern Methods of Organic Synthesis*，第 3 版，Cambridge University Press，Cambridge，1987。

【0029】 本文中所使用之縮寫具有其在化學及生物學技術內之習知含義。本文中所示之化學結構及化學式係根據化學技術中已知的化學價標準規則來構建。

【0030】 本文中所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因而可呈多種異構形式存在，例如對映異構體及/或非對映異構體。舉例而言，本文中所描述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或者可呈立體異構體混合物形式，包括外消旋混合物及富含一或多種立體異構體之混合物。可藉由熟習此項技術者已知的方法自混合物分離異構體，包括對掌性高壓液相層析法(HPLC)以及對掌性鹽之形成及結晶；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構體。參見例如 Jacques 等人，*Enantiomers，Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience，New York，1981)；Wilen 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel，*Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill，NY，1962)；及 Wilen，*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第 268 頁(E.L. Eliel 編，Univ. of Notre Dame Press，Notre Dame，IN 1972)。本發明另外涵蓋本文中描述為實質上不含其他異構體之個別異構體及替代地描述為多種異構體之混合物的化合物。

【0031】 如本文中所使用，純對映異構化合物實質上不含該化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，呈對映異構過量)。換言之，該化合物之「S」形

式實質上不含該化合物之「R」形式且因而呈「R」形式對映異構過量。術語「對映異構純」或「純對映異構體」表示該化合物包含超過 75 重量%、超過 80 重量%、超過 85 重量%、超過 90 重量%、超過 91 重量%、超過 92 重量%、超過 93 重量%、超過 94 重量%、超過 95 重量%、超過 96 重量%、超過 97 重量%、超過 98 重量%、超過 99 重量%、超過 99.5 重量%或超過 99.9 重量%之該對映異構體。在某些實施例中，重量係基於該化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。

【0032】 在本文中提供之組合物中，對映異構純化合物可與其他活性或非活性成分一起存在。舉例而言，包含對映異構純 R-化合物之醫藥組合物可包含例如約 90%賦形劑及約 10%對映異構純 R-化合物。在某些實施例中，該等組合物中之對映異構純 R-化合物可例如包含以該化合物之總重量計至少約 95 重量% R-化合物及至多約 5 重量% S-化合物。舉例而言，包含對映異構純 S-化合物之醫藥組合物可包含例如約 90%賦形劑及約 10%對映異構純 S-化合物。在某些實施例中，此種組合物中之對映異構純 S-化合物可例如包含以組合物之總重量計至少約 95 重量% S-化合物及至多約 5 重量% R-化合物。在某些實施例中，可在極少或無賦形劑或載劑的情況下調配活性成分。

【0033】 如本文中所使用之「同位素增濃變異體」係指所揭示之具有一或多個同位素取代的化合物，其中一或多個原子經原子質量或質量數與自然界中通常發現的原子質量或質量數不同的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}Cl。舉例而言，氫(H)可呈任何同位

素形式，包括 ^{1}H、^{2}H (D 或氘)及 ^{3}H (T 或氚)；碳(C)可呈任何同位素形式，包括 ^{12}C、^{13}C 及 ^{14}C；氧(O)可呈任何同位素形式，包括 ^{16}O 及 ^{18}O；及其類似物。舉例而言，如本文中所揭示之同位素增濃變異體可具有一或多個氫原子經氘置換。

【0034】 冠詞「一」在本文中可用於指一個或超過一個(亦即，至少一個)該冠詞之語法受詞。舉例而言，「一類似物」意謂一個類似物或超過一個類似物。

【0035】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C_1-C_6烷基」意欲涵蓋 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5 及 C_5-C_6烷基。

【0036】 以下術語意欲具有以下隨其呈現之含義，且可用於理解本發明之描述及預定範疇。

【0037】 「烷基」係指具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基基團(「C_1-C_{20}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 12 個碳原子(「C_1-C_{12}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 8 個碳原子(「C_1-C_8烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個碳原子(「C_1-C_6烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 5 個碳原子(「C_1-C_5烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 4 個碳原子(「C_1-C_4烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳原子(「C_1-C_3烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 2 個碳原子(「C_1-C_2烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 2 至 6 個碳原子(「C_2-C_6烷基」)。C_1-C_6烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、第三丁基(C_4)、二級丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、

戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、三級戊基(C_5)及正己基(C_6)。烷基之其他實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似基團。烷基之各實例可獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烷基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之烷基」)；例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基。在某些實施例中，烷基為未經取代之 C_{1-10} 烷基(例如，$-CH_3$)。在某些實施例中，烷基為經取代之 C_{1-6} 烷基。通常烷基縮寫包括 Me ($-CH_3$)、Et ($-CH_2CH_3$)、iPr ($-CH(CH_3)_2$)、nPr ($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或 i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0038】 除非另外闡述，否則術語「伸烷基」本身或作為另一取代基之一部分時意謂衍生自烷基之二價基團，例如但不限於$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$。典型地，烷基(或伸烷基)將具有 1 至 24 個碳原子，其中具有 10 個或更少碳原子之彼等基團在本發明中較佳。除非另外闡述，否則術語「伸烯基」本身或作為另一取代基之一部分時意謂衍生自烯烴之二價基團。伸烷基可描述為例如 C_1-C_6 員伸烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。

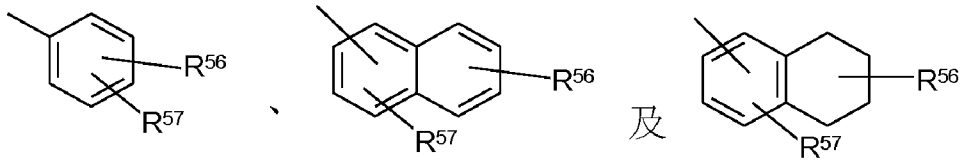
【0039】 「烯基」係指具有 2 至 20 個碳原子、一或多個碳碳雙鍵且無三鍵之直鏈或分支鏈烴基基團(「C_2-C_{20} 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 10 個碳原子(「C_2-C_{10}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 8 個碳原子(「C_2-C_8 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 6 個碳原子(「C_2-C_6烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 5 個碳原子(「C_2-C_5烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 4 個碳原子(「C_2-C_4烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 3 個碳原子(「C_2-C_3烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 個碳原子(「C_2烯基」)。該一或多個碳碳雙鍵可為內部的(諸如在 2-丁烯基中)或末端的(諸如在 1-丁烯基中)。

C_2-C_4烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及其類似基團。C_2-C_6烯基之實例包括前述 C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及其類似基團。烯基之其他實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及其類似基團。烯基之各實例可獨立地視情況經取代，例如，未經取代(「未經取代之烯基」)或者經一或多個取代基，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基為未經取代之 C_{2-10}烯基。在某些實施例中，烯基為經取代之 C_{2-6}烯基。

【0040】 「芳基」係指芳族環系統(「C_6-C_{14}芳基」)中設有 6 至 14 個環碳原子及零個雜原子之單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2 芳族環系統基團(例如，環狀陣列中具有 6、10 或 14 個共用 π 電子)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C_6芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如 1-萘基及 2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如蒽基)。芳基可描述為例如 C_6-C_{10}員芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。芳基包括但不限於苯基、萘基、茚基及四氫萘基。芳基之各實例可獨立地視情況經取代，例如未經取代(「未經取代之芳基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代之 C_6-C_{14}芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之 C_6-C_{14}芳基。

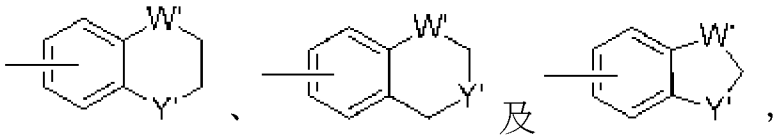
【0041】 在某些實施例中，芳基經選自鹵基、C_1-C_8烷基、鹵基-C_1-C_8烷基、鹵氧基-C_1-C_8烷基、氰基、羥基、烷氧基 C_1-C_8烷基及胺基的一或多個基團取代。

【0042】 代表性經取代之芳基的實例包括以下



其中 R^{56} 及 R^{57} 之一可為氫，且 R^{56} 及 R^{57} 中至少一者各自獨立地選自 C_1-C_8 烷基、鹵基-C_1-C_8 烷基、4 員至 10 員雜環基、烷醯基、烷氧基-C_1-C_8 烷基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、C(O)O 烷基、C(O)O 芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、S(O)-烷基、$S(O)_2$-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、$S(O_2)$-芳基；或者 R^{56} 及 R^{57} 可連接以形成視情況含有一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子的 5 至 8 個原子之環狀環(飽和或不飽和)。

【0043】 具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



其中各 W'係選自 $C(R^{66})_2$、NR^{66}、O 及 S；且各 Y'係選自羰基、NR^{66}、O 及 S；且 R^{66} 獨立地為氫、C_1-C_8 烷基、C_3-C_{10} 環烷基、4 員至 10 員雜環基、C_6-C_{10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基。

【0044】 「伸芳基」及「伸雜芳基」單獨或作為另一取代基之一部分時意謂分別衍生自芳基及雜芳基之二價基團。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、苯并噁二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁烷基、噻萘基、吡咯并吡啶基、吲唑基、喹啉基、喹喔啉、吡啶并吡嗪基、喹唑啉酮基、苯并異噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯基、萘基、聯苯、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、

噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、異喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、異噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上實例可能經取代或未經取代，且以上各雜芳基實例之二價基團為伸雜芳基之非限制性實例。

【0045】 除非另外闡述，否則「鹵基」或「鹵素」獨立地或作為另一取代基之一部分時意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。術語「鹵化物」本身或作為另一取代基之一部分時係指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些實施例中，鹵基為氟或氯。

【0046】 另外，諸如「鹵烷基」之術語意在包括單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，術語「鹵基-C_1-C_6烷基」包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0047】 除非另外闡述，否則術語「雜烷基」本身或與另一術語組合時意謂非環狀穩定直鏈或分支鏈或其組合，包括至少一個碳原子及至少一個選自由以下組成之群的雜原子：O、N、P、Si 及 S，且其中氮及硫原子可視情況氧化，且氮雜原子可視情況四級銨化。雜原子 O、N、P、S 及 Si 可位於雜烷基之任何內部位置或位於烷基與分子之其餘部分連接的位置上。例示性雜烷基包括但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-S(O)-CH_3$、$-S(O)_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$ 及$-O-CH_2-CH_3$。至多二或三個雜原子可為連續的，舉例來說，諸如$-CH_2-NH-OCH_3$ 及

$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。在敍述「雜烷基」繼而敍述特定雜烷基，諸如$-CH_2O-CH_3$、$-NR^BR^C$或其類似基團時，應當理解，術語雜烷基及$-CH_2O-CH_3$或$-NR^BR^C$並非冗餘的或互相排斥的。相反，敍述特定雜烷基以增加清楚程度。因而，術語「雜烷基」在本文中不應解釋為排除特定雜烷基，諸如$-CH_2O-CH_3$、$-NR^BR^C$或其類似基團。

【0048】 類似地，除非另外闡述，否則術語「伸雜烷基」本身或作為另一取代基之一部分時意謂衍生自雜烷基之二價基團，例如但不限於$-CH_2O-$及$-CH_2CH_2O-$。伸雜烷基可描述為例如 2 員至 7 員伸雜烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。對於伸雜烷基，雜原子亦可佔據鏈末端之任一個或兩個(例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。更進一步，對於伸烷基及伸雜烷基連接基團，書寫連接基團之化學式的方向並不暗示連接基團之取向。舉例而言，式$-C(O)_2R'-$可表示$-C(O)_2R'-$及$-R'C(O)_2-$。

【0049】 「芳基」係指芳族環系統中設有環碳原子及 1 至 4 個雜原子之 5 員至 10 員單環或多環 4n+2 芳族環系統基團(例如，環狀陣列中具有 6 或 10 個共用 π 電子)，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 10 員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，在原子價允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環環系統可在一或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」亦包括其中如以上所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合的環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此種情況下，環成員之數目表示稠合(芳基/雜芳基)環系統中之環成員數目。其中一個環不含有雜原子之雙環雜芳基(例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基及其類似基團)的連接點可在任一環上，亦即，帶有雜原子之環(例如

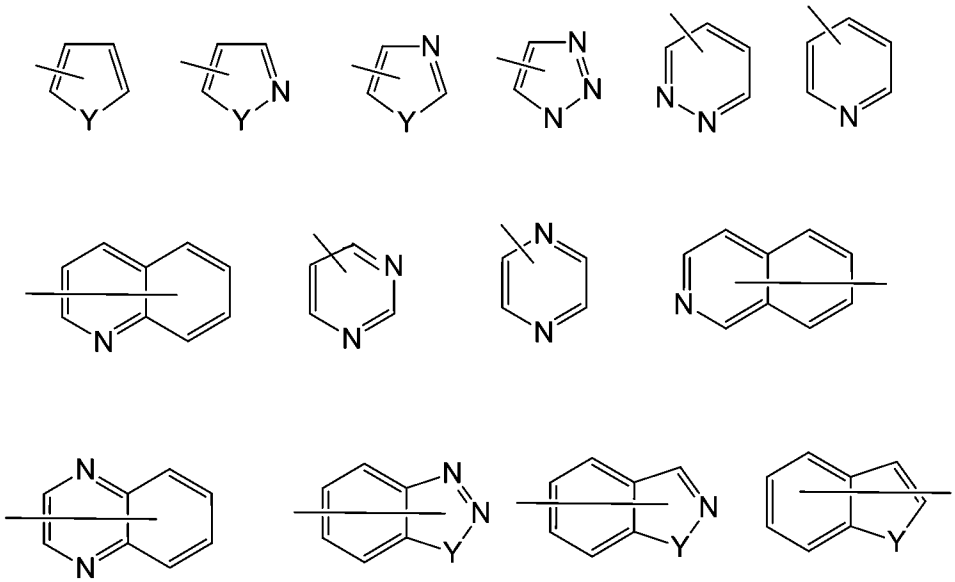
2-吲哚基)或不含雜原子之環(例如 5-吲哚基)。雜芳基可描述為例如 6 員至 10 員雜芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。

【0050】 在一些實施例中，雜芳基為芳族環系統中設有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子的 5 員至 10 員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 10 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為芳族環系統中設有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子的 5 員至 8 員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 8 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為芳族環系統中設有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子的 5 員至 6 員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 6 員雜芳基」)。在一些實施例中，5 員至 6 員雜芳基具有 1 至 3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5 員至 6 員雜芳基具有 1 至 2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5 員至 6 員雜芳基具有 1 個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜芳基之各實例可獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之 5 員至 14 員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之 5 員至 14 員雜芳基。

【0051】 含有一個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及苯硫基。含有兩個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於四唑基。含有一個雜原子之例示性 6 員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜芳基包括但不限於嗒嗪基、嘧啶基及

吡嗪基。含有三或四個雜原子之例示性 6 員雜芳基分別包括但不限於三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之例示性 7 員雜芳基包括但不限於氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基及硫雜環庚三烯基。例示性 5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。例示性 6,6-雙環雜芳基包括但不限於萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹喔啉、酞嗪基及喹唑啉基。

【0052】 代表性雜芳基之實例包括以下各式：



其中各 Y 係選自羰基、N、NR^{65}、O 及 S；且 R^{65} 獨立地為氫、C_1-C_8 烷基、C_3-C_{10} 環烷基、4 員至 10 員雜環基、C_6-C_{10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基。

【0053】 「環烷基」係指非芳族環系統中具有 3 至 10 個環碳原子(「C_3-C_{10} 環烷基」)及零個雜原子之非芳族環狀烴基基團。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 8 個環碳原子(「C_3-C_8 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環

碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C_5-C_{10}環烷基」)。環烷基可描述為例如 C_4-C_7員環烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。例示性 C_3-C_6環烷基包括但不限於環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及其類似基團。例示性 C_3-C_8環烷基包括但不限於前述 C_3-C_6環烷基以及環庚烷基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、立方烷基(C_8)、雙環[1.1.1]戊基(C_5)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)、雙環[2.1.1]己基(C_6)、雙環[3.1.1]庚基(C_7)及其類似基團。例示性 C_3-C_{10}環烷基包括但不限於前述 C_3-C_8 環烷基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及其類似基團。如以上實例說明，在某些實施例中，環烷基為單環的(「單環環烷基」)或者含有稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環環烷基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。「環烷基」亦包括其中如以上所定義之環烷基環與一或多個芳基稠合的環系統，其中連接點在環烷基環上，且在此種情況下，碳數目繼續表示環烷基環系統中之碳數目。環烷基之各實例可獨立地視情況經取代，例如，未經取代(「未經取代之環烷基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之 C_3-C_{10}環烷基。

【0054】　在一些實施例中，「環烷基」為具有 3 至 10 個環碳原子之單環飽和環烷基(「C_3-C_{10}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 8 個環碳原子(「C_3-C_8

環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 6 個環碳原子(「C_5-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C_5-C_{10}環烷基」)。C_5-C_6環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_5)。C_3-C_6環烷基之實例包括前述 C_5-C_6環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_3-C_8環烷基之實例包括前述 C_3-C_6環烷基以及環庚烷基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另外規定，否則環烷基之各實例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之 C_3-C_{10}環烷基。

【0055】 「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 3 員至 10 員非芳族環系統基團，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3 員至 10 員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，在原子價允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環的(「單環雜環基」)或者稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。雜環基雙環環系統可在一或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如以上所定義之雜環基環與一或多個環烷基稠合的環系統，其中連接點在環烷基或雜環基環上，或者其中如以上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點在雜環基環上，且在此種情況下，環成員數目繼續表示雜環基環系統中之環成員數目。雜環基可描述為例如 3 員至 7 員雜環基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子，亦即，碳、氮、氧、硫、硼、磷及矽。雜環基之各實例可獨立地視情況經取代，例如，未經取代(「未

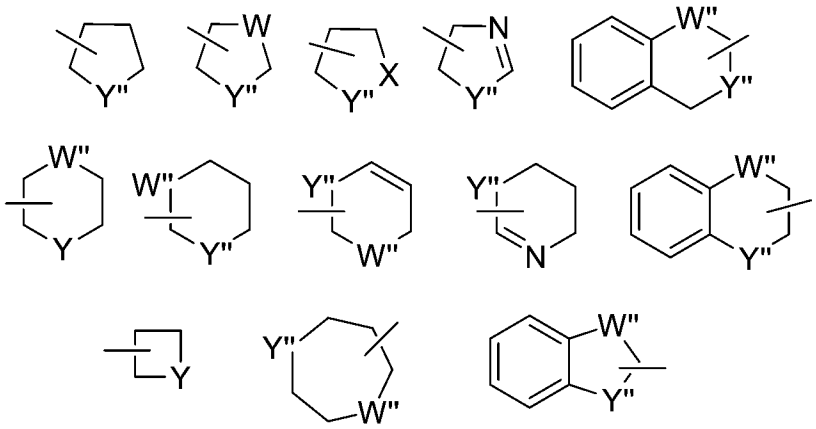
經取代之雜環基」)或者經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之 3 員至 10 員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之 3 員至 10 員雜環基。

【0056】 在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 5 員至 10 員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5 員至 10 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子的 5 員至 8 員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 8 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子的 5 員至 6 員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 員至 6 員雜環基」)。在一些實施例中，5 員至 6 員雜環基具有 1 至 3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5 員至 6 員雜環基具有 1 至 2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5 員至 6 員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0057】 含有一個雜原子之例示性 3 員雜環基包括但不限於氮雜環丙基、氧雜環丙基、硫雜環丙基。含有一個雜原子之例示性 4 員雜環基包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基及硫雜環丁基。含有一個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於二氧雜環戊基、氧硫雜環戊基、二硫雜環戊基及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡

啶基及硫雜環己基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二氧雜環已基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於三嗪烷基。含有一個雜原子之例示性 7 員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性 8 員雜環基包括但不限於氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。與 C_6 芳基環稠合之例示性 5 員雜環基(本文中亦稱為 5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及其類似基團。與芳基環稠合之例示性 6 員雜環基(本文中亦稱為 6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

【0058】 雜環基之特定實例示於以下說明性實例中：



其中各 W"係選自 CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O 及 S；且各 Y"係選自 NR^{67}、O 及 S；且 R^{67} 獨立地為氫、C_1-C_8 烷基、C_3-C_{10} 環烷基、4 員至 10 員雜環基、C_6-C_{10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基。此等雜環基環可視情況經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基(例如，醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、

酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-$S(O)_2$-烷基及-$S(O)_2$-芳基。取代基包括提供例如內醯胺及脲衍生物之羰基或硫代羰基。

【0059】 「含氮雜環基」基團意謂含有至少一個氮原子之 4 員至 7 員非芳族環狀基團，例如但不限於嗎啉、哌啶(例如 2-哌啶基、3-哌啶基及 4-哌啶基)、吡咯啶(例如 2-吡咯啶基及 3-吡咯啶基)、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及 *N*-烷基哌嗪，諸如 *N*-甲基哌嗪。特定實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

【0060】 「胺基」係指基團-$NR^{70}R^{71}$，其中 R^{70} 及 R^{71} 各自獨立地為氫、C_1-C_8 烷基、C_3-C_{10} 環烷基、4 員至 10 員雜環基、C_6-C_{10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，胺基係指 NH_2。

【0061】 「氰基」係指基團-CN。

【0062】 「羥基」係指基團-OH。

【0063】 在一些實施例中，所揭示之化合物的一或多個氮原子(若存在)氧化成相應 *N*-氧化物。

【0064】 如本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如，「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之環烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或者「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」無論在術語「視情況」之前與否皆意謂基團(例如碳或氮原子)上存在之至少一個氫置換為容許取代基，例如取代後產生穩定化合物，例如不會自發進行轉

化(諸如藉由重排、環化、消除或其他反應)之化合物的取代基。除非另外指示，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置上具有取代基，且當任何指定結構中之多於一個位置經取代時，各位置上之取代基為相同或不同的。預期術語「經取代」包括經有機化合物之所有容許取代基，諸如本文中描述之導致形成穩定化合物之取代基中的任一者取代。本發明涵蓋任何及所有此種組合以得到穩定化合物。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或如本文中所描述之滿足雜原子之原子價且導致形成穩定部分的任何適合取代基。

【0065】 兩個或更多個取代基可視情況接合以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基。發現此種所謂成環取代基典型地但未必連接至環狀基礎結構。在一個實施例中，成環取代基連接至基本結構之相鄰成員。舉例而言，連接至環狀基本結構之相鄰成員的兩個成環取代基產生稠合環結構。在另一實施例中，成環取代基連接至基本結構之單個成員。舉例而言，連接至環狀基本結構之單個成員的兩個成環取代基產生螺環結構。在另一實施例中，成環取代基連接至基本結構之非相鄰成員。

【0066】 「相對離子」或「陰離子相對離子」為與陽離子四級胺基締合以獲得電子中性之帶負電基團。例示性相對離子包括鹵離子(例如，F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸根離子(例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根及其類似磺酸根離子)及羧酸根離子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根及其類似羧

酸根離子)。

【0067】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意在包括視本文中所描述之化合物上所發現之特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼製備的活性化合物之鹽。當本發明化合物含有相對酸性官能度時，可藉由使此種化合物之中性形式與足量所要鹼(純或處於適合之惰性溶劑中)接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽的實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽或類似鹽。當本發明化合物含有相對鹼性官能度時，可藉由使此種化合物之中性形式與足量所要酸(純或在適合之惰性溶劑中)接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽的實例包括來源於無機酸(如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物)之鹽，以及衍生自相對無毒之有機酸(如醋酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、對甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似物)之鹽。亦包括諸如精胺酸及其類似物之胺基酸的鹽，以及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似物之有機酸的鹽(參見例如 Berge 等人，*Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977))。某些特定本發明化合物含有允許該等化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性及酸性官能度。熟習此項技術者已知的其他醫藥學上可接受之載劑適合於本發明。鹽傾向於更易溶於呈相應游離鹼形式之水性或其他質子性溶劑中。在其他情況下，製劑可為處於第一緩衝液中，例如處於 pH 範圍為 4.5 至 5.5 之 1 mM 至 50 mM 組胺酸、0.1%至 2%蔗糖、2%至 7%甘露醇中的凍乾粉劑，其在使用前與第二緩衝液組合。

【0068】 因而，本發明化合物可作為鹽，諸如與醫藥學上可接受之酸的鹽存

在。本發明包括此種鹽。此種鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、馬來酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽(例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽及與諸如麩胺酸之胺基酸的鹽。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知的方法來製備。

【0069】 較佳藉由使該鹽與鹼或酸接觸並以習知方式分離母體化合物來再生化合物之中性形式。化合物之母體形式在某些物理性質(諸如在極性溶劑中之溶解度)方面不同於各種鹽形式。

【0070】 如本文中所使用，術語「鹽」係指本發明方法中所使用之化合物之酸或鹼鹽。可接受之鹽的說明性實例為無機酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及其類似物)鹽、有機酸(乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及其類似物)鹽、四級銨(碘甲烷、碘乙烷及其類似物)鹽。

【0071】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；對映異構體、外消旋物、非對映異構體、互變異構體、幾何異構體、可依據絕對立體化學針對胺基酸定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-之立體異構形式，且個別異構體涵蓋在本發明之範疇內。本發明化合物不包括此項技術中已知過於不穩定而無法合成及/或分離的彼等化合物。本發明意在包括呈外消旋及光學純形式的化合物。光學活性(R)-異構體及(S)-異構體或(D)-異構體及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用習知技術加以拆分。當本文中所描述之化合物含有烯烴鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外說明，否則意欲該等化合物包括 E 及 Z 幾何異構體。

【0072】 如本文中所使用，術語「異構體」係指具有相同數目及種類之原子且因此具有相同分子量但在原子之結構排列或構型方面不同的化合物。

【0073】 如本文中所使用之術語「互變異構體」係指平衡時存在且容易自一種異構體形式轉化成另一種的兩種或更多種結構異構體之一。

【0074】 熟習此項技術者應顯而易見，某些本發明化合物可呈互變異構體形式存在，該等化合物之所有此種互變異構體形式皆在本發明之範疇內。

【0075】 「治療」包括預防或延遲疾病之症狀、併發症或生物化學症候之發作，減輕或改善症狀，或者阻滯或抑制疾病、病狀或病症之進一步發展。「治療」包括引起病狀、疾病、病症及其類似狀況之改善的任何作用，例如減輕、減少、調節或消除。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減少或預防癌症之發生、生長、轉移或進展或者減輕癌症之症狀來治療癌症。術語「治療」及其變化形式包括預防損傷、病變、病狀或疾病(例如預防本文中所描述之疾病、病症或病狀之一或多種症狀的發展)。

【0076】 「有效量」為足以實現所陳述之目的(例如，達成其投與效果、治療疾病、降低酶活性、增加酶活性，或者減輕疾病或病狀之一或多種症狀)的量。「有效量」之實例為足以有助於治療、預防或減輕疾病之一或多種症狀的量，其亦可稱為「治療有效量」。藥物之「預防有效量」為當投與個體時將具有預定預防作用，例如預防或延遲損傷、疾病、病變或病狀發作(或復發)或者降低損傷、疾病、病變或病狀或其症狀發作(或復發)之可能性的藥物量。完全預防作用未必因投與一個劑量便發生，且可能僅在投與一系列劑量之後發生。因而，可在一或多次投與中投與預防有效量。準確量將視治療目的而定，且應可由熟習

此項技術者使用已知技術獲得(參見例如Lieberman，Pharmaceutical Dosage Forms (第 1-3 卷，1992)；Lloyd，The Art，Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)；Pickar，Dosage Calculations (1999)；及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 20 版，2003，Gennaro 編，Lippincott，Williams & Wilkins)。

【0077】 「減輕」一或多種症狀(及此片語之語法等效物)意謂降低症狀之嚴重程度或頻率或者消除症狀。

【0078】 「對照組」或「對照實驗」係根據其普通含義使用，並且係指如同並行實驗中一般處理實驗之個體或試劑但省略實驗之程序、試劑或變數的實驗。在一些情況下，使用對照組作為評估實驗效果之比較標準。

【0079】 「接觸」係根據其普通含義使用且係指允許至少兩種不同的物質(例如化學化合物，包括生物分子，或細胞)足夠接近以便反應、相互作用或發生物理接觸之過程。然而，應瞭解，所得反應產物可由所添加之試劑之間的反應直接產生或者由反應混合物中可能產生的來自於一或多種所添加試劑之中間物產生。術語「接觸」可包括允許兩種物質反應、相互作用或物理接觸，其中該兩種物質可為如本文中所描述之化合物及蛋白質或酶，例如蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)。

【0080】 如本文中所定義，術語「抑制」及其類似術語在提及蛋白質抑制劑(例如拮抗劑)相互作用時意謂使蛋白質之活性或功能相對於不存在抑制劑時之蛋白質活性或功能受到負面影響。在一些實施例中，抑制係指減輕疾病或疾病症狀。

在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導途徑或信號傳導途徑之活性。因而，抑制包括至少部分、部分或完全阻斷刺激；降低、預防或延遲活化；或者不活化、減敏或下調信號轉導或酶活性或蛋白質之量。在一些實施例中，抑制係指降低蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)之活性。因而，抑制可包括至少部分、部分或完全降低刺激；降低或減少活化；或者不活化、減敏或下調信號轉導或酶活性或蛋白酪胺酸磷酸酶，例如非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 2 型(PTPN2)或非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)之量。

【0081】 有需要之「患者」或「個體」係指罹患或傾向於可藉由投與如本文中所提供之化合物或醫藥組合物加以治療之疾病或病狀的活生物體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛、大鼠、小鼠、家犬、猴、山羊、綿羊、奶牛、鹿及其他非哺乳動物。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，患者為馴養動物。在一些實施例中，患者為犬。在一些實施例中，患者為鸚鵡。在一些實施例中，患者為家畜動物。在一些實施例中，患者為哺乳動物。在一些實施例中，患者為貓。在一些實施例中，患者為馬。在一些實施例中，患者為牛。在一些實施例中，患者為犬科動物。在一些實施例中，患者為貓科動物。在一些實施例中，患者為猿。在一些實施例中，患者為猴。在一些實施例中，患者為小鼠。在一些實施例中，患者為實驗動物。在一些實施例中，患者為大鼠。在一些實施例中，患者為倉鼠。在一些實施例中，患者為試驗動物。在一些實施例中，患者為新生動物。在一些實施例中，患者為新生人類。在一些實施例中，患者為新生哺乳動物。在一些實施例中，患者為老年動物。在一些實

施例中，患者為老年人類。在一些實施例中，患者為老年哺乳動物。在一些實施例中，患者為老年病患者。

【0082】 「疾病」、「病症」或「病狀」係指能夠用本文中所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療的患者或個體的生存狀態或健康狀態。在一些實施例中，本文中所描述之化合物及方法包括減輕或消除疾病、病症或病狀之一或多種症狀，例如經由投與本文中所揭示之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或者包含本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0083】 如本文中所使用，術語「信號傳導途徑」係指細胞組分與視情況存在之細胞外組分(例如蛋白質、核酸、小分子、離子、脂質)之間的一系列相互作用，其將一種組分之變化傳達至一或多種其他組分，後者又可能將變化傳達至其他組分，該變化視情況傳播至其他信號傳導路徑組分。

【0084】 「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於向個體投與活性劑及被個體吸收且可包括在本發明之組合物中而不會對患者造成顯著不利毒物學效應的物質。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理鹽水溶液、乳酸化林格氏溶液(Ringer's solution)、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、甜味劑、調味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物(諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉)、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶及顏料及其類似物。此種製劑可經滅菌且在需要時與不會與本發明化合物發生不利反應之助劑，諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、緩衝劑、

著色劑及/或芳族物質及其類似物混合。熟習此項技術者應認識到其他醫藥賦形劑可用於本發明。

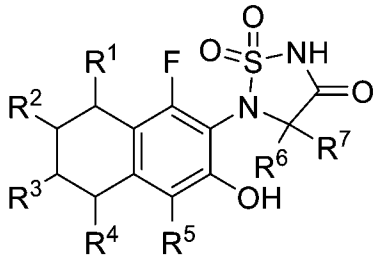
【0085】 術語「製劑」意欲包括以囊封材料作為載劑從而提供膠囊之活性化合物調配物，其中該活性組分(有或無其他載劑)被載劑圍繞，因而與其締合。類似地，包括扁囊劑及口含錠。錠劑、粉劑、膠囊劑、丸劑、扁囊劑及口含錠可用作適合經口投與之固體劑型。

【0086】 如本文中所使用，術語「投與」意謂向個體經口投與、以栓劑形式投與、局部接觸、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病變內、鞘內、顱內、鼻內或皮下投與，或植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如口腔、舌下、上顎、齒齦、鼻、陰道、直腸或經皮)。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內及顱內。其他遞送模式包括但不限於使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。「共同投與」意謂本文中所描述之化合物或組合物在投與一或多種額外療法(例如抗癌劑、化學治療劑或免疫治療劑)的同時、之前或之後投與。本文中描述之化合物或組合物可單獨投與或可共同投與患者。共同投與意在包括同時或順序投與單獨或組合(多於一種化合物或劑)之化合物或組合物。因而，需要時亦可將製劑與其他活性物質組合(例如，以減少代謝降解)。

【0087】 如本文中所使用之術語「PTPN2」係指非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶2。術語「PTPN1」係指非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶 1 型(PTPN1)，亦稱為蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP1B)。

化合物

【0088】 本文中揭示例如由式(I)表示之化合物：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z 係選自由以下組成之群：$C(H)(R^3)$、鍵及 $N(R^8)$；

R^1 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、-O-C_{1-6} 烷基、-NH_2、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)(R^b)、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}

烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；且

其中若 Z 為 C(H)(R^3)，則 R^2不為-CH_2-CH_3；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^6 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^8 係選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；

R^g 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基

-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO$_w$-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO$_w$-、C_{1-6}烷基-SO$_w$-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO$_w$-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO$_w$-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO$_w$-、C_{1-6}烷基-SO$_w$-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO$_w$-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

R^h在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO$_2$-；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO$_2$-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

R^P在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO$_2$-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a及 R^b在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}

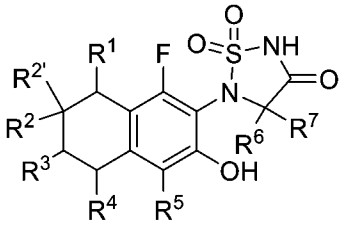
烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4} 烷基及苯基；且

w 為 0、1 或 2。

【0089】 舉例而言，本文中揭示之化合物可由式(Ia)表示：



(Ia)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、-O-C_{1-6} 烷基、-NH_2、-N(R^a)-C_{1-8} 烷基、-N(R^a)-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6} 烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-O-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}

伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b 及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、

-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^4係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^5係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h取代；

R^6係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^g在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO$_w$-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6} 烷基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

R^h在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

R^P在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、

C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a及 R^b在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

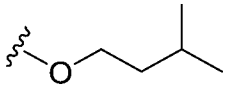
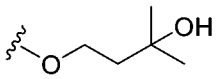
或 R^a及 R^b與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

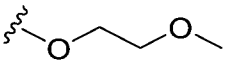
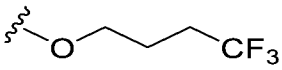
R^c在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且

w 為 0、1 或 2。

【0090】 在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：氫及氟。在一些實施例中，R^1為氫。

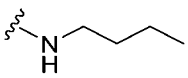
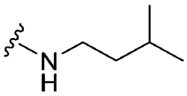
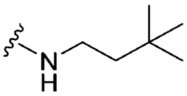
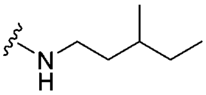
【0091】 在某些實施例中，R^2為-O-C_{1-6}烷基；其中 R^2可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代。在一些實施例中，R^2可視情況經一、二、三個或更多個在每次出現時各自獨立地選自由氟、羥基、C_{1-6}烷氧基及 R^aR^bN-組成之群的取代基取代。舉例而言，R^2可選自由以下組成之群：-OCH_3、

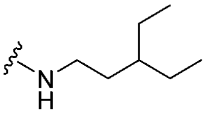
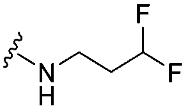
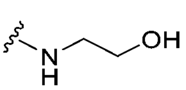
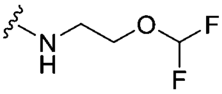
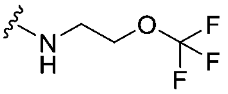

、


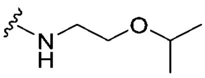
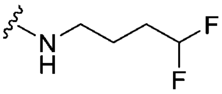
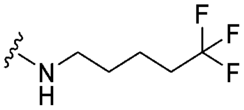
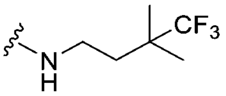
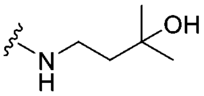
、

及


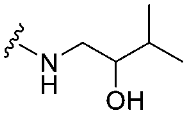
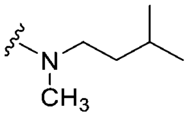
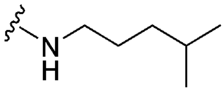
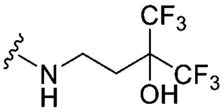
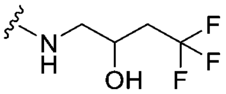
。

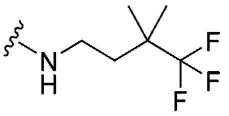
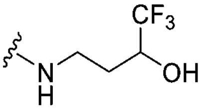
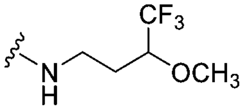
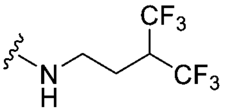
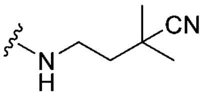
【0092】 在其他實施例中，R^2為-N(R^a)-C_{1-8}烷基；其中 R^2可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代。在一些實施例中，R^2可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自由氟、羥基、氰基及 C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代，其中 C_{1-6}烷氧基可視情況經一、二或三個氟取代。在一些實施例中，R^a為氫。在一些實施例中，R^2為-N(R^a)-C_5烷基。舉例而言，R^2可選自由

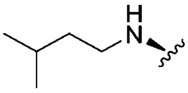
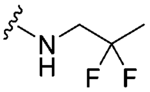
以下組成之群：  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

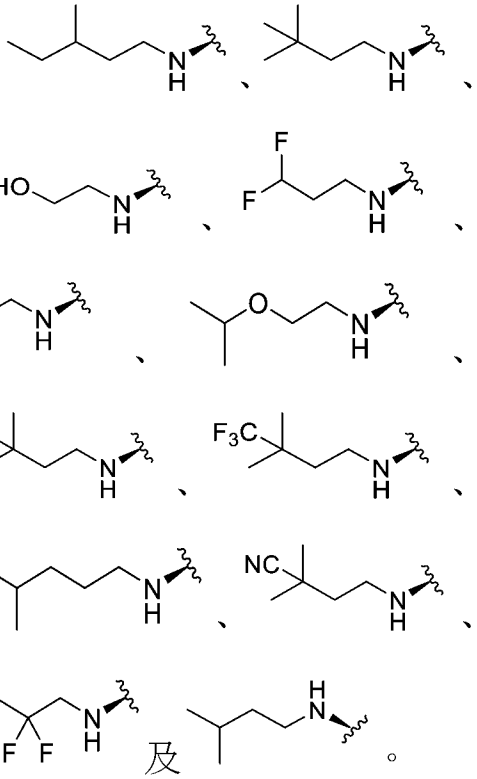
 及  。

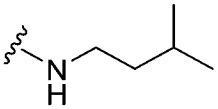
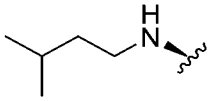
【0093】 在一些實施例中，R^2 係選自由以下組成之群：$-NH_2$、$-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、$-N(R^a)-C_{3-6}$ 環烷基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-$Si(R^c)_3$、$-N(R^a)$-4 員至 6 員雜環基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-苯基，且該部分連接至四氫萘雙環以形成 R-對映異構體；

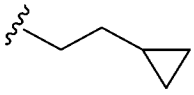
其中$-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、$-N(R^a)-C_{3-6}$ 環烷基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-$Si(R^c)_3$、$-N(R^a)$-4 員至 6 員雜環基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

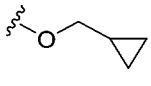
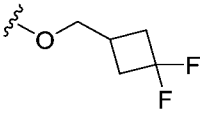
其中若$-N(R^a)$-4 員至 6 員雜環基、$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-4 員至 6 員雜環基或$-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情

況經 R^h 取代。

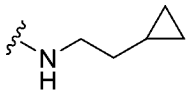
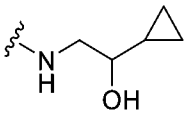
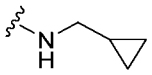
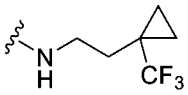
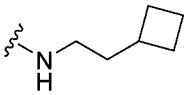
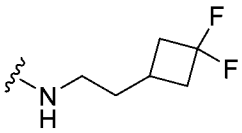
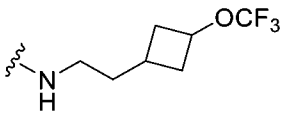
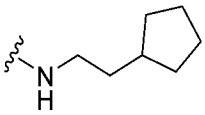
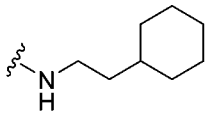
【0094】 舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群： 

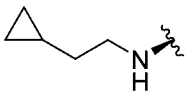
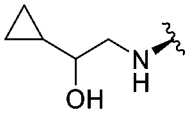
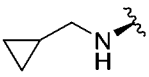
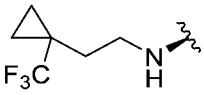
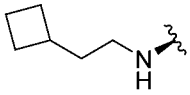
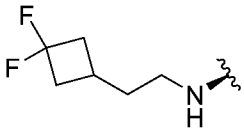
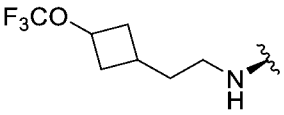
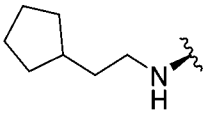
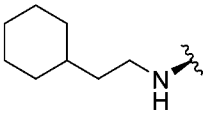
【0095】 在一些實施例中，R^2 為  。在其他實施例中，R^2 為  。

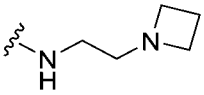
【0096】 在一些實施例中，R^2 為-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基。舉例而言，R^2 可由  表示。

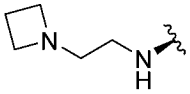
【0097】 在其他實施例中，R^2 為-O-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。在一些實施例中，R^2 可視情況經一、二或三個氟原子取代。舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  及  。

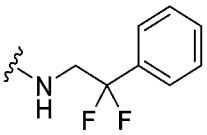
【0098】 在其他實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基，其中 R^2 可視

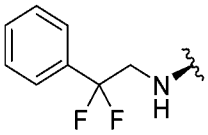
情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  及  。

【0099】 舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  及  。

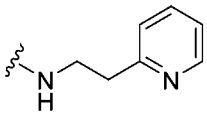
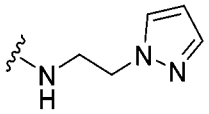
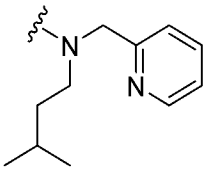
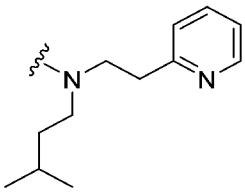
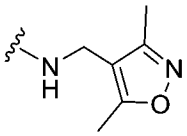
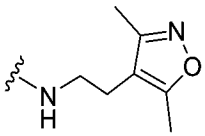
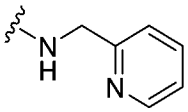
【0100】 在其他實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基。舉例而言，R^2 可由  表示。

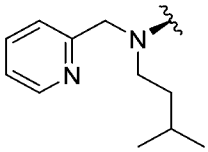
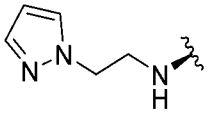
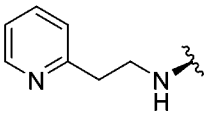
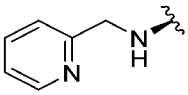
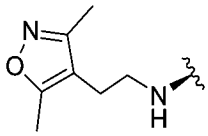
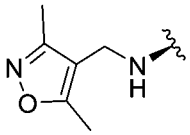
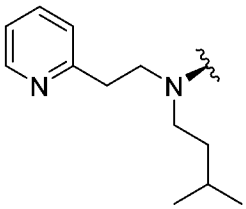
【0101】 舉例而言，R^2 可由  表示。

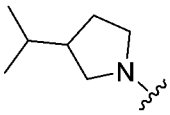
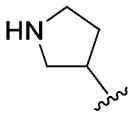
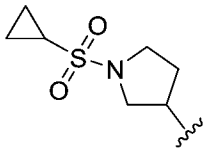
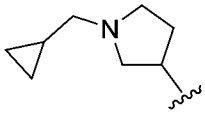
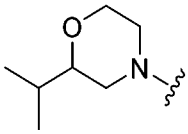
【0102】 在某些實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-苯基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。在一些實施例中，R^2 可視情況經一、二或三個氟原子取代。舉例而言，R^2 可由  表示。

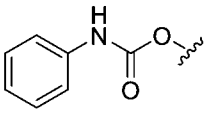
【0103】 舉例而言，R^2 可由  表示。

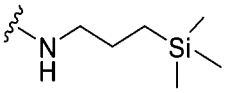
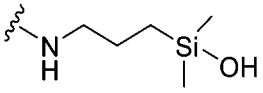
【0104】 在一些實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。舉例而

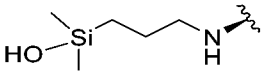
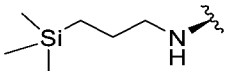
言，R^2 可選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  及  。

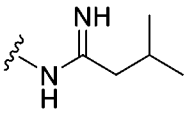
【0105】 舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  及  。

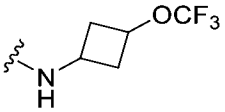
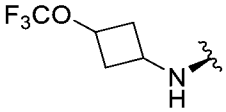
【0106】 在其他實施例中，R^2 為 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代，且其中若 4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代。舉例來說，R^2 可為吡咯啶基，其中吡咯啶基可視情況經 R^h 取代。在一些實施例中，R^h 係選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-。舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

【0107】 在其他實施例中，R^2 為-O-C(O)-N(R^a)-苯基。舉例而言，R^2 可由  表示。

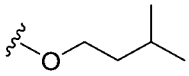
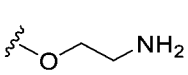
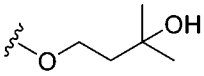
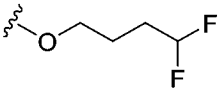
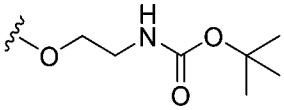
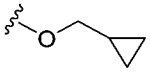
【0108】 在一些實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$。舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  及  。

【0109】 舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：  及  。

【0110】 在一些實施例中，R^2 為-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基。舉例而言，R^2 可由  表示。

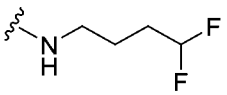
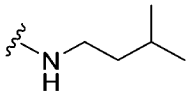
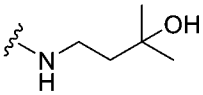
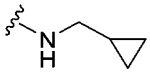
【0111】 在一些實施例中，R^2 為-N(R^a)-C_{3-6}環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。舉例而言，R^2 可由  表示。舉例而言，R^2 可表示為  。

【0112】 在其他實施例中，R^2 為氫。在其他實施例中，$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫及-NH_2。

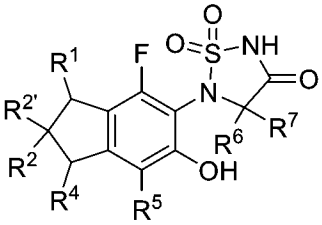
【0113】 在一些實施例中，R^3 為氫。在其他實施例中，R^3 係選自由以下組成之群：-O-C_{1-6}烷基及-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中 R^3 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代。舉例而言，R^3 可選自由以下組成之群：-OCH_3、  、  、  、  、  及  。

【0114】 在一些實施例中，R^3 係選自由以下組成之群：-N(R^a)-C_{1-6} 烷基及-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基，其中 R^3 可視情況經一、二、三個或更多個各自

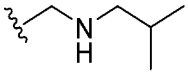
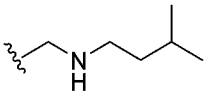
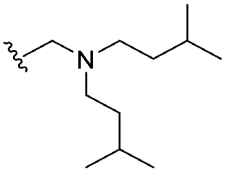
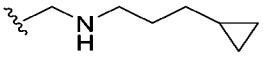
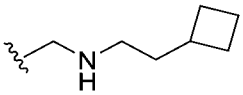
獨立地選自 R^g 之取代基取代。舉例而言，R^3 可選自由以下組成之群：

 、  、  及  。

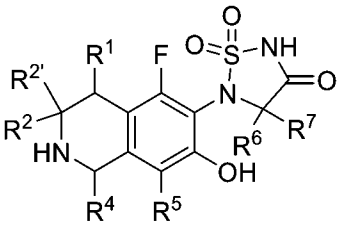
【0115】 本文中進一步揭示由式 I(c)表示之化合物：

 。

【0116】 在一些實施例中，R^2 係選自由以下組成之群：$-C_{1-6}$ 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、$-C_{1-6}$ 伸烷基-$N(R^a)(R^b)$及$-C_{1-6}$ 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代。舉例而言，R^2 可選自由以下組成之群：

、  、  、  、  及  。

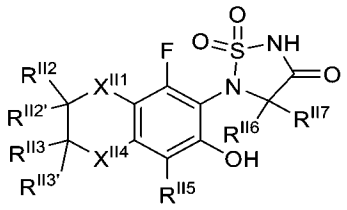
【0117】 本文中進一步揭示由式 I(d)表示之化合物：

 。

【0118】 在一些實施例中，R^2 為 C_{1-6}烷基。

【0119】 在其他實施例中，R^4 為氫。在其他實施例中，R^5 係選自由以下組成之群：氫及氟。在某些實施例中，R^6 為氫。在其他實施例中，R^7 為氫。

【0120】 本文中亦揭示由式(II)表示之化合物：



(II)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{II1} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II1})(R^{II1'})$；

X^{II4} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II4})(R^{II4'})$；

其中 X^{II1} 及 X^{II4} 中至少一者為 O；

R^{II1} 及 $R^{II1'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

R^{II2} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}

伸烷基-C_{3-6}環烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh}取代；且

其中若 R^{II2}為-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基；則 X^{II1}為 C(R^{II1})($R^{II1'}$)且 X^{II4}為 O；

$R^{II2'}$係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至6員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh}取代；

R^{II3}及 $R^{II3'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II4}及 $R^{II4'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II5}係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II6}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{II7}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIg}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、

側氧基、$R^{IIa}R^{IIb}N$-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-、$R^{IIa\ IIb}N$-SO_w-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIP}之取代基取代；

R^{IIh}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-及$R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2-；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-及$R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIP}之取代基取代；

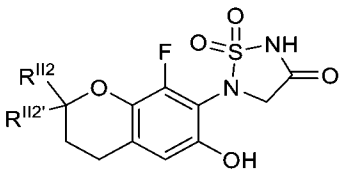
R^{IIP} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、$R^{IIa}R^{IIb}N$-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-羰基-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2-及 $R^{IIa}R^{IIb}N$-羰基-$N(R^{IIa})$-；R^{IIa} 及 R^{IIb} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或者 R^{IIa} 及 R^{IIb} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

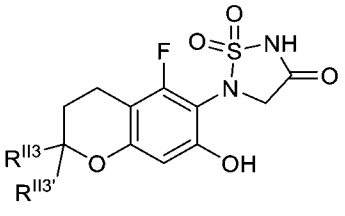
w 為 0、1 或 2。

【0121】 在一些實施例中，R^{II5}、R^{II6} 及 R^{II7} 各自為氫。在其他實施例中，R^{II1} 及 $R^{II1'}$抑或 R^{II4} 及 $R^{II4'}$各自為氫。

【0122】 在某些實施例中，本文中揭示之化合物係由下式表示：



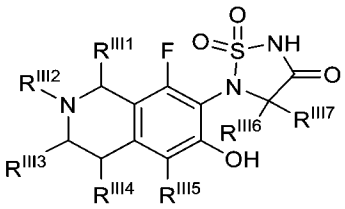
或



。

【0123】 舉例而言，R^{II2} 及 $R^{II2'}$可各自獨立地選自由以下組成之群：氫及-CH_3。舉例而言，R^{II3} 及 $R^{II3'}$可各自獨立地選自由以下組成之群：氫及-CH_3。

【0124】 本文中亦揭示由式(III)表示之化合物：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{III1}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^{III2}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIIg}之取代基取代；且

其中若 4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經R^{IIIh}取代；

R^{III3}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^{III4}係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

$R^{III4'}$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^{III5}係選自由以下組成之群：氫、鹵素及C_{1-6}烷基；

R^{III6}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{III7}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIIg}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa\ IIIb}N$-SO_w-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-及 5 員至 6 員雜芳基；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-及 5 員至 6 員雜芳基；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基

-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-及 5 員至 6 員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIP} 之取代基取代；

R^{IIIh} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2-及-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2-及-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIP} 之取代基取代；

R^{IIIP} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-羰基-、$R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2-及 $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-羰基-N(R^{IIIa})-；

R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-3}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

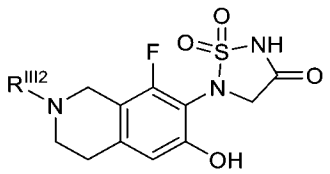
或者 R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

w 為 0、1 或 2。

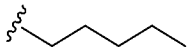
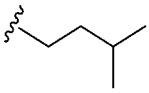
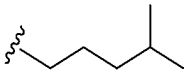
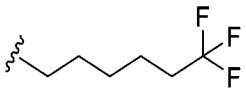
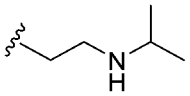
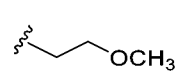
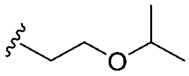
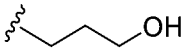
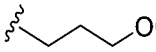
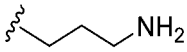
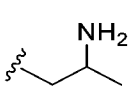
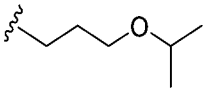
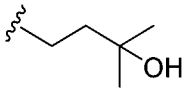
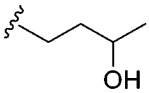
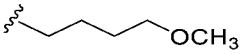
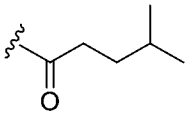
【0125】 在一些實施例中，R^{III5} 係選自由以下組成之群：氫及氟。在其他實施例中，R^{III6} 及 R^{III7} 各自為氫。在其他實施例中，R^{III4} 及 $R^{III4'}$係各自獨立地選自由

氫及氟組成之群。在其他實施例中，R^{III1}、R^{III3}、R^{III4}及$R^{III4'}$各自為氫。

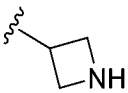
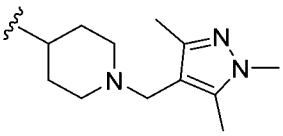
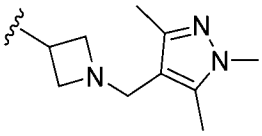
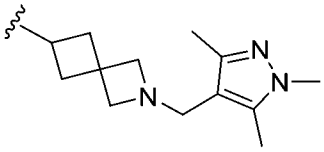
【0126】 舉例而言，本文中揭示一種由下式表示之化合物：



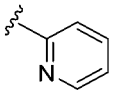
。

【0127】 在一些實施例中，R^{III2}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基及-C(O)-C_{1-6}烷基，其中R^{III2}可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIIg}之取代基取代。舉例而言，R^{III2}可選自由以下組成之群：氫、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  。

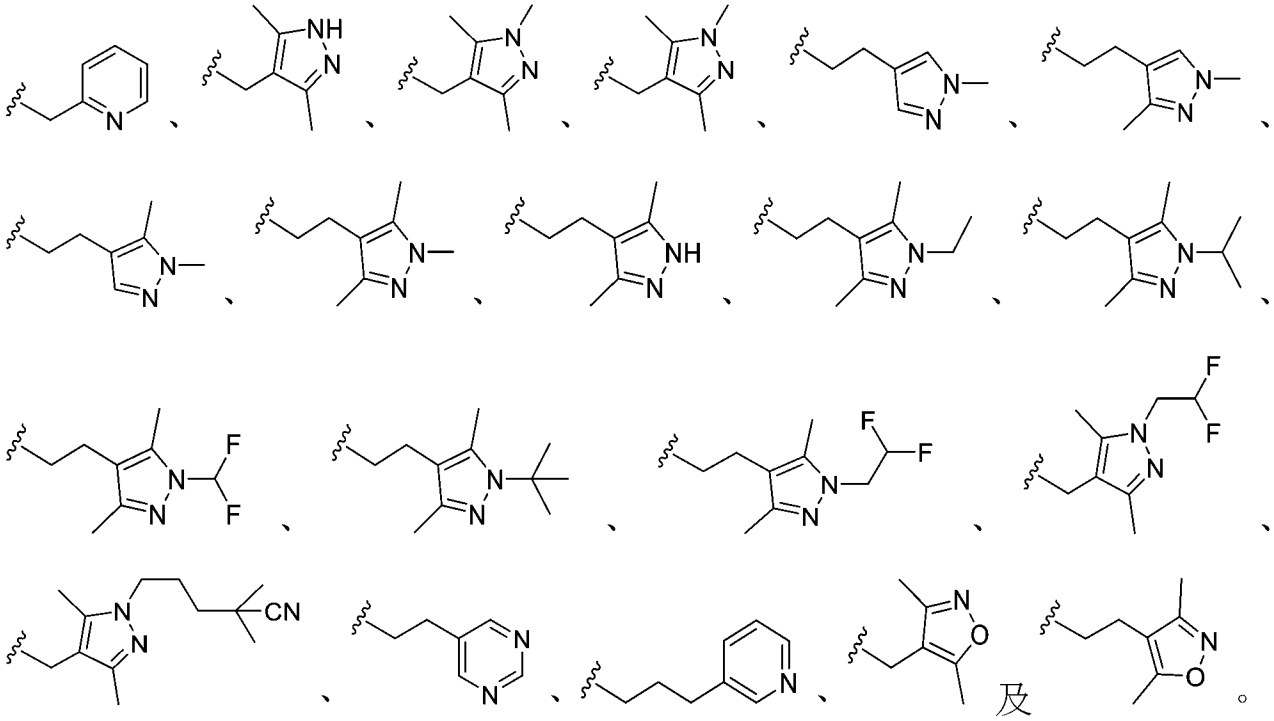
【0128】 在其他實施例中，R^{III2}為4員至7員雜環基，其中4員至7員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg}之取代基取代；且其中若4員至7員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經R^{IIIh}取代。舉例而言，R^{III2}可選自由以下組成之群：

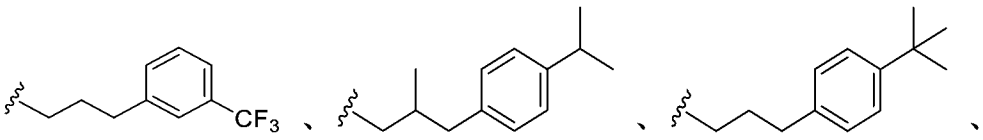
 、  、  、  及  。

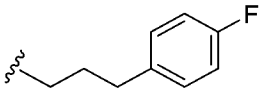
【0129】 在某些實施例中，R^{III2}為5員至6員雜芳基，其中5員至6員雜芳基

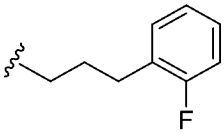
可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若 4 員至 7 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。舉例而言，R^{III2} 可由  表示。

【0130】 在一些實施例中，R^{III2} 為-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基，其中-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若 4 員至 7 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。舉例而言，R^{III2} 可選自由以下組成之群：



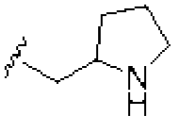
【0131】 在其他實施例中，R^{III2} 為-C_{1-6} 伸烷基-苯基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。舉例而言，R^{III2} 可選自由以下組成之群： 

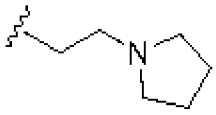


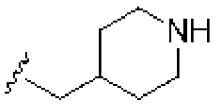
及


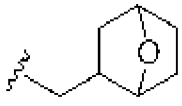
。

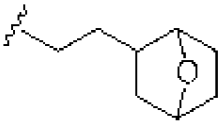
【0132】 在其他實施例中，R^{III2} 為-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基，其中-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。舉例而言，R^{III2} 可選自由以下組成之群：

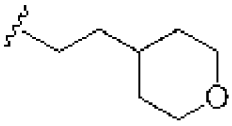
、


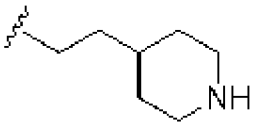
、


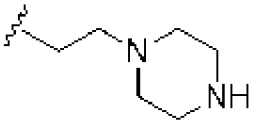
、


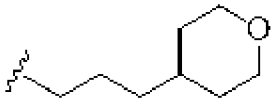
、


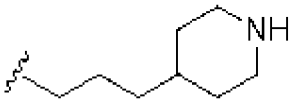
、


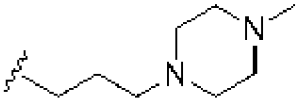
、


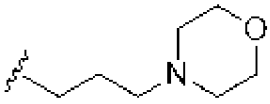
、


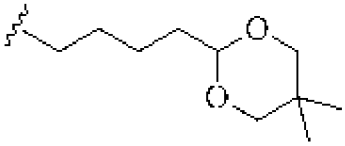
、


、


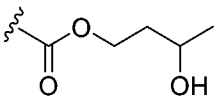
、


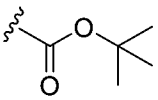
、


、


及


。

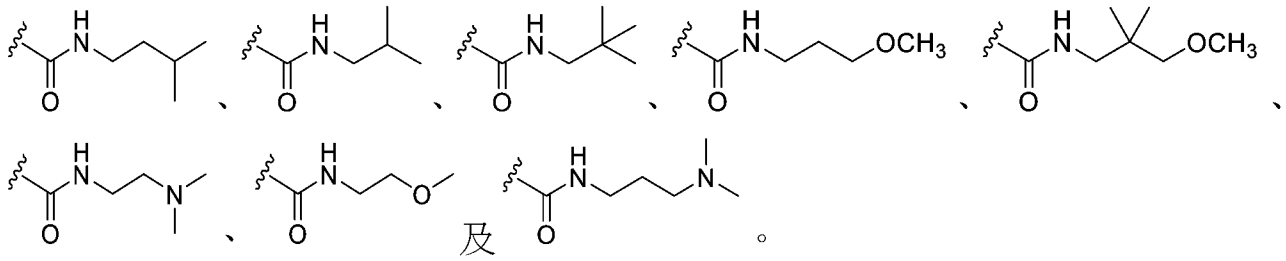
【0133】 在一些實施例中，R^{III2} 為-C(O)-O-C_{1-6}烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。舉例而言，R^{III2} 係選自由以下組成之群：


及


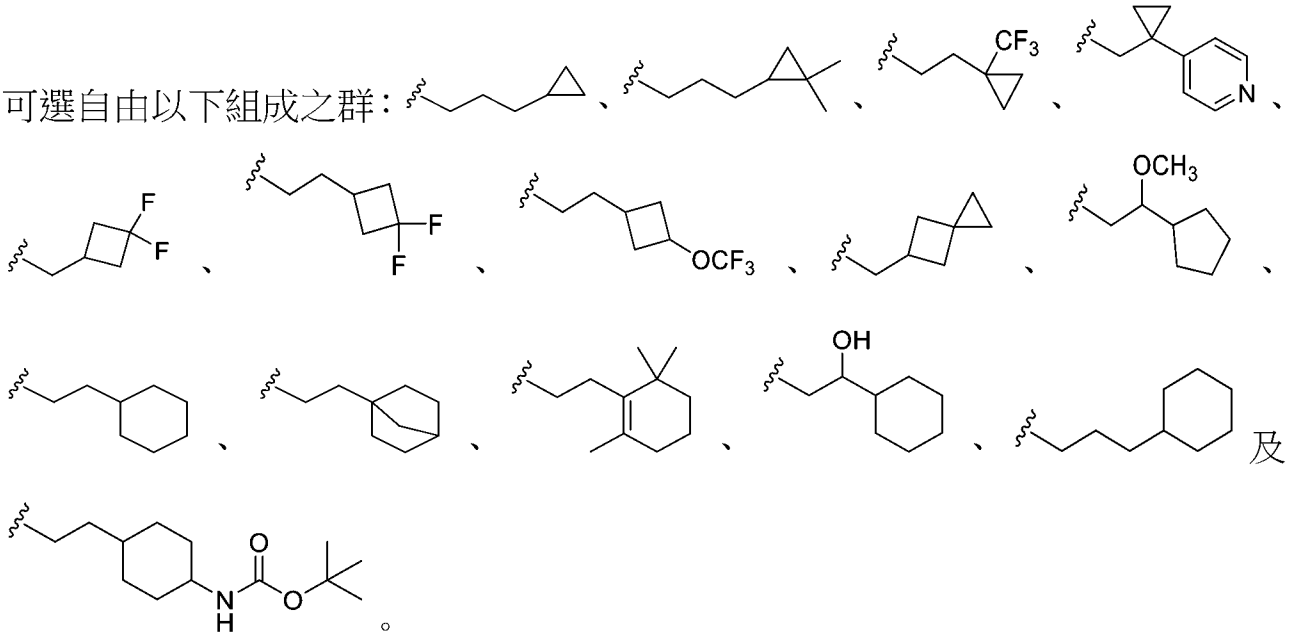
。

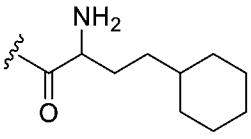
【0134】 在其他實施例中，R^{III2} 為-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。舉例而言，R^{III2}

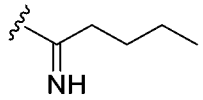
可選自由以下組成之群：



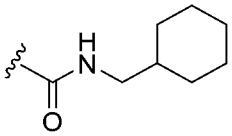
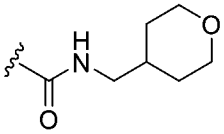
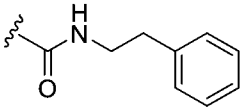
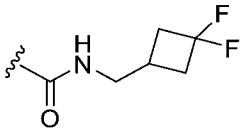
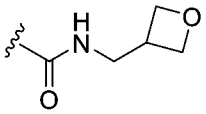
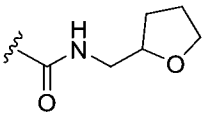
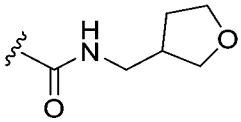
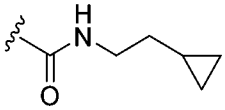
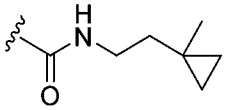
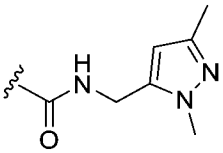
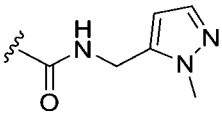
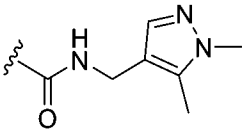
【0135】　在其他實施例中，R^{III2} 為-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。舉例而言，R^{III2} 可選自由以下組成之群：



【0136】　在一些實施例中，R^{III2} 為-C(O)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。舉例而言，R^{III2} 可由  表示。

【0137】　在一些實施例中，R^{III2} 為-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6} 烷基。舉例而言，R^{III2} 可由  表示。

【0138】　在其他實施例中，R^{III2} 係選自由以下組成之群：-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸

烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4員至7員雜環基及-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基，其中-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4員至7員雜環基或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIIg}之取代基取代；且其中若-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4員至7員雜環基或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經R^{IIIh}取代。舉例而言，R^{III2}可選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

【0139】　本文中進一步揭示選自由以下組成之群的化合物：

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3-環丙基-2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1$\lambda^6$2,5-噻

二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[甲基(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*RS*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*SR*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

苯基胺甲酸 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯；

4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基}-2,2-二甲基丁腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-2-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮；

5-[2-(3-環丙基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(氮雜環丁-3-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(丁基胺基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基乙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-

基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-胺基-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑

啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3-乙基戊基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(3-胺基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯;

5-{8-氟-6-羥基-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N'-[8-氟-6-羥基-2-丙基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*S*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基-4-環己基丁醯基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-胺基-1-氟-3-羥基-7-丙基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{(7*S*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-(2-環丙基乙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{2-[2-(1-第三丁基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(胺基甲基)-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[雙(3-甲基丁基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[(3-環丙基丙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-[2-(3-環己基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[3-(2,2-二甲基環丙基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*R*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*S*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(2,6,6-三甲基環己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

[(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]乙基}環己基]胺甲酸第三丁酯；

5-{2-[3-(4-第三丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(2-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

4,4,8-三氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-(2-{[(2-環丁基乙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯；

5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-[6-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環己基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[(2*S*)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

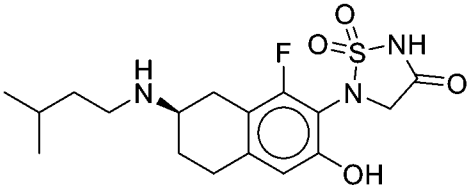
及其醫藥學上可接受之鹽。

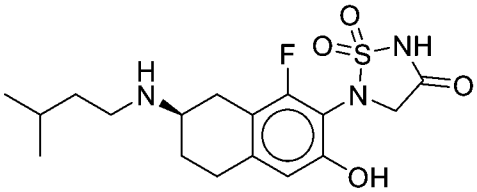
【0140】 在一些實施例中，該化合物為 5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 在一些實施例中，該化合物為 5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。

【0142】 在一些實施例中，該化合物為 5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)

胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮之醫藥學上可接受之鹽。

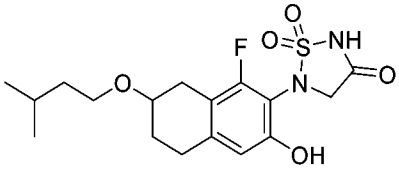
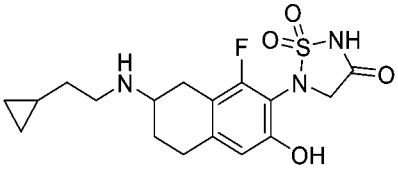
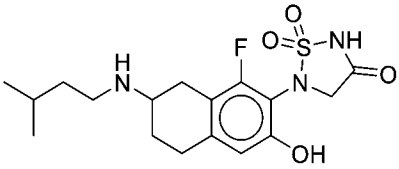
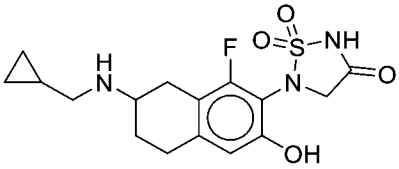
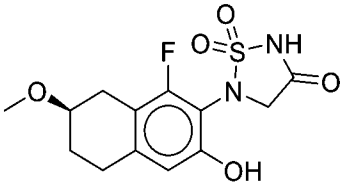
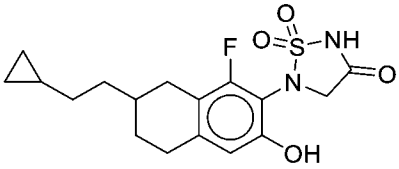
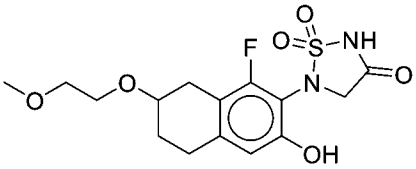
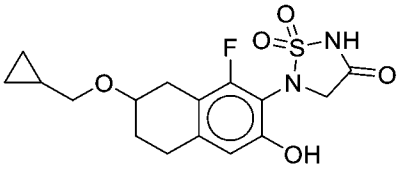
【0143】 在一些實施例中，該化合物為  或其醫藥學上可接受之鹽。

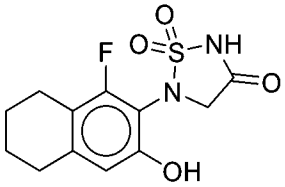
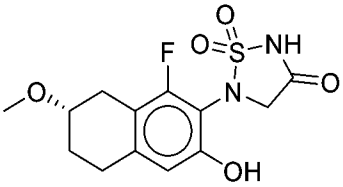
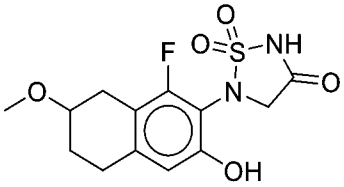
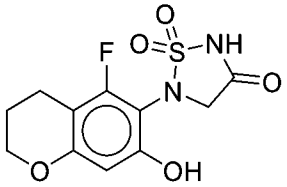
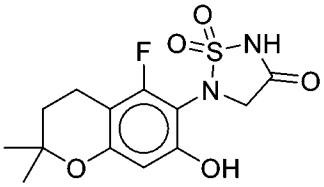
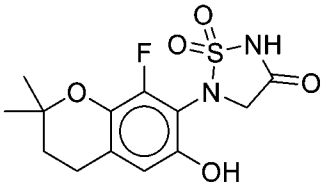
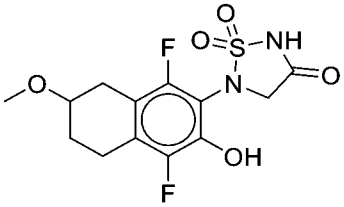
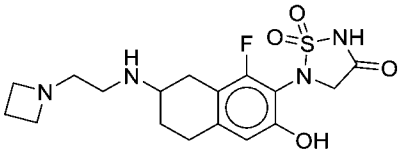
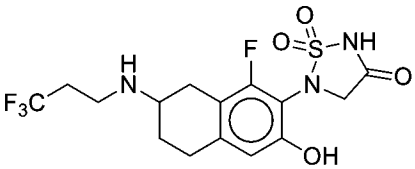
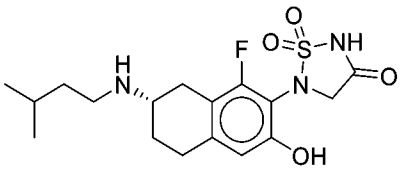
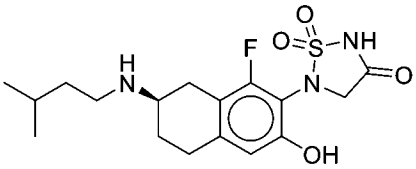
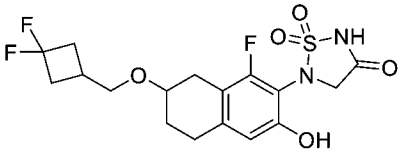
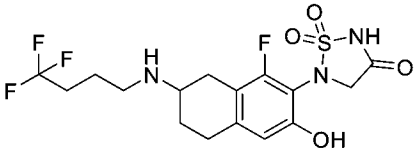
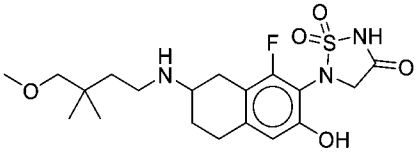
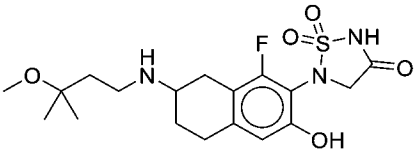
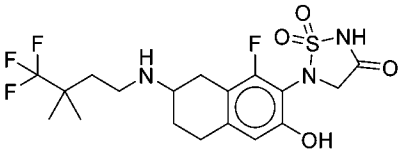
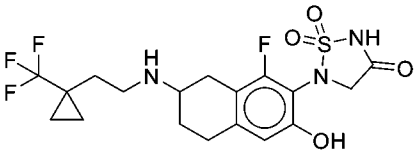
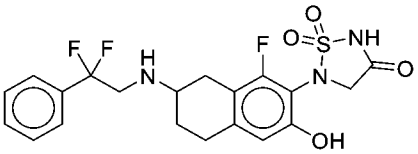
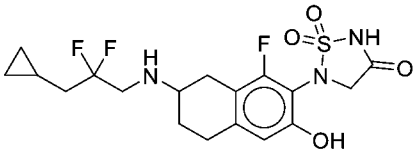
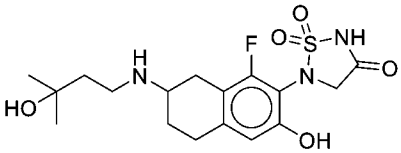
【0144】 在一些實施例中，該化合物為  。

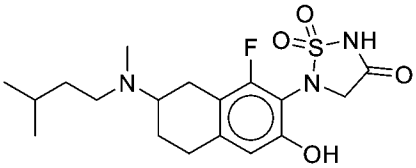
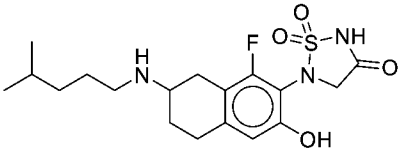
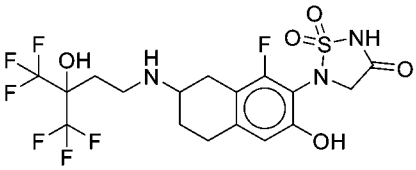
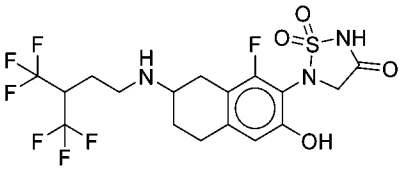
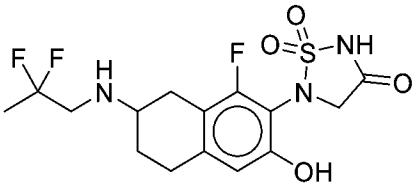
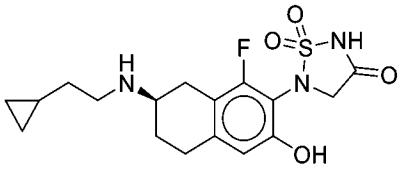
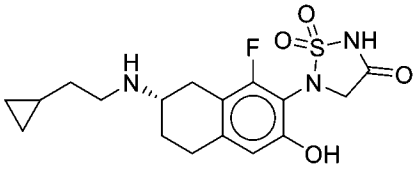
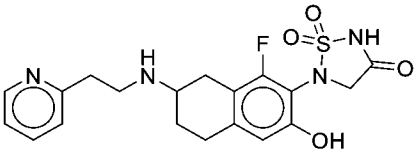
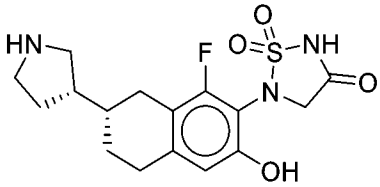
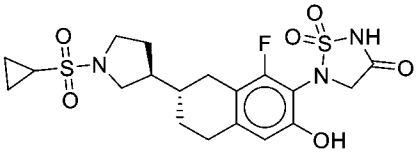
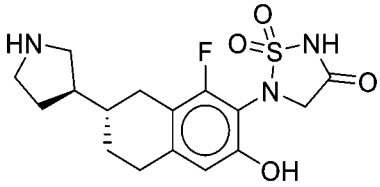
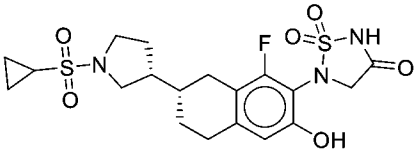
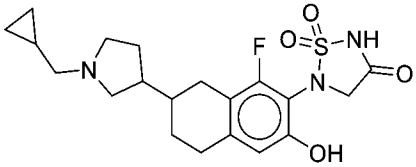
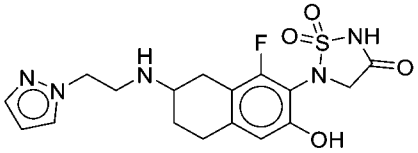
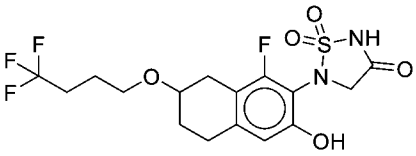
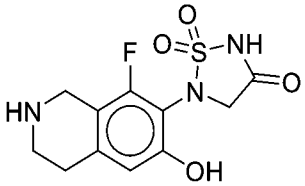
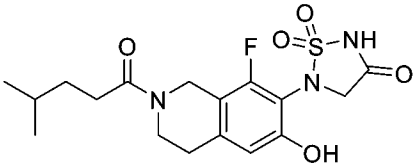
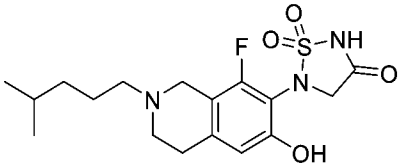
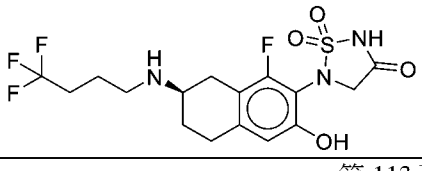
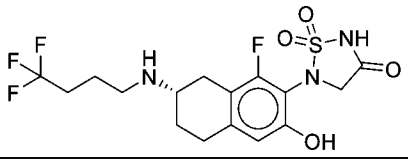
【0145】 在一些實施例中，本文中揭示之化合物係調配為包含所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組合物。

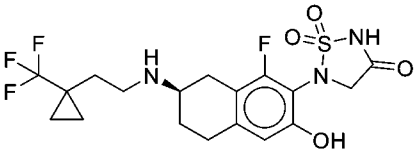
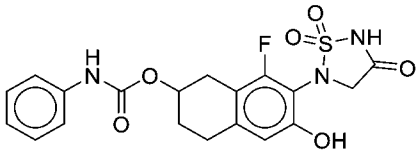
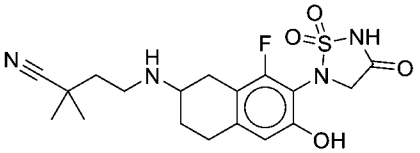
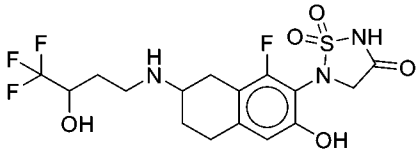
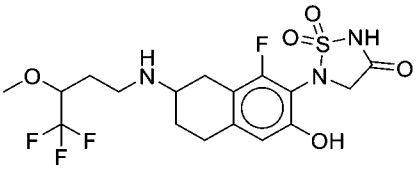
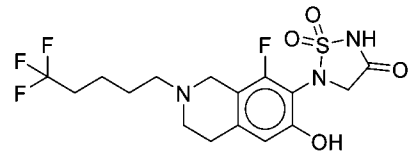
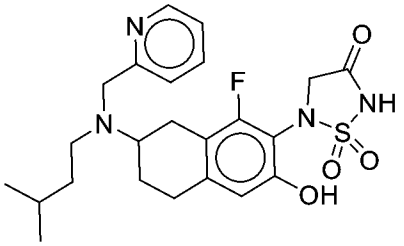
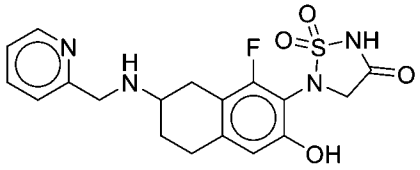
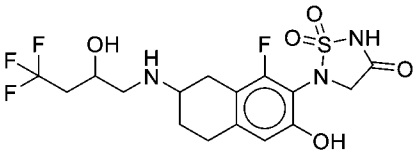
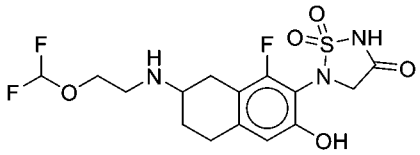
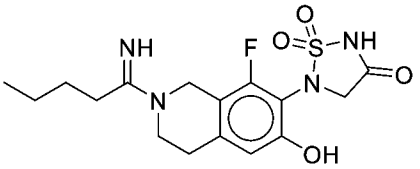
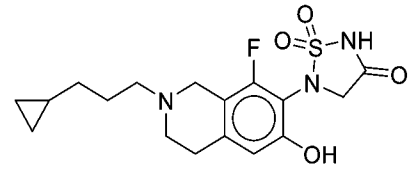
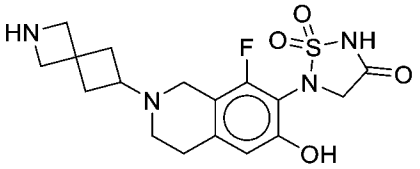
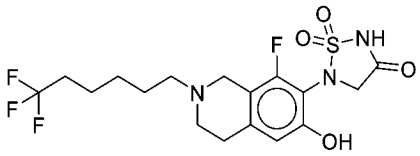
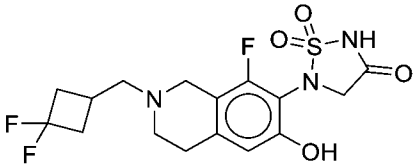
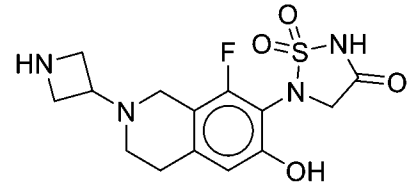
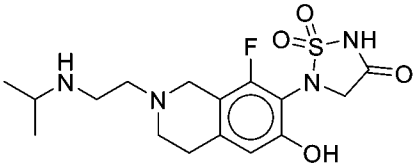
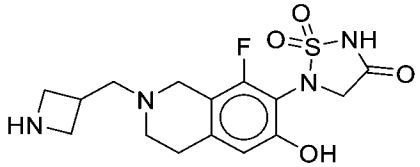
【0146】 在一些實施例中，本文中揭示之化合物係選自表 1 中所示之化合物。

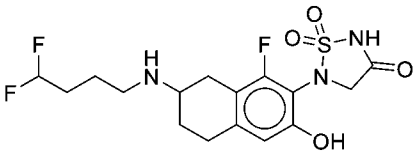
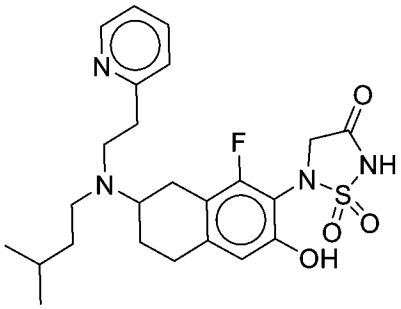
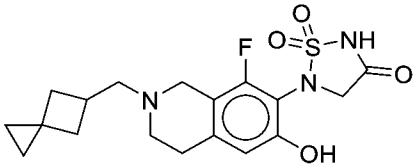
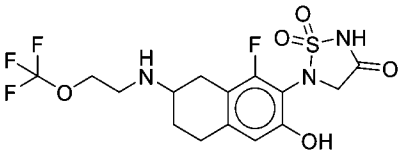
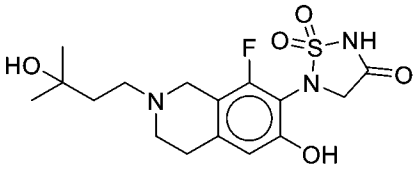
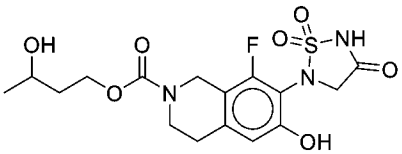
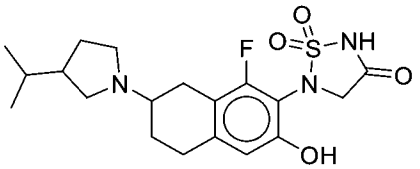
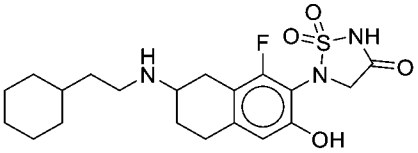
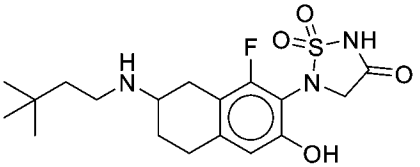
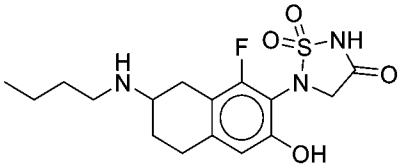
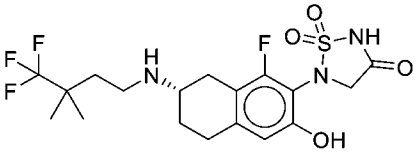
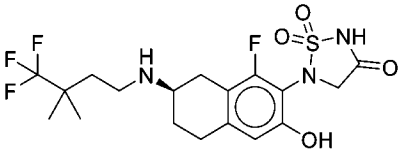
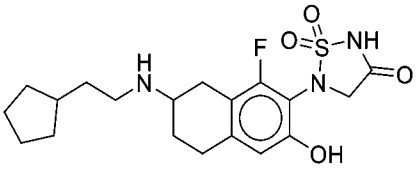
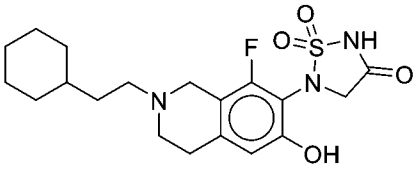
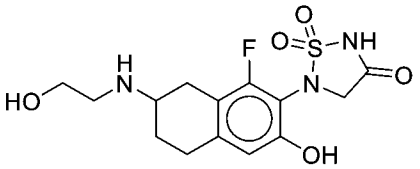
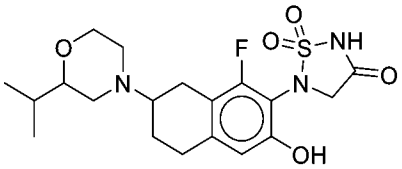
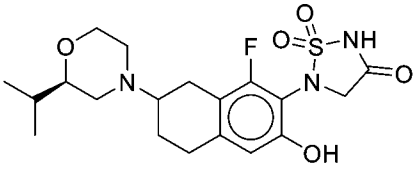
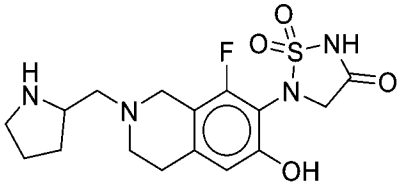
表 1：例示性本發明化合物。

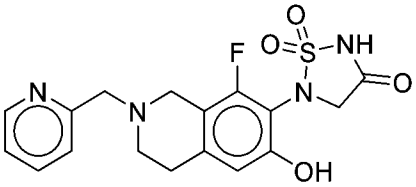
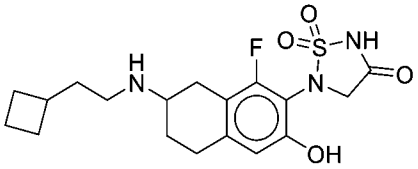
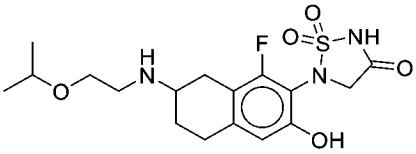
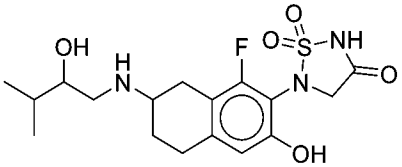
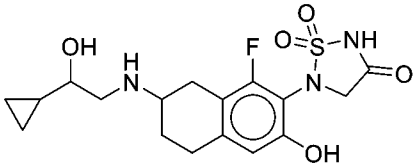
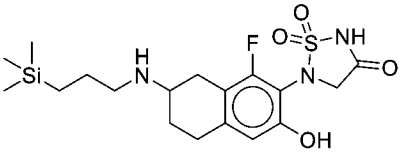
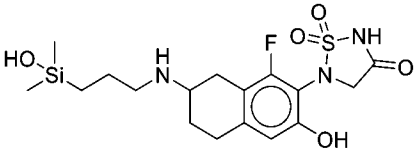
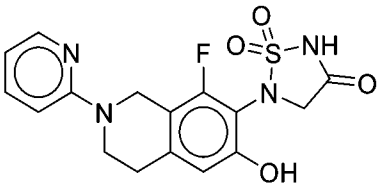
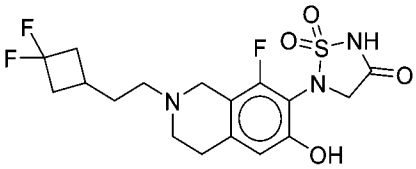
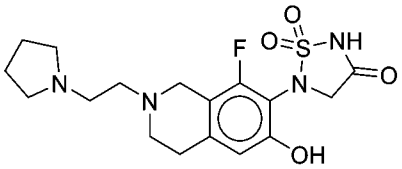
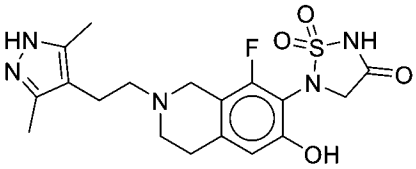
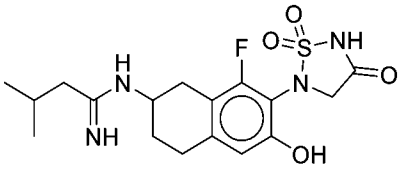
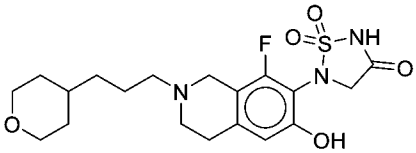
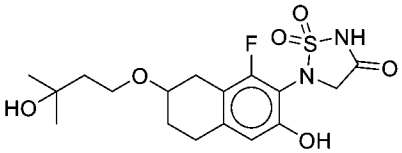
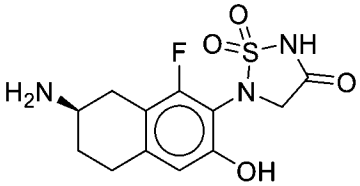
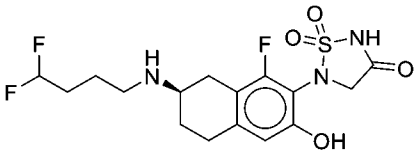
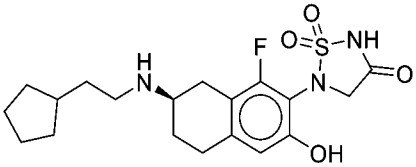
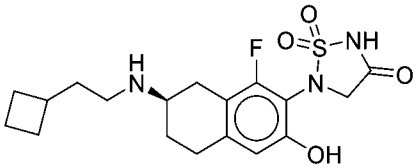
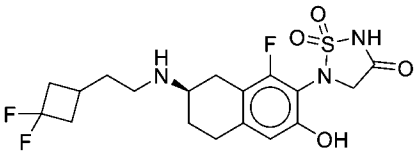
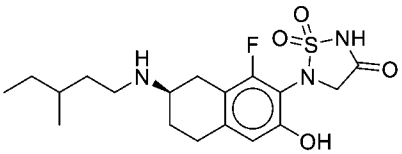
化合物編號	結構	化合物編號	結構
100		**101**	
102		**103**	
104		**105**	
106		**107**	

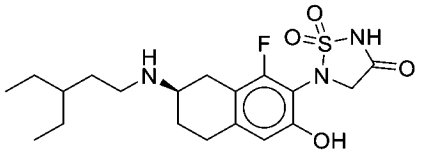
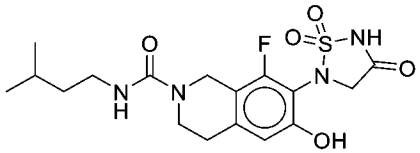
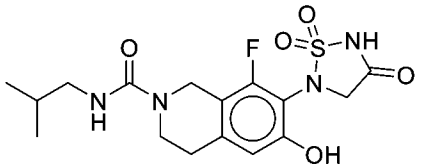
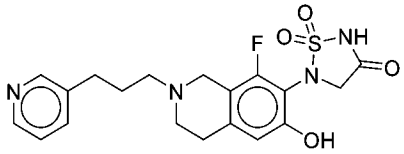
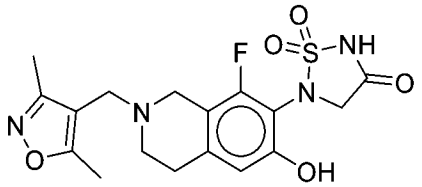
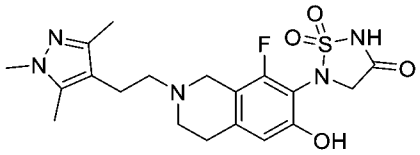
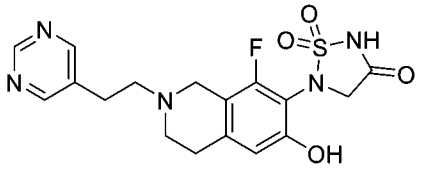
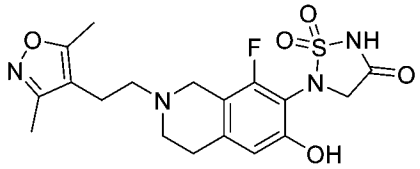
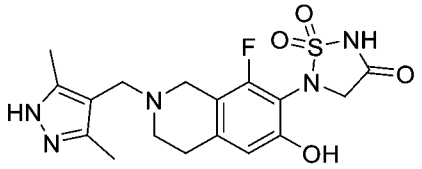
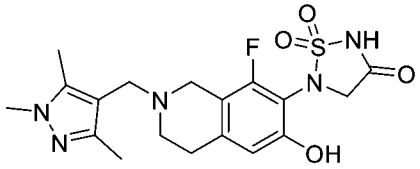
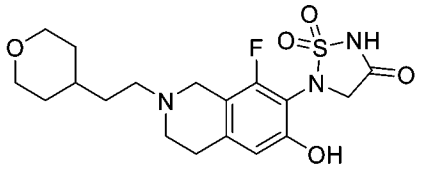
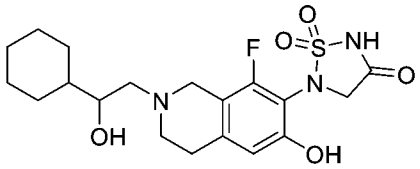
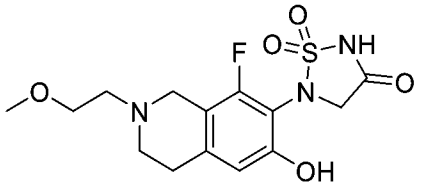
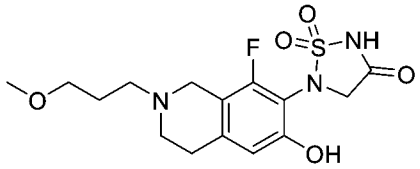
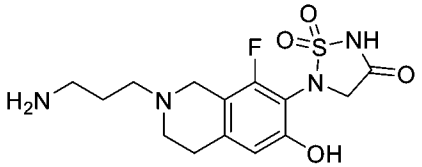
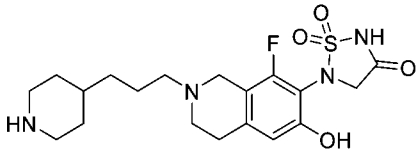
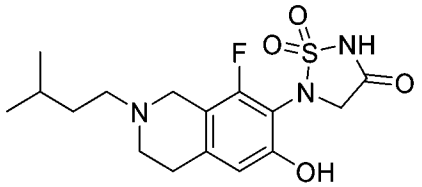
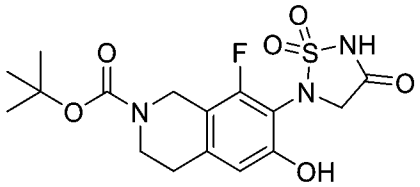
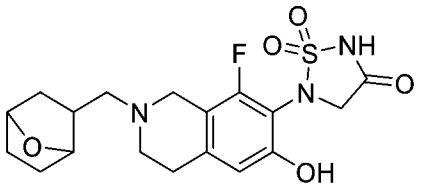
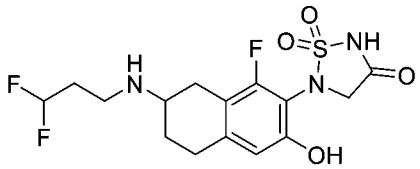
化合物編號	結構	化合物編號	結構
108		**109**	
110		**111**	
112		**113**	
114		**115**	
116		**117**	
118		**119**	
120		**121**	
122		**123**	
124		**125**	
126		**127**	

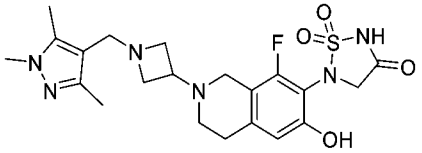
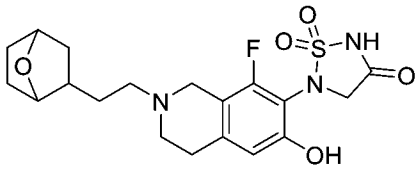
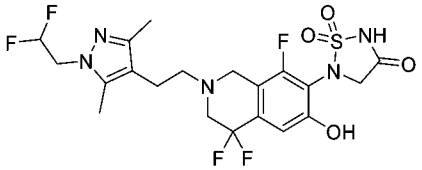
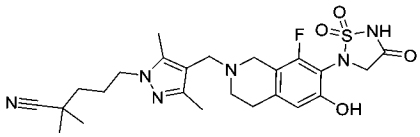
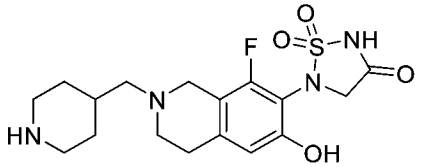
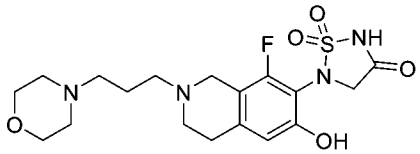
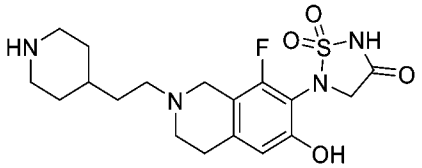
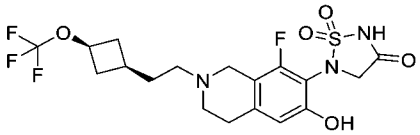
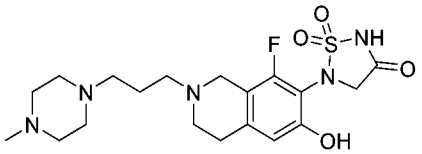
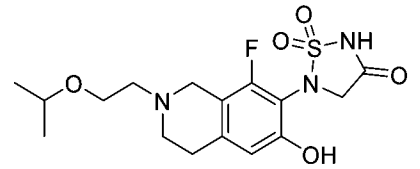
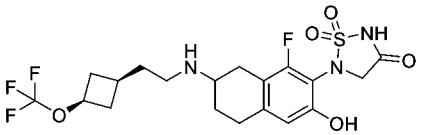
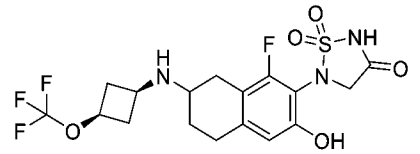
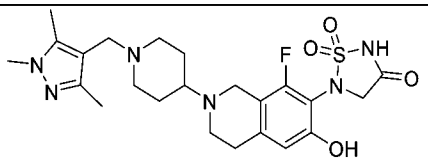
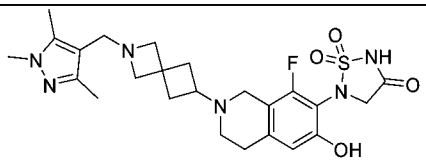
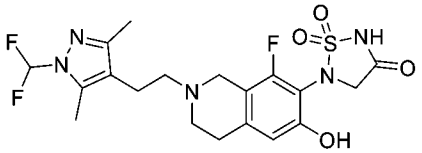
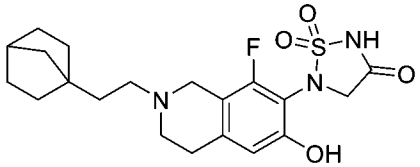
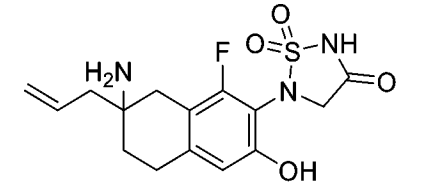
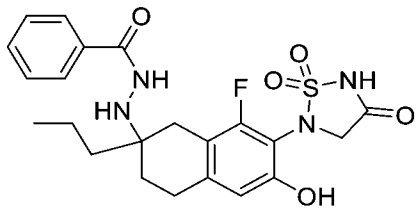
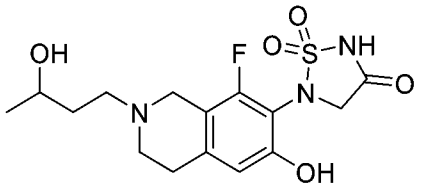
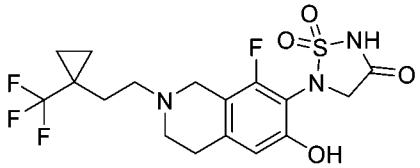
化合物編號	結構	化合物編號	結構
128		**129**	
130		**131**	
132		**133**	
134		**135**	
136		**137**	
138		**139**	
140		**141**	
142		**143**	
144		**145**	
146		**147**	

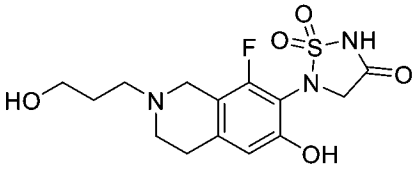
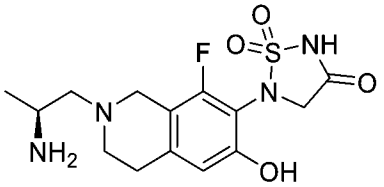
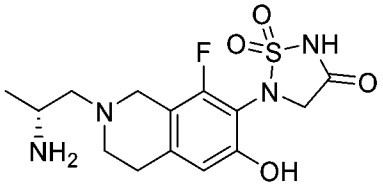
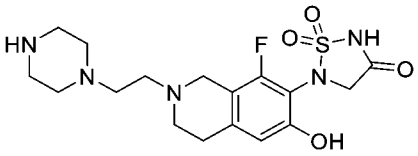
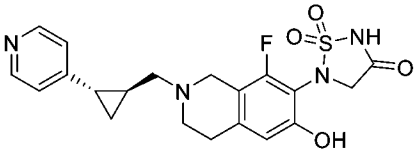
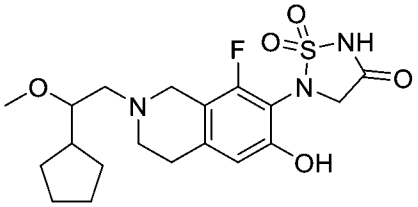
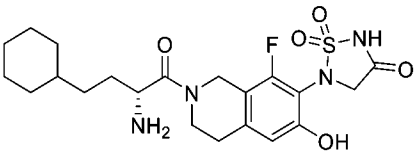
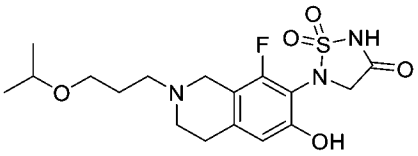
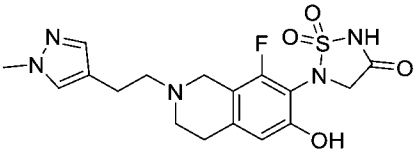
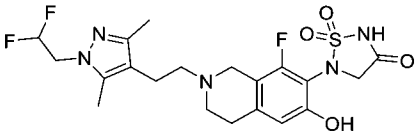
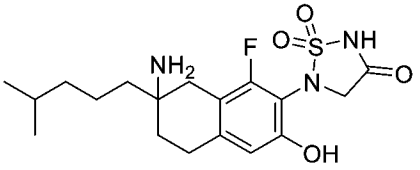
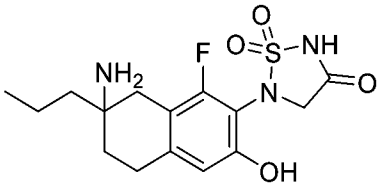
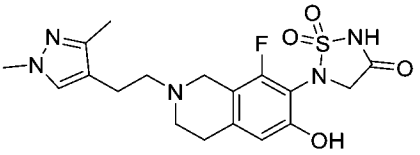
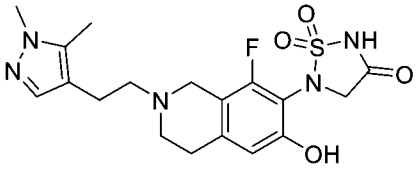
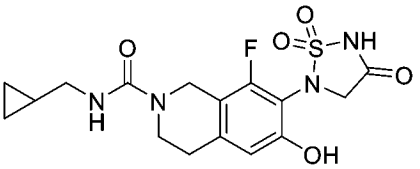
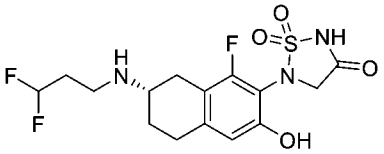
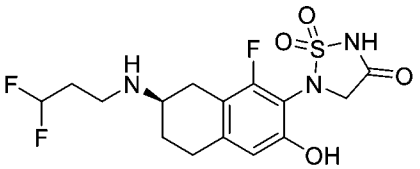
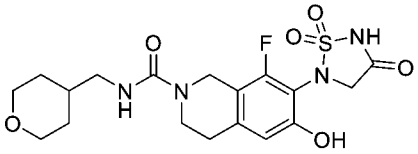
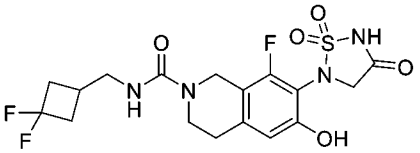
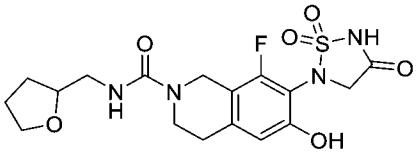
化合物編號	結構	化合物編號	結構
148		**149**	
150		**151**	
152		**153**	
154		**155**	
156		**157**	
158		**159**	
160		**161**	
162		**163**	
164		**165**	

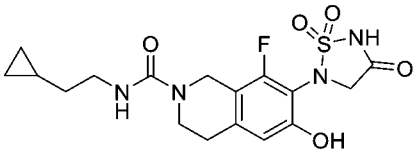
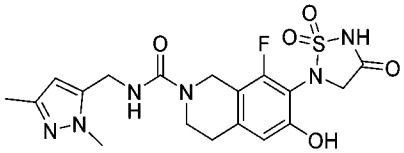
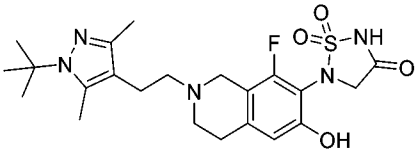
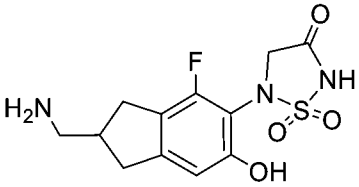
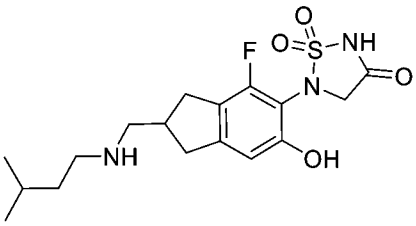
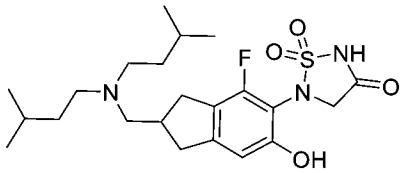
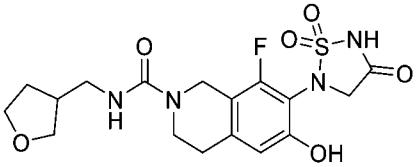
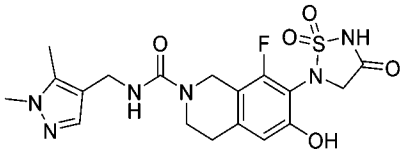
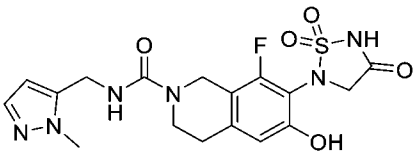
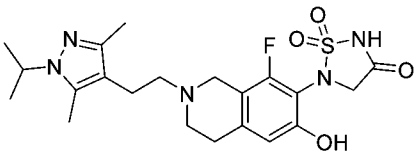
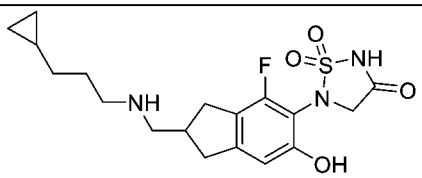
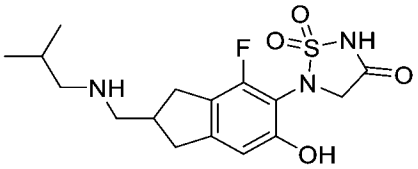
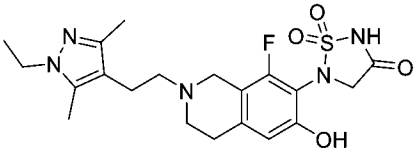
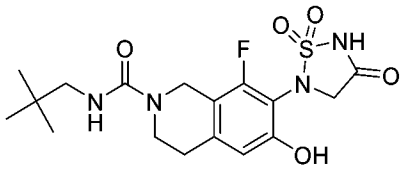
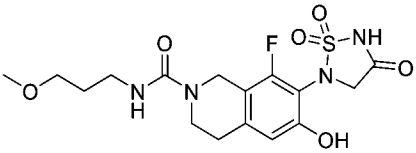
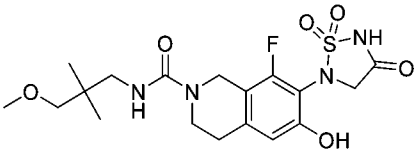
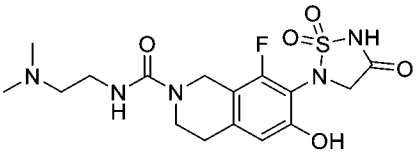
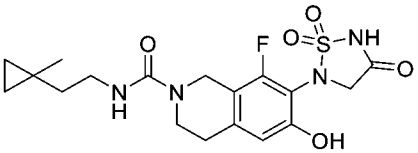
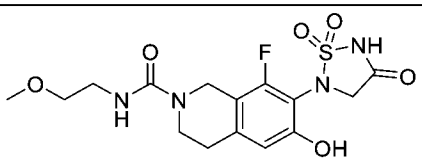
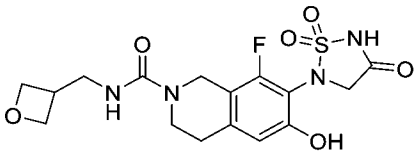
化合物編號	結構	化合物編號	結構
166		**167**	
168		**169**	
170		**171**	
172		**173**	
174		**175**	
176		**177**	
178		**179**	
180		**181**	
182		**183**	

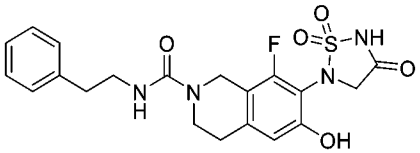
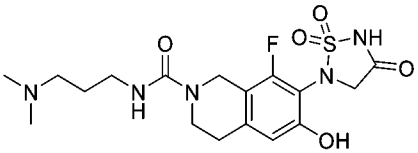
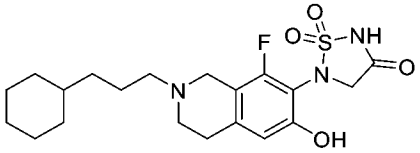
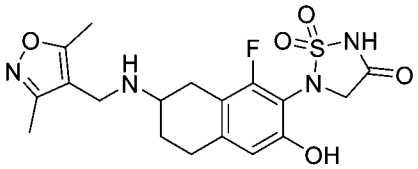
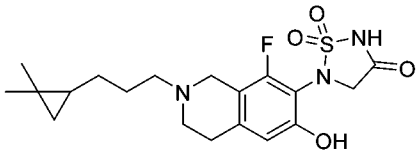
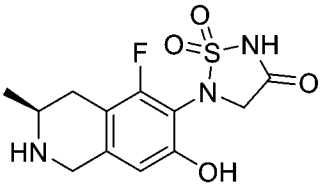
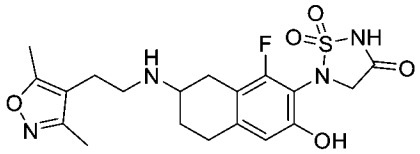
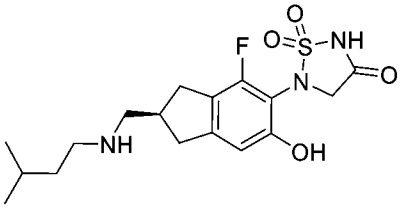
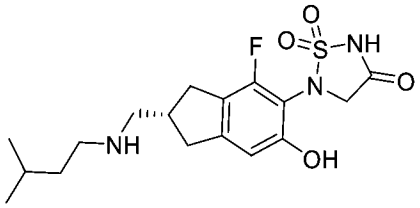
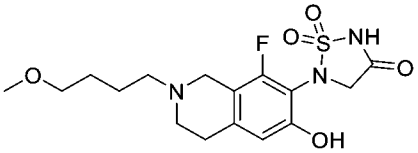
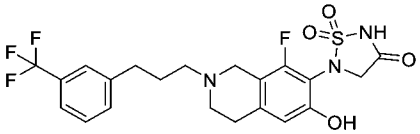
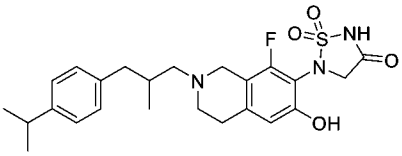
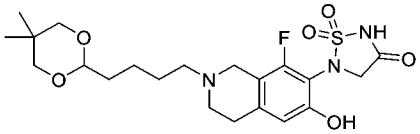
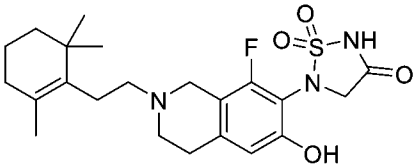
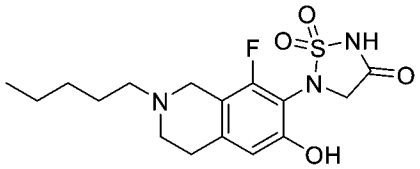
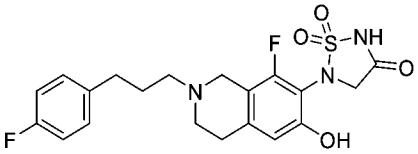
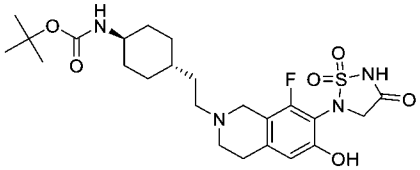
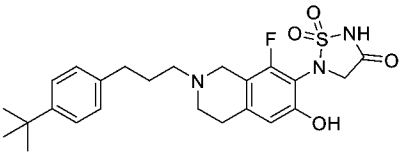
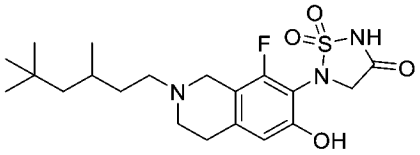
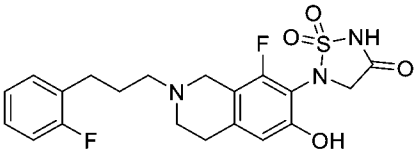
化合物編號	結構	化合物編號	結構
184		**185**	
186		**187**	
188		**189**	
190		**191**	
192		**193**	
194		**195**	
196		**197**	
198		**199**	
200		**201**	
202		**203**	

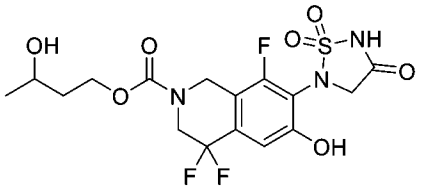
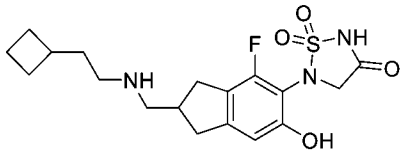
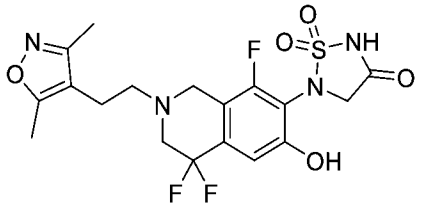
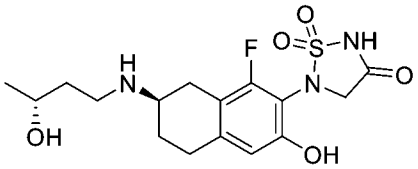
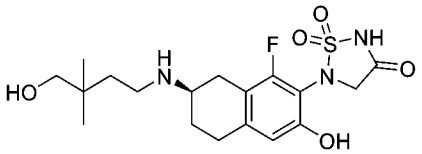
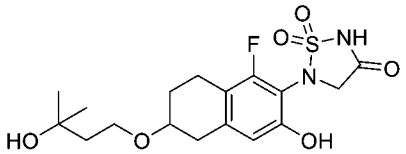
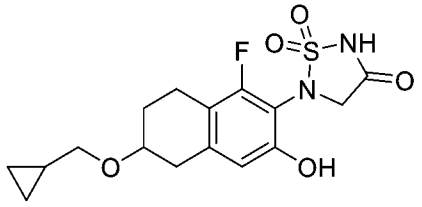
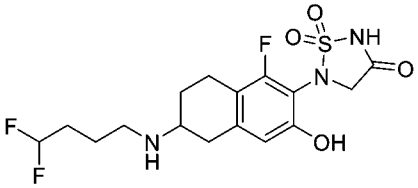
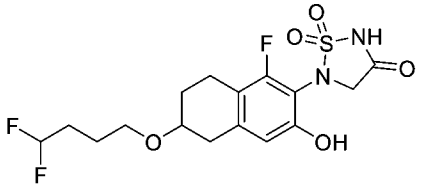
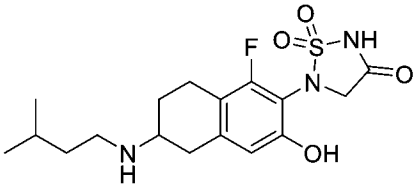
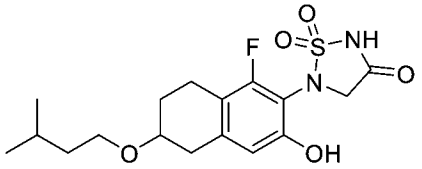
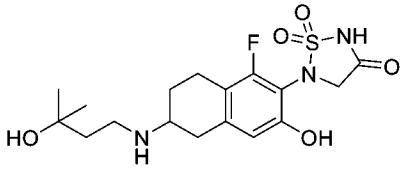
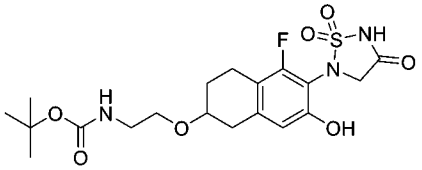
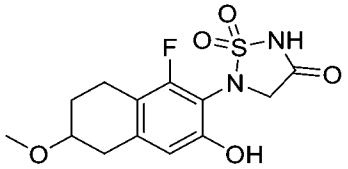
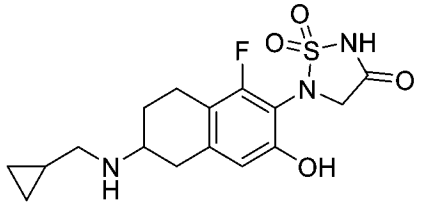
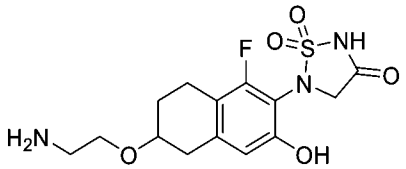
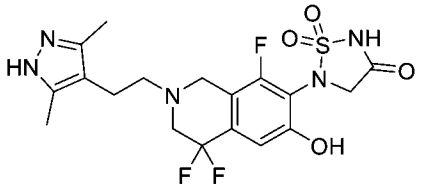
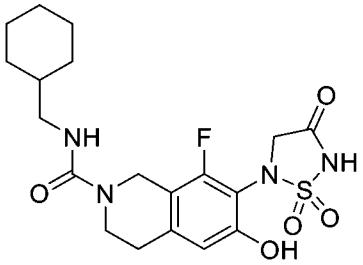
化合物編號	結構	化合物編號	結構
204		**205**	
206		**207**	
208		**209**	
210		**211**	
212		**213**	
214		**215**	
216		**217**	
218		**219**	
220		**221**	
222		**223**	

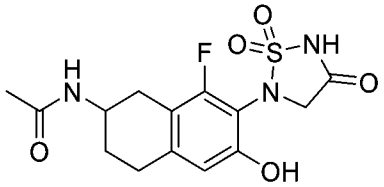
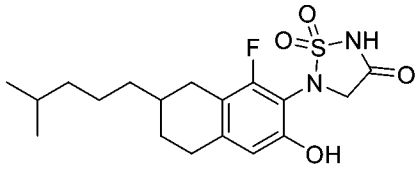
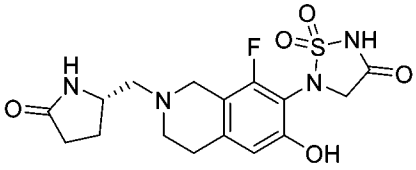
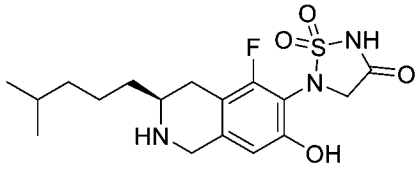
化合物編號	結構	化合物編號	結構
224		**225**	
226		**227**	
228		**229**	
230		**231**	
232		**233**	
234		**235**	
236		**237**	
238		**239**	
240		**241**	
242		**243**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
244		**245**	
246		**247**	
248		**249**	
250		**251**	
252		**253**	
254		**255**	
256		**257**	
258		**259**	
260		**261**	
262		**263**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
264		**265**	
266		**267**	
268		**269**	
270		**271**	
272		**273**	
274		**275**	
276		**277**	
278		**279**	
280		**281**	
282		**283**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
284		**285**	
286		**287**	
288		**289**	
290		**291**	
292		**293**	
294		**295**	
296		**297**	
298		**299**	
300		**301**	
302		**303**	

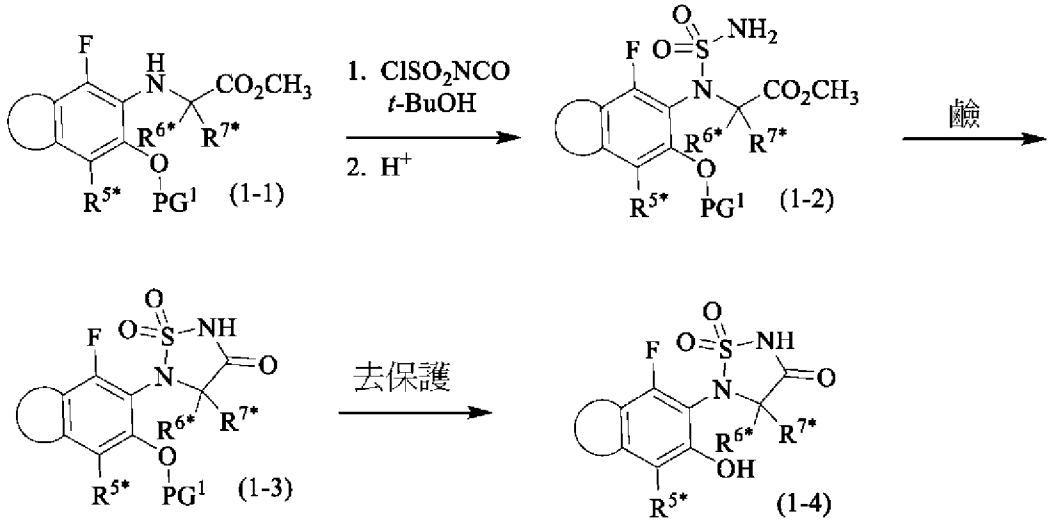
化合物編號	結構	化合物編號	結構
304		**305**	
306		**307**	
308		**309**	
310		**311**	
312		**313**	
314		**315**	
316		**317**	
318		**319**	
320		**321**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
322		323	
324		325	

製造例示性化合物之方法

【0147】 結合以下合成方案及方法可更好地理解本發明之化合物，該等合成方案及方法說明可藉以製備該等化合物之手段。可藉由多種合成程序來製備本發明化合物。代表性合成程序示於但不限於方案 1 至方案 19 中。變數 R^1、R^{II1}、$R^{II1'}$、R^{III1}、R^2、R^3、R^{II3}、$R^{II3'}$、R^{III3}、R^4、R^5、R^{II5}、R^{III5}、R^6、R^{II6}、R^{III6}、R^7、R^{II7}、R^{III7} 及 R^a 如本文中，例如發明內容中所詳述來定義。

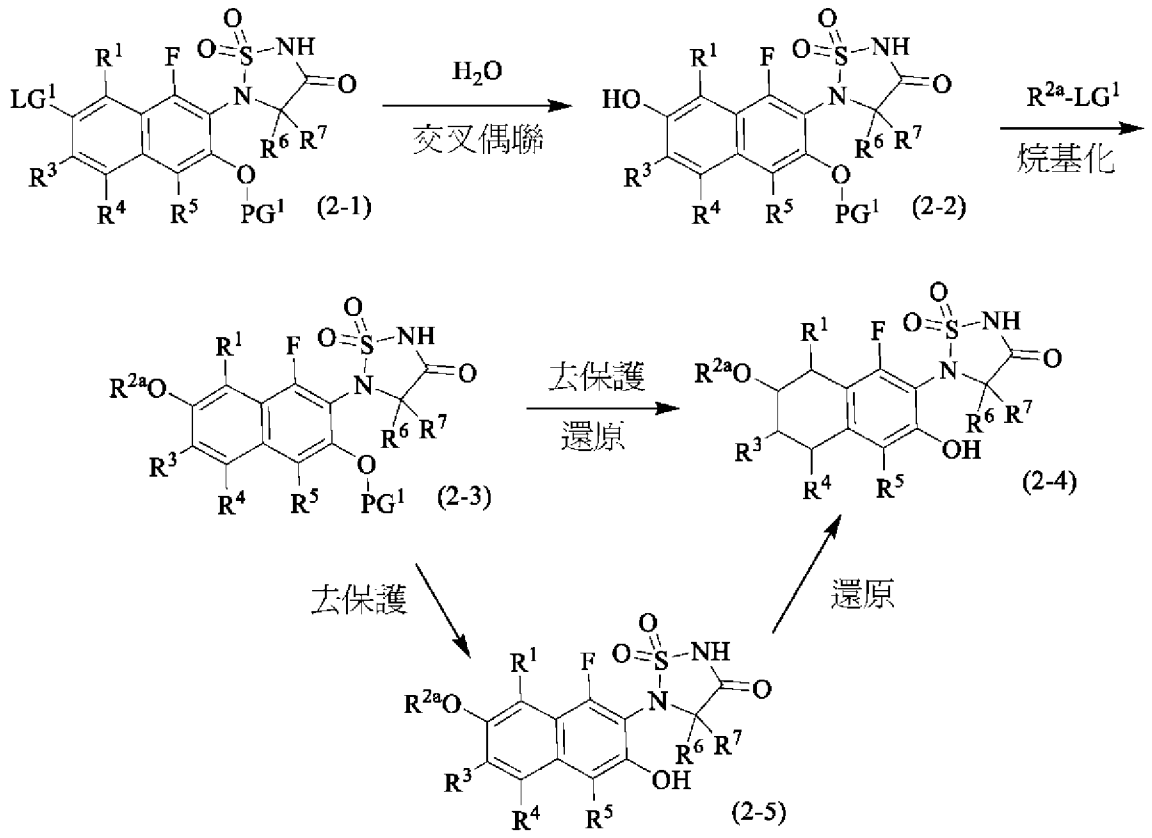
方案 1：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0148】 如方案 1 中所示，可由式(1-1)化合物製備式(1-4)化合物，其中 R^{5*} 為 R^5、R^{II5} 或 R^{III5}，R^{6*} 為 R^6、R^{II6} 或 R^{III6}，且 R^{7*} 為 R^7、R^{II7} 或 R^{III7}。如以下實例及方案中所描述製備之式(1-1)化合物，其中 PG^1 為保護基，諸如苯甲基，可在

第一步驟中同氯磺醯基異氰酸酯與第三丁醇之預成混合物在諸如但不限於經冷卻(-10 至 10°C)二氯甲烷之溶劑中、在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之三級胺鹼存在下反應。接著可在酸性條件(諸如含三氟乙酸之二氯甲烷或含鹽酸之二噁烷)下處理中間物，得到式(1-2)之化合物。可使式(1-2)化合物在環境溫度下或附近與諸如甲醇鈉之醇鹽鹼在諸如四氫呋喃之溶劑中反應，得到式(1-3)化合物。可移除式(1-3)化合物之保護基 PG^1，得到式(1-4)化合物。當 PG^1 為苯甲基時，可藉由催化氫化來實現去保護。式(1-4)化合物為代表性式(I)、式(II)及式(III)化合物。

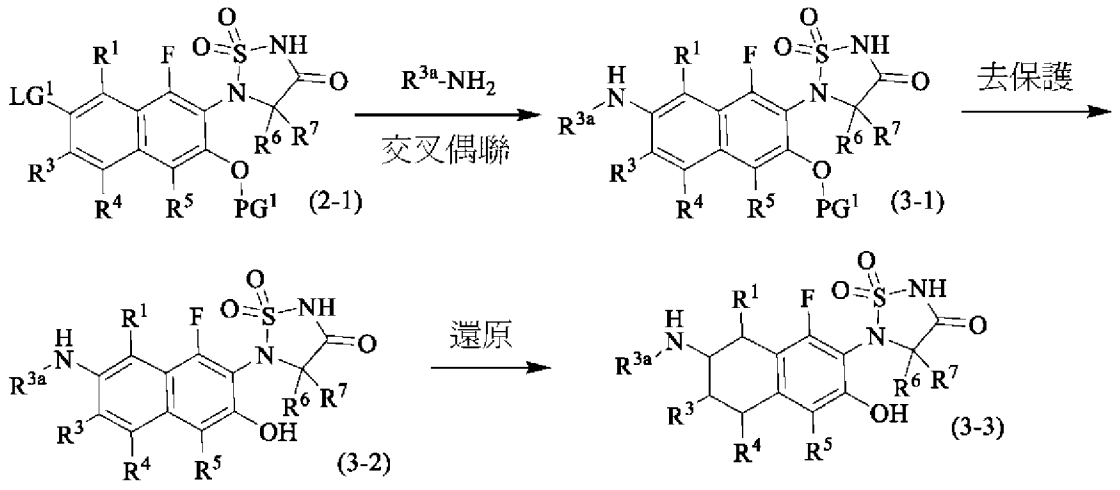
方案 2：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0149】 如方案 2 中所示，可由式(2-1)化合物製備式(2-4)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(2-1)化合物在鈀催化之交叉偶聯條件，包括觸媒或預觸媒、諸如碳酸銫

之鹼以及諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺及水之加熱溶劑混合物下與水交叉偶聯，得到式(2-2)化合物。可在諸如碳酸銫之鹼及諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑存在下用式 R^{2a}-LG^1 化合物對式(2-2)化合物進行烷基化，其中 R^{2a} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基 C_{1-6} 伸烷基或(3 員至 6 員雜環基)C_{1-6} 伸烷基，且 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，得到式(2-3)化合物。可在諸如 2,2,2-三氟乙醇之溶劑中使用催化氫化(130-150 psi)在 30 至 50 小時內將式(2-3)化合物轉化為式(2-4)化合物以移除兩個保護基 PG^1，並還原芳族環。替代地，可使用熟習此項技術者已知的方法對式(2-3)化合物進行去保護，得到式(2-5)化合物。當 PG^1 為苯甲基時，在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理式(2-3)化合物，得到式(2-5)化合物。接著可在催化氫化條件下在乙酸中將式(2-5)化合物轉化為式(2-4)化合物。式(2-4)化合物為代表性式(I)化合物。

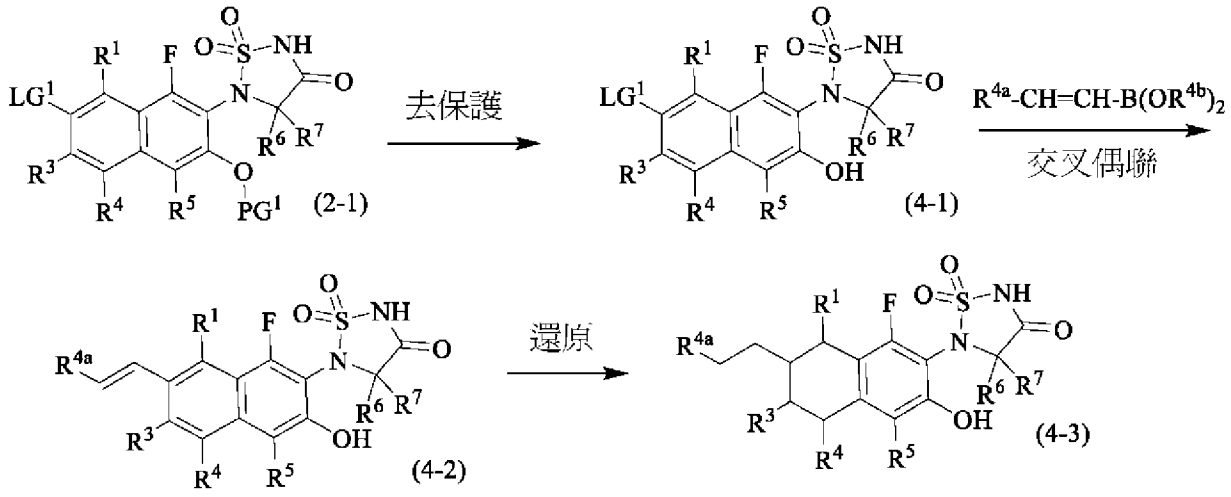
方案 3：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0150】 如方案 3 中所示，可由式(2-1)化合物製備式(3-3)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(2-1)化合物在鈀催化之交叉偶聯條件(包括觸媒或預觸媒、配位基、諸如

碳酸銫之鹼及諸如三級戊醇之加熱溶劑)下與式 R^{3a}-NH_2 之胺交叉偶聯，其中 R^{3a} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 環烷基 C_{1-6} 伸烷基、視情況經取代之 4 員至 6 員雜環基、視情況經取代之(4 員至 6 員雜環基)C_{1-6} 伸烷基、視情況經取代之(5 員至 6 員雜芳基)C_{1-6} 伸烷基或視情況經取代之苯基-C_{1-6} 伸烷基，得到式(3-1)化合物。可如方案 2 中所描述對式(3-1)化合物進行去保護，得到式(3-2)化合物。可使用催化氫化條件在乙酸或甲醇與乙酸之混合物中將式(3-2)化合物還原為式(3-3)化合物。式(3-3)化合物為代表性式(I)化合物。

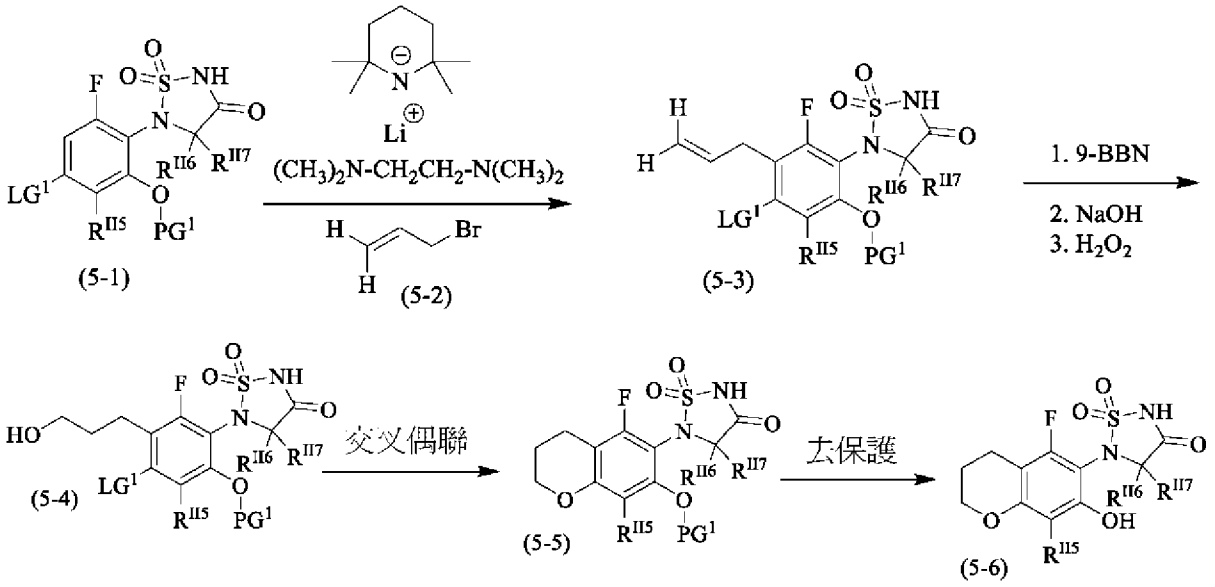
方案 4：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0151】 如方案 4 中所示，可由式(2-1)化合物製備式(4-3)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使用熟習此項技術者已知的方法對式(2-1)化合物進行去保護，得到式(4-1)化合物。當 PG^1 為苯甲基時，在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理式(2-1)化合物，得到式(4-1)化合物。可使式(4-1)化合物例如在鈴木反應條件下與 R^{4a}-CH=CH-B(OR^{4b})$_2$ 交叉偶聯，其中-B(OR^{4b})$_2$ 表示硼酸或硼酸酯，且 R^{4a} 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 4 員至 6 員雜環基，得到式(4-2)

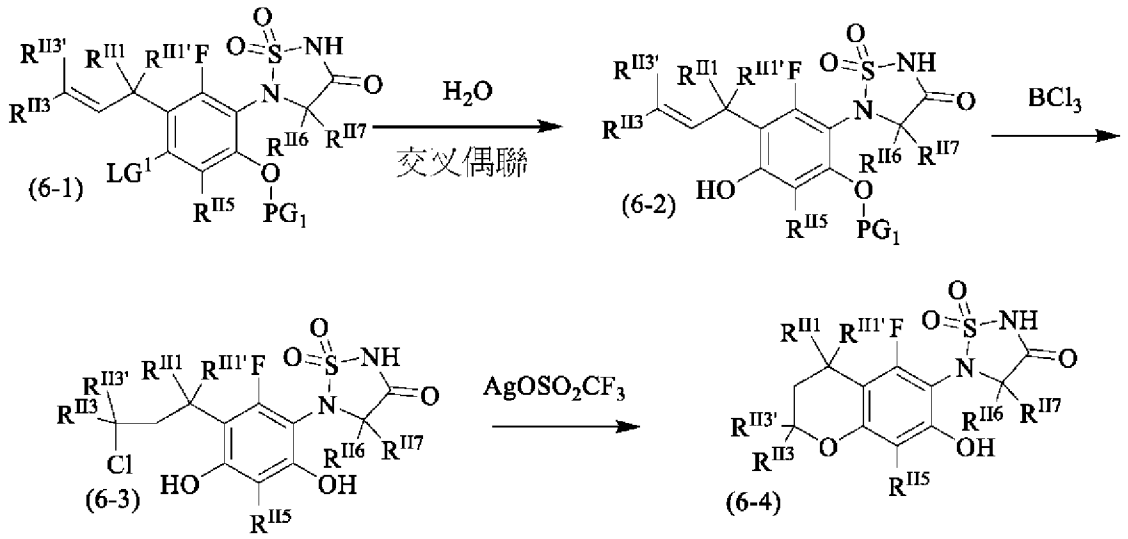
化合物。在催化氫化條件下，在諸如但不限於 2,2,2-三氟乙醇之溶劑中還原式(4-2)化合物，得到式(4-3)化合物。式(4-3)化合物為代表性式(I)化合物。

方案 5：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



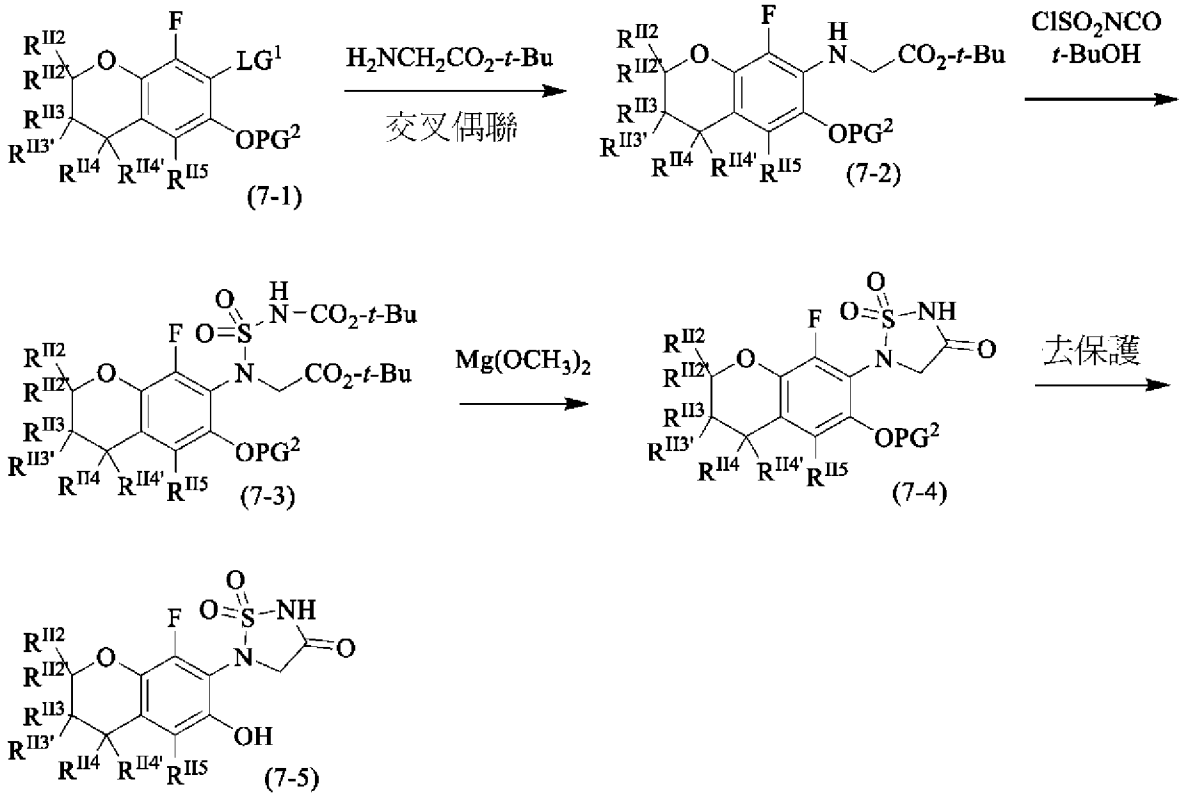
【0152】 如方案 5 中所示，可由式(5-1)化合物製備式(5-6)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(5-1)化合物在諸如 *N,N,N′,N′*-四甲基乙二胺存在下在諸如冷四氫呋喃之溶劑中與諸如 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-胺基鋰之鹼反應，接著用烯丙基溴(5-2)處理，得到式(5-3)化合物。可按三步硼氫化-氧化順序處理式(5-3)化合物，得到式(5-4)化合物。接著，式(5-4)化合物可在適當鈀催化之交叉偶聯反應條件下反應，得到式(5-5)之色烷。可使用熟習此項技術者已知的方法對式(5-5)化合物進行去保護，得到式(5-6)化合物。當 PG^1 為苯甲基時，在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理式(5-5)化合物，得到式(5-6)化合物。式(5-6)化合物為代表性式(II)化合物。

方案 6：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



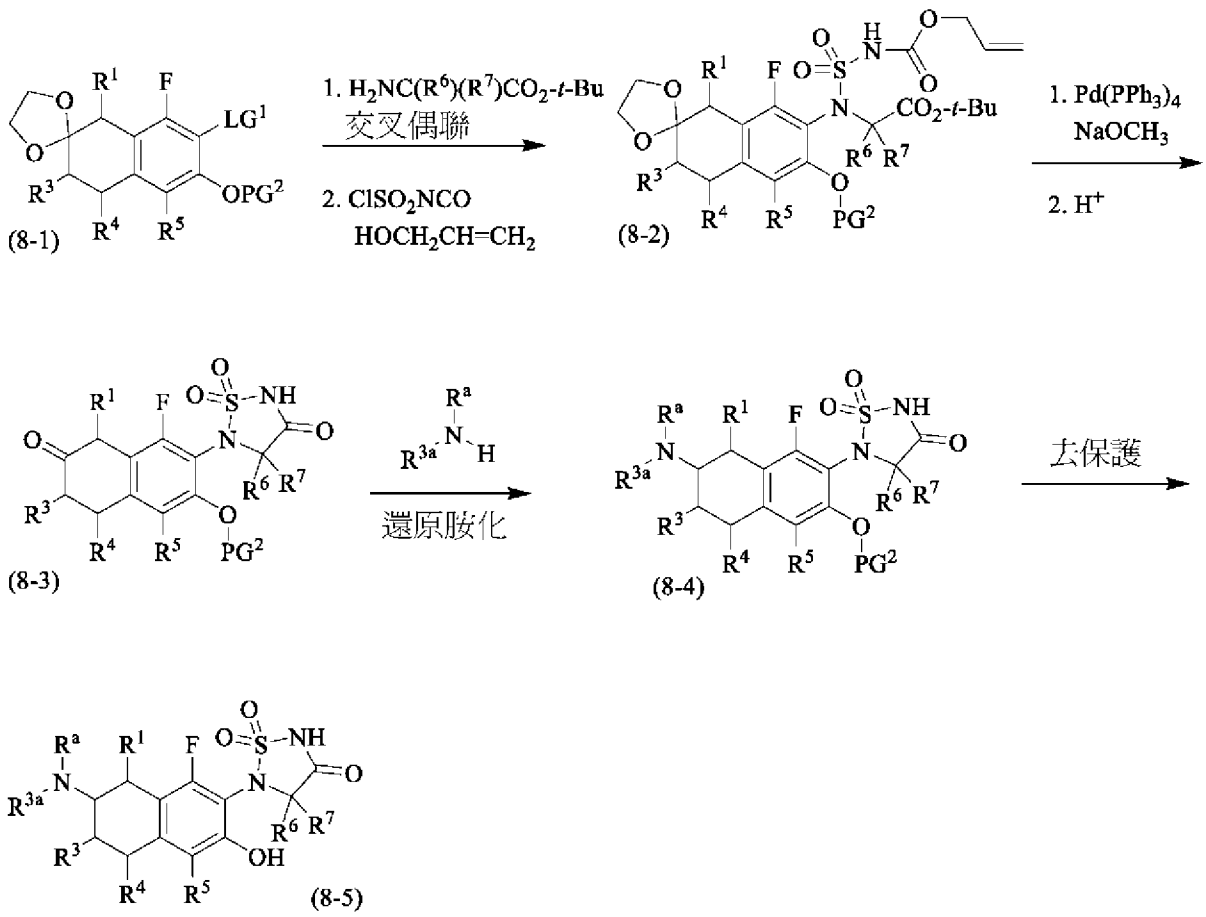
【0153】 如方案 6 中所示，可由式(6-1)化合物製備式(6-4)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使以類似於方案 5 中之式(5-3)化合物之方式製備的式(6-1)化合物與水交叉偶聯，得到式(6-2)化合物。可使式(6-2)化合物在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中與三氯化硼反應，得到式(6-3)化合物。可在諸如三氟甲磺酸銀之銀鹽存在下使式(6-3)化合物環化，得到式(6-4)化合物。式(6-4)化合物為代表性式(II)化合物。

方案 7：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0154】 如方案 7 中所示，可由式(7-1)化合物製備式(7-5)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^2 為保護基，諸如但不限於(甲氧基乙氧基)甲基。可使式(7-1)化合物在鈀觸媒、配位基及鹼存在下與 $H_2NCH_2CO_2$-*t*-Bu 交叉偶聯，得到式(7-2)化合物。接著可在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之三級胺鹼存在下使式(7-2)化合物與氯磺醯基異氰酸酯及第三丁醇之預成混合物在諸如但不限於經冷卻二氯甲烷之溶劑中反應，得到式(7-3)化合物。接著可使式(7-3)化合物與含 $Mg(OCH_3)_2$ 之甲醇在諸如 2-甲基四氫呋喃之加熱溶劑中反應，得到式(7-4)之環化化合物。接著可藉由在熟習此項技術者已知的條件下且視特定保護基而定移除保護基 PG^2 將式(7-4)化合物轉化為式(7-5)化合物。當 PG^2 為(甲氧基乙氧基)甲基時，用諸如含 4 M HCl 之二噁烷之酸處理，得到式(7-5)化合物。式(7-5)化合物為代表性式(II)化合物。

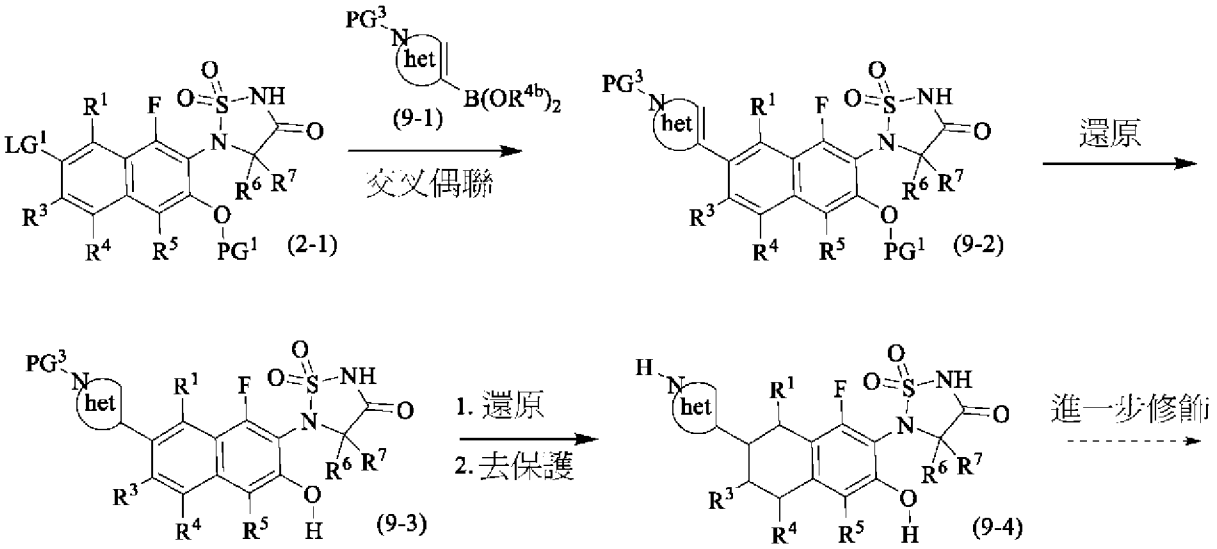
方案 8：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0155】 如方案 8 中所示，可由式(8-1)化合物製備式(8-5)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^2 為保護基，諸如但不限於(甲氧基乙氧基)甲基。因此，可使式(8-1)化合物在熟習此項技術者已知的條件下與胺 $H_2NC(R^6)(R^7)CO_2$-*t*-Bu 交叉偶聯。接著在諸如冷二氯甲烷之溶劑中用氯磺醯基異氰酸酯及烯丙醇之預成混合物處理，得到式(8-2)化合物。在諸如甲醇鈉之鹼存在下用四(三苯基膦)鈀(0)處理式(8-2)化合物可得到相應 $1\lambda^6$,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮部分。接著可藉由在諸如但不限於甲酸之酸性條件下處理移除二氧戊環部分，得到式(8-3)化合物。式(8-3)化合物可用胺$(R^{3a})(R^a)NH$ 還原胺化，其中 R^{3a} 如方案 3 中所描述，得到式(8-4)化合物。替代地，R^{3a} 及 R^a 以及其所連接之氮可連接以形成可用於使式(8-3)化合物還原胺化的 4 員至 8 員雜環。可如熟習此項技

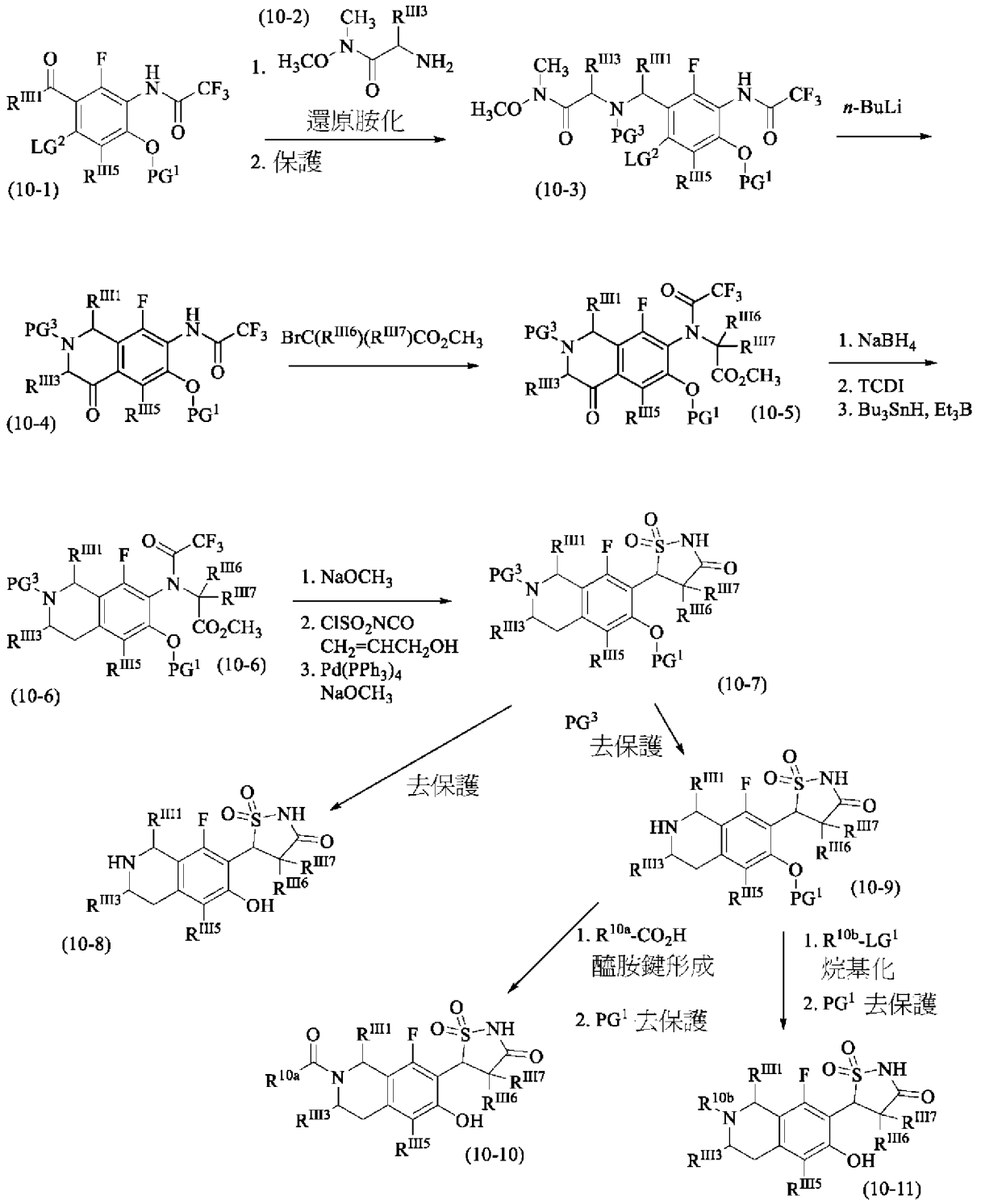
術者已知且視特定保護基而定移除保護基 PG^2，得到式(8-5)化合物。當 PG^2 為(甲氧基乙氧基)甲基時，用諸如含 4 M HCl 之二噁烷之酸處理，得到式(8-5)化合物。式(8-5)化合物為代表性式(I)化合物。

方案 9：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0156】 如方案 9 中所示，可由式(2-1)化合物製備式(9-4)化合物，其中 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(2-1)化合物在鈀催化之反應條件，諸如鈴木反應條件下與式(9-1)化合物交叉偶聯，其中-$B(OR^{4b})_2$ 表示硼酸或硼酸酯，PG^3 為胺保護基，諸如第三丁氧基羰基，且「het」為含環氮之雜環基，得到式(9-2)化合物。在催化氫化條件下處理使雜環基環飽和並移除保護基 PG^1，得到式(9-3)化合物。可在催化氫化條件下進一步還原式(9-3)化合物，且可在第二步驟中移除保護基 PG^3，得到式(9-4)化合物。當 PG^3 為第三丁氧基羰基時，用諸如三氟乙酸之二氯甲烷溶液之酸進行處理適用於保護基移除。式(9-4)化合物為代表性式(I)化合物。可諸如藉由烷基化或醯化進一步修飾式(9-4)化合物，得到額外的式(I)化合物。

方案 10：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.

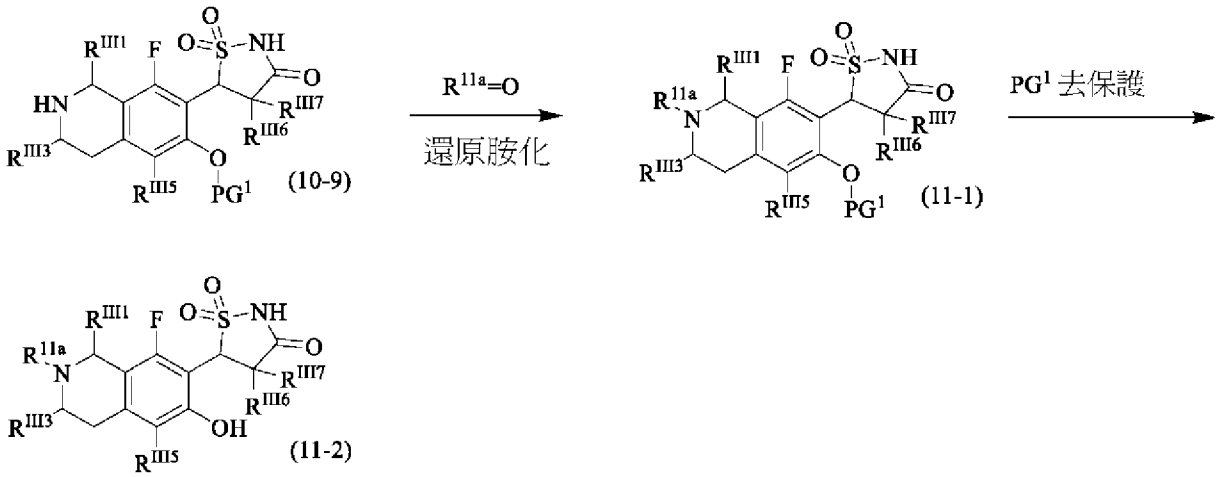


【0157】 如方案 10 中所示，可由式(10-1)化合物製備式(10-8)、式(10-10)及式(10-11)化合物，其中 LG^2 為離去基，諸如氯、溴或碘，且 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(10-1)化合物在還原胺化條件下與式(10-2)化合物反

應。接著用諸如但不限於第三丁氧基羰基之氮保護基保護所形成之胺，得到式(10-3)化合物。可用正丁基鋰處理式(10-3)化合物，從而引起環化，得到式(10-4)化合物。可在諸如但不限於 1,2,2,6,6-五甲基哌啶之鹼存在下在諸如加熱 *N,N*-二甲基甲醯胺之加熱溶劑中用溴乙酸 $BrC(R^{III6})(R^{III7})CO_2CH_3$ 將式(10-4)化合物之醯胺氮烷基化，得到式(10-5)化合物。在三步製程中，可將羰基還原為相應亞甲基。在第一步驟中，用諸如硼氫化鈉之還原劑處理，得到相應醇。第二步驟為在鹼存在下用 1,1'-硫代羰基二咪唑(TCDI)處理，得到相應 1*H*-咪唑-1-硫代甲酸酯。在第三步驟中可用氫化三丁基錫及三乙基硼烷處理 1*H*-咪唑-1-甲酸酯，得到式(10-6)之四氫異喹啉。可在升溫甲醇中用甲醇鈉處理式(10-6)化合物，以移除三氟乙醯基部分。接著在諸如冷二氯甲烷之溶劑中用氯磺醯基異氰酸酯及烯丙醇之預成混合物處理，得到烯丙氧基羰基磺醯脲。在諸如甲醇鈉之鹼存在下用肆(三苯基膦)鈀(0)處理烯丙氧基羰基磺醯脲可得到式(10-7)化合物之相應 $1\lambda^6$,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮部分。同時移除保護基 PG^1 及 PG^3，得到式(10-8)化合物。當 PG^1 為苯甲基且 PG^3 為第三丁氧基羰基時，在 1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，移除苯甲基及第三丁氧基羰基二者。替代地，可選擇性地自式(10-7)化合物移除保護基 PG^3，得到式(10-9)化合物。當 PG^3 為第三丁氧基羰基時，用諸如三氟乙酸之二氯甲烷溶液之酸處理得到式(10-9)化合物。可在醯胺鍵形成條件下用式 R^{10a}-CO_2H 之羧酸處理式(10-9)化合物，其中 R^{10a} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，接著將 PG^1 接著移除，得到式(10-10)化合物。一組醯胺鍵形成條件包括在諸如二異丙基乙胺之三級胺鹼存在下在諸如二氯甲烷之溶劑中用四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨(TBTU)處理。當 PG^1 為苯甲基

時，在 1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，移除苯甲基保護基。亦可用式 R^{10b}-LG^1 之化合物將式(10-9)化合物烷基化，其中 R^{10b} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-苯基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(4 員至 6 員)雜環基及視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(5 員至 6 員)雜芳基，且 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，接著脫去保護基，得到式(10-11)化合物。一組烷基化條件包括在諸如碳酸銫之鹼存在下、在升溫乙腈中用式 R^{10b}-LG^1 之化合物處理式(10-9)化合物。接著，當 PG^1 為苯甲基時，在 1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，移除苯甲基保護基且得到式(10-11)化合物。式(10-8)、式(10-10)及式(10-11)化合物為代表性式(III)化合物。

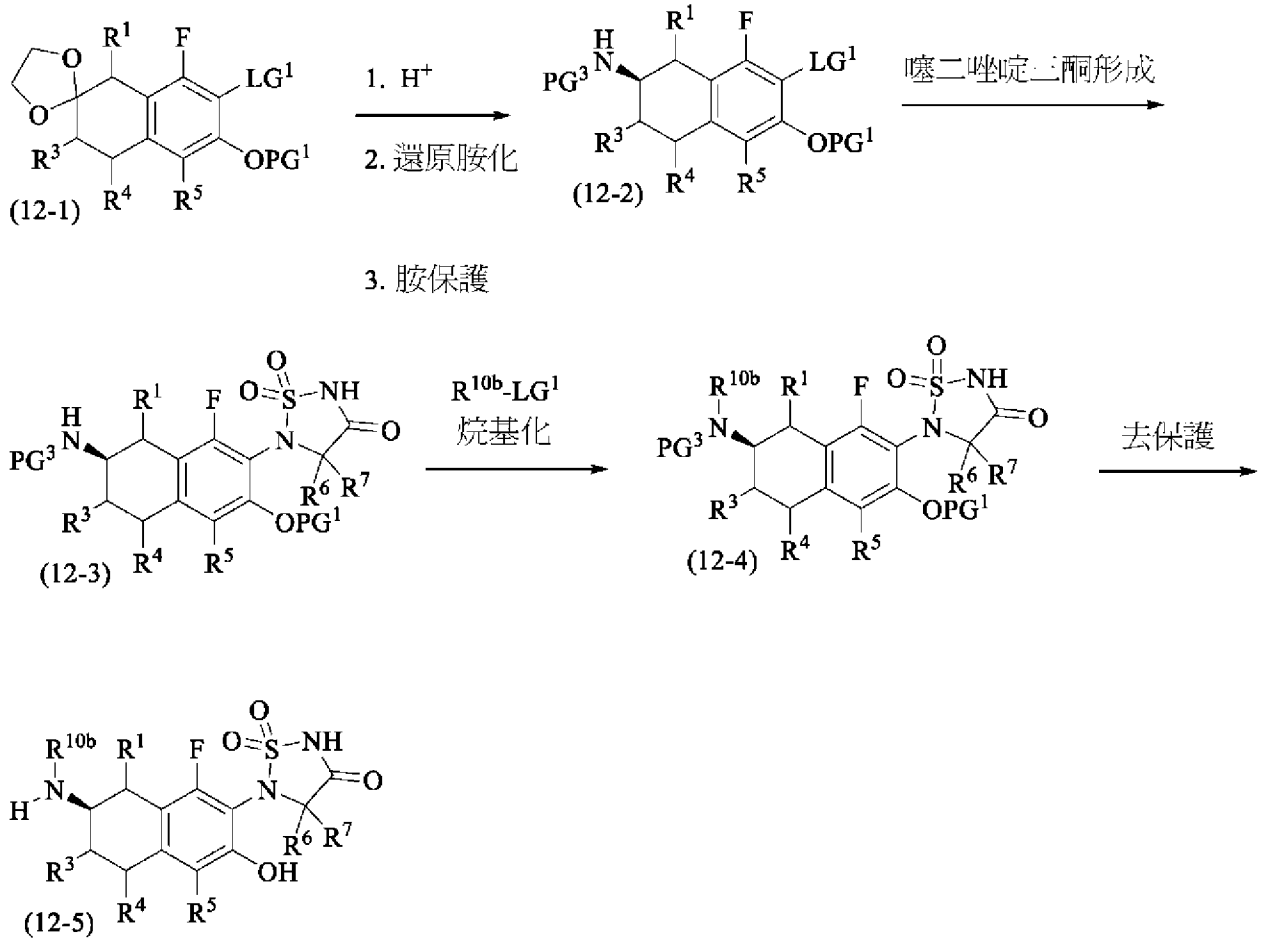
方案 11：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0158】 如方案 11 中所示，可由式(10-9)化合物製備式(11-2)化合物，其中 PG^1 為保護基，諸如但不限於苯甲基。可使式(10-9)化合物與式 R^{11a}=O 之化合物在還原胺化條件下反應，得到式(11-1)化合物。R^{11a} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-7} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-苯基、-C_{1-6}

伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、4 員至 8 員雜環、-(4 員至 7 員雜環)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基。R^{11a}可如針對 R^{III2}所描述視情況經取代。R^{11a}=O 為 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、H-C_{1-6}伸烷基-C_{3-7}環烷基、H-C_{1-6}伸烷基-苯基、H-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、H-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、4 員至 8 員雜環、H-(4 員至 7 員雜環)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基之相應醛或相應酮。可使用熟習此項技術者已知的方法且視 PG^1 之性質而定對式(11-1)化合物進行去保護，得到式(11-1)化合物。當 PG^1 為苯甲基時，在 1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，移除苯甲基保護基且得到式(11-2)化合物。替代地，當 PG^1 為苯甲基時，在催化或轉移氫化條件下處理，移除苯甲基保護基，得到式(11-2)化合物。可使用熟習此項技術者已知的方法進一步修飾式(11-1)化合物及式(11-2)化合物。式(11-2)化合物為代表性式(III)化合物。

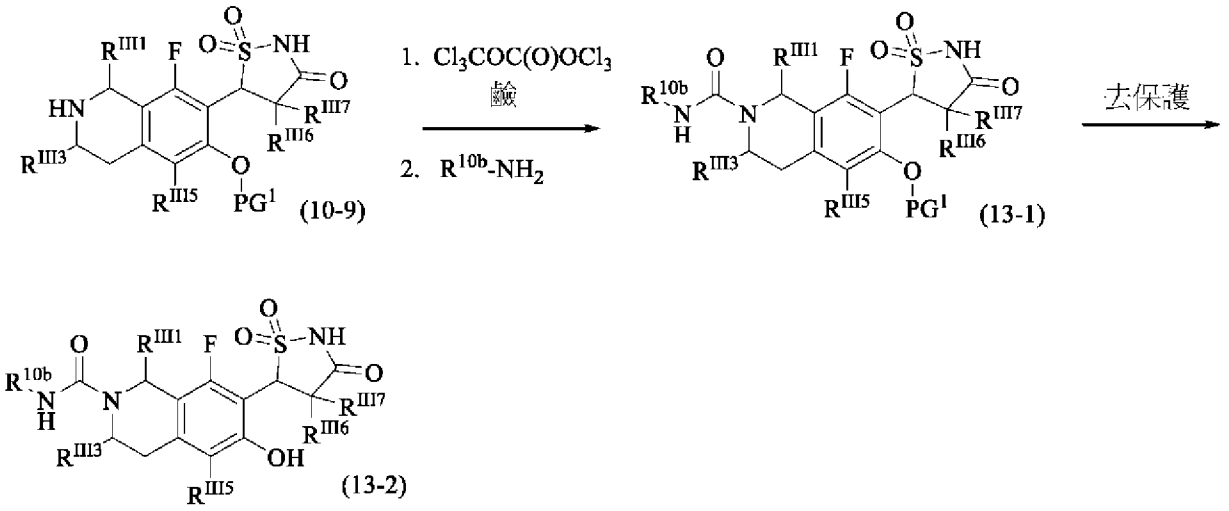
方案 12：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0159】 如方案 12 中所示，可由式(12-1)化合物製備式(12-5)化合物，其中 R^{10b} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-苯基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(4 員至 6 員)雜環基及視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(5 員至 6 員)雜芳基。可在三步製程中將式(12-1)化合物轉化為式(12-2)化合物，其中 PG^1 為保護基，諸如苯甲基。可在熟習此項技術者已知的酸性條件下移除式(12-1)化合物之二氧戊環。還原胺化可引入胺部分 $-NH_2$。還原胺化可在熟習此項技術者已知的條件下進行。一組立體選擇性條件包括用磷酸二氫鈉、鹽酸、二級丁胺、吡哆醛-5-磷酸酯及 Codexis® ATA-025 處理。可藉由在形成苄基氧基羰基 PG^3 保護基之鹼存在下用氯甲酸苯甲酯處理將所得胺保護為苄基氧基羰基。接著可使用方案 8 中所描述之噻二唑啶-三酮形成

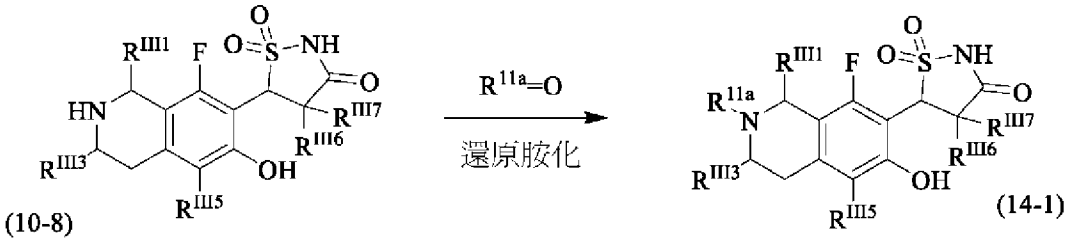
順序將式(12-2)化合物轉化為式(12-3)化合物。可如流程 10 中所描述用 R^{10b}-LG^1 將式(12-2)化合物烷基化，得到式(12-4)化合物。視 PG^1 及 PG^3 而定，可逐步或同時移除式(12-4)化合物之保護基，得到式(12-5)化合物。舉例而言，當 PG^1 為苯甲基且 PG^3 為苄基氧基羰基時，在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，同時移除兩個保護基。式(12-5)化合物為代表性式(I)化合物。

方案 13：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



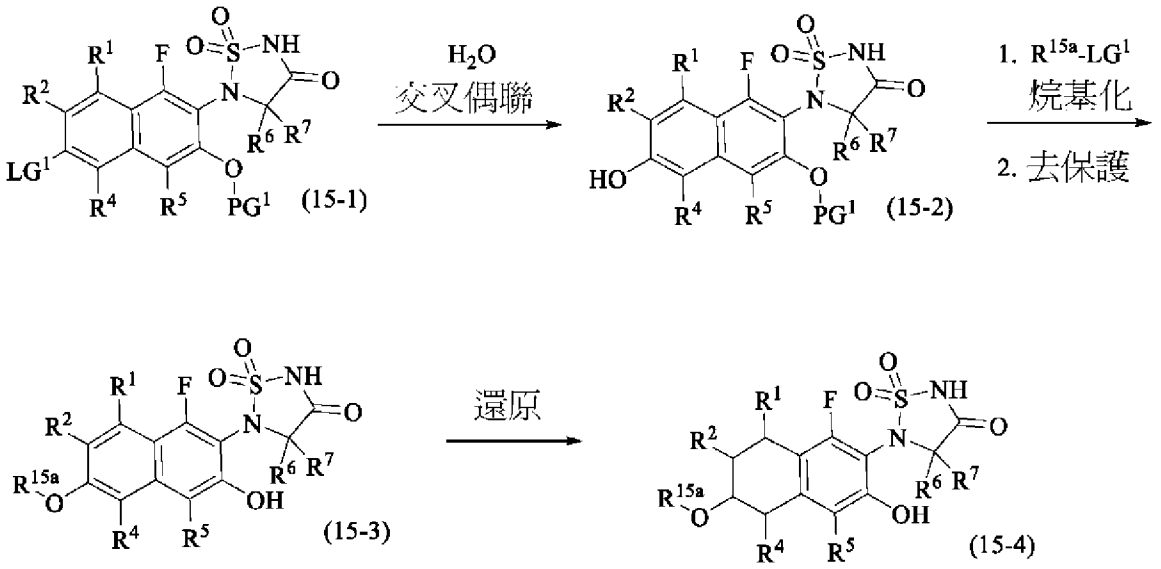
【0160】 如方案 13 中所示，可由式(10-9)化合物製備式(13-2)化合物。可使式(10-9)化合物與三光氣在諸如但不限於三級胺之鹼存在下反應。接著用胺 R^{10b}-NH_2 處理，其中 R^{10b} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-苯基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(4 員至 6 員)雜環基及視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(5 員至 6 員)雜芳基，得到式(13-1)化合物。使用熟習此項技術者已知的方法且視 PG^1 而定實現移除保護基 PG^1。當 PG^1 為苯甲基時，在 1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理，移除苯甲基保護基且得到式(13-2)化合物。式(13-2)化合物為代表性式(III)化合物。

方案 14：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



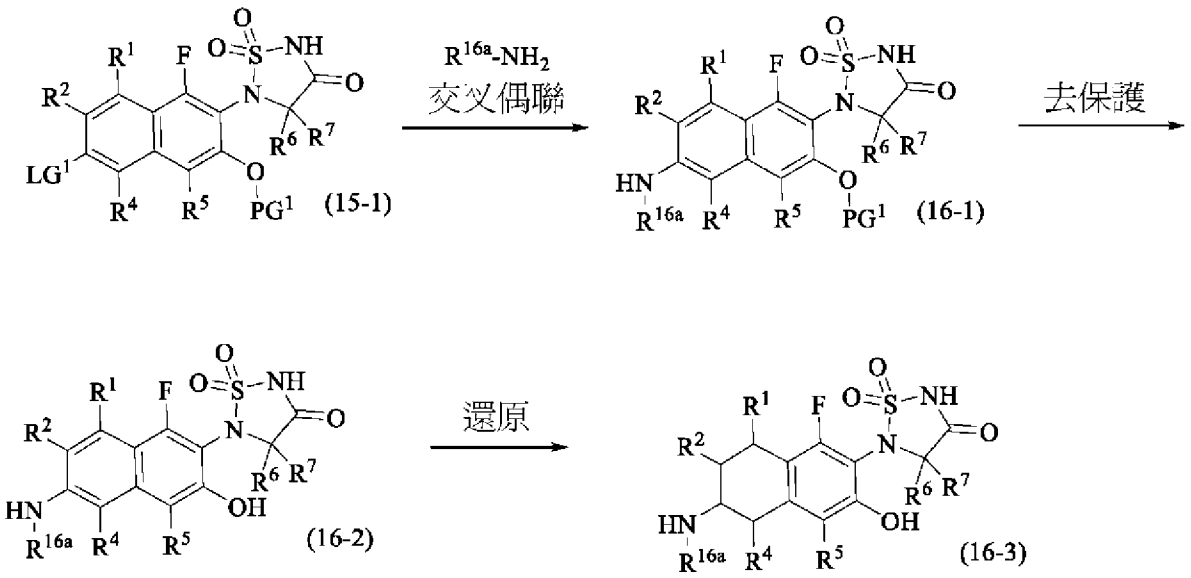
【0161】 如方案 14 中所示，可由式(10-8)化合物製備式(14-1)化合物。可使式(10-8)化合物與式 R^{11a}=O 之化合物在還原胺化條件下反應，得到式(14-1)化合物。R^{11a} 為視情況經取代之 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-7}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、4 員至 8 員雜環、-(4 員至 7 員雜環)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基。R^{11a} 可如針對 R^{III2} 所描述視情況經取代。R^{11a}=O 為 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、H-C_{1-6}伸烷基-C_{3-7}環烷基、H-C_{1-6}伸烷基-苯基、H-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、H-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、4 員至 8 員雜環、H-(4 員至 7 員雜環)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基之相應醛或相應酮。可用諸如氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉或固體負載型等效物之習知試劑進行還原胺化。可使用熟習此項技術者已知的方法進一步修飾式(14-1)化合物。式(14-1)化合物為代表性式(III)化合物。

方案 15：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



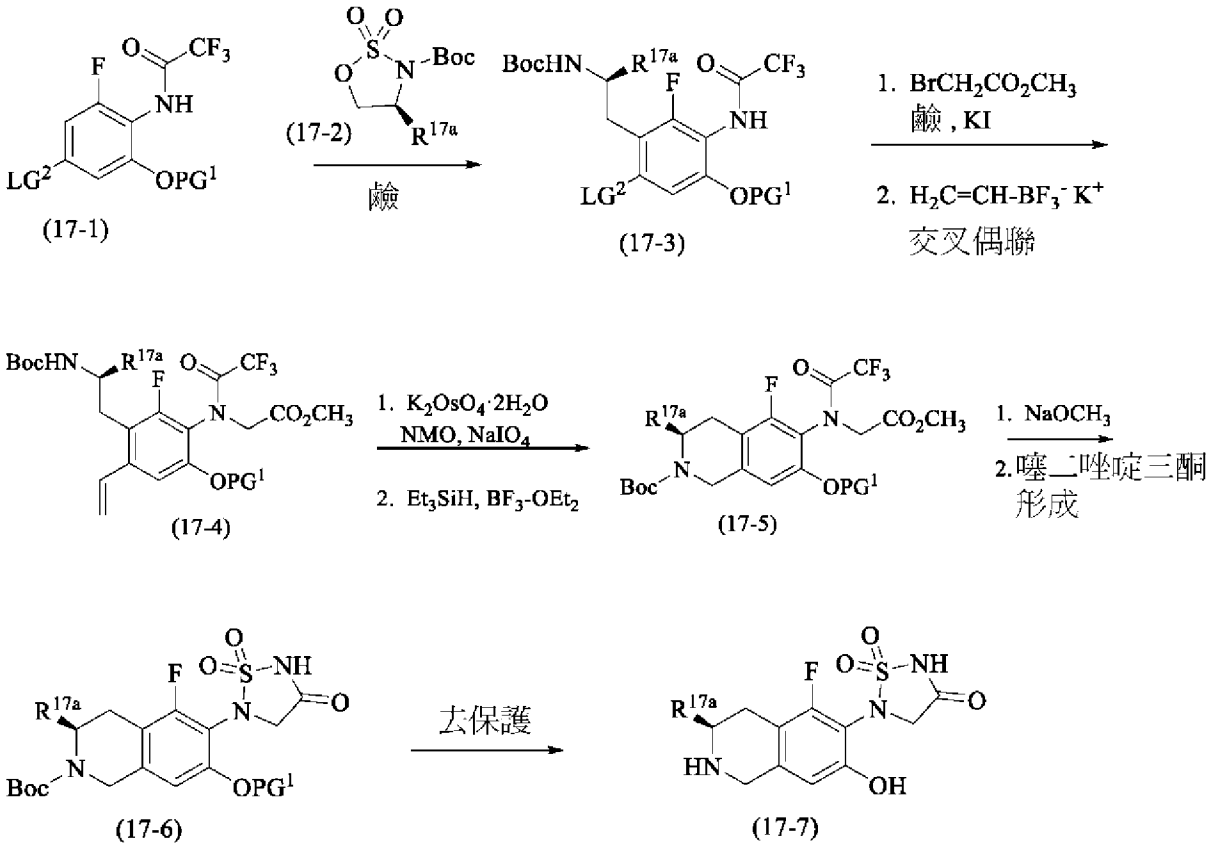
【0162】 如方案 15 中所示，可由式(15-1)化合物製備式(15-4)化合物。式(15-1)化合物可在鈀催化之交叉偶聯條件，包括觸媒或預觸媒、視情況選用之配位基、諸如碳酸銫之鹼及諸如 *N,N*-二甲基乙醯胺之加熱溶劑下與水交叉偶聯，得到式(15-2)化合物。可用式 R^{15a}-LG^1 之化合物將式(15-2)化合物烷基化，其中 R^{15a} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-苯基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(4 員至 6 員)雜環基及視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基-(5 員至 6 員)雜芳基，且 LG^1 為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸根，接著脫去保護基，得到式(15-3)化合物。一組烷基化條件包括在諸如碳酸銫之鹼存在下、在 *N,N*-二甲基甲醯胺中用式 R^{15a}-LG^1 之化合物處理式(15-2)化合物。接著，當 PG^1 為苯甲基時，在 10%鈀/碳存在下在乙醇中用甲酸銨處理，移除苯甲基保護基且得到式(15-3)化合物。可在諸如三氟乙醇之溶劑中在 10%鈀/碳存在下用氫氣(大約 120 psi)還原式(15-3)化合物，得到式(15-4)化合物。式(15-4)化合物為代表性式(I)化合物。

方案 16：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0163】 如方案 16 中所示，可由式(15-1)化合物製備式(16-3)化合物。可使式(15-1)化合物在鈀催化之交叉偶聯條件(包括觸媒或預觸媒、視情況選用之配位基、諸如碳酸銫之鹼及諸如 *N,N*-二甲基乙醯胺之加熱溶劑混合物)下與胺 R^{16a}-NH_2 交叉偶聯，得到式(16-1)化合物。可在熟習此項技術者已知的條件下且視所使用之特定保護基來移除保護基 PG^1。當 PG^1 為苯甲基時，在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼處理或替代地在轉移氫化條件下處理，移除保護基，得到式(16-2)化合物。可在諸如三氟乙醇之溶劑中在 10%鈀/碳存在下用氫氣(大約 120 psi)還原式(16-2)化合物，得到式(16-3)化合物。式(16-3)化合物為代表性式(I)化合物。

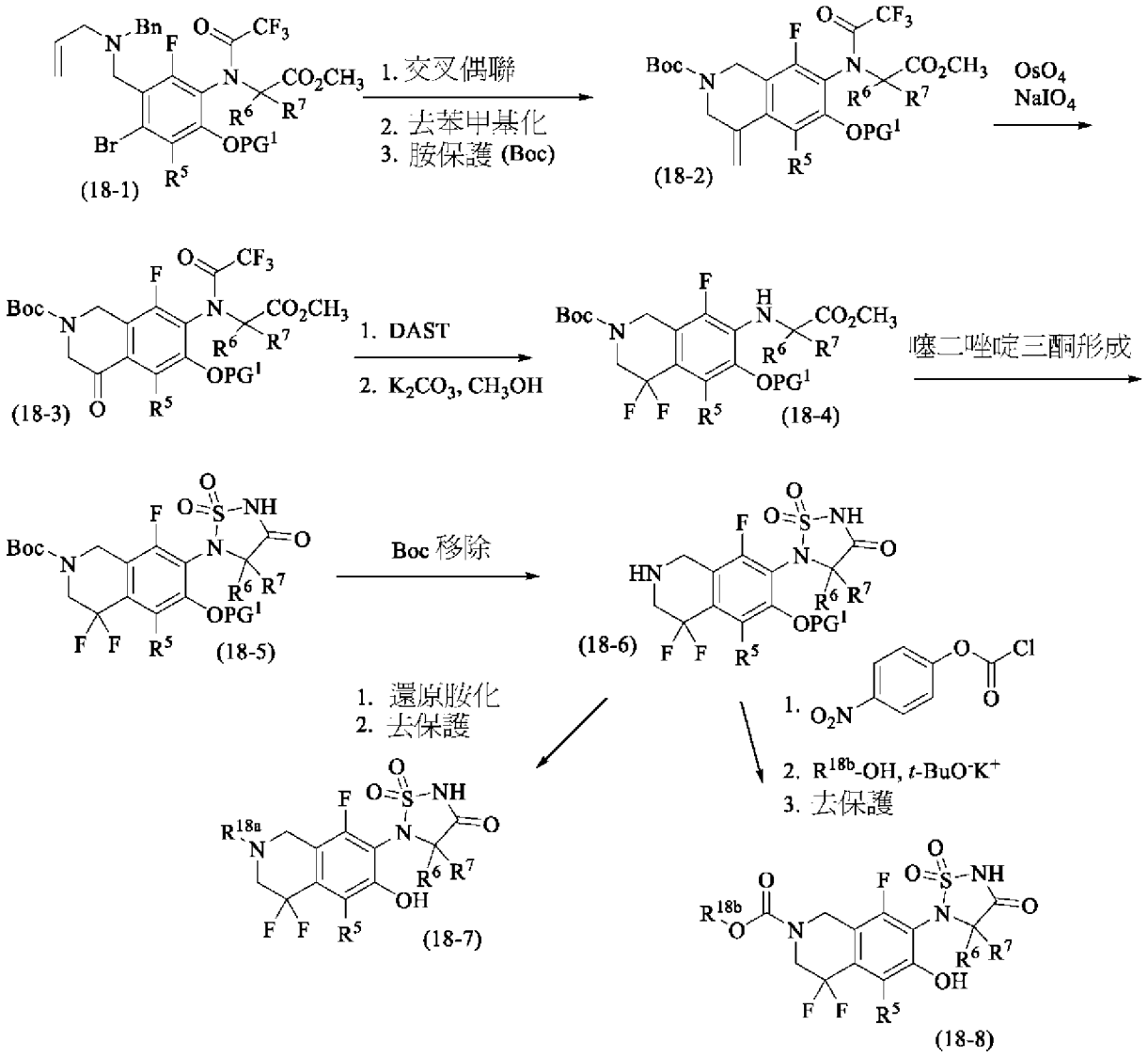
方案 17：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0164】 如方案 17 中所示，可由式(17-1)化合物製備式(17-7)化合物。可用諸如二異丙基胺基鋰之鹼處理式(17-1)化合物，其中 LG^2 為離去基，諸如氯、溴或碘且 PG^1 為保護基，諸如苯甲基，接著用式(17-2)之噁噻唑啶 2,2-二氧化物處理，其中 Boc 為第三丁氧基羰基且 R^{17a} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基或視情況經取代之-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基，得到式(17-3)化合物。可在鹼及碘化鉀存在下用溴乙酸甲酯使式(17-3)化合物烷基化。接著與乙烯基三氟硼酸鉀交叉偶聯，得到式(17-4)化合物。可在 *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物及偏過碘酸鈉存在下用二水合鋨酸鉀將式(17-4)化合物氧化為相應醛。可在三氟化硼二乙基醚合物存在下用三乙基矽烷將中間物醛環化，得到式(17-5)化合物。可藉由用甲醇鈉處理自式(17-5)化合物移除三氟乙醯胺基。可遵循方案 8 中所描述之步驟形成噻二唑啶-三酮，得到式(17-6)化合物。可視 PG^1 而定使用熟

習此項技術者已知的條件同時或逐步自式(17-6)化合物移除保護基 Boc 及 PG^1，得到式(17-7)化合物。舉例而言，當 PG^1 為苯甲基時，轉移氫化將選擇性地移除 PG^1。接著暴露於鹽酸之二噁烷溶液，將移除第三丁氧基羰基保護基。式(17-7)化合物為代表性式(I)化合物。

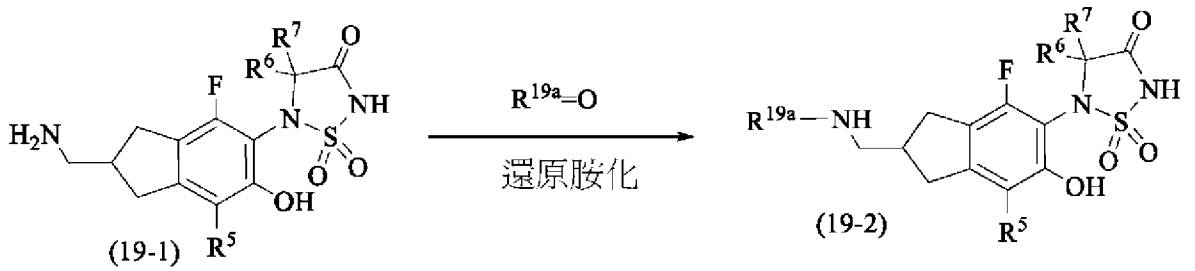
方案 18：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0165】 如方案 18 中所示，可由式(18-1)化合物製備式(18-7)化合物及式(18-8)化合物。可在三步方法中將式(18-1)化合物轉化為式(18-2)化合物，其中 PG^1 為保護基，諸如苯甲基。在交叉偶聯反應條件下處理式(18-1)化合物，形成雙環結

構。可藉由在諸如 1,2-二氯乙烷之溶劑中用氯甲酸 1-氯乙酯及 8-雙(二甲基胺基)萘處理自四氫異喹啉之氮選擇性地移除苯甲基。可藉由在諸如碳酸氫鈉之鹼存在下、在諸如四氫呋喃與水之混合物之溶劑中用二碳酸二-第三丁酯處理而將暴露之胺保護為第三丁氧基羰基。可用四氧化鋨及過碘酸鈉使式(18-2)化合物氧化，得到式(18-3)之相應酮化合物。可用二乙基胺基三氟化硫(DAST)處理式(18-3)化合物，以便將酮轉化為相應二氟亞甲基。接著用碳酸鉀之甲醇溶液處理，移除三氟乙醯基部分，得到式(18-4)化合物。可如方案 8 中所描述處理式(18-4)化合物，以構築噻二唑啶-三酮，得到式(18-5)化合物。可藉由在酸性條件下，諸如用三氟乙酸之二氯甲烷溶液處理自式(18-5)化合物移除第三丁氧基羰基保護基，得到式(18-6)化合物。可使用熟習此項技術者已知的程序對式(18-6)化合物進行還原胺化，接著脫去保護基，得到式(18-7)化合物，其中 R^{18a} 為 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-苯基、-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 7 員雜環基或-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基。亦可將式(18-6)化合物轉化為式(18-8)化合物。可在三級胺鹼存在下用氯甲酸 4-硝基苯酯處理式(18-6)化合物。接著，在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下用醇 R^{18b}-OH (其中 R^{18b} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基)處理，繼而移除 PG^1 保護基，得到式(18-8)化合物。式(18-7)及式(18-8)化合物為代表性式(III)化合物。

方案 19：用於合成例示性本發明化合物之代表性方案.



【0166】 如方案 19 中所示，可由式(19-1)化合物獲得式(19-2)化合物。可如實例中所描述製備式(19-1)化合物。可在熟習此項技術者已知的條件下用醛或酮(R^{19a}=O)對式(19-1)化合物進行還原胺化，得到式(19-2)化合物。R^{19a} 為-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基或-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基，其中各部分可視情況經取代。式(19-2)化合物為代表性式(I)化合物。

醫藥組合物

【0167】 本發明提供包含本文中揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文中揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物以有效量提供於該醫藥組合物中。在一些實施例中，該有效量為治療有效量。在某些實施例中，該有效量為預防有效量。

【0168】 可藉由藥理學技術中已知的任何方法來製備本文中描述之醫藥組合物。一般而言，此種製備方法包括以下步驟：使所揭示之化合物(「活性成分」)與載劑及/或一或多種其他輔助成分相關聯，接著在必要及/或期望時將產物成形及/或包裝成所要單劑量或多劑量單位。醫藥組合物可呈散裝形式、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量製備、包裝及/或出售。如本文中所使用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的離散量。活性成分之量一般等於將投與個體之活性成分之劑量及/或此種劑量之便利部分，諸如此種劑量之一半或三分之一。

【0169】 本發明之醫藥組合物中之本文中揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或

式(III)化合物、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何額外成分的相對量將視所治療之個體的身分、體型及/或狀況且進一步視組合物之投與途徑而變化。舉例而言，該組合物可包含介於 0.1%與 100% (w/w)之間的本文中揭示之化合物。

【0170】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理活性的無毒載劑、佐劑、稀釋劑或媒劑。可用於製造本發明之醫藥組合物的醫藥學上可接受之賦形劑為醫藥調配物技術中眾所周知的彼等賦形劑中之任一種且包括惰性稀釋劑、分散及/或造粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。可用於製造本發明之醫藥組合物的醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0171】 本發明之組合物可經口、經腸胃外(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、藉由吸入噴霧劑、局部、經直腸、經鼻、經口腔、經陰道或經由植入式儲庫投與。在一些實施例中，所提供之化合物或組合物係經靜脈內或經口投與。

【0172】 如本文中所使用之術語「非經腸」包括經皮下、靜脈內、肌肉內、眼內、玻璃體內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、腹膜內、病變內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組合物係經口、皮下、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根

據此項技術中已知的技術使用適合之分散或潤濕劑及懸浮劑加以調配。無菌可注射製劑亦可為處於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈 1,3-丁二醇溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲透壓氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發油類慣用作溶劑或懸浮介質。

【0173】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑量形式經口投與，包括但不限於膠囊劑、錠劑、水性懸浮液或溶液。在供經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於呈膠囊劑形式經口投與，可用稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當需要經口使用之水性懸浮液時，將活性成分與乳化及懸浮劑組合。需要時亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，所提供之經口調配物經調配以用於立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施例中，該組合物適於經口腔或舌下投與，包括錠劑、口含錠及軟錠劑。本文中揭示之化合物亦可呈微囊封形式。

【0174】 本發明之組合物可藉由經皮、藉由局部途徑遞送，調配為施用棒、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、軟膏、糊劑、膠凍、塗劑、粉劑及氣霧劑。經口製劑包括適合由患者攝入之錠劑、丸劑、粉劑、糖錠、膠囊劑、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。固體形式製劑包括粉劑、片劑、丸劑、膠囊、扁囊、栓劑及可分散顆粒劑。液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本發明之組合物可另外包括用於提供持續釋放及/或安慰之組分。此種組分包括高分子量、陰離子擬黏膜聚合物、膠凝聚糖及細粉狀藥物載劑基質。此等組分更詳細論述於美國專利第 4,911,920 號、第

5,403,841 號、第 5,212,162 號及第 4,861,760 號中。此等專利之全部內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。本發明之組合物亦可作為微球體遞送以便在體內緩慢釋放。舉例而言，微球體可經由皮內注射在皮下緩慢釋放之含藥物微球體(參見 Rao，J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645，1995)、作為生物可降解且可注射之凝膠調配物(參見例如 *Gao Pharm. Res.*12:857-863，1995)或作為經口投與之微球體(參見例如 Eyles，J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674，1997)來投與。在另一實施例中，本發明組合物之調配物可藉由使用與細胞膜融合或被吞噬的脂質體，例如，藉由採用結合至細胞表面膜蛋白受體從而引起吞噬之與脂質體連接的受體配體進行遞送。藉由使用脂質體，尤其在脂質體表面攜帶對靶細胞具特異性或以其他方式優先針對特定器官之受體配體時，可聚焦本發明組合物體內遞送至靶細胞中。(參見例如 Al-Muhammed，J. Microencapsul. 13:293-306，1996；Chonn，*Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708，1995；Ostro，J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587，1989)。本發明之組合物亦可作為奈米粒子遞送。

【0175】 替代地，本發明之醫藥學上可接受之組合物可呈供直腸投與之栓劑形式投與。本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括局部投與容易企及之區域或器官時，包括眼、皮膚或下腸道疾病。針對此等區域或器官中之每一者容易地製備適合之局部調配物。

【0176】 在一些實施例中，為了延長藥物之作用，通常期望減緩來自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶解度之結晶或非晶態材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及晶體形式而定。替代地，藉由將藥物溶解或懸浮在油媒劑中來

實現非經腸投與之藥物形式的延遲吸收。

【0177】 儘管對本文中所提供之醫藥組合物的描述主要針對適合投與人類之醫藥組合物，但熟習此項技術者應理解，此種組合物一般適合投與各種動物。應充分理解可對適合投與人類之醫藥組合物進行修飾以使該等組合物適合投與各種動物，且普通熟習此項技術之獸醫藥理學家可利用普通實驗來設計及/或進行此種修飾。

【0178】 出於投與容易性及劑量均勻性，本文中所提供之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物典型地調配為劑量單位形式，例如單一單位劑量形式。然而，應理解，本發明之組合物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。用於任何特定個體或生物體之特定治療有效劑量水準將視多種因素而定，包括所治療之疾病及病症之嚴重程度；所採用之特定活性成分之活性；所採用之特定組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用之特定活性成分之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療之持續時間；與所採用之特定活性成分組合或同時使用之藥物；及醫學領域中熟知的類似因素。

【0179】 達成有效量所需之化合物之確切量將因個體而異，視例如個體之物種、年齡及一般狀況、副作用或病症之嚴重程度、特定化合物之特性、投與模式及其類似因素而定。可每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天、每第三天、每週、每兩週、每三週或每四週遞送所要劑量。在某些實施例中，可使用多次投與(例如，兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投與)來遞送所要劑量。

【0180】 應當理解，如本文中所描述之劑量範圍提供關於將所提供之醫藥組

合物投與成人之指導。欲投與例如兒童或青少年之量可由醫學從業者或熟習此項技術者確定，且可低於或等於投與成人之量。

【0181】 亦應理解，本文中揭示之化合物或組合物可與一或多種其他醫藥劑組合投與。化合物或組合物可與改良其生體可用率、降低及/或改變其代謝、抑制其排泄及/或改變其體內分佈之其他醫藥劑組合投與。亦應理解，所採用之療法對相同病症可達成所要效果，及/或其可達成不同的效果。

【0182】 化合物或組合物可與一或多種其他藥物劑同時、在其之前或之後投與，此可用作例如組合療法。醫藥劑包括治療活性劑。醫藥劑亦包括預防活性劑。各其他醫藥劑可按針對該醫藥劑確定之劑量及/或時間表來投與。其他醫藥劑亦可與彼此及/或與本文中所描述之化合物或組合物一起以單一劑量投與或以不同的劑量分開投與。方案中採用之特定組合將考慮本發明化合物與其他醫藥劑之相容性及/或欲達成之治療及/或預防效果。一般而言，組合中所使用之其他醫藥劑有望以不超過其單獨使用之水準的水準使用。在一些實施例中，組合中所使用之水準將低於單獨使用之水準。

【0183】 例示性其他醫藥劑包括但不限於抗增殖劑、抗癌劑、抗糖尿病劑、抗炎劑、免疫抑制劑及止痛劑。醫藥劑包括有機小分子，諸如藥物化合物(例如，如美國聯邦法規(CFR)中所提供之由美國食品暨藥物管理局批准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化合物、單糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白 、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、與蛋白質、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素、維生素及細胞連接之小分子。

【0184】 由本發明提供之醫藥組合物包括其中含有治療有效量，亦即，以對

達成其預定目的有效之量的活性成分(例如本文中所描述之化合物，包括實施例或實例)的組合物。對特定應用有效之實際量將尤其視所治療之病狀而定。當在諸多方法中投與以治療疾病時，此種組合物將含有對達成所要結果，例如抑制靶分子(例如 PTPN2 及/或 PTPN1)之活性及/或減輕、消除或減緩疾病症狀之進展有效的量的活性成分。本文中揭示之化合物之治療有效量的確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其根據本文中之詳細揭示內容。

【0185】 投與哺乳動物之劑量及頻率(單劑量或多劑量)可視多種因素而變化，例如該哺乳動物是否罹患另一疾病及其投與途徑；接受者之體型、年齡、性別、健康、體重、身體質量指數及飲食；所治療之疾病之症狀的性質及程度、並行治療之種類、所治療之疾病的併發症或其他健康相關問題。其他治療方案或治療劑可與本文中所揭示之方法、化合物及組合物聯合使用。對確定劑量之調節及控制(例如頻率及持續時間)完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0186】 對於本文中所描述之任何化合物，治療有效量可根據細胞培養分析初步確定。目標濃度將為能夠達成本文中所描述之方法的彼等活性化合物濃度，如使用本文中所描述或此項技術中已知的方法所測量。

【0187】 如此項技術中眾所周知，用於人類之治療有效量亦可由動物模型確定。舉例而言，用於人類之劑量可經調配以達成據發現在動物中有效之濃度。在人類中之劑量可藉由如以上所描述來監測化合物有效性並且向上或向下調節劑量加以調節。基於以上所描述之方法及其他方法調節劑量以便在人類中達成最大效力完全在一般熟習此項技術者之能力範圍內。

【0188】 劑量可視患者之要求及所採用之化合物而變化。在本發明之上下文

中，投與患者之劑量應足以在一段時間內影響患者之有益治療反應。劑量之大小亦將由任何不利副作用之存在、性質及程度決定。特定情形之適當劑量的確定在醫師之技術範圍內。一般而言，以小於化合物之最佳劑量的較小劑量開始治療。此後，以小增量增加劑量，直至在多種情形下達到最佳效果。可個別地調節劑量用量及間隔以提供對所治療之特定臨床適應症有效的投與化合物水準。此將提供與個體之疾病狀態的嚴重程度相稱的治療方案。

【0189】 利用本文中所提供之教授內容，可計劃不會造成實質性毒性卻對治療特定患者所顯示之臨床症狀有效的有效預防性或治療性治療方案。此計劃將包括藉由考慮諸如化合物效力、相對生體可用率、患者體重、不利副作用之存在及嚴重程度、較佳投與模式及所選劑之毒性概況之因素而謹慎地選擇活性化合物。

【0190】 本發明亦涵蓋套組(例如醫藥包裝)。本文中所提供之套組可用於預防及/或治療疾病(例如，癌症、2 型糖尿病、肥胖症、代謝疾病或本文中所描述之其他疾病或病狀)。

【0191】 所提供之套組可包含本發明之醫藥組合物或化合物及容器(例如，小瓶、安瓿、瓶、注射器及/或分配器套裝，或其他適合之容器)。在一些實施例中，所提供之套組可視情況進一步包括第二容器，該第二容器包含用於稀釋或懸浮本發明醫藥組合物或化合物之醫藥賦形劑。在一些實施例中，將容器及第二容器中所提供之本發明醫藥組合物或化合物組合以形成一個單位劑量形式。

【0192】 因而，在一個態樣中，提供套組，該套組包括第一容器，該第一容器包含本文中揭示之化合物。在某些實施例中，該等套組可用於預防及/或治療

個體之增殖性疾病。在某些實施例中，該等套組進一步包括關於向個體投與所揭示之化合物以預防及/或治療本文中所描述之疾病的說明書。

治療方法

【0193】 本發明提供包含本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物之化合物、組合物及方法。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物、組合物及方法用於預防或治療疾病、病症或病狀。例示性疾病、病症或病狀包括但不限於癌症、2 型糖尿病、代謝症候群、肥胖症或代謝疾病。

癌症

【0194】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物用於治療癌症。如本文中所使用，「癌症」係指人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤等，包括實體及淋巴癌、腎癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睪丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌)、淋巴瘤，包括 B 急性淋巴母細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas) (例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphomas)、小細胞淋巴瘤及大細胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包括 AML、ALL 及 CML)及/或多發性骨髓瘤。在一些其他情況下，「癌症」係指肺癌、乳癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、胰臟癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、前列腺癌、轉移性癌症或癌瘤。

【0195】 如本文中所使用，術語「癌症」係指在哺乳動物中發現之所有類型之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤及肉瘤。可用本文中所

提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦腫瘤、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如 ER 陽性、ER 陰性、化學療法抗性、赫賽汀(herceptin)抗性、HER2 陽性、阿黴素(doxorubicin)抗性、他莫西芬抗性、導管癌、小葉癌、原發性、轉移性)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌瘤、肉瘤)、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤或黑色素瘤。其他實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌或髓母細胞瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血病、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌瘤、膀胱癌、惡變前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、生殖泌尿道癌、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮層癌、內分泌或外分泌胰臟贅瘤、髓樣甲狀腺癌、髓樣甲狀腺癌瘤、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、柏哲德氏乳頭病(Paget's Disease of the Nipple)、葉狀腫瘤、小葉癌瘤、導管癌瘤、胰臟星形細胞癌、肝臟星形細胞癌或前列腺癌。

【0196】 術語「白血病」廣義上係指血液形成器官之漸進性惡性病且一般以血液及骨髓中之白血球及其前驅細胞之畸態增殖及發育為特徵。白血病在臨床上一般基於以下各項進行分類：(1)疾病之持續時間及特徵：急性或慢性；(2)所

涉及之細胞類型：骨髓(骨髓原性)、淋巴(淋巴原性)或單核細胞性；及(3)血液中之異常細胞數目增加或不增加：白血性或非白血性(亞白血性)。可用本文中提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、成人 T 細胞白血病、非白血性白血病、白血球性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性髓細胞性白血病、皮膚白血病、胚胎性白血病、嗜伊紅性白血病、格羅斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞性白血病、血母細胞性白血病、血胚細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞性白血病、急性單核細胞性白血病、白細胞減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴原性白血病、淋巴細胞樣白血病、淋巴肉瘤細胞性白血病、肥大細胞性白血病、巨核細胞性白血病、小骨髓母細胞性白血病、單核細胞性白血病、骨髓母細胞性白血病、骨髓性白血症、骨髓粒細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞性白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血病、前髓細胞性白血病、里德爾細胞性白血病氏細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞性白血病、亞白血性白血病或未分化細胞性白血病。

【0197】 術語「肉瘤」一般係指由胚性結締組織樣物質組成之腫瘤且一般由包埋在纖絲狀或均質物質中之緊密堆積細胞構成。可用本文中所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑色素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、阿貝美西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、肺泡狀軟部肉瘤、釉母細胞肉瘤、葡萄樣肉瘤、綠色肉瘤、絨膜癌

瘤、胚胎性肉瘤、威爾姆斯瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、基質肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、自發多發性有色出血性肉瘤、B 細胞免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T 細胞免疫母細胞肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、枯氏細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間葉瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張肉瘤。

【0198】 術語「黑色素瘤」被視為意指由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統產生的腫瘤。可用本文中所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之黑色素瘤包括例如肢端雀斑樣痣黑色素瘤、無黑色素性黑色素瘤、良性青少年性黑色素瘤、克勞德曼氏黑色素瘤(Cloudman's melanoma)、S91 黑色素瘤、哈-帕二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、惡性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或淺表擴散性黑色素瘤。

【0199】 術語「癌瘤」係指傾向於浸潤周圍組織並引起轉移的由上皮細胞組成的惡性新生物。可用本文中所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療的例示性癌瘤包括例如甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓樣癌、腺癌、腺泡癌、腺囊性癌、腺樣囊性癌、腺瘤癌、腎上腺皮質癌、肺泡癌、肺泡細胞癌、基底細胞癌、基底細胞癌、基底樣癌、基底鱗狀細胞癌、支氣管肺泡癌、支氣管癌、支氣管原性癌、腦狀癌、膽管細胞癌、絨毛膜癌、膠樣癌、粉刺癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、皮膚癌、柱狀癌、柱狀細胞癌、管癌、管狀癌、硬膜癌、胚胎癌、腦樣癌、表皮樣癌、上皮腺癌、外生性癌、潰瘍前癌、纖維狀癌、膠樣癌、

膠狀癌、巨細胞癌、巨細胞癌、腺癌、粒層細胞癌、毛髮基質癌、血樣癌、肝細胞癌、許特萊氏細胞腺癌(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、腎上腺樣癌、嬰兒胚胎癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、克羅姆佩切氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾奇基氏細胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、扁豆狀癌、豆狀癌、脂肪瘤性癌、小葉癌、淋巴上皮癌、髓質癌、髓樣癌、黑色素癌、黑痣癌、黏液樣癌、黏液癌、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏液性癌、黏液腺癌、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、乳頭狀癌、門靜脈周癌、侵襲前癌、蜂狀上皮細胞癌、糜爛性癌、腎臟腎細胞癌、儲備細胞癌、肉瘤癌、施奈德氏癌、硬化癌、陰囊癌、印戒細胞癌、單純性癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭形細胞癌、海綿狀癌、鱗狀癌、鱗狀細胞癌、線狀癌、毛細血管擴張性癌、毛細血管擴張癌、移行細胞癌、結節性癌、管狀癌、結節性癌、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0200】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物用於治療胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減少或預防癌症之發生、生長、轉移或進展來治療癌症。在一些實施例中，本文中所描述之方法可用於藉由減輕或消除癌症症狀來治療癌症。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物可作為組合物中之單一劑或與組合物中之另一劑組合用於治療本文中描述之癌症(例如，胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)。

【0201】 在一些實施例中，化合物(本文中所描述之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物)及組合物(例如，包含本文中所描述之化合物，例如式(I)、式(II)

或式(III)化合物的組合物)與癌症免疫療法(例如檢查點阻斷抗體)一起用於治療例如罹患本文中所描述之疾病或病症(例如異常細胞生長，例如癌症(例如本文中所描述之癌症))的個體(例如人類個體)。本文中所描述之方法包括向存在異常細胞生長(諸如癌症)之個體投與本文中所描述之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物及免疫療法。例示性免疫療法包括但不限於以下。

【0202】 在一些實施例中，該免疫治療劑為抑制免疫檢查點阻斷途徑之化合物(例如，配體、抗體)。在一些實施例中，該免疫治療劑為抑制吲哚胺 2,3-雙氧合酶(IDO)途徑之化合物。在一些實施例中，該免疫治療劑為拮抗 STING 途徑之化合物。癌症免疫療法係指使用免疫系統治療癌症。用於治療癌症之三組免疫療法包括基於細胞之療法、基於抗體之療法及細胞介素療法。所有群組皆利用癌細胞在其表面上呈現可藉由免疫系統偵測之細微不同之結構(例如分子結構；抗原、蛋白質、分子、碳水化合物)。癌症免疫療法(例如抗腫瘤免疫療法或抗腫瘤免疫治療劑)包括但不限於免疫檢查點抗體(例如 PD-1 抗體、PD-L1 抗體、PD-L2 抗體、CTLA-4 抗體、TIM3 抗體、LAG3 抗體、TIGIT 抗體)；及癌症疫苗(例如抗腫瘤疫苗或基於新抗原之疫苗，諸如肽或 RNA 疫苗)。

【0203】 基於細胞之療法(例如癌症疫苗)通常涉及自罹患癌症之個體的血液抑或腫瘤移出免疫細胞。對腫瘤具特異性之免疫細胞將活化、生長並返回罹患癌症之個體，其中免疫細胞提供針對癌症之免疫反應。可按此種方式使用之細胞類型為例如自然殺傷細胞、淋巴因子活化殺傷細胞、細胞毒性 T 細胞、樹突狀細胞、CAR-T 療法(例如，經 T 細胞工程化以靶向特定抗原之嵌合抗原受體 T 細胞)、TIL 療法(例如投與腫瘤浸潤淋巴細胞)、TCR 基因療法、蛋白質疫苗及核

酸疫苗。例示性基於細胞之療法為 Provenge。在一些實施例中，基於細胞之療法為 CAR-T 療法。

【0204】 介白素-2 及干擾素-α 為調控及協調免疫系統之行為的蛋白質細胞介素之實例。

利用新抗原之癌症疫苗

【0205】 新抗原為由腫瘤特異性突變基因編碼之抗原。技術創新使得有可能剖析對由於腫瘤特異性突變而產生之患者特異性新抗原之免疫反應，且新興資料表明此種新抗原之識別為臨床免疫療法活性之主要因素。此等觀察結果指示新抗原負載可在癌症免疫治療中形成生物標記物。正在開發許多新穎治療方法來選擇性地增強針對此類抗原之 T 細胞反應性。一種靶向新抗原之方法為經由癌症疫苗。可使用肽或 RNA，例如合成肽或合成 RNA 來開發此等疫苗。

【0206】 抗體療法為由免疫系統產生且結合至細胞表面上之靶抗原的抗體蛋白。抗體典型地由一或多個免疫球蛋白基因或其片段編碼。在正常生理學中，免疫系統使用抗體來抵抗病原體。各抗體對一種或數種蛋白質具特異性，且使用結合至癌症抗原之彼等抗體例如用於治療癌症。抗體能夠特異性結合抗原或抗原決定基(Fundamental Immunology，第 3 版，Paul，W.E 編，Raven Press，N.Y. (1993)。即使在異源蛋白質及其他生物製劑群體存在下，亦與相應抗原或抗原決定基發生特異性結合。抗體之特異性結合指示其以遠大於與無關抗原之結合的親和力結合至其靶抗原或抗原決定基。親和力之相對差異通常為大至少 25%，更通常為大至少 50%，最通常為大至少 100%。該相對差異可為例如至少 2 倍、至少 5 倍、至少 10 倍、至少 25 倍、至少 50 倍、至少 100 倍或至少 1000 倍。

【0207】 例示性抗體類型包括但不限於人類、人類化、嵌合、單株、多株、單鏈、抗體結合片段及雙功能抗體。一旦結合至癌症抗原，抗體便可誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，活化補體系統，預防受體與其配體相互作用，或者遞送化學療法或輻射之有效負載，此等皆可導致細胞死亡。用於治療癌症之例示性抗體包括但不限於阿侖單抗(Alemtuzumab)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、本妥昔單抗維多汀(Bretuximab vedotin)、西妥昔單抗(Cetuximab)、吉妥珠單抗奧佐米星(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹單抗(Ipilimumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、尼魯單抗(Nivolumab)、噴羅珠單抗(Pembrolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐魯單抗(durvalumab)及皮地珠單抗(pidilizumab)。

檢查點阻斷抗體

【0208】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括治療罹患本文中所描述之疾病或病症的人類個體，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組合物。在一些實施例中，該免疫治療劑為抑制免疫檢查點阻斷途徑之化合物(例如抑制劑或抗體)。在正常生理條件下，免疫檢查點蛋白維持自體耐受性(例如防止自身免疫力)並在免疫系統響應於例如病原體感染時保護組織免受損害。作為重要免疫抗性機制，免疫檢查點蛋白可能因腫瘤而失調(Pardoll，*Nature Rev. Cancer*，2012，12，252-264)。共刺激受體促效劑或抑制信號拮抗劑(例如免疫檢查點蛋白)提供抗原特異性 T 細胞反應之擴增。阻斷免疫檢查點之抗體不直接靶向腫瘤細胞，而是典型地靶向淋巴細胞受體或其配體以增強內源抗腫瘤活性。

【0209】 例示性檢查點阻斷抗體包括但不限於抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 LAG3 (例如，針對淋巴細胞活化基因 3 之抗體)及抗 TIM3 (例如，針對 T 細胞膜蛋白 3 之抗體)。例示性抗 CTLA-4 抗體包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)及曲美木單抗(tremelimumab)。例示性抗 PD-1 配體包括但不限於 PD-L1 (例如 B7-H1 及 CD274)及 PD-L2 (例如 B7-DC 及 CD273)。例示性抗 PD-1 抗體包括但不限於尼魯單抗(例如 MDX-1106、BMS-936558 或 ONO-4538))、CT-011、AMP-224、噴羅珠單抗(商標名 Keytruda)及 MK-3475。例示性 PD-L1 特異性抗體包括但不限於 BMS936559 (例如 MDX-1105)、MEDI4736 及 MPDL-3280A。例示性檢查點阻斷抗體亦包括但不限於 IMP321 及 MGA271。

【0210】 T 調控細胞(例如 CD4+、CD25+或 T-reg)亦參與維持自身抗原與非自身(例如外來)抗原之間的區分，並且可代表許多癌症中抑制免疫反應之重要機制。T-reg 細胞可由胸腺產生(例如「天然 T-reg」)，或者可在周圍耐受性誘導之情形下自成熟 T 細胞分化(例如「誘導性 T-reg」)。使 T-reg 細胞之作用最小化的策略將因此有望促進對腫瘤之免疫反應。

IDO 途徑抑制劑

【0211】 IDO 途徑藉由抑制 T 細胞功能及使得能夠局部腫瘤免疫逃避來調控免疫反應。抗原呈現細胞(APC)之 IDO 表現可導致色胺酸耗竭，且引起抗原特異性 T 細胞能量及調控 T 細胞募集。一些腫瘤甚至表現 IDO 以便自免疫系統屏蔽其自身。抑制 IDO 或 IDO 途徑之化合物活化免疫系統以侵襲癌症(例如個體之腫瘤)。例示性 IDO 途徑抑制劑包括吲哚莫德(indoximod)、依帕卡司他(epacadostat)及 EOS200271。

STING 途徑促效劑

【0212】 干擾素基因刺激物(STING)為在響應於胞質核酸配體之 I 型干擾素活化中起重要作用之銜接蛋白。證據指示 STING 途徑參與誘導抗腫瘤免疫反應。舉例而言，癌細胞中 STING 依賴性途徑之活化可導致腫瘤被免疫細胞浸潤及抗癌免疫反應之調節。正開發 STING 促效劑作為一類癌症治療劑。例示性 STING 促效劑包括 MK-1454 及 ADU-S100。

共刺激抗體

【0213】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括治療罹患本文中所描述之疾病或病症的人類個體，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組合物。在一些實施例中，該免疫治療劑為共刺激抑制劑或抗體。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括耗竭或活化抗 4-1BB、抗 OX40、抗 GITR、抗 CD27 及抗 CD40 及其變異體。

【0214】 本發明之方法預期單次以及多次投與治療有效量之如本文中所描述之化合物。化合物，例如本文中所描述之化合物，可視個體病狀之性質、嚴重性及程度定期投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物以單劑量形式投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物以多劑量形式投與。

代謝疾病

【0215】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物，用於治療代謝疾病。如本文中所使用，術語「代謝疾病」係指影響個體之代謝過程的疾病或病狀。可用本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物治療之例示性代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精

性脂肪性肝病(NAFLD)、肝臟纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸症、糖尿病(例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病或妊娠期糖尿病)、代謝症候群、苯丙酮酸尿症、增生性視網膜病或卡恩斯-塞爾病(Kearns-Sayre disease)。

【0216】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物，用於藉由減少或消除疾病之症狀來治療代謝疾病(例如本文中所描述之代謝疾病)。在一些實施例中，治療方法包括減少或消除症狀，包括血壓升高、血糖水準升高、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、脹氣、便秘、腹瀉、黃疸及其類似症狀。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物可作為組合物中之單一劑或與組合物中之另一劑組合用於治療代謝疾病。

【0217】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物作為包括所揭示之例如式(I)、式(II)或式(III)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物提供。在該方法之實施例中，將所揭示之例如式(I)、式(II)或式(III)化合物與第二劑(例如治療劑)共同投與。在該方法之其他實施例中，將所揭示之例如式(I)、式(II)或式(III)化合物與第二劑(例如治療劑)共同投與，其係以治療有效量投與。

組合療法

【0218】 本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文中所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物，以及第二劑(例如第二治療劑)。在一些實施例中，該醫藥組合物包括治療有效量之第二劑(例如第二治療劑)。在一些實施例中，該第二劑為用於治療癌症、代謝疾病(例如 2 型糖尿病或肥胖症)或者順利地響應於 PTPN2 或 PTPN1 抑制劑治療之疾病或病症的劑。

【0219】 本文中所描述之化合物可與彼此、與已知可用於治療癌症、代謝疾病(例如 2 型糖尿病或肥胖症)或者順利地響應於 PTPN2 或 PTPN1 抑制劑治療之疾病或病症的其他活性劑、或與單獨可能無效但可能有助於活性劑之效力的輔助劑組合使用。

【0220】 在一些實施例中，共同投與包括一種活性劑在第二活性劑之 0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20 或 24 小時內投與。共同投與包括同時、大致同時(例如彼此在約 1、5、10、15、20 或 30 分鐘內)或按任何順序相繼投與兩種活性劑。在一些實施例中，共同投與可藉由共同調配，亦即，製備包括兩種活性劑之單一醫藥組合物來實現。在其他實施例中，活性劑可分開調配。在另一實施例中，活性劑及/或輔助劑可彼此連接或結合。在一些實施例中，本文中所描述之化合物可與用於癌症、代謝疾病(例如 2 型糖尿病或肥胖症)或者順利地響應於 PTPN2 或 PTPN1 抑制劑治療之疾病或病症的治療組合。在諸多實施例中，該第二劑為抗癌劑。在諸多實施例中，該第二劑為化學治療劑。在諸多實施例中，該第二劑為用於治療代謝疾病之劑。在諸多實施例中，該第二劑為抗糖尿病劑。在一些實施例中，該第二劑為抗肥胖劑。

抗癌劑

【0221】 「抗癌劑」係根據其平常普通含義加以使用，並且係指具有抗贅生性質或能夠抑制細胞生長或增殖之組合物(例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑)。在一些實施例中，抗癌劑為化學治療劑。在一些實施例中，抗癌劑為本文中所鑑定之在治療癌症之方法中具有效用的劑。在一些實施例中，抗癌劑為由 FDA 或除 USA 以外之國家之類似管理機構批准用於治療癌症的劑。抗癌劑

之實例包括但不限於 MEK (例如 MEK1、MEK2 或 MEK1 及 MEK2)抑制劑(例如 XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化劑(例如環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥、白消安(busulfan)、美法侖(melphalan)、甲二氯二乙胺、尿嘧啶氮芥、噻替派(thiotepa)、亞硝基脲、氮芥類(例如甲二氯二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomusitne)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素)、三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine))、抗代謝物(例如 5-硫唑嘌呤、甲醯四氫葉酸、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、葉酸類似物(例如胺甲喋呤)或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀(pentostatin))等)、植物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)等)、拓撲異構酶抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide) (VP 16)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗腫瘤抗生素(例如阿黴素、阿德力黴素(adriamycin)、道諾黴素(daunorubicin)、表阿黴素(epirubicin)、放線菌素(actinomycin)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素

(plicamycin)等)、鉑基化合物(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌)、經取代之脲(例如羥基脲)、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide))、表鬼臼毒素(例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、阿黴素、博來黴素)、酶(例如 L-天冬醯胺酶)、有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導抑制劑(例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或 LY294002、Syk 抑制劑、mTOR 抑制劑、抗體(例如 rituxan)、棉酚、genasense、多酚 E、氯福辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚抑素、腫瘤壞死因子相關細胞凋亡誘導配體(TRAIL)、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、阿黴素、長春新鹼、依託泊苷、吉西他濱、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec.RTM.)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗、BAY11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25-二羥基維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；ALL-TK 拮抗劑；六甲蜜胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多斯(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吖啶(amsacrine)；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安雷利克斯(antarelix)；抗背部化成形性蛋白(anti-dorsalizing morphogenetic protein)-1；抗雄激素

(antiandrogen)、前列腺癌；抗雌激素藥(antiestrogen)；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸蚜腸菌素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；阿舒拉寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿司他汀(axinastatin) 1；阿司他汀 2 ；阿司他汀 3；阿紮司瓊(azasetron)；阿紮毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸；漿果赤黴素 III 衍生物；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL 拮抗劑；苯并二氫卟酚；苯甲醯十字孢鹼；β 內醯胺衍生物；β-阿勒新(beta-alethine)；β 克拉黴素(betaclamycin) B；樺木酸；bFGF 抑制劑；比卡米特(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；雙氮雜環丙基精胺；雙奈法德(bisnafide)；雙枸緣酸環己噻卓酯 A；比折來新(bizelesin)；布雷福特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁胱亞磺基肟；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗他丁(calphostin) C；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘 IL-2；卡培他濱；羧醯胺-胺基-三唑；甲醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；粟精胺(castanospermine)；殺菌肽 B；西曲瑞克(cetrorelix)；二氫卟酚；氯喹磺醯胺；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉；克拉屈濱(cladribine)；克羅米芬(clomifene)類似物；克黴唑(clotrimazole)；考利斯黴素(collismycin) A；考利斯黴素 B；考布他汀(combretastatin) A4；考布他汀類似物；康進寧(conagenin)；卡那貝西汀(crambescidin) 816；克立那醇(crisnatol)；念珠藻素(cryptophycin) 8；念珠藻素 A 衍生物；灣果素(curacin) A；環戊蒽醌(cyclopentanthraquinones)；環普拉坦(cycloplatam)；塞培黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸酯；細胞溶解因子；細胞抑素；達昔單抗(dacliximab)；地西

他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素(dehydrodidemnin) B；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吖醌(diaziquone)；膜海鞘素 B；地多西(didox)；二乙基正精胺；二氫- 5-氮雜胞苷；9-二氧黴素；二苯基螺莫斯汀(diphenyl spiromustine)；二十二醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素(duocarmycin) SA ；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表阿黴素(epirubicin)；依立雄胺(epristeride)；雌莫斯汀(estramustine)類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法倔唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那司特胺(finasteride)；夫拉平度；氟卓斯汀(flezelastine)；夫盧絲龍(fluasterone)；氟達拉濱；鹽酸氟代柔紅黴素(fluorodaunorunicin)；福酚美克(forfenimex)；福美坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德克薩斯卟啉釓(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎵；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；赫舒凡(hepsulfam)；調節蛋白(heregulin)；環己基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吖啶酮；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1 受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素；4-甘薯苦醇

(ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯格唑(isobengazole)；異高軟海綿素(isohomohalicondrin) B；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立德(kahalalide) F；三醋酸片螺素(lamellarin)-N；蘭瑞肽；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；蘑菇多糖硫酸酯；立托司他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙瑞林(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性聚胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺(lissoclinamide) 7；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蒽醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德克薩斯卟啉鐠；利索茶鹼(lysofylline)；溶解肽；美坦辛(maitansine)；慢諾他汀(mannostatin) A；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬斯平(maspin)；基質溶解蛋白(matrilysin)抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶；滅吐靈(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙鏈 RNA；米托胍腙(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-肥皂草素；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體人絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質 A+分支桿菌細胞壁骨架；莫哌達醇(mopidamol)；多藥抗性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制劑 1 之療法；芥類抗癌劑；印度洋海綿胺(mycaperoxide) B；分枝桿菌細胞壁提取物；米亞普龍

(myriaporone)；N-乙醯基地那林(acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+鎮痛新(pentazocine)；納帕萬(napavin)；萘萜二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯米特(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；氮氧化物調節劑；硝基氧抗氧化劑；尼托林(nitrullyn)；06-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧可斯酮(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧萊辛(oracin)；經口細胞介素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；氧雜奧諾黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯根黴素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；副菌鐵素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；戊聚硫鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；噴托唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；苯那黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；皮西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；胎盤素(placetin) A；胎盤素 B；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；葡吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；普賴鬆(prednisone)；丙基雙吖啶酮；前列腺素(prostaglandin) J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白 A 之免疫調節劑；蛋白激酶 C 抑制劑；微藻蛋白激酶 C 抑制劑；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurins)；吡唑啉吖啶

(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯結合物；raf 拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras 法尼基蛋白轉移酶抑制劑；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；去甲瑞替普汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸錸 Re186；根黴素(rhizoxin)；核糖酶；RII 維甲醯胺(retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比格酮(rubiginone) B1；盧伯西(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；傘托平(saintopin)；SarCNU；薩可菲醇(sarcophytol) A；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1 模擬物；司莫司汀；衰老源性抑制劑 1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐喃(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索爾醇(solverol)；生長調節素結合蛋白；索納明(sonermin)；膦門冬酸(sparfosic acid)；斯卡黴素(spicamycin) D；螺莫司汀(spiromustine)；脾五肽(splenopentin)；海綿抑素(spongistatin) 1；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯提醯胺(stipiamide)；基質分解素抑制劑；斯菲諾辛(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉迪塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆鹼(swainsonine)；合成黏多糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；碲吡喃洋(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷；十氧化四氯；四佐胺(tetrazomine)；泰立拉汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲

狀腺激素；本紫紅素乙酯錫；替拉紮明(tirapazamine)；二氯環戊二烯鈦；拓撲森汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑素；UBC 抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇源性生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；瓦立奧林(variolin) B；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆明(veramine)；瓦爾丁(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞濱；維夏汀(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氯唑(vorozole)；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苄維 C (zilascorb)；淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿德力黴素、放線菌素(Dactinomycin)、博來黴素、長春花鹼、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新；阿地介白素；六甲蜜胺；安波霄素(ambomycin)；醋酸阿美蒽醌(ametantrone acetate)；胺魯米特；安吖啶；阿那曲唑；安麯黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；氮替派；固氮黴素(azotomycin)；巴馬司他；苄替派(benzodepa)；比卡米特；鹽酸比生群；二甲磺酸雙奈法德；比折來新；硫酸博來黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明；白消安；放線菌素 C (cactinomycin)；二甲睪酮(calusterone)；卡拉醯胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱；甲磺酸克立那托；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素；

地西他濱；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧；地吖醌；阿黴素；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬；檸檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；鹽酸表阿黴素；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸伊索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫斯汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑；依託泊苷；磷酸依託泊苷；艾托卜寧(etoprine)；鹽酸法倔唑；法紮拉濱；芬維 A 胺；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(fluorocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；羥基脲；鹽酸伊達比星；異環磷醯胺；伊莫福新；介白素 II (包括重組介白素 II 或 rlL.sub.2)、干擾素 α-2a；干擾素 α-2b；干擾素 α-nl；干擾素 α-n3；干擾素 β-la；干擾素 γ-lb；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康；醋酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑；醋酸亮丙瑞林；鹽酸利阿唑；洛美曲索鈉；洛莫司汀；鹽酸洛索蔥醌；馬索羅酚；美登素(maytansine)；鹽酸甲二氯二乙胺；醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；醋酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾；巰基嘌呤；胺甲喋呤；胺甲喋呤鈉；氯苯胺啶；美妥替哌(meturedepa)；米度胺(mitindomide)；米托卡星(mitocarcin)；絲裂紅體(mitocromin)；米托吉林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦；鹽酸米托蔥醌；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazoie)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶；培利黴素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡

(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素；普洛美坦(plomestane)；蔔吩姆鈉；泊非黴素；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋林(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈；鹽酸沙芬戈；司莫司汀；辛曲秦(simtrazene)；斯帕福斯特鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺；螺莫司汀；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素；鏈脲黴素；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替可加蘭鈉；替加氟；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬；替尼泊苷；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；塞替派；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紮明；檸檬酸托瑞米芬；醋酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽；維替泊芬；硫酸長春花鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春苷酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅辛(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑；折尼鉑；淨司他丁；鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)、使細胞停滯在 G2-M 期及/或調節微管形成或穩定性之劑(例如 Taxol，亦即，太平洋紫杉醇)、包含紫杉烷骨架之化合物紫杉德(Taxotere)、厄布洛唑(亦即，R-55104)、多拉司他汀(Dolastatin) 10 (亦即，DLS-10 及 NSC-376128)、依西酸米伏布林(Mivobulin isethionate) (亦即，作為 CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(亦即，作為 NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott，亦即，E-7010)、海洋素(Altorhyrtin) (例

如海洋素 A 及海洋素 C)、海綿抑素(例如海綿抑素 1、海綿抑素 2、海綿抑素 3、海綿抑素 4、海綿抑素 5、海綿抑素 6、海綿抑素 7、海綿抑素 8 和海綿抑素 9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride) (亦即，LU-103793 及 SC-D-669356)、埃博黴素(Epothilone) (例如埃博黴素 A、埃博黴素 B、埃博黴素 C (亦即，去氧埃博黴素 A 或 dEpoA)、埃博黴素 D (亦即，KOS-862、dEpoB 及去氧埃博黴素 B)、埃博黴素 E、埃博黴素 F、埃博黴素 B N-氧化物、埃博黴素 A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素 B、21-胺基埃博黴素 B (亦即，BMS-310705)、21-羥基埃博黴素 D (亦即，去氧埃博黴素 F 及 dEpoF)、26-氟埃博黴素、奧里斯他汀(Auristatin) PE (亦即，NSC-654663)、索博列多汀(Soblidotin) (亦即，TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦即，LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦即，LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦即，WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦即，ILX-651 及 LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (亦即，LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto，亦即，AVE-8063A 及 CS-39.HC1)、AC-7700 (Ajinomoto，亦即，AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A)、維替樂福醯胺(Vitilevuamide)、微管溶素(Tubulysin) A、加納單索(Canadensol)、矢車菊黃素(亦即，NSC-106969)、T-138067 (Tularik，亦即，T-67、TL-138067 及 TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute，亦即，DDE-261 及 WHI-261)、H10 (Kansas State

University)、H16 (Kansas State University)、奧可西丁(Oncocidin) A1 (亦即，BTO-956 及 DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、費加諾利德(Fijianolide) B、勞利瑪利德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute，亦即，SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦即，MF-569)、Narcosine (亦稱為 NSC-5366)、諾斯卡品(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦即，MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯丙酮二茂釩、T-138026 (Tularik)、孟沙醇(Monsatrol)、因納諾新(Inanocine)(亦即，NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik，亦即，T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴塞洛素(Eleutherobin) (諸如去甲基艾榴塞洛素、去乙醯基艾榴塞洛素、異艾榴塞洛素 A 及 Z-艾榴塞洛素)、卡利巴苷(Caribaeoside)、卡利巴林(Caribaeolin)、軟海綿素(Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、二氮嗪(diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、箭根薯酮內酯(Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、帶佐斯他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿斯丁(Phenylahistin) (亦即，NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白(Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris，亦即，D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦即，SPA-110 三氟乙酸鹽) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞爾斯他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及 SSR-25041 1 (Sanofi)、類固醇(例如地塞米松)、非那司特

胺、芳香酶抑制劑、促性腺素釋放激素促效劑(GnRH)諸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙瑞林、腎上腺類固醇(例如普賴鬆)、孕酮(例如羥助孕酮己酯、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、醋酸甲羥助孕酮)、雌激素(例如二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素藥(例如他莫西芬)、雄激素(例如丙酸睪酮、氟羥甲睪酮)、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、介白素-2、α-干擾素等)、單株抗體(例如抗 CD20、抗 HER2、抗 CD52、抗 HLA-DR 及抗 VEGF 單株抗體)、免疫毒素(例如抗 CD33 單株抗體-卡奇黴素結合物、抗 CD22 單株抗體-假單胞菌外毒素結合物等)、放射免疫療法(例如與 $^{U\ 1}$In、^{90}Y 或 ^{131}I 等結合之抗 CD20 單株抗體)、雷公藤內酯(triptolide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、放線菌素、阿黴素、表阿黴素、拓撲替康、依曲康唑(itraconazole)、長春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、長春新鹼、脫氧腺苷、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯苯吩嗪(clofazimine)、5-壬氧基色胺、維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR 抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)靶向性療法或治療劑(例如吉非替尼(Iressa™)、埃羅替尼(Tarceva™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb™)、帕尼單抗(Vectibix™)、凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa™)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基埃羅替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼

(sorafenib)、伊馬替尼、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或其類似物。

【0222】 「化學治療」或「化學治療劑」係根據其平常普通含義使用並且係指具有抗贅生性質或能夠抑制細胞生長或增殖之化學組合物或化合物。

【0223】 另外，本文中所描述之化合物可與習知免疫治療劑共同投與，包括但不限於免疫刺激劑(例如卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin，BCG)、左旋咪唑、介白素-2、α-干擾素等)、單株抗體(例如抗 CD20、抗 HER2、抗 CD52、抗 HLA-DR 及抗 VEGF 單株抗體)、免疫毒素(例如抗 CD33 單株抗體-卡奇黴素(calicheamicin)結合物、抗 CD22 單株抗體-假單胞菌外毒素結合物等)及放射免疫療法(例如與 ^{m}In、^{90}Y 或 ^{131}I 結合之抗 CD20 單株抗體等)。

【0224】 在另一實施例中，本文中所描述之化合物可與視情況與針對腫瘤抗原之抗體結合的習知放射治療劑共同投與，包括但不限於放射性核種，諸如 ^{47}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{89}Sr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{105}Rh、^{m}Ag、^{m}In、^{117m}Sn、^{149}Pm、^{153}Sm、^{166}Ho、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{211}At 及 ^{212}Bi。

實例

【0225】 為了可更充分地理解本文中所描述之揭示內容，闡述以下實例。提供本申請案中所描述之合成及生物學實例以說明本文中所提供之化合物、醫藥組合物及方法，而絕不被視為限制其範疇。

合成方案

【0226】 本文中所提供之化合物可使用以下所示之熟習此項技術者熟知的特定合成方案之修改方案，由容易獲得之起始材料製備。應瞭解，除非另外闡述，否則在提供典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶

劑、壓力等)之情況下，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。在命名為製造例示性化合物之方法的部分中另外描述與製造例示性本發明化合物之方法有關的一般流程。

【0227】 另外，如熟習此項技術者顯而易知，習知保護基對防止某些官能基進行不希望之反應可能為必需的。選擇特定官能基之適合保護基團以及保護及去保護之適合條件在此項技術中為眾所周知的。舉例而言，眾多保護基以及其引入及移除描述於 Greene 等人，*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第二版，Wiley，New York，1991 及其中引用之參考文獻中。

縮寫

【0228】 AcOH 或 HOAc 用於乙酸；APCI 用於大氣壓化學離子化；9-BBN 用於 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷；BrettPhos 用於 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯；BrettPhos Pd G3 預觸媒用於甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)；*t*-BuBrettPhos Pd G3 預觸媒用於甲磺酸 2-(二-第三丁基膦基)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)；DCM 用於二氯甲烷；DMF 用於 *N,N*-二甲基甲醯胺；DMSO 用於二甲亞碸；ESI 用於電噴霧離子化；HPLC 用於高效液相層析；i.d.用於內徑；MS 用於質譜；NMR 用於核磁共振；ppm 用於百萬分率；psi 用於磅/平方吋；PTFE 用於聚四氟乙烯；RockPhos 用於 2-二(第三丁基)膦基-2',4',6'-三異丙基-3-甲氧基-6-甲基聯苯；RockPhos Pd G3 預觸媒用於甲磺酸[(2-二-第三丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]鈀

(II)；SFC 用於超臨界流體層析；TCDI 用於 1,1'-硫代羰基二咪唑；THF 用於四氫呋喃；TLC 用於薄層層析；v/v 用於體積/體積；w/v 用於重量/體積；且 w/w 用於重量/重量。

實例 1：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 100)

實例 1A：3-(苄基氧基)-7-溴萘-2-甲酸苯甲酯

【0229】 在 23°C下將 7-溴-3-羥基-2-萘甲酸(100 g，374 mmol)及碳酸銫(366 g，1123 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(749 mL)中之混合物快速攪拌 5 分鐘。此後，添加溴甲苯(89.0 mL，749 mmol)，且內部溫度升至 49°C。90 分鐘之後，將淡黃色混合物傾入 H_2O (1.5 L)中，且經由過濾收集所得白色沈澱物。用 H_2O (3×1 L)及第三丁基甲基醚/庚烷(1:2，2×300 mL)相繼洗滌所收集之沈澱物，接著在真空(15 mbar)中在 45°C下乾燥至恆重，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(160.3 g，358 mmol，96%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 449 [M+H]$^+$。

實例 1B：3-(苄基氧基)-7-溴萘-2-甲酸

【0230】 向實例 1A 之產物(150.1 g，336 mmol)、水(746 mL)及甲醇(1.49 L)之混合物中添加單水合氫氧化鋰(28.2 g，671 mmol)。經由頂置式機械攪拌來攪拌稠漿液且加熱至 70°C之內部溫度。3 小時之後，在冰浴中將混合物冷卻至室溫且在 5 分鐘內添加 6 M HCl (168 mL)，引起灰白色固體沈澱。經由過濾收集固體且用 H_2O (2×1 L)洗滌，與第三丁基甲基醚(2×300 mL)一起濕磨，且在 65°C下在真空中乾燥至恆重，得到呈白色固體狀之標題化合物(101.5 g，284 mmol，85%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 358 [M+H]$^+$。

實例 1C：3-(苄基氧基)-7-溴萘-2-胺

【0231】 向實例 1B 之產物(101 g，283 mmol)於甲苯(794 mL)及第三丁醇(794 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(41.8 mL，300 mmol)。在氮氣下將混濁淡黃色溶液加熱至 80°C之內部溫度，並在 90 分鐘內逐滴添加疊氮磷酸二苯酯(64.4 mL，300 mmol)，整個反應在防爆屏蔽後進行。在 5 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，用 H_2O (1.5 L)稀釋，並且用乙酸乙酯(2×400 mL)萃取。用鹽水(2×150 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到白色固體。該固體未進行進一步純化便送至水解。

【0232】 向粗中間物中添加二乙烯三胺(253 mL，2.34 mol)。在氮氣下將非均質懸浮液加熱至 130°C之內部溫度，此時形成均質深橙色溶液。13 小時之後，在冰浴中將混合物冷卻至室溫，並且在 3 分鐘內緩慢添加 H_2O (800 mL)，使黃色固體沈澱且伴隨放熱至 53°C之內部溫度。一旦該非均質懸浮液已冷卻至室溫，便將粗固體溶解於 CH_2Cl_2 (1.5 L)中並分離諸層。用 CH_2Cl_2 (3×150 mL)反萃取水層。用鹽水(3×100 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且在真空中移除揮發性物質，得到橙色固體。將該固體與異丙醇(250 mL)合併以形成漿液，接著過濾。再次將所得固體與異丙醇(2×100 mL)合併，並且經由過濾分離固體。在真空(13 毫巴)中在 35°C下乾燥固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(68.48 g，209 mmol，74%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 329 $[M+H]^+$。

實例 1D：{[3-(苄基氧基)-7-溴萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0233】 向實例 1C 之產物(67.8 g，207 mmol)及碳酸鉀(57.1 g，413 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(354 mL)及 H_2O 中之混合物(1.861 mL，103 mmol)中添加 2-

溴乙酸甲酯(29.3 mL，310 mmol)。在室溫下將懸浮液劇烈攪拌 5 分鐘，接著加熱至 60°C之內部溫度。4 小時之後，將懸浮液冷卻至室溫並且分配在 H_2O (400 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水層，並且用飽和氯化銨水溶液(3×60 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到淺米色固體。將固體與庚烷(100 mL)一起濕磨，且經由過濾分離所得米色固體，用額外的庚烷(2×30 mL)洗滌並且在真空(15 毫巴)中在 35°C下乾燥至恆重，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(68.52 g，171 mmol，83%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 401 $[M+H]^+$。

實例 1E：{[3-(苄基氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0234】 在 5 分鐘內向實例 1D 之產物(15 g，37.5 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之 2°C溶液中添加 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯) (15.93 g，45.0 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液。將所得溶液攪拌 15 分鐘，接著用 0.33 M 硫代硫酸鈉溶液(300 mL，放熱)淬滅。用乙酸乙酯(150 mL)及飽和氯化銨水溶液(75 mL)稀釋混合物且在室溫下攪拌 15 分鐘。分離諸層，且用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取水層。用飽和氯化銨水溶液(4×75 mL)及鹽水(75 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到橙色固體。向粗固體中添加乙酸乙酯(30 mL)，並且將混合物音波處理 30 秒。接著在 15 分鐘內經由加料漏斗緩慢添加庚烷(150 mL)。經由過濾收集所得黃色固體並且用 33% v/v 乙酸乙酯/庚烷(3×60 mL)洗滌。丟棄固體，且在真空中濃縮濾液，得到黃色/橙色固體，將其與無水乙醇(45 mL)一起濕磨，加熱至 55°C之內部溫度並攪拌 30 分鐘，接著緩慢冷卻至室溫。藉由過濾收集所得黃色固體，接

著用無水乙醇(30 mL)洗滌，並且在真空(15 毫巴)中在 50°C下乾燥至恆重，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(10.1 g，24.25 mmol，64.7%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d，J = 2.1 Hz，1H)，7.65 (dd，J = 8.7，1.7 Hz，1H)，7.56 - 7.51 (m，2H)，7.46 - 7.35 (m，3H)，7.38 - 7.31 (m，2H)，7.28 (s，1H)，5.64 (td，J = 6.7，2.5 Hz，1H)，5.28 (s，2H)，4.21 (dd，J = 6.8，4.0 Hz，2H)，3.61 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 418，420 [M+H]$^+$。

實例 1F：{[3-(苄基氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0235】 向異氰酸氯磺醯酯(2.26 mL，26.0 mmol)於二氯甲烷(43.5 mL)中之 0°C溶液中緩慢添加第三丁醇(2.5 mL，26.0 mmol)，使得內部溫度保持在 10°C以下。在 0°C下攪拌 30 分鐘之後，經由加料漏斗緩慢添加實例 1E 之產物(7.25 g，17.34 mmol)及三乙胺(4.83 mL，34.7 mmol)於二氯甲烷(29.0 mL)中之預成溶液，使得內部溫度保持在 10°C以下。在完全添加後，用二氯甲烷(12.5 mL)沖洗加料漏斗。在 0°C下將所得溶液攪拌 30 分鐘，接著允許升溫至室溫。1 小時之後，用 H_2O (73 mL)淬滅反應混合物。分離諸層，且用二氯甲烷(2×36 mL)萃取水層。用 1 M 硫酸氫鈉(2×73 mL)洗滌所合併之有機層。用二氯甲烷(DCM) (36 mL)反萃取水性洗滌液，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到橙色發泡體，未進行純化即使用。MS (APCI$^+$) m/z 541，543 [M-第三丁基+H]$^+$。

【0236】 向粗中間物於二氯甲烷(41 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(20 mL，260 mmol)，且在室溫下攪拌所得深色溶液。30 分鐘之後，藉由經由加料漏斗緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(230 mL)淬滅反應。分離諸層，且用二氯甲烷(2×50 mL)

萃取水層。濃縮所合併之有機層，得到橙色發泡體，將其懸浮於二氯甲烷(20 mL)中並攪拌 5 分鐘，得到漿液，藉由經由加料漏斗逐滴添加庚烷(40 mL)加以稀釋。藉由過濾收集所得黃色固體，用 25% v/v 二氯甲烷/庚烷(2×20 mL)洗滌並且在真空(15 毫巴)中在 50°C下乾燥至恆重，得到標題化合物(7.5 g，15.05 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d，J = 2.0 Hz，1H)，7.84 - 7.80 (m，1H)，7.67 (dd，J = 8.8，2.0 Hz，1H)，7.58 - 7.53 (m，2H)，7.44 - 7.36 (m，3H)，7.36 - 7.30 (m，1H)，7.07 (s，2H)，5.26 (s，2H)，4.47 (d，J = 17.9 Hz，1H)，4.31 (d，J = 17.8 Hz，1H)，3.54 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 497，499 [M+H]$^+$。

實例 1G：5-[3-(苄基氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0237】 經由注射器向實例 1F 之產物(24.14 g，48.5 mmol)於四氫呋喃(THF)(241 mL)中之室溫溶液中添加甲醇鈉溶液(16.65 mL，72.8 mmol) (25 重量%甲醇溶液)，且在室溫下攪拌所得溶液。20 分鐘之後，用 1 M 鹽酸(240 mL)淬滅反應且用乙酸乙酯(120 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×120 mL)萃取水層。用鹽水與 1 M 鹽酸之 4:1 混合物(120 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至 40 mL 總體積，得到深紅色溶液，用二氯甲烷(75 mL)稀釋並濃縮至 40 mL 總體積。用二氯甲烷(72 mL)稀釋所得黃色懸浮液，接著用庚烷(72 mL)緩慢稀釋。將懸浮液音波處理 30 秒且在室溫下攪拌 5 分鐘。經由過濾收集所得白色固體，接著用 25% v/v 二氯甲烷/庚烷(72 mL)洗滌並且在真空(15 毫巴)中在 50°C下乾燥至恆重，得到標題化合物(16.4 g，35.2 mmol，72.5%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d，J = 2.0 Hz，1H)，7.87 (dd，J = 8.9，1.4 Hz，1H)，7.74 (dd，J = 8.8，2.0 Hz，1H)，7.54 - 7.48 (m，3H)，7.47 - 7.29 (m，3H)，5.28

(s，2H)，4.54 (s，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 463，465 [M-H]$^-$。

實例 1H：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽

【0238】 在 500 mL 圓底燒瓶中合併實例 1G 之產物(9 g，19.34 mmol)、甲磺酸[(2-二-第三丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II) (RockPhos Pd G3 預觸媒，0.324 g，0.387 mmol)及碳酸銫(18.9 g，58.0 mmol)。將固體置於真空下並攪拌 5 分鐘，接著用氮氣填充燒瓶並添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(90 mL)與 H_2O (1.045 mL，58.0 mmol)之預成混合物。藉由五次真空/氮氣回填對所得懸浮液進行脫氣，接著加熱至 80°C之內部溫度。3 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，藉由緩慢添加 1 M 鹽酸(100 mL)進行淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層。用飽和氯化銨水溶液(4×50 mL)洗滌所合併之有機層。用乙酸乙酯(3×50 mL)反萃取所合併之水性洗滌液。用鹽水與 1 M 鹽酸之 4:1 混合物(50 mL)洗滌所合併之有機萃取物，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到黏稠深色油。將粗油溶解於乙腈(9 mL)中，接著在劇烈攪拌下在 5 分鐘內經由加料漏斗添加第三丁基甲基醚(180 mL)。經由過濾移除所得黑色固體並且用 50% v/v 第三丁基甲基醚/乙酸乙酯(2×45 mL)洗滌。丟棄固體，並且在真空中濃縮濾液。用甲醇(9 mL)稀釋所得深色油，接著添加氨於甲醇中之溶液(2.76 mL，7 M，19.34 mmol)。藉由經由加料漏斗緩慢添加 50% v/v 乙酸乙酯/庚烷(135 mL)來稀釋所得溶液。經由過濾收集所得固體，接著用冷濾液繼之以 50% v/v 乙酸乙酯/庚烷(45 mL)洗滌，並且在真空(15 毫巴)中在 50°C下乾燥至恆重，得到呈銨鹽形式之標題化合物(6.33 g，15.10 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (s，1H)，7.68 (dd，J = 8.9，1.4 Hz，1H)，

7.60 - 7.49 (m，2H)，7.39 - 7.31 (m，2H)，7.33 - 7.26 (m，1H)，7.23 (s，1H)，7.14 (d，J = 2.5 Hz，1H)，7.10 (dd，J = 8.8，2.5 Hz，1H)，5.19 (s，2H)，4.08 (s，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 401 [M-H]$^-$。

實例 1I：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0239】 在室溫下將實例 1H (300 mg，0.746 mmol)、碳酸銫(486 mg，1.491 mmol)及 1-溴-3-甲基丁烷(169 mg，1.18 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (2 mL)中之混合物攪拌 14 小時。向反應混合物中添加 2 N Na_2CO_3 (0.7 mL)及乙酸乙酯(10 mL)，得到懸浮液。藉由過濾來收集固體，得到標題化合物(260 mg，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (dd，J = 9.1，1.5 Hz，1H)，7.59 - 7.52 (m，2H)，7.41 - 7.22 (m，5H)，7.19 (dd，J = 9.0，2.5 Hz，1H)，5.22 (s，2H)，4.12 (t，J = 6.7 Hz，2H)，4.08 (s，2H)，1.83 (dp，J = 13.3，6.6 Hz，1H)，1.68 (q，J = 6.6 Hz，2H)，0.96 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^-$) m/z 471.4 [M-H]$^-$。

實例 1J：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0240】 在 20 mL Parr® Barnstead Hastelloy C 反應器中向實例 1I (140 mg，0.296 mmol)於 2,2,2-三氟乙醇(1.5 mL)中之溶液中添加 10% Pd/C (144 mg，1.353 mmol)，且在 35°C下在 140 psi 氫氣下將混合物攪拌 40 小時。再添加 10% Pd/C (140 mg，1.316 mmol)，在 35°C下在 140 psi 氫氣下繼續氫化 90 小時。過濾反應混合物，濃縮並藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm 管柱上進行純化，用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以 50 mL/min 之流

速溶析(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.5 分鐘，線性梯度 05-100% A；8.7-10.7 分鐘，100% A；10.7-11 分鐘，線性梯度 100-05% A)，得到含雜質之標題化合物。再次藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150×30 mm 管柱上進一步純化標題化合物，用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以 50 mL/min 之流速溶析(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-20.5 分鐘，線性梯度 05-100% A；20.7- 22.7 分鐘，100% A；22.7-23 分鐘，線性梯度 100-05% A)，得到標題化合物(12 mg，0.031 mmol，10.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.00 (s，1H)，6.47 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.70 (m，1H)，3.48 (m，2H)，2.82 (dd，J = 16.4，4.9 Hz，1H)，2.74 (m，1H)，2.68 - 2.58 (m，1H)，2.50 - 2.43 (m，1H)，1.90 - 1.81 (m，1H)，1.79 - 1.70 (m，1H)，1.64 (m，1H)，1.38 (q，J = 6.8 Hz，2H)，0.86 (dd，J = 6.7，2.1 Hz，6H)；MS (APCI$^-$) m/z 385.3 [M-H]$^-$。

實例 2：5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 101)

實例 2A：5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0241】 在 20 mL 釋壓小瓶中，將來自實例 1G 之產物(0.500 g，1.075 mmol)、碳酸銫(1.050 g，3.22 mmol)及甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3 預觸媒，0.029 g，0.032 mmol)及 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)合併並且置於真空下 5 分鐘。接著用氮氣填充容器，並添加三級戊醇(10 mL)繼之以 2-環丙基乙胺(0.203 mL，2.15 mmol)。將

混合物置於真空下繼之以氮氣回填，持續 5 個週期，攪拌 10 分鐘(變成懸浮液)，接著加熱至 90°C。24 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，接著用 1 M 鹽酸(8 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層，且用鹽水與 1 M 鹽酸之 4:1 混合物洗滌所合併之有機層。接著使有機級分經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗油溶解於乙腈中並濃縮(2×5 mL)，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 468 [M-H]$^-$。

實例 2B：5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0242】 沿燒瓶側壁向來自實例 2A 之產物(2.15 mmol)及五甲基苯(0.637 g，4.30 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之內部溫度為-78°C之懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(12.9 mL，12.89 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)，使得內部溫度保持在-65°C 以下。5 分鐘之後，移除冷卻浴並允許溶液升溫。在達到 0°C之內部溫度後，將反應物再冷卻至-78°C並且用乙酸乙酯(5 mL)繼之以乙醇(5 mL)進行淬滅。將混合物升溫至室溫，接著在真空中濃縮，得到固體。將固體與庚烷(3×10 mL)、1:1 庚烷/乙酸乙酯(2×5 mL)及乙腈(2×3 mL)一起濕磨，得到呈固體狀之標題化合物(0.654 g，1.73 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (dd，J = 8.9，1.6 Hz，1H)，6.97 (dd，J = 8.9，2.3 Hz，1H)，6.88 (d，J = 1.4 Hz，1H)，6.61 (d，J = 2.2 Hz，1H)，5.82 (t，J = 5.5 Hz，1H)，4.07 (s，2H)，3.14 (td，J = 7.0，4.2 Hz，2H)，1.51 (q，J = 7.0 Hz，2H)，0.84 (tdd，J = 10.2，7.5，3.8 Hz，1H)，0.50 - 0.37 (m，2H)，0.14 - 0.06 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$。

實例 2C：2：5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0243】 在 Parr 振盪器中，將呈固體形式之 10%鈀/碳(0.443 g，0.416 mmol)添加至來自實例 2B 之產物(0.654 g，1.725 mmol)於乙酸(6 mL)與甲醇(3 mL)之混合物中的溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(2 週)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。接著在真空中濃縮濾液，得到棕色固體，藉由反相製備型 HPLC、Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱 30×100 mm、流速 40 mL/min、5-60% CH_3OH/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)梯度進行純化，在 210 nm 下觀測，得到標題化合物(0.114 g，0.297 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (s，1H)，8.43 (s，2H)，6.47 (s，1H)，3.94 (d，J = 1.6 Hz，2H)，3.17 (d，J = 3.0 Hz，1H)，3.13 - 3.05 (m，3H)，2.81 (dt，J = 17.3，4.7 Hz，1H)，2.73 (ddd，J = 17.1，11.1，5.3 Hz，1H)，2.57 - 2.47 (m，1H)，2.17 (dt，J = 12.9，4.1 Hz，1H)，1.68 (qd，J = 11.6，5.5 Hz，1H)，1.52 (q，J = 7.2 Hz，2H)，0.76 (ddd，J = 12.5，8.0，4.9 Hz，1H)，0.50 - 0.41 (m，2H)，0.13 (q，J = 4.9 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 382 $[M-H]^-$。

實例 3：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 102)

實例 3A：5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0244】 在 20 mL 釋壓小瓶中，將來自實例 1G 之產物(0.500 g，1.075 mmol)、碳酸銫(1.050 g，3.22 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三

異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1' -聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3 預觸媒，0.029 g，0.032 mmol)及 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)合併，並且置於真空下 5 分鐘。用氮氣填充容器，接著添加三級戊醇(10 mL)，繼之以異戊胺(0.25 mL，2.149 mmol)。在真空下將反應混合物脫氣 5 個週期且用氮氣回填，攪拌 10 分鐘，接著加熱至 90°C。24 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，接著用 1 M 鹽酸(8 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用鹽水與 1 M 鹽酸之 4:1 混合物洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物溶解於乙腈中並濃縮(2×5 mL)，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 470 [M-H]$^-$。

實例 3B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0245】 沿燒瓶側壁向來自實例 3A 之產物(理論值 2.149 mmol)及五甲基苯(0.637 g，4.30 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之內部溫度為-78°C之懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(12.9 mL，12.9 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)，使得內部溫度保持在-65°C以下。5 分鐘之後，移除冷卻浴並允許溶液升溫。在達到 0°C之內部溫度後，將反應物再冷卻至-78°C，接著用乙酸乙酯(5 mL)繼之以乙醇(5 mL)進行淬滅。將混合物升溫至室溫，接著在真空中濃縮。將固體與庚烷(3×10 mL)、接著與 1:1 庚烷/乙酸乙酯(2×5 mL)及乙腈(2×3 mL)一起濕磨，得到標題化合物(0.475 g，1.25 mmol，58%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9.86 (s，1H)，7.53 (d，J = 8.9 Hz，1H)，7.08 (dd，J = 8.9，2.3 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.78 (s，1H)，4.39 (s，2H)，3.16 - 3.07 (m，2H)，172 (dq，J = 13.3，6.7 Hz，1H)，1.51 (q，J = 7.1

Hz，2H)，0.93 (d，J = 6.7 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) m/z 380 [M-H]$^-$。

實例 3C：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0246】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.458 g，0.430 mmol)添加至來自實例 3B 之產物(0.4572 g，1.199 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中，用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在 120 psi 氫氣下攪拌，直至氫氣吸收完畢(2 週)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。接著在真空中濃縮濾液，且藉由反相製備型 HPLC、Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱 30×100 mm、流速 40 mL/min、5-60%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)梯度純化殘餘物，在 210 nm 下觀測，得到標題化合物(0.143 g，0.371 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (s，1H)，8.39 (br s，2H)，6.47 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.43 - 3.35 (m，1 H)，3.09 (dd，J = 16.0，5.6 Hz，1H)，3.03 (td，J = 7.0，2.1 Hz，2H)，2.81 (dt，J = 17.2，4.7 Hz，1H)，2.73 (ddd，J = 17.0，11.0，5.3 Hz，1H)，2.56 - 2.51 (m，1H)，2.20 - 2.13 (m，1H)，1.68 (ddt，J = 17.2，13.1，6.0 Hz，2H)，1.50 (dt，J = 9.7，6.8 Hz，2H)，0.92 (d，J - 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) m/z 384 [M-H]$^-$。

實例 4：5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 103)

實例 4A：5-{3-(苄基氧基)-7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0247】 在 20 mL 釋壓小瓶中，將來自實例 1G 之產物(0.50 g，1.08 mmol)、

碳酸銫(1.05 g，3.22 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1' -聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3 預觸媒，0.029 g，0.032 mmol)及 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)合併，並且置於真空下 5 分鐘。接著用氮氣填充容器，並添加三級戊醇(10 mL)繼之以環丙基甲胺(0.19 mL，2.15 mmol)。在真空下將混合物脫氣 5 個週期且用氮氣回填，攪拌 10 分鐘，接著加熱至 90°C。7 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，接著用 1 M 鹽酸(8 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用鹽水與 1 M 鹽酸之 4:1 混合物洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物溶解於乙腈中並濃縮(2×5 mL)，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 454 [M-H]$^-$。

實例 4B：5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0248】 沿燒瓶側壁向來自實例 4A 之產物(1.075 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之內部溫度為-78°C之懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(6.45 mL，6.45 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)，使得內部溫度保持在-65°C以下。5 分鐘之後，移除冷卻浴並允許溶液升溫。在達到 0°C之內部溫度後，將反應物再冷卻至-78°C，接著用乙酸乙酯(5 mL)繼之以乙醇(5 mL)進行淬滅。將混合物升溫至室溫，接著在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×5 mL)、接著與 1:1 庚烷/乙酸乙酯(2×3 mL)及乙腈(2×3 mL)一起濕磨，得到標題化合物(0.129 g，0.353 mmol，33%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.06 (s，1H)，7.60 (d，J = 8.9 Hz，1H)，7.19 (dd，J = 8.9，2.3 Hz，1H)，6.97 (d，J = 4.8 Hz，2H)，4.42 (s，2H)，3.05 (d，J = 6.8 Hz，2H)，

1.13 - 1.03 (m，1H)，0.57 - 0.47 (m，2H)，0.31 - 0.25 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 364 [M-H]$^-$。

實例 4C：5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0249】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.122 g，0.115 mmol)添加至來自實例 4B 之產物(0.068 g，0.187 mmol)於乙酸(2 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在 120 psi 氫氣下攪拌，直至氫氣吸收完畢(2 週)。用氮氣吹掃反應器，過濾粗反應混合物，並且用甲醇洗滌固體。接著在真空中濃縮濾液，且藉由反相製備型 HPLC、Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱 30×100 mm、流速 40 mL/min、5-30%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)梯度純化殘餘物，在 205 nm 下觀測，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.0046 g，0.012 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (s，1H)，6.42 (s，1H)，3.92 (d，J = 1.6 Hz，2H)，3.07-3.00 (m，1H)，2.78 - 2.71 (m，1H)，2.69 - 2.60 (m，2H)，2.37 - 2.28 (m，1H)，2.01 - 1.95 (m，1H)，1.86 - 1.80 (m，1H)，1.67 - 1.61 (m，1H)，1.56 - 1.49 (m 1H)，0.87 - 0.80 (m，1H)，0.49 - 0.44 (m，2H)，0.23 - 0.18 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 368 [M-H]$^-$。

實例 5：5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 104)

實例 5A：3-(苄基氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0250】 在 23°C下將 3-羥基-7-甲氧基-2-萘甲酸(75 g，344 mmol)及碳酸銫(336 g，1031 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(687 mL)中之混合物快速攪拌 5 分鐘。此後

添加溴甲苯(84 mL，705 mmol)。90 分鐘之後，將混合物傾入 H_2O (1 L)中且用乙酸乙酯(4×300 mL)萃取。用飽和氯化銨水溶液(3×100 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到棕色固體。藉由過濾收集粗固體，用第三丁基甲基醚:庚烷(1:2，3×100 mL)漿液化，接著在真空(12 毫巴)中在 40°C 下乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(122.5 g，307 mmol，89%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$。

實例 5B：3-(苄基氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸

【0251】 向實例 5A 之產物(122.5 g，307 mmol)於甲醇(780 mL)中之懸浮液中添加 6 M 氫氧化鈉水溶液(154 mL，922 mmol)。用頂置式機械攪拌器攪拌非均質棕色漿液並加熱至 68°C之內部溫度。15 分鐘之後，在冰浴中將混合物冷卻至室溫，且在 5 分鐘內添加 6 M HCl (250 mL)。藉由過濾收集灰白色固體，用 H_2O (3×500 mL)洗滌，並且在真空中在 65°C下乾燥至恆重，得到呈白色固體狀之標題化合物(84.1 g，273 mmol，89%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 309 $[M+H]^+$。

實例 5C：3-(苄基氧基)-7-甲氧基萘-2-胺

【0252】 向實例 5B 之產物(84.1 g，273 mmol)於甲苯(766 mL)及第三丁醇(766 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(40.3 mL，289 mmol)。在氮氣下將均質黑色溶液加熱至 80°C之內部溫度，並在 90 分鐘內逐滴添加疊氮磷酸二苯酯(62.2 mL，289 mmol)，整個反應在防爆屏蔽後進行。在 5 小時之後，將反應物冷卻至室溫，用 H_2O (1.5 L)稀釋，並且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水(2×100 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到 180.1 g 深棕色固體。該固體未進行進一步純化便送至水解。

【0253】 向粗中間物中添加二乙烯三胺(475 mL，4.40 mol)。在氮氣下將非均質懸浮液加熱至 130°C之內部溫度，此時形成均質深橙色溶液。16 小時之後，在冰浴中將混合物冷卻至室溫，並且在 3 分鐘內緩慢添加 H_2O (1.5 L)，使黃色固體沈澱且伴隨放熱至 62°C之內部溫度。一旦該非均質懸浮液已冷卻至室溫，便將粗固體溶解於 CH_2Cl_2 (1.5 L)中並分離諸層。用 CH_2Cl_2 (3×150 mL)反萃取水層，且用鹽水(3×100 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到 78.8 g 橙色固體。用異丙醇(50 mL)將固體漿液化，經由過濾加以收集，用異丙醇(1×50 mL)再漿液化，並且在 35°C下在真空(15 毫巴)中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(60.12 g，215 mmol，79%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 280 $[M+H]^+$。

實例 5D：{[3-(苄基氧基)-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0254】 向實例 5C 之產物(59.2 g，212 mmol)及碳酸鉀(58.6 g，424 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(363 mL)及 H_2O 中之混合物(1.91 mL，106 mmol)中添加 2-溴乙酸甲酯(30.1 mL，318 mmol)。在室溫下將懸浮液劇烈攪拌 5 分鐘，接著加熱至 60°C之內部溫度。70 分鐘之後，將懸浮液冷卻至室溫並且用 H_2O (600 mL)及乙酸乙酯(500 mL)稀釋。用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取水層，並且用飽和氯化銨水溶液(3×60 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到 104.3 g 淺米色固體。將固體與庚烷(200 mL)一起濕磨。經由過濾收集所得米色固體，用額外的庚烷(2×30 mL)洗滌，並且在真空(15 毫巴)中在 35°C下乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(72.27 g，206 mmol，97%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 352 $[M+H]^+$。

實例 5E：{[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0255】 向實例 5D 之產物(30.0 g，85 mmol)與 *N*-氟苯磺醯胺(26.9 g，85 mmol)之混合物中添加四氫呋喃(THF) (854 mL)，並且在室溫下攪拌所得均質黃色溶液。90 分鐘之後，藉由添加五水合硫代硫酸鈉(10.59 g，42.7 mmol)於水(150 mL)中之溶液來淬滅殘餘氧化劑，並且在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。此後，添加乙酸乙酯(600 mL)，分離水層，並且用碳酸鈉(18.10 g，171 mmol)於水(30 mL)中之溶液繼之以水:鹽水(1:1，1×20 mL)洗滌有機層。使有機級分經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到亮黃色/橙色固體。將固體與第三丁基甲基醚(300 mL)一起濕磨，經由過濾收集，並且用第三丁基甲基醚(2×100 mL)洗滌濾餅(*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺)。濃縮濾液，得到 34.6 g 深紅色油，藉由急驟層析(750 g SiO_2，庚烷至 20%乙酸乙酯/庚烷)進行純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(16.07 g，43.5 mmol，51%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$。

實例 5F：{[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0256】 向異氰酸氯磺醯酯(5.13 mL，59.1 mmol)於二氯甲烷(83 mL)中之 0°C 溶液中緩慢添加第三丁醇(5.65 mL，59.1 mmol)，使得內部溫度保持低於 10°C。在 0°C下攪拌 30 分鐘之後，經由加料漏斗緩慢添加實例 5E 之產物(14.55 g，39.4 mmol)及三乙胺(10.98 mL，79 mmol)於二氯甲烷(68.9 mL)中之預成溶液，使得內部溫度保持在 10°C以下。在完全添加後，用二氯甲烷(23 mL)沖洗加料漏斗。在 0°C下將所得溶液攪拌 30 分鐘，接著用 H_2O (20 mL)淬滅反應混合物。分離諸層，且用二氯甲烷(2×30 mL)萃取水層。用鹽水(1×30 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到橙色油。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200

mL)中並且用水:鹽水(1:1，2×50 mL)洗滌以移除殘餘鹽酸三乙胺。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並且在真空中濃縮，得到{[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧基羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯，未進行純化即使用。

【0257】 向{[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧基羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯於二氯甲烷(98 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(45.5 mL，591 mmol)，並且在室溫下攪拌所得深色溶液。20 分鐘之後，藉由經由加料漏斗緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(691 mL)淬滅反應。分離諸層，且用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層。濃縮所合併之有機層，得到深紅色油；在添加第三丁基甲基醚(60 mL)後，黃色固體沈澱，經由過濾加以收集，用第三丁基甲基醚(2×30 mL)洗滌並且在真空(15 毫巴)中在 35°C下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(13.23 g，29.5 mmol，75%產率，兩個步驟)。MS (ESI$^+$) *m/z* 449 [M+H]$^+$。

實例 5G：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0258】 向實例 5F 之產物(13.23 g，29.5 mmol)於四氫呋喃(THF) (355 mL)中之室溫溶液中添加固體第三丁醇鉀(3.31 g，29.5 mmol)，並且在室溫下攪拌所得溶液。10 分鐘之後，用 1 M 鹽酸(90 mL)淬滅反應且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×120 mL)萃取水層。用鹽水(3×50 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮未經進一步純化即用於後續反應中。

【0259】 在乾氮氣氛圍下將粗中間物、5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(12.28 g，29.5 mmol)及五甲基苯(13.11 g，88 mmol)於二氯甲烷(147 mL)中之混合物冷卻至-76°C之內部溫度。接著，在 15 分

鐘內逐滴添加三氯化硼(59.0 mL，59.0 mmol)於 CH_2Cl_2 中之 1 M 溶液，以免內部溫度升高超過-72°C。在添加過程中，反應物轉為深棕色且變為均質的。觀測到不完全轉化，並再添加三氯化硼(2×5.90 mL，2×5.90 mmol)，引起完全轉化。在-75°C下，在氮氣下在 15 分鐘內利用 CH_2Cl_2:甲醇(10:1，140 mL)經由套管轉移來淬滅反應，接著在氮氣下在 20 分鐘內緩慢升溫至室溫。在真空中移除揮發性物質，得到棕色/褐色固體，藉由過濾加以收集，並且用庚烷(5×40 mL)及 CH_2Cl_2 (3×40 mL)進行漿液化。將粗固體懸浮於異丙醇(75 mL)中，升溫直至材料溶解，接著允許在 1 小時內緩慢冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用庚烷(2×30 mL)洗滌，並且在真空(15 毫巴)中在 60°C下乾燥，得到 5.11 g 白色固體。濃縮母液，並重複該過程，再得到 1.96 g 白色固體。合併批料，獲得標題化合物(7.07 g，21.67 mmol，73.5%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ ppm 7.60 (dd，J = 9.1，1.5 Hz，1H)，7.25 (d，J = 2.6，1H)，7.16 (dd，J = 9.1，2.6 Hz，1H)，7.04 (s，1 H)，4.56 (s，2H)，3.89 (s，3 H)；MS (ESI$^-$) m/z 325 [M-H]$^-$。

實例 5H：5-{3-[(苄基氧基)甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-2-[(苄基氧基)甲基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0260】 將實例 5G 之中間物(785 mg，1.89 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液添加至乾 10% Pd/C (800 mg)。在 200 psi 氫氣壓力及 25°C下將混合物攪拌 46 小時。過濾之後，將濾液濃縮至最小體積。添加甲苯(5 mL)，將混合物濃縮至最小體積，並將此重複第二次以移除殘餘乙酸。在真空烘箱中在 50°C下乾燥所得固體，得到含有大量脫-OCH_3 副產物之粗 5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。此混合物未經純化即用於下一步驟。MS (ESI$^-$)

m/z 329 $[M-H]^-$。

【0261】 在環境溫度下攪拌來自前一步驟之粗 5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮及二氯甲烷(6.2 mL)之溶液，並且添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.988 mL，5.66 mmol)。逐滴添加苯甲基氯甲基醚(0.655 mL，4.71 mmol)且在環境溫度下繼續攪拌。1 小時之後，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由急驟層析(40 g SiO_2，庚烷至 50%第三丁基甲基醚/庚烷，梯度溶析)純化殘餘物，得到標題化合物(318 mg，0.557 mmol，30%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.21 (m，10H)，6.88 (s，1H)，5.31 (s，2H)，5.21 (s，2H)，4.65 (s，2H)，4.62 (s，2H)，4.61 (s，2H)，3.69 (dtd，J = 7.5，5.0，2.6 Hz，1H)，3.29 (s，3H)，2.89 - 2.77 (m，2H)，2.71 (dt，J = 17.3，6.2 Hz，1H)，2.61 (dd，J = 16.8，5.8 Hz，1H)，1.92 - 1.78 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 588 $[M+H_2O]^+$。

實例 5I 5-{(7R)-3-[(苄基氧基)甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-2-[(苄基氧基)甲基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0262】 經由在 ChromScope™軟體控制下運作之 Waters SFC 80Q 系統上進行之製備型 SFC 對來自實例 5H 之外消旋物質進行純化。製備型 SFC 系統配備有 CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇為改質劑，流速為 80 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 120 巴。將樣品以 1 mL (50 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 30%助溶劑:CO_2 下。級分收集為臨界值觸發的。該儀器配備具有尺寸 30 mm

內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 Diacel CHIRALPAK® 30 cm 管柱。合併含有所要產物之較早溶析級分並濃縮，得到標題化合物(97 mg，0.17 mmol，31%產率)。濃縮含有相反對映異構體之較晚溶析級分並用於實例 10 中。表徵資料與實例 5H 之產物一致且任意指定絕對立體化學。

實例 5J：5-[(7R)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0263】 將實例 5I 之產物(94 mg，0.17 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加至濕 20% $Pd(OH)_2/C$ (190 mg)，並且在 60 psi 氫氣及 25°C下將混合物攪拌 18 小時。過濾混合物，並且濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm×225 mm)上純化殘餘物。以 50 mL/min 之流速使用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)梯度(0-1.0 分鐘，5% A；1.0-8.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.5-11.5 分鐘，100% A；11.5-12.0 分鐘，線性梯度 95-5% A)。注入處於 1.5 mL 二甲亞碸:甲醇(1:1)中之樣品。使用由以下模組組成之定製純化系統：Waters LC4000 製備型泵；Waters 996 二極體-陣列偵測器；Waters 717+自動取樣器；Waters SAT/IN 模組，Alltech Varex III 蒸發光散射偵測器；Gilson 506C 界面箱；及兩個 Gilson FC204 級分收集器。使用 Waters Millennium32 軟體來控制系統，使用 Abbott 開發之 Visual Basic 應用程式自動進行級分收集器控制及級分追蹤。基於 UV 信號臨界值收集級分，接著藉由在 Finnigan Navigator 上使用正 APCI 電離，使用流速為 0.8 mL/min 之 70:30 甲醇:10 mM NH_4OH (水溶液)進行流動注入分析質譜來分析所選級分。使用運行 Navigator 1.8 軟體之 Finnigan Navigator 及由 Abbott 開發之 Visual Basic 應用程式控制之用於級分注入之 Gilson

215 液體處理器獲取環注入質譜。合併含有產物之級分並凍乾，得到實例 5J (34 mg，0.10 mmol，63%產率)。表徵資料與來自實例 11 之最終產物一致且任意指定絕對立體化學。

實例 6：5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 105)

實例 6A：5-(7-溴-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0264】 將乾燥 250 mL 圓底燒瓶裝入實例 1G 之產物(4 g，8.60 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(2.55 g，17.2 mmol)。用乾氮氣吹掃容器 5 分鐘，接著裝入 CH_2Cl_2 (80 mL)。將混濁白色懸浮液冷卻至-78°C且在 15 分鐘內逐滴添加三氯硼烷(25.8 mL，25.8 mmol)於 CH_2Cl_2 中之 1 M 溶液。添加完畢後將反應物攪拌 30 分鐘，接著在-78°C下用乙酸乙酯(30 mL)淬滅，繼而快速添加甲醇(5.22 mL)。接著在氮氣下在 20 分鐘內將混合物緩慢升溫至環境溫度。在減壓下移除揮發性物質，得到灰白色固體。用乙酸乙酯/庚烷(1:1，30 mL)將固體漿液化，攪拌 5 分鐘，接著經由過濾加以分離。用額外的乙酸乙酯:庚烷(1:1，2×5 mL)及庚烷(2×5 mL)依序將所得固體漿液化，且再次經由過濾加以分離。將所得固體乾燥至恆重，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.9 g，7.73 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (s，1H)，8.09 (d，J = 2.0 Hz，1H)，7.78 (dd，J = 9.0，1.3 Hz，1H)，7.64 (dd，J = 8.8，2.0 Hz，1H)，7.15 (s，1H)，4.50 (s，2H)。

實例 6B：5-{7-[(E)-2-環丙基乙烯基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0265】 向實例 6A 之產物(0.134 g，0.36 mmol)之溶液中添加二噁烷:水(3:1，

3.6 mL，0.1 M)，繼之以(*E*)-2-(2-環丙基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.139 g，0.714 mmol)及碳酸鉀(0.148 g，1.072 mmol)。用 N_2 對此懸浮液鼓泡 10 分鐘，接著添加 1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀。繼續鼓泡 5 分鐘，接著在 80°C下將兩相懸浮液加熱 12 小時。允許混合物冷卻至環境溫度，且在減壓下移除揮發性物質。使所得殘餘物經 SiO_2 (0-25%甲醇/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(0.048 g，0.132 mmol，37%)。MS (ESI$^-$) *m/z* 361 [M-H]$^-$。

實例 6C：5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0266】 在 20 mL Parr® Barnstead Hastelloy C 反應器中將實例 6B 之產物(0.048 g，0.132 mmol)及三氟乙醇(2 mL)添加至乾 10% Pd/C (0.014 g，0.132 mmol)。允許在氫氣(158 psi)下在 25°C下將混合物攪拌 86 小時。過濾反應混合物，且用甲醇洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，產生粗產物，藉由反相 HPLC (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150×30 mm，乙腈/水(含 0.1%三氟乙酸) 3%至 100%梯度，18 分鐘(3 mL/min 至 100 mL/min)進行純化，得到標題化合物(0.013 g，27%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.37 (s，1H)，3.89 (s，2H)，2.76 - 2.55 (m，3H)，2.06 - 1.95 (m，1H)，1.83 - 1.75 (m，1H)，1.66 - 1.47 (m，1H)，1.39 (q，J = 7.0 Hz，2H)，1.30 - 1.18 (m，3H)，0.64 (pd，J = 7.3，3.7 Hz，1H)，0.40 - 0.30 (m，2H)，-0.07 (d，J = 4.5 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 367 [M-H]$^-$。

實例 7：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 106)

實例 7A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-(2-甲氧基乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮

【0267】 在 75°C下將實例 1H 之產物(97 mg，0.24 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(66.7 mg，0.480 mmol)及碳酸銫(180 mg，0.552 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物攪拌 40 分鐘。過濾溶液且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析在矽膠上純化殘餘物，用二氯甲烷及二氯甲烷:甲醇(10:1)依序溶析，得到標題化合物(100 mg，0.217 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (d，J = 8 Hz，1H)，7.56 (d，J = 8 Hz，2H)，7.37 (t，J = 8 Hz，2H)，7.32 (m，1H)，7.30 (br s，1H)，7.25 (d，J = 2 Hz，1H)，7.21 (dd，J = 8，2 Hz，1H)，5.21 (s，2H)，4.21 (m，2H)，4.08 (s，2H)，3.72 (m，2H)，3.33 (s，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 459 [M-H]$^-$。

實例 7B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0268】 將實例 7A (320 mg，0.695 mmol)於乙酸(4 mL)中之溶液置於 20 mL Parr® Barnstead Hastelloy C 反應器中。添加 10% Pd/C (320 mg，3.01 mmol)，並且在 25°C下在 140 psi 氫氣氛圍下將混合物攪拌 15 小時。過濾反應混合物並濃縮。藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm 管柱上純化殘餘物，用乙腈(A)及 10 mM 乙酸銨/水(B)以 50 mL/min 之流速溶析(0-1.0 分鐘，5% A；1.0-8.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.5-11.5 分鐘，100% A；11.5-12.0 分鐘，線性梯度 95-5% A)，得到標題化合物(30 mg，0.080 mmol，11.53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.42 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.79 - 3.69 (m，1H)，3.66 - 3.52 (m，2H)，3.44 (t，J = 4.8 Hz，2H)，3.24 (s，

3H)，2.82 (dd，J = 16.6，4.9 Hz，1H)，2.80 - 2.68 (m，1H)，2.66 - 2.51 (m，1H)，2.46 (dd，J = 16.4，6.4 Hz，1H)，1.88 - 1.80 (m，1H)，1.78 - 1.69 (m，1H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 373.2 [M-H]$^-$。

實例 8：5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 107)

實例 8A：5-[3-(苄基氧基)-7-(環丙基甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0269】 在室溫下將實例 1H (300 mg，0.746 mmol)、碳酸銫(486 mg，1.491 mmol)及(溴甲基)環丙烷(151 mg，1.118 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之混合物攪拌 2 小時。接著添加 2 N Na_2CO_3 (1.5 mL)，且用乙酸乙酯(20 mL)萃取反應混合物。丟棄有機層。用 2 N HCl 將水層酸化至 pH 1-2 且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌所合併之有機級分，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到標題化合物(230 mg，0.504 mmol，67.6%產率)，未進行進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd，J = 9.0，1.5 Hz，1H)，7.52 - 7.41 (m，2H)，7.40 - 7.27 (m，4H)，7.25 (dd，J = 9.0，2.6 Hz，1H)，7.20 (d，J = 2.6 Hz，1H)，5.20 (s，2H)，4.46 (s，2H)，3.92 (d，J = 7.0 Hz，2H)，1.31 - 1.17 (m，1H)，0.61 - 0.50 (m，2H)，0.38 - 0.29 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 457.0 [M+H]$^+$。

實例 8B：5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0270】 使用實例 7B 中所描述之程序由實例 8A 製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.42 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.73 (m，1H)，3.31 (dd，

J = 6.8，4.1 Hz，2H)，2.82 (dd，J = 16.5，4.9 Hz，1H)，2.73 (m，1H)，2.65 - 2.52 (m，1H)，2.45 (m，1H)，1.85 (m，1H)，1.71 (m，1H)，1.04 - 0.93 (m，1H)，0.48 - 0.39 (m，2H)，0.16 (m，2H)。MS (APCI$^-$) *m/z* 369.2 [M-H]$^-$。

實例 9：5-(1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 108)

【0271】 在 25 mL Parr® Barnstead Hastelloy C 反應器中將實例 1H 之產物(1.0 g，2.49 mmol)及乙酸(16.2 mL)添加至乾 10% Pd/C (1.0 g，9.4 mmol)，並且在氫氣(140 psi)下在 25°C下將混合物攪拌 48 小時。接著經由矽藻土墊過濾混合物，並且在減壓下自濾液移除揮發性物質，得到粗殘餘物(900 mg)。藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱，50×100 mm，流速 90 mL/min，3-100% 乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)梯度]純化粗殘餘物之一部分(600 mg)，得到標題化合物(23 mg，0.077 mmol，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.46 (s，1H)，4.33 (s，2H)，2.67 - 2.60 (m，2H)，2.56 - 2.51 (m，2H)，1.69 (h，J = 5.5，4.8 Hz，4H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 299 [M-H]$^-$。

實例 10：5-[(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 109)

【0272】 濃縮來自實例 5I 之較晚溶析峰之級分，得到 5-{(7*S*)-3-[(苄基氧基)甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-2-[(苄基氧基)甲基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(88 mg，0.15 mmol，28%產率)。根據實例 5J 之程序對此物質進行氫解，得到標題化合物(30 mg，0.091 mmol，60%產率)。表徵資料與來自實例 11 之最終產物一致且任意指定絕對立體化學。

實例 11：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 110)

【0273】 將實例 5G 之產物(203 mg，0.622 mmol)於乙酸(2 mL)中之溶液添加至乾 10% Pd/C (209 mg)。在 24 psi 氫氣壓力及 25°C下將混合物攪拌 13 小時。過濾之後，將濾液濃縮至最小體積。藉由製備型 HPLC 在 2 個偶聯 Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 100 Å 管柱(各 30 mm×150 mm)上純化殘餘物。以 50 mL/min 之流速使用乙腈(A)及 10 mM 乙酸銨/水(B)梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.5 分鐘，線性梯度 05-100% A；8.7-10.7 分鐘，100% A；10.7-11 分鐘，線性梯度 100-05% A)。注入處於 1.5 mL 二甲亞砜:甲醇(1:1)中之樣品。使用由以下模組組成之 Agilent 1100 系列純化系統：具有 API 電噴霧源之 Agilent 1100 系列 LC/MSD SL 質譜儀；兩個 Agilent 1100 系列製備型泵；Agilent 1100 系列等度泵；具有製備型(0.3 mm)流動池之 Agilent 1100 系列二極體陣列偵測器；Agilent 主動式分流器、IFC-PAL 級分收集器/自動取樣器。質譜儀之補充泵使用 3:1 甲醇:水(含 0.1% 甲酸)，流速為 1 mL/min。當目標質量之萃取離子層析圖(EIC)超過該方法中之指定臨界值時自動觸發級分收集。使用 Agilent Chemstation (Rev B.10.03)、Agilent A2Prep 及 Leap FractPal 軟體控制系統，以自訂化學工作站巨集進行資料輸出。濃縮含有所要產物之級分並添加甲醇(5 mL)。對漿液進行音波處理並過濾。用甲醇(2×1 mL)洗滌所收集之固體且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到標題化合物(19.3 mg，0.058 mmol，9.4%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 6.48 (s，1H)，4.56 (s，1H)，4.24 (s，2H)，3.72 - 3.64 (m，1H)，3.40 (s，3H)，2.93 (dd，J = 16.7，5.0 Hz，1H)，2.84 (dt，J = 17.2，6.4 Hz，1H)，2.69 (dt，J = 17.0，6.8

Hz，1H)，2.59 (dd，J = 16.6，6.6 Hz，1H)，2.02 - 1.93 (m，1H)，1.82 (ddt，J = 12.7，8.0，4.0 Hz，1H)；MS (ESI$^-$) m/z 329 $[M-H]^-$。

實例 12：5-(5-氟-7-羥基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 111)

實例 12A：1-(苄基氧基)-5-溴-3-氟-2-硝基苯

【0274】 沿燒瓶側壁向 5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(40 g，168 mmol)及苯甲醇(18.4 mL，176 mmol)於四氫呋喃(800 mL)中之-60°C懸浮液中緩慢添加第三丁醇鉀溶液(176 mL，176 mmol，1 M 四氫呋喃溶液)，使得內部溫度保持在-50°C以下。完全添加之後，將混合物攪拌 5 分鐘，接著用飽和氯化銨水溶液(40 mL)淬滅，用水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋並升溫至室溫。用乙酸乙酯(200 mL)萃取水層。用鹽水(160 mL)洗滌所合併之有機級分，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到固體。將庚烷(500 mL)添加至粗固體，將混合物加熱至 65°C 之內部溫度，接著緩慢冷卻至室溫，並藉由過濾收集固體。用冷母液及額外的庚烷(120 mL)洗滌固體，接著在真空烘箱中在 60°C下乾燥至恆重，得到 39.95 g 標題化合物。濃縮母液，接著使固體自庚烷(100 mL)沈澱，得到額外的 7.56 g 標題化合物。標題化合物之總回收率為 47.5 g，146 mmol，87%產率。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.63 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.57 (dd，J = 9.3，1.7 Hz，1H)，7.46 - 7.32 (m，5H)，5.36 (s，2H)。

實例 12B：2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯胺

【0275】 經由加料漏斗向來自實例 12A 之產物(5.68 g，17.4 mmol)及鋅粉(5.70 g，87 mmol)於四氫呋喃(56.8 mL)與甲醇(56.8 mL)之混合物中的懸浮液中緩慢添

加飽和氯化銨水溶液(28.4 mL)，使得內部溫度保持在 30°C以下。劇烈攪拌 1 小時之後，將混合物濾過 Celite® (5 g)，並且用乙酸乙酯(56.8 mL)洗滌固體。用鹽水(56.8 mL)洗滌濾液，接著用乙酸乙酯(28.4 mL)萃取水層。用水(28.4 mL)及鹽水(22.7 mL)依序洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物(5.2 g，17.5 mmol，100%產率)，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.52- 7.45 (m，2H)，7.43 - 7.36 (m，2H)，7.36 - 7.30 (m，1H)，6.99 - 6.93 (m，2 h)，5.16 (s，2H)，4.83 (s，2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 296 [M+H]$^+$。

實例 12C：N-(2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺.

【0276】 向來自實例 12B 之產物(5.6 g，18.96 mmol)及吡啶(2.30 mL，28.4 mmol)於乙腈(56 mL)中之內部溫度在 16°C以下之溶液中緩慢添加三氟乙酸酐(3.48 mL，24.6 mmol)。5 分鐘之後，用二氯甲烷(56 mL)及水(56 mL)稀釋反應混合物。用二氯甲烷(28 mL)萃取水層，並且用鹽水(28 mL)洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物(7.41 g，18.9 mmol，100%產率)，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (s，1H)，7.45 - 7.29 (m，8H)，5.24 (s，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 390 [M-H]$^-$。

實例 12D：2-(N-(2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)乙酸甲酯.

【0277】 向來自實例 12C 之產物(7.40 g，18.9 mmol)及碳酸鉀(7.82 g，56.6 mmol)於二甲基甲醯胺(37 mL)中之懸浮液中添加溴乙酸甲酯(2.09 mL，22.6 mmol)。將所得懸浮液加熱至 60°C之內部溫度後維持 30 分鐘，接著冷卻至室溫並且用 1 M 鹽酸(74 mL)淬滅。用乙酸乙酯(74 mL，2×37 mL)萃取粗混合物水溶

液，且用飽和氯化銨水溶液(2×37 mL)繼之以鹽水(37 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到粗標題化合物(9.130 g，19.67 mmol，104%產率)，未進行純化即用於下一步驟(假定 100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.47 - 7.30 (m，7H)，5.25 (d，J = 11.8 Hz，1H)，5.21 (d，J = 11.9 Hz，1H)，4.52 (d，J = 17.0 Hz，1H)，4.29 (d，J = 17.0 Hz，1H)，3.60 (s，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 481 [M-H]$^-$。

實例 12E：2-((2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)胺基)乙酸甲酯.

【0278】 向來自實例 12D 之產物(8.76 g，18.87 mmol)於甲醇(76.8 mL)中之溶液中添加甲醇鈉溶液(10.8 mL，47.2 mmol，25 重量%甲醇溶液)溶液，並將所得溶液加熱至 60°C之內部溫度。10 分鐘之後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(87.6 mL)稀釋，用飽和氯化銨水溶液(17.5 mL)淬滅且用水(43.8 mL)稀釋。用乙酸乙酯(2×43.8 mL)萃取水層，並且用鹽水(26.3 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到粗標題化合物(7.281 g，19.77 mmol，105%產率)，未進行純化即用於下一步驟，假定 100%產率。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.45 (m，2H)，7.44 - 7.38 (m，2H)，7.37 - 7.32 (m，1H),7.02 - 7.00 (m，1H)，6.98 (dd，J = 11.8，2.2 Hz，1 H)，5.22 (td，J = 6.9，2.7 Hz，1H)，5.16 (s，2H)，4.04 (dt，J = 7.0，3.8 Hz，2H)，3.59 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 368 [M+H]$^+$。

實例 12F：2-((2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)(N-(第三丁氧基羰基)胺磺醯基)胺基)乙酸甲酯

【0279】 向異氰酸氯磺醯酯(2.46 mL，28.3 mmol)於二氯甲烷中之 0°C溶液中

緩慢添加第三丁醇(2.71 mL，28.3 mmol)，使得內部溫度保持在 10°C以下。攪拌 30 分鐘之後，經由加料漏斗逐滴添加來自實例 12E 之產物(6.95 g，18.88 mmol)及三乙胺(5.26 mL，37.8 mmol)於二氯甲烷(27.8 mL)中之預成溶液，使得內部溫度不會升至 10°C以上。30 分鐘之後，將反應混合物升溫至室溫，接著用水(70 mL)淬滅。分離諸層，且用二氯甲烷(2×35 mL)萃取水層。用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(40 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。使粗固體自 1:1 庚烷/乙酸乙酯(24 mL)沈澱，用冷庚烷(21 mL)洗滌並且在真空烘箱中在 60°C 下乾燥至恆重，得到標題化合物(9.8188 g，17.94 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.31 (s，1H)，7.48 - 7.41 (m，2H)，7.40 - 7.34 (m，2H)，7.34 - 7.26 (m，1H)，7.22 (dd，J = 9.0，2.1 Hz，1H)，7.15 (t，J = 1.8 Hz，1H)，5.24 (d，J = 13.0 Hz，1H)，5.18 (d，J = 13.0 Hz，1H)，4.60 (d，J = 17.8 Hz，1H)，4.34 (d，J = 17.8 Hz，1H)，3.52 (s，3H)，1.28 (s，9H)；MS (ESI$^-$) m/z 545 [M-H]$^-$。

實例 12G：2-((2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)(胺磺醯基)胺基)乙酸甲酯

【0280】 向來自實例 12F 之產物(25.1 g，45.9 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(53.0 mL，688 mmol)。30 分鐘之後，用氯仿(125 mL)稀釋反應物並且在真空中濃縮。用乙酸乙酯(150 mL)稀釋粗殘餘物，並且用飽和磷酸二鈉水溶液(200 mL)淬滅至最終 pH 為 7。分離諸層，且用乙酸乙酯(125 mL)萃取水層。用鹽水(75 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈稠黃色糖漿狀之標題化合物(21.76 g，48.7 mmol，106%產率)，未進行純化即用於下一步驟，假定 100%產率。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.49 (m，2H),7.43 - 7.39 (m，2H)，7.37 - 7.32 (m，1H)，7.24 - 7.18 (m，2H)，7.06 (s，

2H)，5.21 (s，2 H)，4.40 (d，J = 17.8 Hz，1H)，4.22 (d，J = 17.8 Hz，1H)，3.57 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 447 [M+H]$^+$。

實例 12H：5-[2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0281】 經由注射器向來自實例 12G 之產物(29.769 g，66.6 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液中緩慢添加甲醇鈉溶液(22.8 mL，100 mmol，25 重量%甲醇溶液)。30 分鐘之後，用 1 M 鹽酸(150 mL)淬滅反應且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水(90 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由加熱至 80°C將殘餘物溶解於乙酸乙酯(180 mL)中。在維持溫度的同時經由加料漏斗逐滴添加庚烷(90 mL)。在完全添加後，將懸浮液緩慢冷卻至室溫，且藉由過濾來收集所得固體並且在真空烘箱中在 50°C下乾燥至恆重，得到標題化合物(17.564 g，42.3 mmol，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.46 (m，2H)，7.40 - 7.25 (m，3H)，7.22 - 7.15 (m，2H)，7.13 (s，4H)，5.19 (s，2H)，3.95 (s，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 414 [M-H]$^-$。

實例 12I：5-[6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟-3-(丙-2-烯-1-基)苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0282】 在 5 分鐘內向 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.474 mL，3.13 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之 0°C溶液中緩慢添加正丁基鋰溶液(1.2 mL，3 mmol，2.5 M 己烷溶液)。將所得溶液攪拌 30 分鐘，接著冷卻至-78°C之內部溫度，並且沿燒瓶側壁緩慢添加來自實例 12H 之產物(0.5 g，1.204 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液，使得內部溫度保持在-65°C以下，繼而添加 *N,N,N′,N′*-四甲基乙二胺(0.200 mL，1.325 mmol)。在-78°C下將所得紅色溶液攪拌 1 小時，接著經由注射器添加烯丙基溴

(0.11 mL，1.271 mmol)。允許所得溶液緩慢升溫至室溫隔夜，接著用 1 M 鹽酸淬滅，並且用乙酸乙酯稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×)萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，添加三乙胺(0.336 mL，2.408 mmol)，並且將粗物質負載至 40 g Gold® Teledyne ISCO 管柱上，接著藉由管柱層析利用 0-10%甲醇/二氯甲烷(添加有 0.1%三乙胺)之梯度進行純化，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(0.3915 g，0.352 mmol，29.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.04 (m，6H)，5.90 - 5.70 (m，1H)，5.14 (s，2H)，5.01 (dt，J = 10.1，1.7 Hz，1H)，4.95 (dt，J = 17.2，1.9 Hz，1H)，3.92 (s，2H)，3.43 - 3.35 (m，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 454 [M-H]$^-$。

實例 12J：5-[6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟-3-(3-羥基丙基)苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0283】 在 5 分鐘內向來自實例 12I 之產物(0.3910 g，0.703 mmol，三乙胺鹽)於四氫呋喃(7.8 mL)中之溶液中緩慢添加 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷溶液(3.4 mL，1.7 mmol，0.5 M 四氫呋喃溶液)。2 小時之後，將反應混合物冷卻至 0°C並緩慢添加 1 M 氫氧化鈉水溶液(1.7 mL，1.7 mmol)，使得內部溫度保持在 6°C以下，繼而逐滴添加過氧化氫水溶液(0.301 mL，4.92 mmol，50 重量%水溶液)，使得內部溫度保持在 15°C以下。1 小時之後，藉由添加 1 M 鹽酸繼之以 1 M 硫代硫酸鈉水溶液來淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(3×)萃取粗混合物，且用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 1:1 二氯甲烷/乙腈中且添加三乙胺(0.196 mL，1.405 mmol)，接著將溶液負載至 40 g Gold® Teledyne ISCO 管柱上，並且藉由運作 0-10%甲醇/二氯甲烷(添加有 0.1%三乙胺)

之梯度進行純化，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(0.2796 g，0.487 mmol，69.3%產率)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.44 (m，2H)，7.39 - 7.27 (m，3H)，7.23 - 7.14 (m，1H)，4.54 (t，J = 5.1 Hz，1H)，5.16 (s，2H)，3.96 (s，2H)，3.44 (q，J = 6.2 Hz，2H)，2.66 (td，J = 8.0，2.1 Hz，2H)，1.66 - 1.56 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 471 [M-H]$^-$。

實例 12K：5-[7-(苄基氧基)-5-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0284】 在 20 mL 釋壓小瓶中，向碳酸銫(0.381 g，1.170 mmol)、2-二(第三丁基)膦基-2',4',6'-三異丙基-3-甲氧基-6-甲基聯苯(RockPhos，9 mg，0.019 mmol)及甲磺酸[(2-二-第三丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II) (RockPhos Pd G3 預觸媒，16 mg，0.019 mmol)之混合物中添加來自實例 12J 之產物(0.224 g，0.390 mmol，三乙胺鹽)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(6.5 mL)中之懸浮液。藉由 5 個週期之真空/氮氣回填對所得懸浮液進行脫氣，接著加熱至 100°C。4 小時之後將反應混合物冷卻至室溫並且用 1 M 鹽酸淬滅。用乙酸乙酯(3×)萃取粗混合物。接著用飽和氯化銨水溶液(3×)及鹽水洗滌所合併之有機層。用乙酸乙酯反萃取所合併之水層，並且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到呈橙色油狀之粗標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 391 [M-H]$^-$。

實例 12L：5-(5-氟-7-羥基-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0285】 沿燒瓶側壁向實例 12K 之產物(0.191 g，0.487 mmol)及五甲基苯

(0.144 g，0.973 mmol)於二氯甲烷(3.8 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(1.46 mL，1.46 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)，使得內部溫度不會升至-70°C以上。在完全添加後，移除冷卻浴，並允許反應混合物升溫至 0°C，接著再冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(2 mL)繼之以乙醇(2 mL)進行淬滅，並升溫至室溫。在真空中濃縮粗反應混合物，得到殘餘物，將其與庚烷(3×5 mL)及 1:1 庚烷/乙酸乙酯(2×5 mL)一起濕磨。藉由反相製備型 HPLC 在 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm×75 mm)上使用乙腈(A)及 10 mM 乙酸銨/水(B)之梯度以 50 mL/min 之流速進一步純化固體(0-1.0 分鐘，5% A；1.0-8.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.5-11.5 分鐘，100% A；11.5-12.0 分鐘，線性梯度 95-5% A)，得到呈銨鹽形式之標題化合物(13.0 mg，0.041 mmol，8.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.08 (d，J = 1.8 Hz，1H)，4.07 (dd，J = 5.9，4.2 Hz，2H)，3.89 (s，2H)，2.55 (t，J = 6.4 Hz，2H)，1.86 (qd，J = 6.4，4.1 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 301 [M-H]$^-$。

實例 13：5-(5-氟-7-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 112)

實例 13A：5-[6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0286】 在 5 分鐘內向 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.949 mL，6.26 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之 0°C溶液中緩慢添加正丁基鋰溶液(1.2 mL，3 mmol，2.5 M 己烷溶液)。將所得溶液攪拌 30 分鐘，接著冷卻至-78°C之內部溫度，並且沿燒瓶側壁緩慢添加來自實例 12H 之產物(1.0 g，2.4 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，使

得內部溫度保持在-65°C以下，繼而添加 *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺(0.400 mL，2.65 mmol)。在-78°C下將所得溶液攪拌 1 小時，接著經由注射器添加 1-溴-3-甲基丁-2-烯(0.623 mL，4.82 mmol，90%純度)。允許所得溶液緩慢升溫至室溫隔夜，接著用 1 M 鹽酸淬滅，並且用乙酸乙酯稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×)萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，添加三乙胺(0.336 mL，2.408 mmol)，並且將物質負載至 80 g Gold® Teledyne ISCO 管柱上，接著藉由管柱層析利用 0-10%甲醇/二氯甲烷(添加有 0.1%三乙胺)之梯度進行純化，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(0.5033 g，0.861 mmol，35.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.65 - 7.08 (m，6H)，5.74 (s，1H)，5.19 (s，2H)，3.96 (s，2H)，3.40 - 3.33 (m，2H)，1.73 (s，3H)，1.65 (s，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$。

實例 13B：5-[6-(苄基氧基)-2-氟-4-羥基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0287】 在 20 mL 釋壓小瓶中，將碳酸銫(0.785 g，2.41 mmol)、2-二(第三丁基)膦基-2',4',6'-三異丙基-3-甲氧基-6-甲基聯苯(RockPhos，19 mg，0.040 mmol)及甲磺酸[(2-二-第三丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II) (RockPhos Pd G3 預觸媒，34 mg，0.040 mmol)添加至來自實例 13A 之產物(0.4693 g，0.803 mmol，三乙胺鹽)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(9.4 mL)中之懸浮液，繼而添加水(0.145 mL，8.03 mmol)。藉由將小瓶置於真空下接著用氮氣回填經 5 個週期對所得懸浮液進行脫氣。接著將反應混合物加熱至 90°C。7 小時之後將反應混合物冷卻至室溫並且用 1 M 鹽酸淬滅。用乙酸乙酯(3×)萃取粗混

合物，接著用飽和氯化銨水溶液(3×)及鹽水洗滌所合併之有機層。用乙酸乙酯反萃取所合併之水層，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，添加三乙胺(0.336 mL，2.408 mmol)，並且將粗物質負載至 24 g Gold® Teledyne ISCO 管柱上，接著藉由管柱層析利用 0-10%甲醇/二氯甲烷(添加有 0.1%三乙胺)之梯度進行純化，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(0.5033 g，0.861 mmol，35.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.43 (m，3H)，7.34 (ddt，J = 10.1，7.5，2.7 Hz，3H)，7.31 - 7.20 (m，2H)，6.34 (d，J = 1.5 Hz，1H)，5.04 (s，2H)，3.89 (s，2H)，3.36 - 3.30 (m，2H)，1.68 (d，J = 1.3 Hz，3H)，1.62 (d，J = 1.5 Hz，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 419 [M-H]$^-$。

實例 13C：5-[3-(3-氯-3-甲基丁基)-2-氟-4,6-二羥基苯基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0288】 沿燒瓶側壁向實例 13B 之產物(0.2428 g，0.465 mmol)及五甲基苯(0.138 g，0.931 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(2.79 mL，2.79 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)，使得內部溫度不會升至-70°C以上。在完全添加後，移除冷卻浴且允許反應混合物升溫至 0°C。接著將混合物再冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅並升溫至室溫。在真空中濃縮粗反應混合物，且將殘餘物與庚烷(3×5 mL)一起濕磨，得到標題化合物，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 365 [M-H]$^-$。

實例 13D：5-(5-氟-7-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0289】 向實例 13C 之產物(0.171 g，0.465 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添

加三氟甲磺酸銀(0.239 g，0.931 mmol)，並且將所得懸浮液加熱至 80°C之內部溫度。15 小時之後，將混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋並經由矽藻土過濾。用 1:1 甲醇/乙腈充分洗滌固體，並且在真空中濃縮濾液。藉由反相製備型 HPLC、Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱 50×100 mm、流速 100 mL/min、5-40%乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)之梯度純化殘餘物，在 210 nm 下觀測，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.009 g，0.026 mmol，5.57%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.04 (d，J = 1.8 Hz，1H)，3.89 (s，2H)，2.55 (t，J = 6.8 Hz，2H)，1.71 (t，J = 6.8 Hz，2H)，1.25 (s，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 329 [M-H]$^-$。

實例 14：5-(8-氟-6-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 113)

實例 14A：2-氟-4-甲氧基-1-((2-甲基丁-3-炔-2-基)氧基)苯

【0290】 在環境溫度下向 3-氯-3-甲基-1-丁炔(1.9 mL，16 mmol)及 2-氟-4-甲氧基苯酚(3.9 mL，35 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(35 mL)中之溶液中添加碘化鉀(9.93 g，59.8 mmol)、碳酸鉀(9.72 g，70.4 mmol)及碘化銅(I) (0.134 g，0.704 mmol)。注意到 5°C至 10°C(內部)之放熱量。將反應混合物加熱至 65°C。2.5 小時之後，再添加 1 當量 3-氯-3-甲基-1-丁炔並且在 65°C下繼續攪拌。4 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，並且添加水及乙酸乙酯；繼而再攪拌 20 分鐘。分離諸層，且用水及鹽水洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。使殘餘物通過玻璃漏斗(140 mm 直徑)中之 SiO_2 塞(50 mm)，用 30%第三丁基甲基醚:庚烷(1500 mL)溶析。濃縮濾液，且藉由層析(330 g SiO_2；用 0%至 20%第三丁基甲基醚:庚烷溶

析)進一步純化殘餘物，得到 5.91 g (81%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.31 (t，J = 9.1 Hz，1H)，6.65 (dd，J = 12.1，3.0 Hz，1H)，6.59 (ddd，J = 8.9，3.0，1.4 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，2.50 (s，1H)，1.62 (s，6H)。

實例 14B：8-氟-6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-色烯

【0291】 向實例 14A (15.2 g，73.0 mmol)於 1,2-二氯乙烷(100 mL)中之環境溫度溶液中添加雙(三氟甲磺醯基)醯亞胺三苯基膦金(I) (0.540 g，0.730 mmol)。3 小時之後，用額外 170 mg 金觸媒處理混合物並攪拌隔夜。濃縮深色混合物，並將殘餘物置於 750 g SiO_2管柱頂部且用 0%至 60% CH_2Cl_2:庚烷溶析，濃縮之後得到油。將殘餘物溶解於 200 mL CH_2Cl_2 中，用 $MgSO_4$ (5 g)及脫色炭(22 g)處理，並且攪拌 90 分鐘。經由矽藻土塞過濾混合物，並濃縮濾液，得到 10.83 g (71%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.53 (dd，J = 12.2，2.8 Hz，1H)，6.35 (dd，J = 2.9，1.5 Hz，1H)，6.28 (dd，J = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.69 (d，J = 9.9 Hz，1H)，3.74 (s，3H)，1.45 (s，6H)。

實例 14C：8-氟-6-甲氧基-2,2-二甲基色烷

【0292】 在環境溫度下將實例 14B (6.60 g，28.5 mmol)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液添加至 250 mL 耐壓瓶中之 5% Pd/C (7.19 g，31.5 mmol)。接著在氫氣(50 psi)下將混合物振盪 1.2 小時。過濾混合物，並濃縮濾液，得到 90%純度之標題化合物(6.1 g)。^{1}H NMR (501 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.54 (ddd，J = 12.7，2.9，1.4 Hz，1H)，6.39 (dt，J = 2.9，1.6 Hz，1H)，3.84 - 3.63 (m，3H)，2.76 (app t，J = 6.6 Hz，2H)，1.81 (app t，J = 6.8，2H)，1.44 - 1.29 (m，6H)。

實例 14D：8-氟-6-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-2,2-二甲基色烷

【0293】 向實例 14C (2.00 g，9.51 mmol)於 CH_2Cl_2 (40 mL)中之-10°C溶液中添加 1 M BBr_3 之 CH_2Cl_2 溶液(47.6 mL，47.6 mmol)。4 小時之後，用沿燒瓶內側添加之甲醇謹慎地淬滅混合物，保持內部溫度在 10°C以下。一旦放熱停止後，便添加過量甲醇(150 mL)，移除冰浴，並且允許混合物升溫至環境溫度。在 60°C 水浴中濃縮混合物，且再次自甲醇濃縮所得殘餘物(2×)。苯酚 8-氟-2,2-二甲基色烷-6-酚未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 6.36 (ddd，J = 12.2，2.1，1.4 Hz，1H)，6.31 (ddt，J = 2.7，1.8，1.0 Hz，1H)，2.72 (app t，J = 6.7，0.9 Hz，2H)，1.79 (app t，J = 6.8 Hz，2H)，1.30 (s，6H)。

【0294】 向 8-氟-2,2-二甲基色烷-6-酚(1.8 g，9.2 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之環境溫度溶液中添加含 1 M 2-甲基丙-2-酸鉀之四氫呋喃(13.7 mL，13.7 mmol)。15 分鐘之後，添加 1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(1.6 mL，14 mmol)並繼續攪拌 15 分鐘。用氯化銨(飽和水溶液)淬滅混合物混合物，轉移至含有水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之分液漏斗並振盪。用 1 M HCl (100 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)、水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由層析純化殘餘物以移除基線雜質(220 g SiO_2，用 50%至 100%第三丁基甲基醚:庚烷溶析)，得到標題化合物(85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.68 (ddt，J = 12.4，2.9，0.7 Hz，1H)，6.57 (ddt，J = 2.6，1.7，1.0 Hz，1H)，5.16 (s，2H)，3.87 - 3.76 (m，2H)，3.63 - 3.51 (m，2H)，3.39 (s，3H)，2.80 - 2.71 (m，2H)，1.80 (t，J = 6.8 Hz，2H)，1.36 (s，6H)。

實例 14E：8-氟-7-碘-6-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-2,2-二甲基色烷

【0295】 以保持內部溫度<-60°C之速率向實例 14D (2.28 g，8.02 mmol)及四甲

基乙二胺(2.4 mL，16 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之-66°C溶液中添加 1.4 M *s*-BuLi/環己烷(8.0 mL，11 mmol)。繼續攪拌 3 小時。向此混合物中添加 I_2/四氫呋喃(6.7 mL，16.84 mmol)。15 分鐘之後，允許反應物升溫至環境溫度。用飽和 NH_4Cl 淬滅反應物，轉移至含有水及乙酸乙酯之分液漏斗，並且與飽和亞硫酸氫鈉一起振盪。用 1 M HCl、飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌有機相，接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到標題化合物(94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.77 (dd，J = 2.0，1.1 Hz，1H)，5.22 (s，2H)，3.81 - 3.72 (m，2H)，3.53 - 3.43 (m，2H)，3.24 (s，3H)，2.79 - 2.64 (m，2H)，1.77 (m，2H)，1.29 (s，6H)。

實例 14F：({8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-7-基}胺基)乙酸第三丁酯

【0296】 向實例 14E (3.00 g，7.31 mmol)及 2-胺基乙酸第三丁酯(1.2 mL，8.8 mmol)於二噁烷(50 mL)中之環境溫度溶液中添加碳酸銫(4.77 g，14.6 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1' -聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3，0.663 g，0.731 mmol)及 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，0.393 g，0.731 mmol)。對混合物進行脫氣(3×真空/吹掃 N_2)；接著加熱至 98°C。90 分鐘之後，低於 10%轉化。添加額外的 BrettPhos (0.1 當量)及 BrettPhos Pd G3 (0.1 當量)並繼續加熱。2 小時之後，反應完畢。濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在水與乙酸乙酯(乳液)之間。用另一份水(乳液)及鹽水洗滌有機相，接著濃縮。藉由層析(220 g SiO_2，用 0%至 50%乙酸乙酯:庚烷溶析)純化殘餘物，得到 2.56 g (67%)標題化合物。^{1}H NMR (500

MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.60 (dt，J = 2.1，0.9 Hz，1H)，5.20 (s，2H)，4.41 (td，J = 6.2，2.6 Hz，1H)，3.96 (dd，J = 6.0，2.1 Hz，2H)，3.90 - 3.79 (m，2H)，3.63 - 3.52 (m，2H)，3.39 (s，3H)，2.66 (m，2H)，1.77 (m，2H)，1.45 (s，9H)，1.34 (s，6H)。

實例 14G：([(第三丁氧基羰基)胺磺醯基]{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-7-基}胺基)乙酸第三丁酯

【0297】 向氯磺醯異氰酸酯(0.80 mL，9.3 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之-5°C溶液中添加 2-甲基丙-2-醇(0.89 mL，9.3 mmol)。30 分鐘之後，添加實例 14F (2.56 g，6.19 mmol)及三乙胺(1.7 mL，12 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液，並且將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物轉移至含有 CH_2Cl_2 之分液漏斗且用鹽水洗滌。濃縮有機相，且將殘餘物溶解於第三丁基甲基醚中並用水(乳液)及鹽水洗滌，接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到 3.32 g (81%)標題化合物(90%純度)。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.82 - 6.77 (m，1H)，5.22 (d，J = 7.0 Hz，1H)，5.15 (d，J = 7.0 Hz，1H)，4.66 (d，J = 17.4 Hz，1H)，4.12 (d，J = 17.4 Hz，1H)，3.79 - 3.67 (m，2H)，3.47 (t，J = 4.8 Hz，2H)，3.24 (s，3H)，2.74 (app t，J = 6.8 Hz，2H)，1.77 (app t，J = 6.9 Hz，2H)，1.43 (d，J = 10.7 Hz，9H)，1.32 (s，9H)，1.30 (s，3H)，1.27 (s，3H)。

實例 14H：5-(8-氟-6-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并哌喃-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0298】 向實例 14G (1.78 g，3.00 mmol)於 2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之環境溫度溶液中添加 6% $Mg(OCH_3)_2/CH_3OH$ (15.9 mL，9.01 mmol)，並將混合物加熱

至 65°C。36 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度並經由矽藻土過濾(用 2-甲基四氫呋喃溶析)。濃縮濾液並再次經由 Whatman 聚四氟乙烯(PTFE)膜式過濾器(0.45 微米×25 mm；用 2-甲基四氫呋喃溶析)過濾，濃縮，得到 5-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，將其直接用於下一反應中。MS (ESI$^-$) *m/z* 325 [M-H]$^-$。

【0299】 向環境溫度之 5-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.040 g，0.096 mmol)純樣品添加含 4 M HCl 之二噁烷(0.5 mL，2 mmol)。1 小時之後，將反應混合物與乙醚一起濕磨，進行音波處理並過濾，得到 3.3 mg (10%)標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (s，1H)，6.42 (d，J = 2.0 Hz，1H)，3.57 (s，2H)，2.63 (app t，J = 6.7 Hz，2H)，1.73 (app t，J = 6.7 Hz，2H)，1.26 (s，6H)。

實例 15：5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 114)

實例 15A：5-[3-(苄基氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0300】 向實例 1F 之產物(300 mg，0.603 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6.73 mL)中之混合物中添加 Selectfluor® (256 mg，0.724 mmol)，並且將溶液加熱至 65°C。90 分鐘之後，將混合物冷卻至室溫，並且用五水合硫代硫酸鈉(404 mg，1.63 mmol)於水(3.3 mL)中之溶液淬滅過量氧化劑。攪拌 15 分鐘之後，添加水(10 mL)，並且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取混合物。用飽和氯化銨水溶液(2×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌所合併之有機級分，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黏稠橙色油狀之{[3-(苄基氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙

酸甲酯，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 [M+H]$^+$。

【0301】 經由注射器向來自前一反應之{[3-(苄基氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯於四氫呋喃(2.69 mL)中之室溫溶液中添加甲醇鈉溶液(207 μL，0.905 mmol) (25 重量%甲醇溶液)，並且在室溫下攪拌所得溶液。5 分鐘之後，用 1 M 鹽酸(3 mL)淬滅反應且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取水層。用水(2×1 mL)、飽和氯化銨水溶液(2×1 mL)及鹽水(1×1 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經由急驟管柱層析(24 g SiO_2，CH_2Cl_2 至 10%甲醇/CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到標題化合物以及少量不可分離之雜質。產物未經進一步純化便送至下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 484 [M+H]$^+$。

實例 15B：5-[3-(苄基氧基)-1,4-二氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0302】 將實例 15A 之產物(301 mg，0.623 mmol)、甲磺酸[(2-二-第三丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II) (RockPhos Pd G3 預觸媒，16.1 mg，0.019 mmol)及碳酸銫(609 mg，1.87 mmol)之混合物置於真空下並攪拌 5 分鐘，接著用氮氣填充燒瓶並添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(3.11 mL)與無水甲醇(126 μL，3.11 mmol)之預成混合物。藉由五次真空/氮氣回填對所得懸浮液進行脫氣，接著加熱至 80°C之內部溫度。15 分鐘之後，將反應混合物冷卻至室溫，藉由緩慢添加 1 M 鹽酸(5 mL)進行淬滅，並且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。用飽和氯化銨水溶液(4×5 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經由急驟管柱層析(12 g

SiO_2，CH_2Cl_2至 10%甲醇/CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到標題化合物以及少量不可分離之雜質。產物未經進一步純化便送至下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 435 [M+H]$^+$。

實例 15C：5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0303】 在乾氮氣氛圍下將實例 15B 之產物(38.7 mg，0.089 mmol)及五甲基苯(39.6 mg，0.267 mmol)於二氯甲烷(445 μL)中之混合物冷卻至-76°C之內部溫度。接著，在 15 分鐘內逐滴添加三氯化硼(178 μL，0.178 mmol)於 CH_2Cl_2中之 1 M 溶液，以免內部溫度升高超過-72°C。15 分鐘之後，在-75°C下在氮氣下經由套管用 CH_2Cl_2/甲醇(10:1，230 μL)淬滅反應物。接著在氮氣下將混合物緩慢升溫至室溫。在真空中移除揮發性物質，得到棕色固體，經由 HPLC (Phenomenex® Luna® 10 μM C18(2) 100 Å，AXIA™ (00G-4253-U0-AX)管柱，250×30 mm，流速 50 mL/min，5-95%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 乙酸銨水溶液))進行純化，得到標題化合物(10.3 mg，0.030 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 7.84 (dd，J= 9.3，1.4 Hz，1 H)，7.30 (t，J = 1.5 Hz，1 H)，7.23 (dd，J = 9.3，2.5 Hz，1 H)，4.41 (s，2 H)，3.91 (s，3 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 343 [M-H]$^-$。

實例 15D：5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0304】 在 25°C下向 10% Pd-C (23.18 mg，0.218 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物中添加實例 15C (50 mg，0.109 mmol)，接著在 60°C下在 H_2 (140 psi)下將混合物攪拌 24 小時。過濾混合物，且在 N_2流下在 25°C下濃縮濾液，得到粗產物。以相同規模重複該反應。將來自兩個反應之粗產物合併，並且藉由製備型 HPLC 在 Welch Ultimate® AQ-C18 管柱 150*30 mm*5 μm 上進行純化，用 5-100%乙腈

/水(含 0.075%三氟乙酸)以 25 mL/min 之流速溶析，得到標題化合物(2 mg，2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 4.32 (s，2H)，3.62 (m，1H)，3.30 (s，3H)，2.88 - 2.69 (m，2H)，2.60 (m，2H)，1.99 - 1.70 (m，2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 366.0 [M+18]$^+$。

實例 16：5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 115)

實例 16A：5-[7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-3-(苄基氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0305】 對 5-[3-(苄基氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 1G，93 mg，0.2 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1' -聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3，10.88 mg，0.012 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，6.44 mg，0.012 mmol)、碳酸銫(195 mg，0.600 mmol)及 2-(氮雜環丁-1-基)乙胺(40.1 mg，0.400 mmol)於 2-甲基丁-2-醇(2 mL)中之混合物進行鼓泡且用氮氣填充五次。接著在 105°C下將混合物加熱 3 小時。將混合物冷卻至室溫，並且向混合物中添加 CH_2Cl_2/CH_3OH (10:1，50 mL)，繼之以含 4 M HCl 之二噁烷(0.2 mL)。過濾混合物，濃縮濾液，且藉由急驟管柱層析在矽膠(12 g)上純化殘餘物，用 CH_2Cl_2/CH_3OH (0 至 65%)溶析，得到呈固體狀之標題化合物(85 mg，0.175 mmol，88%產率)。MS (ESI-) *m/z* 424 [M-H]$^-$。

實例 16B：5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0306】 向實例 16A (85 mg，0.175 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(59.8 mg，0.403 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(1754 μL，1.754 mmol)。在-78°C下將混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C後維持 30 分鐘。用乙醇(4 mL)淬滅混合物，接著濃縮。用 CH_2Cl_2 (4×4 mL)洗滌殘餘物並乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(73 mg，0.169 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (br s，1H)，10.12 (br s，1H)，7.55 (br d，J = 8 Hz，1H)， 7.03 (dd，J = 8，2 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，6.75 (d，J = 2 Hz，1H)，4.50 (s，2H)，4.11 (m，2H)，4.06 (m，2H)，3.37 (m，4H)，2.40 (m，1H)，2.25 (m，1H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 393 [M-H]$^-$。

實例 16C 5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0307】 向含實例 16B (72 mg，0.167 mmol)之乙酸(4 mL)中添加 10% Pd/C (216 mg，2.16 mmol)。在室溫下在氫氣(110 psi)下將混合物攪拌 5 天。接著添加甲醇(20 mL)，並過濾混合物。濃縮濾液，並藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，5-60%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化殘餘物，得到標題化合物(4 mg，0.01 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.43 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.41 (t，J = 8 Hz，2H)，3.17 (1H)，2.97 (m，1H)，2.91 (m，1H)，2.71 (m，6H)，2.32 (m，1H)，2.08 (m，2H)，1.97 (m，2H)，1.52 (m，1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 39 [M+H]$^+$。

實例 17：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 116)

實例 17A：5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0308】 對 5-[3-(苄基氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 1G，170 mg，0.365 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3，23.18 mg，0.026 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，23.53 mg，0.044 mmol)、碳酸銫(357 mg，1.096 mmol)及 3,3,3-三氟丙-1-胺(66.1 mg，0.585 mmol)於 2-甲基丁-2-醇(6 mL)中之混合物進行鼓泡且用 N_2 填充五次，接著在 105°C下將混合物加熱 2 小時。將混合物冷卻至室溫，並且向混合物中添加 CH_2Cl_2/CH_3OH (10:1，50 mL)，繼之以含 4 M HCl 之二噁烷(0.2 mL)。過濾混合物，濃縮濾液，且藉由急驟管柱層析在矽膠(12 g)上純化殘餘物，用 CH_2Cl_2/CH_3OH (0 至 65%)溶析，得到標題化合物(159 mg，0.32 mmol，87%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 496 $[M-H]^-$。

實例 17B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0309】 向實例 17A (158 mg，0.318 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(108 mg，0.731 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(3176 μL，3.18 mmol)。在-78°C下將混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C後維持 20 分鐘。用乙醇(4 mL)淬滅混合物並濃縮。用庚烷(4×4 mL)洗滌殘餘物，並且將所得固體溶解於 CH_3OH (5 mL)中，且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150

mm，流速 80 mL/min，5-70%梯度之 CH_3OH/水 (0.01%三氟乙酸)進行純化，得到標題化合物(100 mg，0.318 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (br s，1H)，7.53 (br d，J = 8 Hz，1H)，7.01 (dd，J = 8，2 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.68 (d，J = 2 Hz，1H)，4.40 (s，2H)，3.37 (t，J = 8 Hz，2H)，2.59 (m，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 496 [M-H]$^-$。

實例 17C：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0310】 向含實例 17B (80 mg，0.196 mmol)之乙酸(3 mL)中添加 5% Pd/C (濕，160 mg，0.7 mmol)。在室溫下在氫氣(110 psi)下將混合物攪拌 2 天。接著添加 CH_3OH (20 mL)，並且過濾混合物。濃縮濾液，且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，5-90%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(8.5 mg，0.021 mmol，10.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (br s，1H)，7.10 (br s，1H)，6.46 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.20 (m，2H)，3.04 (m，2H)，2.77 (m，2H)，2.63 (m，2H)，2.10 (m，1H)，1.52 (m，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 410 [M-H]$^-$。

實例 18：5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 117)

實例 18A：5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0311】 向來自實例 22I 之產物(0.9659 g，1.92 mmol)及異戊胺(0.251 g，2.88

mmol)於乙腈(19.2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.145 g，2.3 mmol)。18 小時之後，用乙腈(10 mL)稀釋反應混合物，用氫氧化銨(0.436 mL，23 mmol)淬滅，接著添加水(2 mL)。接著添加 Celite® (5 g)，且在真空中濃縮混合物。藉由反相層析，藉由乾負載至 Teledyne ISCO 100 g C18 管柱上，運作 5-50%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度來純化殘餘物，得到標題化合物(0.4694 g，0.991 mmol，51.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s，2H)，6.77 (d，J = 1.4 Hz，1H)，5.21 (s，2H)，3.93 (d，J = 1.1 Hz，2H)，3.77 - 3.70 (m，2H)，3.48 - 3.42 (m，3H)，3.23 (s，3H)，3.13 (dd，J = 16.5，5.6 Hz，1H)，3.03 (dd，J = 9.6，6.2 Hz，2H)，2.92 - 2.72 (m，2H)，2.62 - 2.51 (m，1H)，2.22 - 2.15 (m，1H)，1.79 - 1.60 (m，2H)，1.50 (dt，J = 10.6，7.0 Hz，2H)，0.93 (s，3H)，0.91 (s，3H)；MS (APCI$^+$) 474 [M+H]$^+$。

實例 18B：5-{(7S)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0312】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 18A 之產物(205.7 mg，0.434 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定

時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(69.9 mg，0.148 mmol，68%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 18A 之彼等資料一致。

實例18C：5-{(7S)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物117)：

【0313】 向實例 18B 之產物(20 mg，0.042 mmol)於乙腈(0.8 mL)中之懸浮液中添加氯化氫溶液(0.053 mL，0.211 mmol，4 M 二噁烷溶液)。2 小時之後，藉由過濾收集固體，用乙腈(0.5 mL)沖洗且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到標題化合物(9.5 mg，58.4%產率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 3 之彼等資料一致。

實例 19：5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 118)

實例 19A：5-{(7R)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0314】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 18A 之產物(205.7 mg，0.434 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定

時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(60.3 mg，0.127 mmol，58.6%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 18A 之彼等資料一致。藉由緩慢蒸發甲醇溶液來生長適用於 X 射線結晶學之晶體。X 射線結晶學分析顯示絕對立體化學為(*R*)。

實例 19B：5-{(7R)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 117)：

【0315】 向實例 19A 之產物(60 mg，0.127 mmol)於乙腈(1.2 mL)中之懸浮液中添加氯化氫溶液(0.158 mL，0.634 mmol，4 M 二噁烷溶液)。2 小時之後，用乙腈(1 mL)稀釋反應物，用氫氧化銨(0.014 mL，0.760 mmol)淬滅，接著用水(0.5 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)並濃縮所得懸浮液。將粗殘餘物乾式負載至 100 g C18 管柱上，且藉由反相液相層析進行純化，流速 60 mL/min，10-50% (10 倍管柱體積)接著 50-100% (6 倍管柱體積)之梯度，接著以 100% (1 倍管柱體積)甲醇/緩衝液(用乾冰酸化至 pH 7 之 0.025 M 碳酸氫銨水溶液)沖洗，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(33.3 mg，0.086 mmol，68.2%產率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 3 之產物一致。

實例 20：5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 119)

實例 20A：5-{3-(苄基氧基)-7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0316】 將實例 1H (511 mg，1.270 mmol)、3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷(470

mg，2.54 mmol)及碳酸銫(1241 mg，3.81 mmol)合併在 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中。在 50°C下將反應物加熱隔夜。用 1 M HCl (水溶液)稀釋該物質且用乙酸乙酯萃取。用飽和 NH_4Cl (2×)及鹽水洗滌有機級分。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(409 mg，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (dd，J = 9.0，1.5 Hz，1H)，7.55 - 7.45 (m，2H)，7.43 - 7.19 (m，6H)，5.20 (s，2H)，4.47 (s，2H)，4.14 (d，J = 6.3 Hz，2H)，2.81 - 2.49 (m，5H)。

實例 20B：5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0317】 在 20 mL RS10 Hastelloy C 反應器中將含實例 20A (406 mg，0.802 mmol)之四氫呋喃(THF) (4.0 mL)添加至 5% Pd/C (濕 JM#9) (108 mg，0.451 mmol)。用氬氣吹掃反應器。在 65 psi 氫氣下在 25°C下以 1200 RPM 攪拌混合物。16.3 小時之後，對反應器進行通風。氫氣吸收在 9 至 10 小時之間已停止。經由具有經矽藻土包裹之聚乙烯玻璃料的過濾漏斗將混合物過濾為四氫呋喃(THF) (4.0 mL)溶液。相繼用甲醇(2×)且再用 THF 洗滌觸媒。藉由旋轉蒸發來濃縮所合併之濾液及洗滌液。將殘餘物置於室內真空下 10 分鐘，得到發泡體。將該物質與二氯甲烷/庚烷一起濕磨，得到固體，藉由過濾加以收集且在減壓下乾燥(267 mg，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (dd，J = 9.0，1.5 Hz，1H)，7.24 - 7.13 (m，2H)，7.03 (s，1H)，4.43 (s，2H)，4.11 (d，J = 6.3 Hz，2H)，2.80 - 2.48 (m，5H)；MS (ESI$^-$) m/z 414.9 $[M-H]^-$。

實例 20C：5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-

基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0318】 在 20 mL RS10 Hastelloy C 反應器中將含實例 20B (100 mg，0.240 mmol)之乙酸(AcOH) (2.0 mL)添加至乾 10% Pd/C (26.9 mg，0.025 mmol)。用氮氣吹掃反應器，且在 130 psi 氫氣下在 25°C下將混合物攪拌 42.75 小時。對反應器進行通風，並過濾反應混合物，但認為反應不完全。將濾液與 5% Pd/C (濕 JM#9) (377 mg，1.289 mmol)合併且在氫氣(119 psi)下再增壓 95.6 小時，接著在氫氣(136 psi)下再增壓 24.56 小時。經由具有經矽藻土包裹之聚乙烯玻璃料的過濾漏斗過濾混合物，用甲醇沖洗。濃縮濾液，且藉由反相製備型 HPLC 在 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm×30 mm)上純化殘餘物。使用乙腈(A)及 0.1%乙酸銨水溶液(B)梯度，流速為 40 mL/min (0-0.5 分鐘，25% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 25-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-25% A；9.1-10.0 分鐘，25% A)，得到標題化合物(10.2 mg，10%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，9:1 v/v DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6.43 (s，1H)，3.99 (s，2H)，3.80 - 3.71 (m，1H)，3.56 - 3.44 (m，2H)，2.84 - 2.53 (m，5H)，2.45 (dd，J =J = 16.5，6.2 Hz，1H)，2.33 - 2.18 (m，3H)，1.92 - 1.79 (m，1H)，1.79 - 1.67 (m，1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 418.9 [M-H]$^-$。

實例 21：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 120)

【0319】 使用實例 17 中所描述之方法製備標題化合物，以 4,4,4-三氟丁-1-胺替代 3,3,3-三氟丙-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (br s，1H)，7.26 (br s，1H)，6.47 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.07 (m，4H)，2.77 (m，2H)，2.41

(m，2H)，2.21 (m，1H)，1.84 (m，2H)，1.68 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 424 [M-H]$^-$。

實例 22：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 121)

實例 22A：6-溴-8-氟-3,4-二氫萘-2(1H)-酮

【0320】 在室溫下向 4-溴-2-氟苯基乙酸(10.0 g，42.9 mmol)於二氯乙烷(100 mL)中之漿液中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 滴)，繼之以含 2 M 草醯氯之二氯甲烷(23.6 mL，47.2 mmol)。90 分鐘之後，反應完畢且未進行濃縮或進一步處理便直接用於下一反應中。獲取小樣品以用於分析性分析。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (td，J = 9.4，2.0 Hz，1H)，7.40 - 7.26 (m，2H)，3.63 (s，2H)。

【0321】 以維持內部溫度在-2°C以下之速率向三氯化鋁(7.44 g，55.8 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之-10°C溶液中添加來自以上之醯基氯溶液。繼續攪拌 15 分鐘。向混合物中引入輕緩乙烯流(內部溫度為-4°C)。1 小時之後，關掉氣流，並且在-2°C下將混合物再攪拌 10 分鐘。經由 2 mL 吸管等分試樣用冰水緩慢淬滅反應物，直至內部溫度停止上升(添加大約 16 至 20 mL 水；內部溫度為 10°C)。接著添加額外的水(500 mL)，移除冰浴，並且將混合物攪拌 10 分鐘至最終內部溫度為 20°C。將混合物轉移至分液漏斗，並且用鹽水洗滌有機相；接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到 12.6 g 標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。獲取小樣品以用於分析性分析。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 7.11 (dd，J = 2.0，1.1 Hz，1H)，7.06 (dd，J = 9.2，1.9 Hz，1H)，2.82 (m，2H)，1.97 (m，2H)。

實例 22B：6'-溴-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0322】 向來自實例 22A 之產物(10.4 g，42.9 mmol)及乙二醇(14.5 mL，257 mmol)於甲苯(100 mL)中之室溫溶液中添加 4-甲基苯磺酸水合物(1.63 g，8.58 mmol)；燒瓶配備有 Dean-Stark 分離器且加熱至回流。1 小時之後，將反應物冷卻至室溫，轉移至含有乙酸乙酯(500 mL)之分液漏斗，並且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×300 mL)、水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。接著乾燥(Na_2SO_4)有機級分，過濾並濃縮。藉由層析(750 g 二氧化矽；1 小時梯度溶析 0%至 20%乙酸乙酯:庚烷)純化殘餘物，得到 8.74 g (42.9 mmol，90%純，63.8%產率)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (dd，J = 9.2，1.9 Hz，1H)，7.23 (dd，J = 2.0，1.0 Hz，1H)，4.00 - 3.90 (m，4H)，2.91 (app t，J = 6.7 Hz，2H)，2.76 (s，2H)，1.85 (app t，J = 6.7 Hz，2H)。

實例 22C 8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-6'-醇

【0323】 向實例 22B 之產物(12.1 g，42.2 mmol)、水(3.8 mL，210 mmol)及碳酸銫(28 g，84 mmol)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(100 mL)中之室溫溶液中添加 *t*-BuBrettPhos Pd G3 預觸媒(1.4 g，1.7 mmol)。對反應物進行脫氣(3×真空/用氮氣吹掃)，繼而加熱至 90°C。90 分鐘之後，將反應物冷卻至室溫並且轉移至含有水(200 mL)及乙酸乙酯(600 mL)之分液漏斗。向此中添加 1 M 鹽酸(500 mL)以便將水相調節至 pH 3。分離諸層，且用水(3×400 mL)及鹽水(1×400 mL)洗滌有機相；接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。合併兩份反應批料並藉由層析(750 g 二氧化矽；梯度溶析 0%至 40%乙酸乙酯:0.1%三乙胺/庚烷)進行純化，得到 9.34 g (41.8 mmol，49%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (s，1H)，6.36 (d，J = 9.2 Hz，2H)，3.99 - 3.87 (m，4H)，2.80 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.68 (s，

2H)，1.80 (t，J = 6.7 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 223 [M-H]$^-$。

實例 22D：8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0324】 向來自實例 22C 之產物(3.6628 g，16.34 mmol)及 2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.77 mL，24.5 mmol)於四氫呋喃(72 mL)中之室溫溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(5.71 mL，32.7 mmol)。接著將所得溶液加熱至 60°C之內部溫度。24 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(36 mL)及水(36 mL)稀釋，並且分離諸層。用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取水層。用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(36 mL)繼之以鹽水(18 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物於二氯甲烷中負載至 80 g 矽膠管柱上，並藉由運作 0-30%乙酸乙酯/庚烷(含有 0.1%三乙胺)之梯度進行純化，得到標題化合物(2.9903 g，9.57 mmol，58.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.64 (dd，J = 2.5，1.1 Hz，1H)，6.61 (dd，J = 11.0，2.4 Hz，1H)，5.20 (s，2H)，4.08 - 3.98 (m，4H)，3.83 - 3.76 (m，2H)，3.59 - 3.52 (m，2H)，3.38 (s，3H)，2.96 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.85 (s，2H)，1.96 - 1.89 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 237 [M-($OCH_2CH_2OCH_3$)]$^+$。

實例 22E：8'-氟-7'-碘-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0325】 向 2,2,6,6-四甲基哌啶(4.30 mL，25.3 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之 0°C溶液中逐滴添加正丁基鋰溶液(9.49 mL，23.72 mmol，2.5 M 己烷溶液)，使得內部溫度保持在 7°C以下。30 分鐘之後，將溶液冷卻至-74°C之內部溫度，接著以使得內部溫度保持在-70°C以下之速率沿燒瓶側壁緩慢添加實例 22D 之產物

(4.94 g，15.82 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液，繼而逐滴添加 *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺(3.58 mL，23.72 mmol)。在-78°C下將所得溶液攪拌 2 小時，接著逐滴添加碘(8.03 g，31.6 mmol)於四氫呋喃(25 mL)之溶液，使得內部溫度保持在-65°C以下。在完全添加後，允許反應混合物升溫至 0°C。用飽和氯化銨水溶液與 1 M 硫代硫酸鈉水溶液之 1:1 混合物(50 mL)淬滅所得懸浮液，在室溫下攪拌 5 分鐘，接著用乙酸乙酯(50 mL，2×25 mL)萃取。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中部分濃縮至大約 50 mL 之總體積。添加二氧化矽(20 g)，並且在真空中濃縮所得懸浮液。將所得黃色粉末乾式負載至 120 g 矽膠管柱上，且用 0-30%乙酸乙酯/庚烷(含 0.1%三乙胺)之梯度溶析，得到標題化合物(5.6776 g，12.96 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.73 (d，J = 1.4 Hz，1H)，5.30 (s，2H)，4.09 - 3.97 (m，4H)，3.88 - 3.76 (m，2H)，3.60 - 3.52 (m，2H)，3.38 (s，3H)，2.96 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.88 (s，2H)，1.92 (t，J = 6.7 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 363 [M-($OCH_2CH_2OCH_3$)]$^+$.

實例 22F：({8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基}胺基)乙酸第三丁酯

【0326】 在 500 mL 圓底燒瓶中合併碳酸銫(7.70 g，23.63 mmol)、BrettPhos (0.127 g，0.236 mmol)、BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.214 g，0.236 mmol)及來自實例 22E 之產物(5.1776 g，11.81 mmol)。將燒瓶置於真空下 5 分鐘，且用氮氣再填充。添加 1,4-二噁烷(104 mL)繼之以 2-胺基乙酸第三丁酯(1.94 mL，14.18 mmol)。藉由 5×真空/氮氣回填對所得懸浮液進行脫氣，在室溫下攪拌 5 分鐘，接著加熱至 90°C之內部溫度。2 小時之後，將混合物冷卻至 40°C以下且添加另

一份 BettPhos (0.127 g，0.236 mmol)及 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.214 g，0.236 mmol)。藉由 3×真空/氮氣回填對所得混合物進行脫氣，接著重新加熱至 90°C。90 分鐘之後，將反應混合物冷卻至 40°C以下且添加另一份 BettPhos (0.127 g，0.236 mmol)及 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.214 g，0.236 mmol)。藉由 3×真空/氮氣回填對混合物進行脫氣並再次重新加熱至 90°C。24 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨水溶液(15 mL)淬滅，用水(35 mL)稀釋，並且用乙酸乙酯(50 mL，2×25 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物於二氯甲烷中負載至 80 g 矽膠管柱上，並且用 0-50%乙酸乙酯/庚烷(含有 0.1%三乙胺)之梯度溶析，得到標題化合物(4.4284 g，10.03 mmol，85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.80 - 6.55 (m，1H)，5.25 (s，2H)，4.36 (td，J = 6.0，2.8 Hz，1H)，4.09 - 3.97 (m，4H)，3.93 (dd，J = 6.1，2.0 Hz，2H)，3.86 - 3.80 (m，2H)，3.62 - 3.51 (m，2H)，3.39 (s，3H)，2.88 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.83 (s，2H)，1.89 (t，J = 6.7 Hz，2H)，1.45 (s，9H)；MS (ESI$^+$) m/z 442 $[M+H]^+$。

實例 22G：[{8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基}({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]乙酸第三丁酯

【0327】 向異氰酸氯磺醯酯(1.42 mL，16.29 mmol)於二氯甲烷(48 mL)中之 0°C 溶液中逐滴添加烯丙醇(1.11 mL，16.29 mmol)，使得內部溫度保持在 10°C以下。30 分鐘之後，緩慢添加實例 22F 之產物(4.7953 g，10.86 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(3.79 mL，21.72 mmol)於二氯甲烷(24 mL)中之預成溶液，使得內部溫度保持在 10°C以下。30 分鐘之後，用水(48 mL)淬滅反應混合物，攪拌 5 分鐘，接著

分離諸層。用二氯甲烷(2×24 mL)萃取水層。用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(24 mL)洗滌所合併之有機層，接著用二氯甲烷(15 mL)反萃取新的水層。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.46 (s，1H)，6.81 (s，1H)，5.91 (ddt，J = 17.2，10.6，5.3 Hz，1H)，5.37 - 5.28 (m，1H)，5.25 (d，J = 7.1 Hz，1H)，5.22 (d，J = 9.8 Hz，1H)，5.14 (d，J = 6.8 Hz，1H)，4.70 (d，J = 17.5 Hz，1H)，4.63 - 4.48 (m，4H)，4.08 (d，J = 17.6 Hz，1H)，4.01 - 3.88 (m，4H)，3.72 (qt，J = 11.2，4.7 Hz，2H)，3.46 (t，J = 4.7 Hz，2H)，3.23 (s，3H)，2.87 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.71 (s，2H)，1.84 (t，J = 6.6 Hz，2H)，1.33 (s，9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 622 $[M+NH_4]^+$。

實例 22H：5-{8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0328】 向實例 22G 之產物(6.57 g，10.87 mmol)於甲醇(117 mL)中之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.251 g，0.217 mmol)。藉由 5×真空/氮氣回填對所得懸浮液進行脫氣，接著添加甲醇鈉溶液(14.9 mL，65.2 mmol，25 w%甲醇溶液)並且將所得懸浮液加熱至 60°C之內部溫度。1 小時之後，將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(66 mL)稀釋並部分濃縮至大約 33 mL 總體積以移除甲醇。用乙酸乙酯(66 mL)稀釋所得懸浮液且用 1 M 鹽酸淬滅(70 mL，最終 pH<3)。用乙酸乙酯(2×33 mL)萃取水層。用鹽水(19 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，經由 Celite® (5 g 拋棄式玻璃料)過濾且在真空中濃縮。用乙腈(33 mL)追蹤殘餘物並濃縮，得到標題化合物(4.6781 g，10.48 mmol，96%產率)，未進行進一步純化即用

於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.83 (d，J = 1.5 Hz，1H)，5.25 (s，2H)，4.35 (s，2H)，3.99 3.86 (m，4H)，3.81 3.69 (m，2H)，3.50 3.39 (m，2H)，3.23 (s，3H)，2.89 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.74 (s，2H)，1.85 (t，J = 6.6 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 445 [M-H]$^-$。

實例 22I：5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三乙胺鹽

【0329】 將實例 22H 之產物(2.6869 g，6.02 mmol)懸浮在甲酸(13.4 mL，307 mmol，88%)中，快速變為黃色懸浮液。15 分鐘之後，利用緩慢添加鹽水(54 mL)來稀釋反應混合物。用乙酸乙酯與乙腈之 2:1 混合物(3×27 mL)萃取混合物水溶液。用鹽水(2×13 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。向粗溶液中添加三乙胺(2.52 mL，18.06 mmol)及二氧化矽(10 g)，並且在真空中濃縮所得懸浮液。將所得黃色粉末乾式負載至 80 g 矽膠管柱上且用 0-20%甲醇/二氯甲烷(含有 0.2%三乙胺)之梯度溶析，得到呈吸濕性黃色固體狀之標題化合物(3.2400 g，6.02 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.93 (d，J = 1.5 Hz，1H)，5.24 (s，2H)，3.94 (s，1H)，3.80 - 3.71 (m，2H)，3.50 - 3.41 (m，3H)，3.23 (s，2H)，3.17 (s，3H)，3.02 (dd，J = 7.6，5.9 Hz，2H)，2.56 - 2.40 (m，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 420 [M+NH$_4$]$^+$。

實例 22J：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0330】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4-甲氧基-3,3-二甲基丁-1-胺(0.037 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉

(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0221 g，0.051 mmol，27.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (br s，1H)，8.41 (br s，2H)，6.47 (d，J = 1.5 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.49 - 3.39 (m，2H)，3.27 (s，3H)，3.15 - 3.07 (m，1H)，3.06 (s，2H)，3.04 - 2.96 (m，2H)，2.87 - 2.64 (m，2H)，2.20 - 2.13 (m，1H)，1.68 (dq，J = 11.2，5.7 Hz，1H)，1.62 - 1.53 (m，2H)，0.90 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 430 [M+H]$^+$。

實例 23：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 122)

【0331】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4-甲氧基-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺(0.033 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0162 g，0.039 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，8.42 (s，2H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.47 - 3.40 (m，1H)，

3.11 (s，3H)，3.09 - 3.00 (m，2H)，2.87 - 2.64 (m，2H)，2.59 - 2.50 (m，1H)，2.20 - 2.12 (m，1H)，1.83 - 1.75 (m，2H)，1.69 (qd，J = 11.2，5.7 Hz，1H)，1.15 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 416 $[M+H]^+$。

實例 24：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 123)

【0332】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-胺(0.043 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0200 g，0.044 mmol，23.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s，1H)，8.44 (s，2H)，6.47 (d，J = 1.3 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.45 (s，1H)，3.15 - 3.05 (m，3H)，2.90 - 2.64 (m，2H)，2.59 - 2.44 (m，1H)，2.15 (t，J = 9.5 Hz，1H)，1.81 (dd，J = 11.4，5.9 Hz，2H)，1.76 - 1.62 (m，1H)，1.14 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 454 $[M+H]^+$。

實例 25：5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 124)

【0333】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙-1-胺鹽酸鹽(0.053 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼

氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0161 g，0.036 mmol，19.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (br s，1H)，8.44 (br s，2H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.50 - 3.39 (m，1H)，3.16 - 3.02 (m，3H)，2.86 - 2.64 (m，2H)，2.57 - 2.51 (m，1H)，2.17 - 2.09 (m，1H)，1.91 (dd，J = 10.4，6.5 Hz，2H)，1.75 - 1.62 (m，1H)，1.01 - 0.90 (m，2H)，0.90 - 0.83 (m，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 452 [M+H]$^+$。

實例 26：5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 125)

【0334】 在室溫下將實例 22I 之產物(110 mg，0.218 mmol)、2,2-二氟-2-苯基乙胺鹽酸鹽(85 mg，0.437 mmol)、三乙胺(66.3 mg，0.655 mmol)及氰基硼氫化鈉(27.5 mg，0.437 mmol)於乙腈(2.5 mL)中之混合物攪拌 18 小時，接著緩慢添加 4 N HCl 之二噁烷溶液(0.983 mL)。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。將所得殘餘物溶解於甲醇及水(10:1 比率，5 mL)中，藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-65%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(54 mg，0.119 mmol，54%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (br s，1H)，7.60 (m，2H)，7.52 (m，3H)，6.41 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.52

(m，2H)，3.17 (m，1H)，2.95 (m，1H)，2.73 (m，1H)，2.62 (m，1H)，2.33 (m，1H)，2.02 (m，1H)，1.50 (m，1H)；MS (ESI-) *m/z* 454 $[M-H]^-$。

實例 27：5-{7-[(3-環丙基-2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 126)

【0335】 使用實例 26 中所描述之方法製備標題化合物，以 3-環丙基-2,2-二氟丙-1-胺鹽酸鹽替代 2,2-二氟-2-苯基乙胺鹽酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (br s，1H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.40 (m，2H)，3.02 (m，2H)，2.78 (m，1H)，2.69 (m，1H)，2.40 (m，1H)，2.14 (m，1H)，1.92 (m，2H)，1.58 (m，1H)，0.81 (m，1H)，0.50 (m，2H)，0.18 (m，2H)；MS (ESI^-) *m/z* 432 $[M-H]^-$。

實例 28：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 127)

【0336】 向來自實例 22I 之產物(0.107 g，0.199 mmol)及 4-胺基-2-甲基丁-2-醇(0.033 mL，0.298 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.015 g，0.238 mmol)。19 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.497 mL，1.987 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.04679 g，0.117 mmol，58.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.41 (s，1H)，3.94 (s，2H)，2.93 - 2.56 (m，6H)，2.21 (dd，J = 15.3，8.1 Hz，1H)，1.90 (dd，J = 11.9，6.0 Hz，1H)，1.53 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.45 (dt，J = 13.4，7.5 Hz，1H)，1.09 (s，

6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$。

實例 29：5-{1-氟-3-羥基-7-[甲基(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 128)

【0337】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及甲基(3-甲基丁基)胺鹽酸鹽(0.038 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0106 g，0.027 mmol，14.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (br s，1H)，9.22 (s，1H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.62 (br s，1H)，3.21 - 3.08 (m，2H)，3.06 - 2.96 (m，1H)，2.90 - 2.69 (m，6H)，2.15 (br d，J = 11.5 Hz，1H)，1.68 - 1.48 (m，3H)，0.92 (d，J = 6.3 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 400 [M+H]$^+$。

實例 30：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 129)

【0338】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4-甲基戊-1-胺(0.028 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne

ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0105 g，0.026 mmol，14.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s，1H)，8.31 (br s，2H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.08 (dd，J = 16.0，5.5 Hz，1H)，3.03 - 2.95 (m，2H)，2.77 (qt，J = 17.4，8.2 Hz，2H)，2.57 - 2.43 (m，1H)，2.20 - 2.10 (m，1H)，1.72 - 1.60 (m，1H)，1.63 - 1.50 (m，2H)，1.28 - 1.13 (m，2H)，0.89 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 400 [M+H]$^+$。

實例 31：5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 130)

【0339】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4-胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-醇(0.059 g，0.0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.462 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0354 g，0.069 mmol，37.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s，1H)，8.43 (br s，2H)，7.07 (br s，1H)，6.47 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.19 (t，J = 7.8 Hz，2H)，3.04 (dd，J = 16.2，5.3 Hz，1H)，2.76 (qt，J = 17.4，5.4 Hz，2H)，2.54 - 2.43 (m，1H)，2.29 - 2.21 (m，2H)，2.08 (d，J = 13.1 Hz，1H)，1.66 (qd，J = 10.5，5.3 Hz，1H)；MS (ESI$^+$) m/z 510 [M+H]$^+$。

實例 32：5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 131)

【0340】 向來自實例 22I 之產物(0.100 g，0.186 mmol)及 4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁-1-胺鹽酸鹽(0.064 g，0.279 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.014 g，0.223 mmol)。3 小時之後，逐滴添加 HCl 溶液(0.464 mL，1.857 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。90 分鐘之後，用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，用 5-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0177 g，0.036 mmol，19.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s，1H)，8.59 (br s，2H)，6.48 (s，1H)，4.23 (ddt，J = 11.1，8.5，4.5 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.50 (s，1H)，3.21 (t，J = 8.2 Hz，2H)，3.06 (dd，J = 16.0，5.4 Hz，1H)，2.78 (qt，J = 17.4，8.4 Hz，2H)，2.60 - 2.43 (m，1H)，2.21 -2.06 (m，3H)，1.71 (qd，J = 10.7，5.4 Hz，1H)；MS (ESI$^+$) m/z 510 [M+H]$^+$。

實例 33：5-{7-[(2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 132)

【0341】 使用實例 17 中所描述之方法製備標題化合物，以 2,2-二氟丙-1-胺替代 3,3,3-三氟丙-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (br s，1H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.47 (m，2H)，3.04 (m，1H)，2.79 (m，1H)，2.68 (m，1H)，2.52 (m，1H)，2.41 (m，1H)，2.11 (m，1H)，1.71 (t，J = 19 Hz，3H)，1.59 (m，1H)；MS (ESI$^-$) m/z 392 [M-H]$^-$。

實例 34：5-{(7*R*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 133)

【0342】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 2 之產物(100 mg，0.261 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(26 mg，0.068 mmol，52%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 2 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 35：5-{(7*S*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 134)

【0343】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 2 之產物(100 mg，0.261 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，

流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(25.7 mg，0.067 mmol，51.4%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 2 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 18 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 36：5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 135)

【0344】 使用實例 26 中所描述之方法製備標題化合物，以 2-(吡啶-2-基)乙胺替代 2,2-二氟-2-苯基乙胺鹽酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (dd，J = 6，2 Hz，1H)，7.74 (dt，J = 2，7 Hz，1H)，7.31 (br d，J = 7 Hz，1H)，7.26 (dd，J = 7，6 Hz，1H)，6.41 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.13 (t，J = 7 Hz，2H)，2.99 (m，2H)，2.88 (m，2H)，2.73 (m，1H)，2.62 (m，1H)，2.23 (m，1H)，1.89 (m，1H)，1.46 (m，1H)；MS (ESI$^-$) m/z 419 [M-1]$^-$。

實例 37：5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*RS*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 136)

實例 37A：3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯

【0345】 向含實例 1G 之產物的二噁烷(20 mL)中添加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(3.05 g，10.32 mmol)及 1

M 碳酸鈉(12.90 mL，25.8 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (497 mg，0.43 mmol)，且用 N_2 對反應混合物鼓泡 5 分鐘。接著在 100°C下將混合物加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除揮發性物質。對殘餘物進行管柱層析(乾式負載有矽藻土，5% CH_3OH/CH_2Cl_2)，得到呈黃色固體狀之標題化合物(3.75 g，6.77 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.80 (m，2H)，7.75 (d，J = 12.7 Hz，1H)，7.60 - 7.52 (m，2H)，7.41 - 7.35 (m，3H)，7.35 - 7.28 (m，1H)，6.59 - 6.52 (m，1H)，5.27 (s，2H)，4.53 (d，J = 7.7 Hz，2H)，4.26 (d，J = 12.0 Hz，2H)，4.09 (s，2H)，1.47 (d，J = 10.6 Hz，9H)；MS (APCI$^-$) m/z 551 [M-H]$^-$。

實例 37B：3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0346】 在 20 mL Parr® Barnstead Hastelloy C 反應器中向實例 37A 之產物(2.76 g，4.99 mmol)及四氫呋喃(THF) (10 mL)中添加 5% Pd/C (2.8 g，12.26 mmol)，且在氫氣(61 psi)下在 25°C下將所得混合物攪拌 68 小時。在減壓下移除揮發性物質，且對粗殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm×25 mm)，在 15 分鐘內使用 30-100%梯度之乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)，流速 25 mL/min]，得到標題化合物(1.7 g，3.65 mmol，73.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.74 - 7.67 (m，2H)，7.44 (dd，J = 8.6，1.7 Hz，1H)，7.05 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.10 (s，2H)，3.75 (dd，J = 10.4，7.5 Hz，1H)，3.55 -3.44 (m，2H)，3.37 - 3.21 (m，2H)，2.25 (s，1H)，2.02 (s，1H)，1.42 (d，J = 4.3 Hz，9H)；MS (APCI$^-$) m/z 464 [M-H]$^-$。

實例 37C：3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0347】 在 50 mL Hastelloy C 反應器中將實例 37B 之產物(420 mg，0.902 mmol)及乙酸(9 mL)添加至 5% Pd/C (840 mg，3.68 mmol)，並且在氫氣(110 psi)下在無外部加熱之情況下將反應混合物攪拌 18 小時。接著，將 10% $Pd(OH)_2/C$ (420 mg，1.495 mmol)添加至反應器，且在室溫下在氫氣(110 psi)下繼續氫化反應額外 20 小時。過濾之後，在減壓下移除揮發性物質，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 468 $[M-H]^-$

實例 37D：5-{(7RS)-1-氟-3-羥基-7-[(3RS)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0348】 將實例 37C 之產物(100 mg，0.213 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM) (1 mL)及三氟乙酸(1 mL)中且在環境溫度下攪拌。30 分鐘之後，在減壓下移除揮發性物質，且對殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm 管柱，用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)之梯度以 50 mL/min 之流速溶析(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-20.5 分鐘，線性梯度 05-100% A；20.7-22.7 分鐘，100% A；22.7-23 分鐘，線性梯度 100-05% A)]，得到標題化合物(任意指定立體化學)及非對映異構體實例 39。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s，1H)，8.56 (s，2H)，6.39 (s，1H)，3.89 (s，2H)，3.41 - 3.33 (m，1H)，3.13 - 3.02 (m，1H)，2.81 (t，J = 10.3 Hz，1H)，2.72 (dd，J = 16.6，5.0 Hz，1H)，2.68 - 2.54 (m，2H)，2.21 - 1.98 (m，3H)，1.78 (d，J = 12.8 Hz，1H)，1.65 - 1.55 (m，3H)，1.30 (qd，J = 11.3，5.5 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$；滯留時間=14.6 分鐘。

實例 38：5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 137)

【0349】 將實例 37C 之粗產物(100 mg，0.213 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM) (1 mL)及三氟乙酸(1 mL)中。攪拌 30 分鐘之後，在減壓下移除揮發性物質，且粗 5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽未經純化便進行下一反應。

【0350】 在室溫下向粗 5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽於二氯甲烷(DCM) (2 mL)中之溶液中添加環丙烷甲磺醯氯(0.055 mL，0.541 mmol)，繼之以胡氏鹼(Hunig's base) (*N,N*-二異丙基乙胺) (0.142 mL，0.812 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在減壓下移除揮發性物質，並且使粗殘餘物分配在水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。分離有機層，在減壓下移除揮發性物質，且對粗殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150×30 mm 管柱，用乙腈(A)及 0.1% 三氟乙酸/水(B)之梯度以 50 mL/min 之流速溶析(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-20.5 分鐘，線性梯度 05-100% A；20.7-22.7 分鐘，100% A；22.7-23 分鐘，線性梯度 100-05% A)]，得到標題化合物(任意指定立體化學)及非對映異構體實例 40。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s，1H)，6.47 (s，1H)，4.34 (s，2H)，3.54 (dd，J = 9.6，7.4 Hz，1H)，3.45 - 3.38 (m，1H)，3.26 (td，J = 9.7，6.3 Hz，1H)，3.02 (t，J = 9.5 Hz，1H)，2.81 - 2.64 (m，3H)，2.54 (s，2H)，2.21 (dd，J = 16.5，10.5 Hz，1H)，2.17 - 2.01 (m，2H)，1.94 - 1.88 (m，1H)，1.67 - 1.52 (m，2H)，1.32 (qd，J = 11.5，5.2 Hz，1H)，0.98 - 0.92 (m，4H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$；滯留

時間= 15.4 分鐘。

實例 39：5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*SR*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 138)

【0351】 如實例 37 中所描述對此化合物進行純化，得到非對映異構標題化合物(任意指定立體化學)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s，1H)，8.68 (寬峰，1H)，8.65 - 8.58 (寬峰，1H)，6.44 (s，1H)，3.99 (s，2H)，3.32 - 3.20 (m，2H)，3.16 - 3.04 (m，1H)，2.93 - 2.83 (m，1H)，2.78 - 2.58 (m，3H)，2.25 - 2.09 (m，3H)，1.92 - 1.84 (m，1H)，1.65 - 1.55 (m，2H)，1.41 - 1.29 (m，1H). MS (APCI$^+$) *m/z* 370 [M+H]$^+$；滯留時間= 15.8 分鐘。

實例 40：5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 139)

【0352】 如實例 38 中所描述對此化合物進行純化，得到非對映異構標題化合物(任意指定立體化學)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (s，1H)，6.47 (s，1H)，4.33 (s，2H)，3.57 (dd，J = 9.8，7.5 Hz，1H)，3.46 - 3.38 (m，1H)，3.26 (td，J = 9.7，6.2 Hz，1H)，3.00 (t，J = 9.3 Hz，1H)，2.82 - 2.58 (m，4H)，2.25 - 2.05 (m，1H)，2.10 (s，2H)，1.80 (d，J = 12.8 Hz，1H)，1.69 - 1.50 (m，2H)，1.34 (tq，J = 11.3，5.5 Hz，1H)，1.01 - 0.92 (m，4H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$；滯留時間= 14.8 分鐘。

實例 41：5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 140)

【0353】 將實例 37C 之粗產物(100 mg，0.213 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM) (1

mL)及三氟乙酸(1 mL)中。在環境溫度下攪拌 30 分鐘之後，在減壓下移除揮發性物質，且粗 5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽未經純化便進行下一反應。

【0354】 將粗 5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中，繼而添加碳酸鈉(57.4 mg，0.541 mmol)。攪拌 5 分鐘之後，添加環丙烷甲醛(56.9 mg，0.812 mmol)及乙酸(0.077 mL，1.354 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(102 mg，1.624 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌兩小時。接著使混合物分配在水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。分離水層，接著用乙酸乙酯(2×3 mL)萃取。用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌所合併之有機層並且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發性物質，且對粗殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm×25 mm)，使用 30-100%梯度之乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)，15 分鐘，流速 25 mL/min]，得到呈比率為 1.7:1 之不可分離非對映異構體混合物形式之標題化合物(22 mg，0.052 mmol，19%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 422 [M-H]$^-$。

實例 42：5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 141)

【0355】 使用實例 26 中所描述之方法製備標題化合物，以 2-(1*H*-吡唑-1-基)乙胺鹽酸鹽替代 2,2-二氟-2-苯基乙胺鹽酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s，1H)，7.79 (d，J = 2 Hz，1H)，7.50 (d，J = 2 Hz，1H)，6.44 (s，1H)，6.27 (m，1H)，4.32 (m，2H)，3.92 (s，2H)，3.29 (m，2H)，3.17 (m，1H)，2.97

(m，1H)，2.75 (m，1H)，2.67 (m，1H)，2.40 (m，1H)，2.01 (m，1H)，1.59 (m，1H)；MS (ESI$^-$) m/z 408 [M-1]$^-$。

實例 43：5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 142)

【0356】 使用實例 1 中所描述之方法製備標題化合物，以 1,1,1-三氟-4-碘丁烷替代 1-溴-3-甲基丁烷。藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-55%梯度之 CH_3OH/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到呈銨鹽形式之標題化合物(38 mg，0.086 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.00 (br s，1H)，7.09 (br s，4H)，6.42 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.73 (m，1H)，3.53 (m，2H)，2.84 (m，1H)，2.74 (m，1H)，2.62 (m，1H)，2.45 (m，1H)，2.27 (m，2H)，1.88 (m，1H)，1.72 (m，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 425 [M-1]$^-$。

實例 44：5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 143)

實例 44A：N-[6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟-3-甲醯基苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺

【0357】 將二異丙胺(4.80 mL，33.7 mmol)於四氫呋喃(21 mL)中之溶液冷卻至-73°C之內部溫度，且在 10 分鐘內添加正丁基鋰(14.0 mL，33.7 mmol，2.5 M 己烷溶液)。將混合物攪拌 5 分鐘，升溫至 0°C，攪拌 10 分鐘，接著再冷卻至-73°C。將 *N*-(2-(苄基氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(來自實例 12C 之化合物)(6.00 g，15.3 mmol)於四氫呋喃(41 mL)中之溶液冷卻至-76°C之內部溫度，並且以使得內部溫度不超過-70°C之速率添加以上製備之二異丙基胺基鋰溶液。老化

75 分鐘之後，以使得內部溫度不超過-68°C之速率添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(4.74 mL，185 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液。20 分鐘之後，用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅反應物，升溫至室溫且分配在乙酸乙酯(2×50 mL)與水(50 mL)之間。用飽和氯化銨水溶液(4×20 mL)洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到黏性油，立即藉由急驟層析在矽膠上純化[80 g SiO_2，自庚烷→30%乙酸乙酯/庚烷之梯度，60 mL/min]，得到標題化合物(3.58 g，8.42 mmol，55.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br s，1H)，10.10 (d，J = 1.1 Hz，1H)，7.55 (d，J = 1.4 Hz，1H)，7.48 - 7.27 (m，5H)，5.38 (s，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 421 [M+H]$^+$。

實例 44B：{[4-(苄基氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基]甲基}{2-[甲氧基(甲基)胺基]-2-側氧基乙基}胺甲酸第三丁酯

【0358】 向 2-胺基-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺氫溴酸鹽(5.86 g，29.5 mmol)於甲醇(89 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.11 mL，29.5 mmol)。5 分鐘之後，添加乙酸(0.766 mL，13.39 mmol)繼之以 *N*-[6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟-3-甲醯基苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(11.25 g，26.8 mmol)於甲醇(89 mL)中之溶液。20 分鐘之後，一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(11.35 g，53.6 mmol)，並且在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。此後，添加 2-胺基-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺氫溴酸鹽(1.40 g，7.03 mmol)及三乙胺(1.20 mL，8.61 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液，繼之以三乙醯氧基硼氫化鈉(3.00 g，14.2 mmol)。25 分鐘之後，將反應物傾入水(200 mL)中且萃取至乙酸乙酯(2×100 mL)中。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到 15.48 g 黏性殘餘物。將此溶解於二氯甲烷(179 mL)中並添加三乙胺

(4.11 mL，29.5 mmol)繼之以二碳酸二-第三丁酯(6.43 g，29.5 mmol)，並且在室溫下攪拌反應混合物。14 小時之後，添加水(100 mL)，並且將混合物萃取至乙酸乙酯(2×50 mL)中。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到 18.7 g 黏性油，藉由急驟層析在矽膠上進行純化[220 g SiO_2，庚烷→50%乙酸乙酯/庚烷，150 mL/min]，得到標題化合物(12.1 g，19.4 mmol，72.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 624 $[M+H]^+$。

實例 44C：6-(苄基氧基)-8-氟-4-側氧基-7-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0359】 將{[4-(苄基氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基]甲基}{2-[甲氧基(甲基)胺基]-2-側氧基乙基}胺甲酸第三丁酯(11.0 g，17.7 mmol)於四氫呋喃(142 mL)中之溶液冷卻至-75°C之內部溫度，且以使得內部溫度不超過-70°C之速率添加正丁基鋰(15.1 mL，36.3 mmol，2.5 M 己烷溶液)。5 分鐘之後，用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅反應物，升溫至室溫且分配在乙酸乙酯(150 mL)與水(100 mL)之間。用乙酸乙酯(1×50 mL)反萃取水層，並且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到 10.2 g 黏性油，藉由急驟層析在矽膠上進行純化[120 g SiO_2，庚烷→30%乙酸乙酯/庚烷，85 mL/min]，得到標題化合物(6.44 g，13.4 mmol，68.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s，1H)，7.53 (d，J = 1.5 Hz，1H)，7.49-7.31 (m，5H)，5.19 (s，2H)，4.78 (s，2H)，4.33 (s，2H)，1.49 (s，9H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 481 $[M-H]^-$。

實例 44D：6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-4-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0360】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-4-側氧基-7-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.11 mmol)於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(7.8 mL)中之溶液中添加 1,2,2,6,6-五甲基哌啶(1.13 mL，6.22 mmol)及溴乙酸甲酯(0.372 mL，4.04 mmol)，並且將反應物加熱至 60°C之內部溫度。1 小時之後，將混合物冷卻至室溫並分配在乙酸乙酯(25 mL)與飽和氯化銨水溶液(20 mL)之間。用飽和氯化銨水溶液(4×20 mL)進一步洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到 2.11 g 橙色油，藉由急驟層析在矽膠上進行純化[24 g SiO_2，庚烷→25%乙酸乙酯/庚烷，35 mL/min]，得到標題化合物(1.29 g，2.33 mmol，74.9%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 574 $[M+NH_4]^+$。

實例 44E：6-(苄基氧基)-8-氟-4-[(1H-咪唑-1-羰硫基)氧基]-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0361】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-4-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(1.29 g，2.33 mmol)於無水四氫呋喃(23 mL)中之溶液中一次性添加硼氫化鈉(0.088 g，2.33 mmol)。5 分鐘之後，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應物且用飽和氯化銨水溶液(2 mL)淬滅。用乙酸乙酯(1×20 mL)反萃取水層，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到 1.26 g 油。將油溶解於二氯甲烷(23 mL)中，且添加 4-二甲基胺基吡啶(0.085 g，0.698 mmol)繼之以 1,1'-硫代羰基二咪唑(0.539 g，3.02 mmol)。45 分鐘之後，直接濃縮反應物，得到油，立即藉由急驟層析在矽膠上[24 g SiO_2，庚烷→25%丙酮/庚烷，35 mL/min，在 216 nm 下偵測]進行純化，得到標題化合物(1.03 g，1.54 mmol，66.3%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 667

$[M+H]^+$。

實例 44F：6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0362】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-4-[(1*H*-咪唑-1-羰硫基)氧基]-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(1.029 g，1.54 mmol)及苯(26 mL)之溶液中添加氫化三丁基錫(0.457 mL，1.70 mmol)。向混合物中一次性添加三乙基硼烷溶液(1.70 mL，1.70 mmol，1.0 M 四氫呋喃溶液)，且在室溫下攪拌反應物。8 分鐘之後，將反應物濃縮至 1.5 mL 且直接藉由急驟層析在矽膠上進行純化[24 g SiO_2，庚烷→20%丙酮/庚烷，35 mL/min，在 208 nm 下偵測]，得到標題化合物(0.705 g，1.30 mmol，85%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 539 $[M-H]^-$。

實例 44G：6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0363】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(0.660 g，1.22 mmol)於無水甲醇(8.1 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(0.70 mL，3.05 mmol，25% w/w 甲醇溶液)，並且將反應物加熱至 50°C之內部溫度。2 小時之後，將反應物冷卻至室溫且用飽和氯化銨水溶液(10 mL)淬滅。使混合物分配在乙酸乙酯(30 mL)與水(10 mL)之間，用乙酸乙酯(2×5 mL)反萃取水層，且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮。為了移除外源水，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中，用鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著過濾並且在減壓下濃縮，得到 0.702 g

油，藉由急驟層析在矽膠上進行純化[12 g SiO_2，庚烷→25%丙酮/庚烷，30 mL/min，在 208 nm 下偵測]，得到標題化合物(0.412 g，0.927 mmol，71.1%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 445 [M+H]$^+$。

實例 44H：6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0364】 以使得內部溫度不超過 7°C之速率向異氰酸氯磺醯酯(0.121 mL，1.39 mmol)於二氯甲烷(4.6 mL)中之內部溫度為 0°C之溶液中添加烯丙醇(0.095 mL，1.39 mmol)。30 分鐘之後，以使得內部溫度不超過 7°C之速率添加 6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(0.425 g，0.927 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.324 mL，1.854 mmol)於二氯甲烷(4.6 mL)中之預成溶液。30 分鐘之後，用水(48 mL)淬滅反應物並攪拌 5 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(2×24 mL)萃取水層。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到 0.530 g 發泡體，未進行純化即用於下一步驟。

【0365】 經由表面下氮氣鼓泡將以上烯丙氧基羰基磺醯脲(0.473 g，0.778 mmol)於無水甲醇(8.6 mL)中之溶液脫氣 15 分鐘。此後，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(0.018 g，0.016 mmol)繼之以甲醇鈉溶液(1.07 mL，4.67 mmol，25% w/w 甲醇溶液)，並且將反應混合物加熱至 60°C之夾套溫度。15 分鐘之後，將混合物冷卻至室溫，用 1 M HCl (1 mL)稀釋，並且分配在乙酸乙酯(4 mL)與水(3 mL)之間。用乙酸乙酯(2×1 mL)萃取水層，並且用鹽水(1×5 mL)洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(314 mg，0.639 mmol，82%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 490 [M-H]$^-$。

實例 44I：5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0366】 將 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(37.7 mg，0.077 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(34.1 mg，0.230 mmol)於二氯甲烷(0.76 mL)中之懸浮液冷卻至-78°C，且在 5 分鐘內逐滴添加三氯化硼溶液(153 μL，0.153 mmol，1.0 M 二氯甲烷溶液)。15 分鐘之後，用無水甲醇(31.0 μL，0.767 mmol)淬滅反應物且在氮氣下升溫至室溫。移除揮發性物質，得到固體，將其與庚烷(3×1 mL)及二氯甲烷(2×1 mL)一起濕磨。此後將粗物質溶解於水(2 mL)中，經由棉花塞過濾以移除黃色殘餘物，且藉由反相 HPLC [Luna® 10 μM C18(2) 100 Å，AX (00G-4253-U0-AX)管柱，250×30 mm，50 mL/min，1 次注入，5%→95% CH_3CN/H_2O (含純無緩衝水)，15 分鐘，在 205 nm 下監測/收集]進行純化。用溶劑鋒面溶析產物，此後凍乾(0.031 毫巴) 8 小時，得到標題化合物(9.3 mg，0.031 mmol，40.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.49 (br s，1H)，9.34 (br s，2H)，6.64 (s，1H)，4.33 (s，2H)，4.14 (app t，J = 3.8 Hz，2H); 3.32 (app q，J = 5.7 Hz，2H)，2.94 (t，J = 5.9 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 300 [M-H]$^-$。

實例 45：5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 144)

實例 45A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0367】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(50 mg，0.102 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶

液中添加三氟乙酸(118 μL，1.53 mmol)。90 分鐘之後，直接濃縮反應混合物，將基質懸浮於二氯甲烷(1.0 mL)中且添加 *N,N*-二異丙基乙胺(71.1 μL，0.407 mmol)，得到均質溶液。接著，添加四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎓鹽(TBTU) (35.9 mg，0.112 mmol)繼之以 4-甲基戊酸(13.0 mg，0.112 mmol)，且在室溫下攪拌反應物。20 分鐘之後，分配額外的 *N,N*-二異丙基乙胺(71.1 μL，0.407 mmol)。5 分鐘之後，用二氯甲烷(2 mL)稀釋反應混合物，用 1 M HCl (2 mL)淬滅，並萃取至二氯甲烷(2×2 mL)中。用鹽水(1×2 mL)洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到黃色油，立即藉由急驟層析在矽膠上進行純化[4 g SiO_2，庚烷→95%丙酮/庚烷，18 mL/min，在 205 nm 下監測]，得到標題化合物(35.0 mg，0.071 mmol，69.9%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 490 $[M+H]^+$。

實例 45B：5-(8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物

【0368】 將 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(74.7 mg，0.153 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(67.9 mg，0.458 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之懸浮液冷卻至-78°C，且在 5 分鐘內逐滴添加三氯化硼溶液(305 μL，0.305 mmol，1.0 M 二氯甲烷溶液)。15 分鐘之後，用無水甲醇(61.7 μL，1.53 mmol)淬滅反應物且在氮氣下升溫至室溫。移除揮發性物質，得到固體，與庚烷(3×1 mL)一起濕磨。此後將粗物質溶解於二甲亞碸(2 mL)中且藉由反相 HPLC [Luna® 10 μM C18(2) 100 Å，AX (00G-4253-U0-AX)管柱，250×30 mm，50 mL/min，1 次注入，5%→95% CH_3CN/H_2O (含有處於 18 L 水中之 29.4 g 乙酸銨的緩衝液)，15 分鐘，在 205 nm 下監測/收集]進行純化，得

到標題化合物(21.6 mg，0.054 mmol，35.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) (旋轉異構體之 60:40 混合物，27°C) δ ppm 6.51 (br s，1H)，4.51 (s，0.8H)，4.46 (s，1.2H)，3.94 (s，0.8H)，3.93 (s，1.2H)，3.63 (q，J = 5.7 Hz，2H)，2.76 (t，J = 5.9 Hz，1.2H) 2.64 (t，J = 5.9 Hz，0.8H)，2.38 (q，J = 8.2 Hz，2H)，1.55 (sept，J = 6.8 Hz，1H)，1.40 (m，2H)，0.87 (d，J = 6.6 Hz，4H)，0.86 (d，J = 6.6 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 400 [M+H]$^+$。

實例 46：5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 145)

【0369】 向 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(60 mg，0.122 mmol)於二氯甲烷(1.1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(141 µl，1.83 mmol)。25 分鐘之後，直接濃縮反應混合物，懸浮在乙腈(1.4 mL)中，且添加碳酸鉀(84 mg，0.610 mmol)繼之以 1-溴-4-甲基戊烷(40.3 mg，0.244 mmol)，並將反應混合物加熱至 60°C。16 小時之後，將混合物冷卻至室溫，經由 0.45 µm Whatman PTFE 注射器式過濾器進行過濾，並移除揮發性物質，得到殘餘物，與 1,2,3,4,5-五甲基苯(46.0 mg，0.310 mmol)一起懸浮於二氯甲烷(1.0 mL)中並冷卻至-78°C。在 5 分鐘內逐滴添加三氯化硼溶液(207 µL，0.207 mmol，1.0 M 二氯甲烷溶液)。15 分鐘之後，分配額外的三氯化硼(1.86 mL，1.86 mmol，1.0 M 二氯甲烷溶液)。15 分鐘之後，用無水乙醇(302 µL，5.17 mmol)淬滅反應物且在氮氣下升溫至室溫。移除揮發性物質，得到固體，與庚烷(3×1 mL)一起濕磨。此後將粗物質溶解於甲醇(2.5 mL)中，且藉由反相 HPLC [Luna® 10 µM C18(2) 100 Å，AX (00G-4253-U0-AX)管柱，250×30 mm，50 mL/min，1 次注入，

5%→95% CH_3CN/H_2O (含純無緩衝水)，15 分鐘，在 205 nm 下監測/收集]進行純化，得到標題化合物(9.1 mg，0.024 mmol，19.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (br s，2H)，6.58 (s，1H)，4.28 (m ,2H)，3.47 (m，2H)，3.15 (m，2H)，2.96 (m，2H)，1.69 (pent，J = 8.0 Hz，2H)，1.55 (sept，J = 6.8 Hz，1H)，1.17 (q，J = 7.1 Hz，2H)，0.86 (d，J = 6.4 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 386 $[M+H]^+$。

實例 47：5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 146)

【0370】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 21 (76 mg，0.179 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 2 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (4 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(21 mg，0.049 mmol，27.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (br s，1H)，6.45 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.07 (m，4H)，2.74 (m，2H)，2.37 (m，2H)，2.03 (m，1H)，1.76 (m，2H)，1.58 (m，2H)；MS (ESI$^-$) m/z 424 $[M-H]^-$。

實例 48：5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-

基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 147)

【0371】 使用實例 47 中所描述之方法製備標題化合物。首先溶析之對映異構體峰得到標題化合物(5 mg，0.012 mmol，6.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (br s，1H)，7.26 (br s，1H)，6.47 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.07 (m，4H)，2.77 (m，2H)，2.41 (m，2H)，2.21 (m，1H)，1.84 (m，2H)，1.68 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 424 [M-H]$^-$。

實例 49：5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 148)

【0372】 向來自實例 22I 之產物(1.12 g，2.23 mmol)及 2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙-1-胺鹽酸鹽(0.634 g，3.35 mmol)於乙腈(22 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.168 g，2.68 mmol)。18 小時之後，用氫氧化銨(0.506 mL，26.8 mmol)淬滅反應混合物，且用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (5 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.1414 g，0.262 mmol，11.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (br s，2H)，6.77 (s，1H)，5.21 (s，2H)，3.98 - 3.86 (m，2H)，3.77 - 3.70 (m，2H)，3.50 - 3.42 (m，4H)，3.23 (s，3H)，3.17 - 3.09 (m，3H)，2.86 - 2.76 (m，2H)，2.58 (dd，J = 16.4，9.6 Hz，1H)，2.16 (d，J = 12.0 Hz，1H)，1.92 (dd，J = 10.4，6.3 Hz，2H)，1.70 (td，J = 11.2，10.4，4.8 Hz，2H)，1.01 - 0.94 (m，2H)，0.94 - 0.85 (m，3H)；

MS (APCI$^+$) *m/z* 540 $[M+H]^+$。

【0373】 較早溶析之級分得到呈銨鹽形式之醇副產物 5-{1-氟-7-羥基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.303 g，0.75 mmol，32%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 422 $[M+NH_4]^+$。

【0374】 藉由對掌性 SFC 分離外消旋 5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.1414 g，0.262 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 45%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到 5-[(7*R*)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(54.4 mg，0.101 mmol，77%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與外消旋物質之彼等資料一致。藉由層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性來指定絕對構型。

【0375】 向 5-[(7*R*)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(54.4 mg，0.101

mmol)於乙腈(1.1 mL)中之懸浮液中添加氯化氫溶液(0.126 mL，0.504 mmol，4 M 二噁烷溶液)。2.5 小時之後，用乙腈(1 mL)稀釋反應物，用氫氧化銨(0.023 mL，1.210 mmol)淬滅，接著用水(0.5 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)並濃縮所得懸浮液。將粗殘餘物乾式負載至 100 g C18 管柱上且藉由反相液相層析進行純化，流速 60 mL/min，梯度為 10-50% (10 倍管柱體積)接著 50-100% (6 倍管柱體積)，接著以 100% (1 倍管柱體積)甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰酸化至 pH 7)沖洗，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(25.7 mg，0.057 mmol，57%產率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 25 之產物一致。

實例 50：苯基胺甲酸 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯(化合物 149)

【0376】 向來自實例 49 之醇副產物 5-{1-氟-7-羥基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(50 mg，0.118 mmol)及 4-二甲基胺基吡啶(1.2 mg，9.9 μmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加異氰酸苯酯(0.02 mL，0.183 mmol)。20 小時之後，經由玻璃微纖維玻璃料過濾反應混合物，直接負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到苯基胺甲酸 8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯(0.0238 g，0.044 mmol，45.9%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 541 $[M+NH_4]^+$。

【0377】 向苯基胺甲酸 8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯(0.022 g，0.042 mmol)於乙腈(0.45

mL)中之懸浮液中添加氯化氫溶液(0.053 mL，0.210 mmol，4 M 二噁烷溶液)。1.5 小時之後，用乙腈(1 mL)稀釋反應物，用氫氧化銨(0.005 mL，0.252 mmol)淬滅，接著用水(0.5 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)並濃縮所得懸浮液。將粗殘餘物乾式負載至 50 g C18 管柱上，且藉由反相液相層析進行純化，流速 60 mL/min，梯度 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰酸化至 pH 7)，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(12.2 mg，0.028 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (s，1H)，9.11 (s，1H)，7.46 (d，J = 8.0 Hz，2H)，7.31 - 7.21 (m，2H)，6.99 - 6.94 (m，2H)，6.48 (s，1H)，5.17 - 5.10 (m，1H)，4.01 - 3.87 (m，2H)，3.09 (q，J = 7.3 Hz，2H)，2.93 (dd，J = 16.9，4.8 Hz，1H)，2.89 - 2.64 (m，3H)；MS (APCI$^-$) m/z 434 [M-H]$^-$。

實例 51：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基}-2,2-二甲基丁腈(化合物 150)

【0378】 向來自實例 22I 之產物(0.200 g，0.397 mmol)及 4-胺基-2,2-二甲基丁腈(0.074 mL，0.596 mmol)於乙腈(4 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.030 g，0.477 mmol)。19 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(0.5 mL，1.99 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。1 小時之後，用氫氧化銨(0.045 mL，2.38 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上，且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析。藉由與乙腈(4 mL)一起濕磨來進一步純化經層析純化之物質，得到標題化合物(0.011 g，0.027 mmol，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，

DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，6.47 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.17 - 3.04 (m，3H)，2.86 - 2.66 (m，3H)，2.55 - 2.49 (m，1H)，2.15 (d，J = 12.3 Hz，1H)，1.88 (dd，J = 11.1，5.8 Hz，2H)，1.68 (tt，J = 11.3，5.6 Hz，1H)，1.37 (s，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 411 $[M+H]^+$。

實例 52：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 151)

【0379】 向來自實例 22I 之產物(0.20 g，0.397 mmol)及 4-胺基-1,1,1-三氟丁-2-醇鹽酸鹽(0.107 g，0.596 mmol)於乙腈(4 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.030 g，0.477 mmol)。19 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(0.496 mL，1.99 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。1 小時之後，用氫氧化銨(0.045 mL，2.38 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.048 g，0.109 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s，1H)，7.10 (br s，2H)，6.41 (d，J = 1.5 Hz，1H)，4.81 (d，J = 3.8 Hz，1H)，4.21 - 4.09 (m，1H)，3.93 (s，2H)，3.93 - 3.84 (m，1H)，3.57 - 3.43 (m，1H)，3.13 - 3.02 (m，1H)，2.76 (dt，J = 17.3，5.8 Hz，2H)，2.67 - 2.51 (m，1H)，2.35 (dd，J = 16.5，7.3 Hz，1H)，1.80 (ddd，J = 12.1，8.6，5.5 Hz，1H)，2.04 - 1.50 (m，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 442 $[M+H]^+$。

實例 53：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 152)

【0380】 向來自實例 22I 之產物(0.20 g，0.397 mmol)及 4,4,4-三氟-3-甲氧基丁-1-胺(0.082 mL，0.596 mmol)於乙腈(4 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.030 g，0.477 mmol)。19 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(0.496 mL，1.99 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。1 小時之後，用氫氧化銨(0.045 mL，2.383 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.016 g，0.034 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s，1H)，6.44 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.90 (s，2H)，3.88 (d，J = 7.3 Hz，1H)，3.48 (s，3H)，3.47 - 3.38 (m，1H)，3.34 - 3.28 (m，1H)，3.09 - 2.93 (m，2H)，2.89 - 2.56 (m，3H)，2.17 - 2.05 (m，1H)，2.00 - 1.47 (m，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 456 $[M+H]^+$。

實例 54：5-[8-氟-6-羥基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 153)

實例 54A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0381】 在 23°C下將三氟乙酸(0.1 mL，1.34 mmol，15.0 當量)添加至實例 44H 之產物 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(44 mg，0.09 mmol，1 當量)於二氯甲烷(0.45 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著在 23°C下用乙醚(1.0 mL)稀釋產物混合物。立即形成沈澱物。在氮氣流下濃縮經稀釋之混合物。所獲得

之標題化合物未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) *m/z* 433 [M+H+CH_3CN]$^+$。

實例 54B：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0382】 隨攪拌將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.09 mmol，1 當量)、碳酸鉀(62 mg，0.45 mmol，5.0 當量)及 4-甲基苯磺酸 5,5,5-三氟戊酯(40 mg，0.14 mmol，1.5 當量；Erdeljac，N.等人，*Chem. Commun*，2018，*54*，12002-12005)於乙腈(0.45 mL)中之懸浮液加熱至 60°C後維持 19 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。用氯化氫水溶液(1.0 M，0.5 mL)、水(0.5 mL)及二甲亞碸(1.0 mL)相繼稀釋經冷卻之反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物。所獲得之標題化合物(44 mg)未經進一步純化即用於以下步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 [M+H]$^+$。

實例 54C：5-[8-氟-6-羥基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0383】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.9 mL，0.90 mmol，11.3 當量)添加至實例 54B 之產物(標稱 44 mg，0.08 mmol，1 當量)及五甲基苯(37 mg，0.25 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷(0.85 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 4 小時。接著在-78°C下用甲醇(0.5 mL)稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。藉由反相急驟

管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(14 mg，41%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.52 (s，1H)，4.10 (q，J = 5.2 Hz，1H)，3.94 (2，2H)，3.17 (d，J = 5.1 Hz，2H)，2.86 (app bs，2H)，2.35-2.23 (m，2H)，1.71 (app bs，2H)，1.59-1.47；MS (APCI$^+$) m/z 426 [M+H]$^+$。

實例 55：5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 154)

【0384】 向來自實例 22I 之產物(0.3492 g，0.693 mmol)及 2-(胺基甲基)吡啶(0.192 mL，1.66 mmol)於乙腈(7 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.087 g，1.39 mmol)。19 小時之後，添加異戊醛(0.299 mL，2.77 mmol)。6 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(1.73 mL，6.93 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。1 小時之後，用氫氧化銨(0.157 mL，8.32 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(4 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (2 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上，且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析。合併較晚溶析之級分並濃縮，得到標題化合物(0.163 g，0.341 mmol，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，8.66 (d，J = 5.2 Hz，1H)，7.92 (td，J = 7.7，1.9 Hz，1H)，7.58 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.49 - 7.41 (m，1H)，6.46 (s，1H)，4.64 - 4.46 (m，2H)，3.93 (s，2H)，3.75 - 3.58 (m，1H)，3.49 - 3.40 (m，1H)，3.27 - 3.06 (m，

3H)，2.90 - 2.68 (m，4H)，1.86 - 1.77 (m，1H)，1.59 - 1.41 (m，3H)，0.83 (d，J = 2.2 Hz，3H)，0.81 (d，J = 2.2 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 477 [M+H]$^+$。

實例 56：5-(1-氟-3-羥基-7-{[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 155)

【0385】 向來自實例 22I 之產物(0.3492 g，0.693 mmol)及 2-(胺基甲基)吡啶(0.192 mL，1.66 mmol)於乙腈(7 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.087 g，1.387 mmol)。19 小時之後，添加異戊醛(0.299 mL，2.77 mmol)。6 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(1.73 mL，6.93 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。1 小時之後，用氫氧化銨(0.157 mL，8.32 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(4 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (2 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上，且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析。合併早期溶析之級分並濃縮，得到標題化合物(0.0972 g，0.239 mmol，34.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6)顯示旋轉異構體混合物，主要旋轉異構體之資料為 δ ppm 9.37 (s，1H)，9.21 (s，2H)，8.57 (td，J = 5.0，1.7 Hz，1H)，7.84 (td，J = 7.7，1.8 Hz，1H)，7.49 - 7.41 (m，1H)，7.35 (dt，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，6.43 (s，1H)，5.03 - 4.87 (m，2H)，4.38 - 4.24 (m，1H)，4.00 - 3.78 (m，2H)，3.45 (dd，J = 5.9，3.7 Hz，1H)，3.00 - 2.53 (m，3H)，2.33 (s，2H)，1.89 - 1.62 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 477 [M+H]$^+$。

實例 57：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-2-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 156)

【0386】 向來自實例 22I 之產物(0.302 g，0.600 mmol)及 1-胺基-4,4,4-三氟-丁-2-醇(0.1 g，0.699 mmol)於乙腈(6 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.045 g，0.715 mmol)。18 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(1.19 mL，4.77 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。2 小時之後，用氫氧化銨(0.068 mL，3.57 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0694 g，0.157 mmol，26.4%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s，1H)，8.65 (br s，2H)，6.46 (s，1H)，5.84 (s，1H)，4.15 (s，1H)，4.12 - 4.08 (m，1H)，3.94 (d，J = 1.2 Hz，2H)，3.50 - 3.39 (m，1H)，3.22 - 3.17 (m，1H)，3.15 - 2.99 (m，2H)，2.86 - 2.67 (m，2H)，2.64 - 2.41 (m，2H)，2.23 - 2.12 (m，1H)，1.79 - 1.62 (m，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 442 [M+H]$^+$。

實例 58：5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 157)

【0387】 向來自實例 22I 之產物(0.302 g，0.600 mmol)及 2-(二氟甲氧基)乙-1-胺(0.1 g，0.900 mmol)於乙腈(6 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.045 g，0.715 mmol)。18 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(1.191 mL，4.77 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。2 小時之後，用氫氧化銨(0.068 mL，3.57 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(3 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)

之梯度溶析，得到標題化合物(0.0604 g，0.148 mmol，24.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s，1H)，8.79 (br s，2H)，6.80 (t，J = 75.2 Hz，1H)，6.48 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.17 - 4.08 (m，2H)，3.96 (d，J = 2.1 Hz，2H)，3.52 - 3.44 (m，1H)，3.39 (t，J = 5.2 Hz，2H)，3.16 - 3.08 (m，1H)，2.83 (dt，J = 17.2，4.6 Hz，1H)，2.75 (ddd，J = 17.0，11.4，5.4 Hz，1H)，2.61 - 2.53 (m，1H)，2.23 - 2.16 (m，1H)，1.72 (qd，J = 11.7，5.4 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 410 [M+H]$^+$。

實例 59：5-(8-氟-6-羥基-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 158)

實例 59A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0388】 在 23°C下將 *N,N*-二異丙基乙胺(0.15 mL，0.84 mmol，5.5 當量)添加至實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.15 mmol，1 當量)及戊亞胺酸乙酯鹽酸鹽(50 mg，0.31 mmol，2.0 當量；Goebel，M 等人，*ChemMedChem* 2009，4，1136-1142)於乙腈(0.75 mL)中之懸浮液中。密封反應容器，並且將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。在 23°C下添加額外的戊亞胺酸乙酯鹽酸鹽(150 mg，0.93 mmol，6.0 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.40 mL，2.29 mmol，15.0 當量)。密封反應容器，並且將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 3 小時，接著冷卻至 23°C。用氯化氫水溶液(1.0 M，3.0 mL)及二甲亞碸(3.0 mL)相繼稀釋經冷卻之混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18

管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物。標題化合物(146 mg)未經進一步純化即用於以下步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 475 [M+H]$^+$。

實例 59B：5-(8-氟-6-羥基-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0389】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.31 mL，0.31 mmol，1.0 當量)添加至五甲基苯(141 mg，0.92 mmol，3.0 當量)及實例 59A 之產物(標稱 146 mg，0.307 mmol，1 當量)於二氯甲烷(3.0 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 15 分鐘。在-78°C下添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.35 mL，0.35 mmol，1.17 當量)。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在-78°C下添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.40 mL，0.40 mmol，1.33 當量)。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著在-78°C下用乙酸乙酯(1.5 mL)及乙醇(1.5 mL)相繼稀釋混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(12 mg，0.031 mmol，10%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.47 (s，1H)，4.51 (s，2H)，4.19 (d，J = 17.5 Hz，1H)，3.75-3.61 (m，2H)，3.23 (d，J = 17.5 Hz，1H)，2.82 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.58 (t，J = 7.9 Hz，2H)，1.56-1.48 (m，2H)，1.41-1.31

(m，2H)，0.91 (t，J = 7.9 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 385 [M+H]$^+$。

實例 60：5-[2-(3-環丙基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 159)

實例 60A：5-[6-(苄基氧基)-2-(3-環丙基丙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0390】 將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.15 mmol，1 當量)、碳酸鉀(106 mg，0.77 mmol，5.0 當量)及 4-甲基苯磺酸 3-環丙基丙酯(60 mg，0.23 mmol，1.5 當量；Wagner，PJ 等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1981，103，3837-3841)於乙腈(0.80 mL)中之懸浮液封閉在 4 mL 小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。用二甲亞碸(3.0 mL)稀釋經冷卻之混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(68 mg，0.14 mmol，93%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) m/z 474 [M+H]$^+$。

實例 60B：5-[2-(3-環丙基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0391】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.14 mL，0.14 mmol，1.0 當量)添加至實例 60A 之產物(65 mg，0.14 mmol，1 當量)及五甲基苯(61 mg，0.41 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷(1.4 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反

應混合物攪拌 15 分鐘。在-78°C下添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.30 mL，0.30 mmol，2.1 當量)。在-78°C下將反應混合物攪拌 15 分鐘，接著在-78°C下用甲醇(0.5 mL)稀釋。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之產物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物。合併含有產物之級分並濃縮所合併之級分。使用相同的層析條件再純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(5 mg，0.013 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.33 (s，1H)，3.95 (s，2H)，2.69-2.62 (m，2H)，2.59-2.54 (m，2H)，2.49-2.44 (m，2H)，1.59 (p，J = 7.4 Hz，2H)，1.24-1.13 (m，4H)，0.74-0.65 (m，1H)，0.40-0.36 (m，2H)，0.02- -0.01 (m，2H)。MS (APCI$^+$) m/z 384 $[M+H]^+$。

實例 61：5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 160)

實例 61A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0392】 將含有 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.407 mmol，實例 44H)於二氯甲烷(1.4 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.19 mL，2.4 mmol)，接著移除冷卻浴。2 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物與甲苯(3×3 mL)一起共沸，接著通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲

烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(0.159 g，0.406 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (dd，J = 7.0，1.6 Hz，2H)，7.38 - 7.32 (m，2H)，7.32 - 7.27 (m，1H)，6.86 (s，1H)，5.15 (s，2H)，4.18 (s，2H)，3.96 (s，2H)，3.36 - 3.31 (m，2H)，2.94 (t，J = 6.2 Hz，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 433.2 [M+CH_3CN+H]$^+$；MS (ESI$^-$) m/z 390.2 [M-H]$^-$。

實例 61B：6-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯

【0393】 向小瓶中添加 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.040 g，0.10 mmol，實例 61A)、6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.024 g，0.11 mmol)及二氯甲烷(0.34 mL)。在環境溫度下將所得懸浮液攪拌 10 分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.043 g，0.20 mmol)。16 小時之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物並攪拌 20 分鐘。接下來添加水，並且用二氯甲烷(4×20 mL)萃取混合物。合併有機相，用 50%氯化鈉水溶液及鹽水相繼洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI$^+$) m/z 587.0 [M+H]$^+$；MS (ESI$^-$) m/z 585.2 [M-H]$^-$。

實例 61C：6-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯

【0394】 向含有 5%鈀/碳(0.120 g，0.525 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 6-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(理論上 0.10 mmol，實例

61B)及四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下在 50 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 2.7 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(0.033 g，0.066 mmol)。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI$^+$) *m/z* 497.2 [M+H]$^+$；MS (ESI$^-$) *m/z* 495.2 [M-H]$^-$。

實例 61D：5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0395】 將含有 6-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.033 g，0.066 mmol，實例 61C)於二氯甲烷(0.22 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.031 mL，0.40 mmol)，接著移除冷卻浴。1 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物與甲苯(3×3 mL)一起共沸且使用反相製備型 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之甲醇/水(經 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化。合併含產物之級分且在減壓下濃縮。使殘餘物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(5.0 mg，0.013 mmol，13%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.44 (s，1H)，3.98 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.87 (s，2H)，3.28 (s，2H)，2.76 (p，J = 7.6 Hz，1H)，2.67 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.49 - 2.40 (m，2H)，2.43 - 2.36 (m，1H)，2.14 - 1.95 (m，2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 397.2 [M+H]$^+$。

實例 62：5-[8-氟-6-羥基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 161)

實例 62A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0396】 將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量)、三乙胺(0.18 mL，1.3 mmol，5.0 當量)及 6-溴-1,1,1-三氟己烷(86 mg，0.38 mmol，1.5 當量)於乙腈(1.3 mL)中之懸浮液密封在 4 mL 小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時，接著冷卻至 23°C。濃縮經冷卻之混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(53 mg，0.10 mmol，39%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 530 $[M+H]^+$。

實例 62B：5-[8-氟-6-羥基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0397】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.0 mL，1.0 mmol，10.0 當量)沿燒瓶側壁緩慢添加至實例 62A 之產物(53 mg，0.10 mmol，1 當量)及五甲基苯(48 mg，0.33 mmol，3.3 當量)於二氯甲烷(1.5 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著在-78°C下用乙醇(0.8 mL)緩慢稀釋。在 30 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C並濃縮。將所獲得之殘餘物與庚烷(3×5 mL)一起濕磨。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度

溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(8.6 mg，20%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (bs，1H)，6.55 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.25-2.83 (m，6H)，2.34-2.20 (m，2H)，1.76-1.66 (m，2H)，1.53 (p，J = 7.2 Hz，2H)，1.39 (p，J = 7.7 Hz，2H)。MS (APCI$^+$) m/z 440 [M+H]$^+$。

實例 63：5-{2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 162)

實例 63A：5-{6-(苄基氧基)-2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0398】 將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量)、碳酸鉀(176 mg，1.27 mmol，5.0 當量)及 3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷(61 mg，0.33 mmol，1.3 當量)於乙腈(1.3 mL)中之懸浮液密封在 4 mL 小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時，接著冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用乙腈(5×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且使所合併之濾液通過 0.45 μm PTFE 膜 Whatman®注射器式過濾器。濃縮濾液。所獲得之殘餘物未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) m/z 496 [M+H]$^+$。

實例 63B：5-{2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0399】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，2.0 mL，2.0

mmol，7.9 當量)沿燒瓶側壁緩慢添加至實例 63A 之產物(標稱 0.25 mmol，1 當量)及五甲基苯(122 mg，0.92 mmol，3.3 當量)於二氯甲烷(2.0 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著在-78°C下用乙醇(0.8 mL)緩慢稀釋。在 30 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C並濃縮。將所獲得之殘餘物與庚烷(3×5 mL)一起濕磨。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(8 mg，0.020 mmol，8%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (bs，1H)，6.58 (s，1H)，4.52-4.08 (m，2H)，3.96 (s，2H)，3.11-2.63 (m，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 406 [M+H]$^+$。

實例 64：5-[2-(氮雜環丁-3-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 163)

實例 64A：3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0400】 向小瓶中添加 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.045 g，0.12 mmol，實例 61A)、3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.022 g，0.13 mmol)及二氯甲烷(0.38 mL)。在環境溫度下將懸浮液攪拌 10 分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.049 g，0.23 mmol)。14 小時之後，再添加 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.022 g，0.13 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.049 g，0.23 mmol)。再 4 小時之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物並攪拌 20 分鐘。接下來添加水，並且用二氯甲烷(4×20

mL)萃取混合物。合併有機相，用 50%氯化鈉水溶液及鹽水相繼洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI$^+$) *m/z* 588.1 [M+CH_3CN+H]$^+$；MS (ESI$^-$) *m/z* 545.2 [M-H]$^-$。

實例 64B：3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0401】 向含有 5%鈀/碳(0.057 g，0.25 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(理論上 0.12 mmol，實例 64A)及四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下在 100 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 1.8 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相製備型 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之乙腈/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(0.019 g，0.042 mmol，36%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 7.26 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.76 (s，2H)，4.71 (s，2H)，4.16 (s，2H)，4.10 (s，1H)，3.51 (t，J = 5.9 Hz，2H)，3.37 - 3.30 (m，4H)，2.15 (s，9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 456.9 [M+H]$^+$。

實例 64C：5-[2-(氮雜環丁-3-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0402】 將含有 3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.019 g，0.042 mmol，實例 64B)於二氯甲烷(0.21 mL)中之溶液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟

乙酸(0.019 mL，0.25 mmol)並且在 0°C下攪拌所得混合物。1 小時之後，再添加 2,2,2-三氟乙酸(0.019 mL，0.25 mmol)並移除冷卻浴。再 1.5 小時之後，使反應混合物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(5.5 mg，0.015 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s，3H)，6.47 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.04 (dd，J = 10.9，7.3 Hz，2H)，3.97 - 3.89 (m，4H)，3.48 (p，J = 7.0 Hz，1H)，3.41 (s，2H)，2.73 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.55 (t，J = 5.8 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 357.4 [M+H]$^+$。

實例 65：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 164)

實例 65A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0403】 向實例 44H 之產物(133 mg，0.271 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(617 mg，5.41 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時且在減壓下濃縮，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(137 mg，0.271 mmol，100%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 390 [M-H]$^-$。

實例 65B：{2-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]乙基}丙-2-基胺甲酸第三丁酯

【0404】 在室溫下將實例 65A 之產物(138 mg，0.274 mmol)、三乙胺(139 mg，1.370 mmol)、異丙基(2-側氧基乙基)胺甲酸第三丁酯(60.7 mg，0.301 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.096 mmol)於乙腈及甲醇(4:1，1.5 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。用甲醇/水(1:2，2 mL)淬滅混合物並過濾。在減壓下濃縮濾液且

藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-80%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化殘餘物，得到標題化合物(79 mg，0.137 mmol，50%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 575 [M-H]$^-$。

實例 65C：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0405】 向實例 65B 之產物(73 mg，0.127 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(722 mg，6.33 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時且在減壓下濃縮，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(75 mg，0.127 mmol，100%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 475 [M-H]$^-$。

實例 65D：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0406】 向 1,2,3,4,5-五甲基苯(55.0 mg，0.371 mmol)及實例 65C 之產物(73 mg，0.124 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(1.48 mL，1.48 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在-20°C下攪拌 20 分鐘。用乙醇(2 mL)淬滅混合物並且在減壓下濃縮。用庚烷(4×4 mL)及二氯甲烷(6×3 mL)洗滌殘餘物且在減壓下乾燥，得到標題化合物(33 mg，0.066 mmol，53%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.16 (br s，1H)，10.40 (br s，1H)，9.10 (br s，2H)，6.65 (s，1H)，4.30 - 4.60 (m，2H)，4.27 (s，2H)，3.40 - 3.54 (m，4H)，3.15 - 3.30 (m，4H)，3.07 (m，1H)，1.28 (d，J = 7 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 385 [M-H]$^-$。

實例 66：5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 165)

實例 66A：3-{[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0407】 向小瓶中添加 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.045 g，0.12 mmol，實例 61A)、3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.023 g，0.13 mmol)及二氯甲烷(0.38 mL)。在環境溫度下將懸浮液攪拌 10 分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.049 g，0.23 mmol)。14 小時之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物並攪拌 20 分鐘。接下來添加水，並且用二氯甲烷(4×20 mL)萃取混合物。合併有機相，用 50%氯化鈉水溶液及鹽水相繼洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI⁺) *m/z* 561.1 $[M+H]^+$。

實例 66B：3-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0408】 向含有 5%鈀/碳(0.067 g，0.29 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 3-{[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(理論上 0.12 mmol，實例 66A)及四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下在 100 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 2.4 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相製備型 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之乙腈/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調

節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(0.023 g，0.049 mmol，43%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 6.60 - 6.56 (m，1H)，4.22 (s，2H)，4.10 (t，J = 8.5 Hz，2H)，3.97 (s，2H)，3.71 (d，J = 8.4 Hz，2H)，3.24 (d，J = 7.3 Hz，2H)，3.19 - 3.13 (m，2H)，3.11 - 3.02 (m，1H)，2.99 (t，J = 6.1 Hz，2H)，1.43 (s，9H)；MS (ESI$^+$) m/z 471.1 [M+H]$^+$；MS (ESI$^-$) m/z 469.1 [M-H]$^-$。

實例 66C：5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0409】 將含有 3-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.023 g，0.049 mmol，實例 66B)於乙腈(0.24 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。逐滴添加氯化氫溶液(2.0 M 乙醚溶液，0.098 mL，0.20 mmol)，接著移除冷卻浴。1 小時之後，添加第二份氯化氫(2.0 M 乙醚溶液，0.098 mL，0.20 mmol)以及數滴水。再 2.5 小時之後，在減壓下濃縮混合物且使用反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 µm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化。合併含產物之級分且在減壓下濃縮。使殘餘物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(8.7 mg，0.023 mmol，48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.44 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.00 (dd，J = 10.5，8.5 Hz，2H)，3.93 (s，2H)，3.67 (dd，J = 10.4，7.0 Hz，2H)，3.42 (s，2H)，3.07 (p，J = 7.7 Hz，1H)，2.71 (dd，J = 14.9，6.6 Hz，4H)，2.61 (t，J = 5.7 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 371.4 [M+H]$^+$。

實例 67：5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 166)

實例 67A：6'-(苄基氧基)-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0410】 向來自實例 22B 之產物(100 g，348 mmol)及苯甲醇(50.5 mL，488 mmol)於二噁烷(200 mL)中之溶液中添加第三丁醇鈉(40.2 g，418 mmol)、*N,N'*-二苯乙基草醯胺(1.032 g，3.48 mmol)及碘化銅(I) (0.663 g，3.48 mmol)。對所得混合物進行脫氣(3×真空/用氮氣吹掃)接著加熱至 80°C。48 小時之後，添加水(1 L)，並將所得混合物冷卻至環境溫度。過濾混合物，並且用水(200 mL)洗滌固體。用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取濾液。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 L)中並經由 Celite® (100 g)過濾。在真空中濃縮濾液。將所得固體與異丙醇(200 mL)一起濕磨，得到 85 g (244 mmol，78%產率)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.46 - 7.28 (m，5H)，6.74 - 6.60 (m，2H)，5.07 (s，2H)，4.00 - 3.88 (m，4H)，2.86 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.72 (s，2H)，1.83 (t，J = 6.7 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 315 $[M+H]^+$。

實例 67B：6'-(苄基氧基)-7'-溴-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0411】 在 40 分鐘內向 2,2,6,6-四甲基哌啶(164 mL，964 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之 0°C溶液中緩慢添加正丁基鋰溶液(360 mL，2.5 M 己烷溶液，900 mL)。攪拌 30 分鐘之後，用四氫呋喃(500 mL)稀釋反應混合物並冷卻至-78°C。在 30 分鐘內緩慢添加實例 67A 之產物(202.11 g，643 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液，使得內部溫度保持在-70°C以下。2 小時之後，緩慢添加 1,2-二溴-1,1,2,2-四氟乙烷(92 mL，772 mmol)，使得內部溫度保持在-60°C以下。在完全

添加後，將反應混合物升溫至-10°C，接著用飽和氯化銨水溶液(500 mL)淬滅並且用水(1.5 L)及乙酸乙酯(2 L)稀釋。分離諸層，且用 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水(500 mL)洗滌有機層，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。用異丙醇(500 mL)稀釋所得殘餘物，接著加熱至 50°C並緩慢冷卻至環境溫度。藉由過濾來收集所得固體，得到標題化合物(130.3 g，331 mmol，51.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.50 - 7.28 (m，5H)，6.53 (d，J = 1.6 Hz，1H)，5.12 (s，2H)，4.10 - 3.97 (m，4H)，2.93 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.89 (s，2H)，1.92 (t，J = 6.7 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 393 $[M+H]^+$。

實例 67C：{[6'-(苄基氧基)-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基]胺基}乙酸第三丁酯

【0412】 向來自實例 67B 之產物(14.17 g，36 mmol)、碳酸銫(35.2 g，108 mmol)、BrettPhos (0.387 g，0.721 mmol)及 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.653 g，0.721 mmol)於 1,4-二噁烷(280 mL)中之懸浮液中添加甘胺酸第三丁酯(7.39 mL，54.1 mmol)。對所得懸浮液進行脫氣(5×真空/用氮氣吹掃)，接著加熱至 90°C。16 小時之後，將反應混合物冷卻至 30°C以下，並添加額外的 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.653 g，0.721 mmol)。對反應混合物進行脫氣(5×真空/用氮氣吹掃)，接著重新加熱至 90°C。7 小時之後，將反應混合物冷卻至 30°C以下，並添加額外的 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.653 g，0.721 mmol)。對反應混合物進行脫氣(5×真空/用氮氣吹掃)，接著重新加熱至 90°C。16 小時之後，將反應混合物冷卻至 30°C以下，並添加額外的 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.328 g，0.362 mmol)。對反應混合物進行脫氣(5×真空/用氮氣吹掃)，接著重新加熱至 90°C。4 小時之後，將反應

混合物冷卻至環境溫度，用飽和氯化銨水溶液(70 mL)淬滅並且用水(70 mL)及乙酸乙酯(140 mL)稀釋。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×70 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水(42 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將二氧化矽(35 g)添加至濾液，並且在真空中將混合物濃縮成粉末，將其乾式負載至 220 g 金 Teledyne ISCO 二氧化矽管柱上，且藉由運作 0-40%乙酸乙酯/庚烷(添加有 0.1%三乙胺)之梯度進行純化，得到 12.44 g (28.1 mmol，78%產率)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.50 - 7.27 (m，5H)，6.45 (d，J = 1.4 Hz，1H)，5.06 (s，2H)，4.42 (s，1H)，4.10 - 3.97 (m，5H)，3.97 - 3.91 (m，2H)，2.88 (t，J = 6.8 Hz，2H)，2.84 (s，2H)，1.90 (t，J = 6.6 Hz，2H)，1.44 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 444 $[M+H]^+$。

實例 67D：{[6'-(苄基氧基)-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基]({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基}乙酸第三丁酯

【0413】 向異氰酸氯磺醯酯(3.65 mL，42.1 mmol)於二氯甲烷(124 mL)中之溶液中逐滴添加烯丙醇(2.86 mL，42.1 mmol)。30 分鐘之後，經由加料漏斗緩慢添加實例 67C 之產物(12.44 g，28.1 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(9.8 mL，56.1 mmol)於二氯甲烷(62 mL)中之預成溶液。45 分鐘之後，用水(125 mL)淬滅反應混合物並攪拌 5 分鐘。分離諸層，且用二氯甲烷(2×62 mL)萃取水層。合併有機層，用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(62 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物，未進行純化即用於下一步驟。MS (APCI$^+$) m/z 624 $[M+NH_4]^+$。

實例 67E：5-[6'-(苄基氧基)-8'-氟-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]-7'-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0414】 向實例 67D 之粗產物(17.0 g，28.1 mmol)於甲醇(340 mL)中之溶液中

添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.648 g，0.561 mmol)，繼之以甲醇鈉溶液(38.5 mL，25重量%甲醇溶液，168 mmol)。對所得混合物進行脫氣(3×真空/氮氣吹掃)，接著加熱至 60°C。1 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用 1 M 鹽酸(190 mL)淬滅，用乙酸乙酯(85 mL)稀釋且在真空中部分濃縮以移除甲醇。用乙酸乙酯(3×85 mL)萃取所得兩相混合物。合併有機層，用鹽水(51 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經由 Celite® (5 g)過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物懸浮在第三丁基甲基醚(85 mL)中，加熱至沸騰，接著冷卻至環境溫度。藉由過濾收集所得固體，用冷濾液接著用冷第三丁基甲基醚(34 mL)洗滌，並且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到 7.95 g (17.72 mmol，63.2%產率)標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$。

實例 67F：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0415】 將來自實例 67E (1.5 g，3.34 mmol)之產物懸浮在 88%甲酸(7.5 mL，196 mmol)中。45 分鐘之後，利用逐滴添加鹽水(15 mL)來稀釋反應混合物。藉由過濾收集所得固體，用水(4×7.5 mL)洗滌且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到 1.33 g (3.30 mmol，99%產率)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (d，J = 6.8 Hz，2H)，7.45 - 7.28 (m，3H)，7.05 (s，1H)，5.19 (s，2H)，4.40 (s，2H)，3.47 (s，2H)，3.06 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.50 (t，J = 6.7 Hz，2 H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 422 $[M+NH_4]^+$。

實例 67G：5-{3-(苄基氧基)-7-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0416】 向實例 67F 之產物(0.5 g，1.24 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加 4,4-二氟丁-1-胺鹽酸鹽(0.270 g，1.86 mmol)，繼之以三乙胺(0.517 mL，3.71 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.093 g，1.48 mmol)。允許將混合物攪拌 16 小時，接著用氫氧化銨(0.14 mL，7.42 mmol)淬滅且用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (5 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.386 g，0.776 mmol，63%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$。

實例 67H：5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0417】 沿燒瓶側壁向實例 67G 之產物(0.386 g，0.776 mmol)及五甲基苯(0.230 g，1.55 mmol)於二氯甲烷(7.7 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(4.66 mL，1 M 二氯甲烷溶液，4.66 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(4 mL)繼之以乙醇(4 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×8 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×4 mL)、二氯甲烷(2×4 mL)及乙腈(3×4 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.297 g，0.669 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.17 (br s，1H)，9.00 (br s，2H)，6.54 (s，1H)，6.15 (tt，J = 56.6，4.2 Hz，1H)，4.32 (s，2H)，3.48 - 3.40 (m，1H)，316 - 3.02 (m，3H)，2.88 - 2.70 (m，2H)，2.61 (dd，J = 16.1，10.0 Hz，1H)，2.24 - 2.16 (m，1H)，2.09 - 1.86 (m，2H)，1.84 - 1.67 (m，

3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 408 [M+H]$^+$。

實例 68：5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 167)

【0418】 向來自實例 22I 之產物(0.3 g，0.596 mmol)及 2-(2-胺基乙基)吡啶(0.107 mL，0.894 mmol)於乙腈(6 mL)中之室溫溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.075 g，1.191 mmol)。18 小時之後，添加異戊醛(0.257 mL，2.383 mmol)。23 小時之後，逐滴添加氯化氫溶液(1.489 mL，5.96 mmol，4 M 二噁烷溶液) (劇烈氣體逸出)。4 小時之後，用氫氧化銨(0.090 mL，4.77 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(4 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (2 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0363 g，0.074 mmol，12.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s，1H)，8.51 (dd，J = 4.8，1.7 Hz，1H)，7.75 (tt，J = 7.2，3.6 Hz，1H)，7.62 (s，2H)，7.37 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.27 (dd，J = 7.5，4.8 Hz，1H)，6.44 (s，1H)，3.90 (s，2H)，3.81 - 3.65 (m，1H)，3.62 - 3.50 (m，2H)，3.25 - 3.16 (m，2H)，3.07 - 2.97 (m，1H)，2.84 - 2.73 (m，2H)，2.20 - 2.10 (m，1H)，1.86 - 1.75 (m，1H)，163 - 1.51 (m，3H)，1.48 - 1.33 (m，1H)，0.86 (d，J = 5.7 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 491 [M+H]$^+$。

實例 69：5-{8-氟-6-羥基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 168)

實例 69A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0419】 將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量)、碳酸鉀(175 mg，1.27 mmol，5.0 當量)及 5-(溴甲基)螺[2.3]己烷(89 mg，0.51 mmol，2.0 當量)於乙腈(1.7 mL)中之懸浮液密封在 4 mL 小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時，接著冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用乙腈(5×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之殘餘物未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 486 $[M+H]^+$。

實例 69B：5-{8-氟-6-羥基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0420】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.5 mL，1.5 mmol，6.0 當量)沿燒瓶側壁緩慢添加至實例 69A 之產物(標稱 0.25 mmol，1 當量)及五甲基苯(113 mg，0.76 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著在-78°C下用乙醇(0.8 mL)緩慢稀釋。在 30 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C並濃縮。將所獲得之殘餘物與庚烷(3×5 mL)一起濕磨。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(12 mg，0.030 mmol，12%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (bs，1H)，6.56 (s，1H)，3.94 (s，

2H)，3.16-2.83 (m，4H)，2.22-2.01 (m，4H)，0.33-0.33 (m，4H). MS (APCI$^+$) *m/z* 396 [M+H]$^+$。

實例 70：5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 169)

【0421】 使用實例 26 中所描述之方法製備標題化合物，以 2-(三氟甲氧基)乙胺鹽酸鹽替代 2,2-二氟-2-苯基乙胺鹽酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (br s，1H)，8.92 (br s,4H)，6.47 (s，1H)，4.35 (m，2H)，3.93 (s，2H)，3.41 (m，2H)，3.07 (m，1H)，2.75 (m，2H)，2.55 (m，2H)，2.15 (m，1H)，1.69 (m，1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 426 [M-H]$^-$。

實例 71：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 170)

實例 71A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0422】 在 70°C下將實例 65A 之產物(139 mg，0.275 mmol)、4-溴-2-甲基丁-2-醇(59.7 mg，0.358 mmol)及碳酸銫(448 mg，1.375 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物攪拌 2.5 小時，接著在室溫下攪拌 3 天。用甲醇/水(2:1，5 mL)淬滅混合物並過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 5 μm 管柱，50×100 mm，流速 140 mL/min，5-65%梯度之甲醇/水(0.1%三氟乙酸)]純化殘餘物，得到標題化合物(53 mg，0.090 mmol，33%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 476 [M-H]$^-$。

實例 71B：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0423】 向 1,2,3,4,5-五甲基苯(50.1 mg，0.338 mmol)及實例 71A (50 mg，0.085 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(0.93 mL，0.930 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在-20°C下攪拌 30 分鐘。用乙醇(3 mL)淬滅混合物並且在減壓下濃縮。用庚烷(4×4 mL)、二氯甲烷(6×3 mL)洗滌殘餘物且在減壓下乾燥，得到標題化合物(39 mg，0.078 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.48 (br s，1H)，10.34 (br s，1H)，6.66 (s，1H)，4.45 (m，1H)，4.32 (s，2H)，4.12 (m，1H)，3.69 (m，2H)，3.29 (m，3H)，3.14 (m，1H)，2.99 (m，1H)，1.88 (t，J = 7 Hz，2H)，1.16 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 388 [M+H]$^+$。

實例 72：8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯(化合物 171)

實例 72A：6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸 3-羥基丁酯

【0424】 向實例 44H 之產物(116 mg，0.236 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(538 mg，4.72 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到中間物 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸。向該中間物中添加含 4-溴丁-2-醇(45.1 mg，0.295 mmol)及碳酸銫(384 mg，1.180 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)。在 50°C下將混合物攪拌 18 小時並冷卻至室溫。用乙酸乙酯(80 mL)稀釋混合物，用 0.2 N HCl 水溶液(15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌並且經無水硫酸鈉乾燥。過濾

混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/*N,N*-二甲基甲醯胺(2:1，3 mL)中且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-70%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到呈銨鹽形式之標題化合物(25 mg，0.048 mmol，20.2%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (br s，4H)，6.48 (s，1H)，4.52 (m，1H)，4.37 (s，2H)，4.07 (m，2H)，3.92 (s，2H)，3.68 (m，1H)，3.52 (m，2H)，2.67 (m，2H)，1.60 (m，2H)，1.04 (d，J = 7 Hz，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 506 [M-H]$^-$。

實例 72B：8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸 3-羥基丁酯

【0425】 向 1,2,3,4,5-五甲基苯(16.65 mg，0.112 mmol)及實例 72A 之產物(19 mg，0.037 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(0.441 mL，0.441 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在-20°C下攪拌 20 分鐘。用乙醇(3 mL)淬滅混合物並且在減壓下濃縮。用庚烷(4×4 mL)及二氯甲烷(6×3 mL)洗滌殘餘物。將所得殘餘物溶解於甲醇/*N,N*-二甲基甲醯胺(2:1，3 mL)中且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-50%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(10 mg，0.023 mmol，61.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (br s，4H)，6.48 (s，1H)，4.52 (m，1H)，4.37 (s，2H)，4.07 (m，2H)，3.92 (s，2H)，3.68 (m，1H)，3.52 (m，2H)，2.67 (m，2H)，1.60 (m，2H)，1.04 (d，J = 7 Hz，3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 416 [M-H]$^-$。

實例 73：5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 172)

【0426】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 3-(丙-2-基)吡咯啶鹽酸鹽(0.056 g，0.371 mmol)，繼之以三乙胺(0.103 mL，0.742 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.48 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.08 g，0.159 mmol，64.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 502 $[M+H]^+$。

【0427】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.08 g，0.159 mmol)及五甲基苯(0.047 g，0.319 mmol)於二氯甲烷(2.9 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.96 mL，1 M 二氯甲烷溶液，0.96 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0493 g，0.110 mmol，69.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.85 (s，1H)，10.15 (s，1H)，6.54 (s，1H)，4.32 (d，J = 1.6 Hz，2H)，3.73 - 3.52 (m，

1H)，3.52 - 3.42 (m，2H)，3.37 - 3.04 (m，3H)，2.92 - 2.82 (m，1H)，2.81 - 2.66 (m，3H)，2.37 - 2.20 (m，1H)，2.16 - 1.91 (m，2H)，1.85 - 1.62 (m，1H)，1.62 - 1.48 (m，1H)，0.95 - 0.87 (m，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$。

實例 74：5-{7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 173)

【0428】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 2-環己基乙胺(0.047 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0517 g，0.100 mmol，40.5%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 [M+H]$^+$。

【0429】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0517 g，0.100 mmol)及五甲基苯(0.030 g，0.201 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.602 mL，1 M 二氯甲烷溶液，0.602 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一

起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0452 g，0.098 mmol，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.17 (s，1H)，8.97 (tq，J = 12.0，6.1 Hz，2H)，6.54 (s，1H)，4.31 (s，2H)，3.44 - 3.35 (m，1H)，3.13 (dd，J = 15.9，5.5 Hz，1H)，3.01 (dq，J = 12.4，6.4 Hz，2H)，2.82 (dt，J = 17.1，4.5 Hz，1H)，2.73 (ddd，J = 17.3，11.4，5.4 Hz，1H)，2.61 (dd，J = 16.0，10.1 Hz，1H)，2.25 - 2.18 (m，1H)，1.80 - 1.58 (m，6H)，1.61 - 1.51 (m，2H)，1.35 (td，J = 8.7，7.0，3.7 Hz，1H)，1.18 (dddd，J = 24.2，15.2，12.2，6.2 Hz，3H)，0.92 (q，J = 11.8 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 426 [M+H]$^+$。

實例 75：5-{7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 174)

【0430】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 3,3-二甲基丁胺(0.038 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.48 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物，得到白色粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0714 g，0.146 mmol，59%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 490 [M+H]$^+$。

【0431】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0714 g，0.146 mmol)及五甲

基苯(0.043 g，0.292 mmol)於二氯甲烷(2.14 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.875 mL，1 M 二氯甲烷溶液，0.875 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0573 g，0.131 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.08 (s，1H)，8.91 (dt，J = 29.1，5.8 Hz，2H)，6.53 (s，1H)，4.29 (s，2H)，3.42 (s，1H)，3.14 (dd，J = 15.9，5.5 Hz，1H)，3.00 (dq，J = 12.3，6.4 Hz，2H)，2.83 (dt，J = 17.3，4.5 Hz，1H)，2.74 (ddd，J = 17.3，11.6，5.5 Hz，1H)，2.61 (dd，J = 15.9，10.4 Hz，1H)，2.25 - 2.20 (m，1H)，1.73 (qd，J = 11.8，5.3 Hz，1H)，1.60 - 1.54 (m，2H)，0.93 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 400 [M+H]$^+$。

實例 76：5-[7-(丁基胺基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 175)

【0432】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加丁胺(0.037 mL，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[3-(苄基氧基)-7-(丁基胺基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-

基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0803 g，0.174 mmol，70.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 462 [M+H]$^+$。

【0433】 沿燒瓶側壁向 5-[3-(苄基氧基)-7-(丁基胺基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0803 g，0.174 mmol)及五甲基苯(0.052 g，0.348 mmol)於二氯甲烷(1.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(1.04 mL，1.04 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0665 g，0.163 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (s，1H)，8.90 (ddd，J = 22.0，12.4，6.5 Hz，2H)，6.53 (s，1H)，4.30 (s，2H)，3.46 - 3.35 (m，1H)，3.12 (dd，J = 16.0，5.6 Hz，1H)，3.00 (dq，J = 12.5，6.6 Hz，2H)，2.82 (dt，J = 17.2，4.5 Hz，1H)，2.74 (ddd，J = 17.2，11.4，5.5 Hz，1H)，2.60 (dd，J = 16.1，10.2 Hz，1H)，2.24 - 2.17 (m，1H)，1.73 (qd，J = 11.8，4.7 Hz，1H)，1.63 (dq，J = 12.7，8.1，7.5 Hz，2H)，1.37 (h，J = 7.4 Hz，2H)，0.91 (t，J = 7.3 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$。

實例 77：5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 176)

【0434】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 24 之產物(0.299 g，0.660 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型

SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 80 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 15 mg/mL 之濃度溶解於甲醇中。將樣品以 0.25 mL (3.75 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(0.1069 mg，0.236 mmol，17.4%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 24 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 18 之產物的類似性來指定絕對立體化學。

實例 78：5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 177)

【0435】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 24 之產物(0.2993 g，0.660 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 15 mg/mL 之濃度溶解於甲醇中。將樣品以 0.25 mL (3.75 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK®

IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(0.0723 mg，0.159 mmol，48.3%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 24 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性來指定絕對立體化學。

實例 79：5-{7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 178)

【0436】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加 2-環戊基乙胺(0.021 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈灰白色(米黃色)固體狀之 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0338 g，0.067 mmol，54.5%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 502 [M+H]$^+$。

【0437】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0338 g，0.067 mmol)及五甲基苯(0.020 g，0.135 mmol)於二氯甲烷(1.4 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.404 mL，0.404 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一

起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0264 g，0.059 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.16 (s，1H)，9.00 - 8.82 (m，2H)，6.53 (s，1H)，4.32 (s，2H)，3.41 (s，1H)，3.12 (dd，J = 16.0，5.5 Hz，1H)，3.00 (dq，J = 12.0，6.3 Hz，2H)，2.83 (dt，J = 16.9，4.4 Hz，1H)，2.74 (ddd，J = 17.1，11.4，5.4 Hz，1H)，2.60 (dd，J = 16.1，10.2 Hz，1H)，2.24 - 2.18 (m，1H)，1.89 - 1.44 (m，9H)，1.20 - 1.05 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 412 [M+H]$^+$。

實例 80：5-[2-(2-環己基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 179)

實例 80A：5-[6-(苄基氧基)-2-(2-環己基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0438】 將實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量)、碳酸鉀(176 mg，1.27 mmol，5.0 當量)及(2-溴甲基)環己烷(99 mg，0.51 mmol，2.0 當量)於乙腈(0.8 mL)中之懸浮液密封在 4 mL 小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時，接著冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之產物混合物。用乙腈(5×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之殘餘物未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) m/z 502 [M+H]$^+$。

實例 80B：5-[2-(2-環己基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0439】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，2.5 mL，2.5 mmol，10.0 當量)沿燒瓶側壁緩慢添加至實例 80A 之產物(標稱 0.25 mmol，1 當量)及五甲基苯(113 mg，0.76 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 15 分鐘。接著將反應混合物置於 0°C冰浴中並在 0°C 下攪拌 1.5 小時。接著在-78°C下用乙醇(0.8 mL)緩慢稀釋混合物。在 30 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C並濃縮。將所獲得之殘餘物與庚烷(3×5 mL)一起濕磨。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(32 mg，0.078 mmol，31%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (bs，1H)，6.58 (s，1H)，4.57-3.94 (m，2H)，3.78 (s，2H)，3.28-3.14 (m，4H)，3.00 (s，2H)，1.75-1.57 (m，7H)，1.38-1.07 (m，4H)，1.00-0.89 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$。

實例 81：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基乙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 180)

【0440】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加 2-胺基乙基異丙基醚(0.019 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化

至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0390 g，0.079 mmol，64.2%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 492 [M+H]$^+$。

【0441】 沿燒瓶側壁向 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0390 g，0.079 mmol)及五甲基苯(0.024 g，0.159 mmol)於二氯甲烷(1.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.476 mL，1 M 二氯甲烷溶液，0.476 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0262 g，0.073 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s，1H)，9.07 - 8.97 (m，2H)，6.55 (s，1H)，4.34 (s，2H)，3.72 (t，J = 5.2 Hz，2H)，3.44 (s，1H)，3.19 - 3.06 (m，5H)，2.89 - 2.78 (m，1H)，2.80 - 2.67 (m，1H)，2.62 (dd，J = 16.0，10.4 Hz，1H)，2.28 - 2.20 (m，1H)，1.74 (qd，J = 11.8，5.4 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 360 [M+H]$^+$。

實例 82：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 181)

【0442】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加 2-異丙基嗎啉(0.024 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)

淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0321 g，0.062 mmol，50.2%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$。

【0443】 在 100 psi 氫氣下將 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0321 g，0.062 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.064 g，0.228 mmol，50 重量%於水中)於四氫呋喃(3 mL)中之懸浮液攪拌 22 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0025 g，0.00585 mmol，9.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (br s，1H)，7.15 (br s，1H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.89 (d，J = 9.4 Hz，1H)，3.61 - 3.45 (m，2H)，2.89 - 2.74 (m，4H)，2.75 - 2.63 (m，2H)，2.58 - 2.46 (m，1H)，2.12 - 2.00 (m，1H)，1.67 (q，J = 6.9 Hz，1H)，1.58 (s，1H)，0.90 (d，J = 6.8 Hz，3H)，0.88 (d，J = 6.7 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428 [M+H]$^+$。

實例 83：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 182)

【0444】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加(*R*)-2-異丙基嗎啉(0.024 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰

基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.027 g，0.052 mmol，42.3%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$。

【0445】 在 113 psi 氫氣下將 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0271 g，0.052 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.055 g，0.196 mmol，50 重量%於水中)於水(0.5 mL)與四氫呋喃(4 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 20.5 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.011 g，0.026 mmol，49.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (br s，1H)，7.15 (br s，1H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.89 (d，J = 9.4 Hz，1H)，3.61 - 3.45 (m，2H)，2.89 - 2.74 (m，4H)，2.75 - 2.63 (m，2H)，2.58 - 2.46 (m，1H)，2.12 - 2.00 (m，1H)，1.67 (q，J = 6.9 Hz，1H)，1.58 (s，1H)，0.90 (d，J = 6.8 Hz，3H)，0.88 (d，J = 6.7 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428 [M+H]$^+$。

實例 84：5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 183)

實例 84A：5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物

【0446】 在 20 mL Barnstead Hast C 反應器中將實例 44H 之產物(200 mg，0.41 mmol)及四氫呋喃(5 mL)添加至濕 10% $Pd(OH)_2/C$ (114 mg，0.41 mmol)，並且在 25°C下在 65 psi 氫氣下將混合物攪拌 19 小時。再添加 Pd/C (5%，濕 JM#9) (400 mg，1.75 mmol)，並且在 30°C下在 65 psi 氫氣下將反應混合物再攪拌 19 小時。經由矽藻土墊過濾混合物，在減壓下自濾液移除揮發性物質，且未進行純化便將粗 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯送至下一步驟。MS ($APCI^-$) *m/z* 400 $[M-H]^-$。

【0447】 向粗 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除揮發性物質，且對殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm×25 mm)，使用 30-100%梯度之乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)，15 分鐘，流速 25 mL/min]，得到標題化合物之三氟乙酸鹽(80 mg，0.19 mmol，47%產率，兩個步驟)。MS ($APCI^+$) *m/z* 302 $[M+H]^+$。

實例 84B：5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0448】 將實例 84A 之產物之三氟乙酸鹽(40 mg，0.096 mmol)溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中，繼而添加碳酸鈉(28.1 mg，0.266 mmol)。攪拌 5 分鐘之後，添加 2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(52.9 mg，0.266 mmol)及乙酸(0.038 mL，

0.664 mmol)，並且在室溫下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(25.0 mg，0.4 mmol)並且在室溫下將混合物攪拌隔夜。在減壓下移除揮發性物質，且未進行純化便對粗 2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯進行下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$。

【0449】 向粗 2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除揮發性物質，且對殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm×25 mm)，使用 30-100%梯度之乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)，15 分鐘，流速 25 mL/min]，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(28 mg，0.056 mmol，58%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s，1H)，6.63 (s，1H)，4.31 - 4.27 (m，1H)，4.26 (s，2H)，4.19 - 4.11 (m，1H)，4.10 - 4.01 (m，1H)，3.47 - 3.32 (m，4H)，3.28 - 3.22 (m，2H)，3.02 (t，J = 6.1 Hz，2H)，2.26 - 2.13 (m，1H)，2.05 - 1.81 (m，2H)，1.66 (dq，J = 12.9，8.4 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 385 [M+H]$^+$。

實例 85：5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 184)

【0450】 將實例 84A 之產物之三氟乙酸鹽(40 mg，0.096 mmol)溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中，繼而添加碳酸鈉(28.1 mg，0.266 mmol)。攪拌 5 分鐘之後，添加 2-吡啶甲醛(28.4 mg，0.266 mmol)及乙酸(0.038 mL，0.66 mmol)，且在室溫

下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(25.0 mg，0.4 mmol)。在室溫下將混合物攪拌兩小時。在減壓下移除揮發性物質，且對殘餘物進行製備型 HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm×25 mm)，使用 30-100%梯度之乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)，15 分鐘，流速 25 mL/min]，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(21 mg，0.039 mmol，41%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d6) δ ppm 10.30 (s，1H)，8.72 (ddd，J = 4.8，1.8，0.9 Hz，1H)，7.97 (td，J = 7.7，1.8 Hz，1H)，7.60 (dt，J = 7.8，1.1 Hz，1H)，7.52 (ddd，J = 7.7，4.9，1.2 Hz，1H)，6.64 - 6.60 (m，1H)，4.66 (s，2H)，4.38 (s，2H)，4.22 (s，2H)，3.52 (t，J = 6.2 Hz，2H)，3.05 (t，J = 6.3 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 393 [M+H]$^+$。

實例 86：5-{7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 185)

【0451】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加 2-環丁基乙-1-胺(0.018 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0378 g，0.078 mmol，62.7%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 488 [M+H]$^+$。

【0452】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-

四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0378 g，0.078 mmol)及五甲基苯(0.023 g，0.155 mmol)於二氯甲烷(1.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.465 mL，0.465 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.0320 g，0.074 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.16 (s，1H)，8.99 - 8.82 (m，2H)，6.53 (s，1H)，4.32 (s，2H)，3.43 - 3.35 (m，1H)，3.11 (dd，J = 16.0，5.5 Hz，1H)，2.94 - 2.84 (m，2H)，2.83 - 2.65 (m，2H)，2.60 (dd，J = 16.1，10.1 Hz，1H)，2.32 (h，J = 7.7 Hz，1H)，2.24 - 2.16 (m，1H)，2.12 - 1.96 (m，3H)，1.93 - 1.57 (m，7H)；MS (APCI$^+$) m/z 398 [M+H]$^+$。

實例 87：5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 186)

【0453】 向實例 67F 之產物(0.05 g，0.124 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加 2-胺基乙基異丙基醚(0.019 g，0.185 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.009 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.014 mL，0.742 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0426 g，0.087 mmol，70.1%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 492 [M+H]$^+$。

【0454】 在 160 psi 氫氣下將 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0426 g，0.087 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.085 g，0.303 mmol，50 重量%於水中)於水(0.5 mL)與四氫呋喃(5 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 20.5 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0204 g，0.051 mmol，58.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s，1H)，8.36 (br s，2H)，6.46 (s，1H)，3.93 (d，J = 1.8 Hz，2H)，3.62 (dt，J = 8.4，5.7 Hz，3H)，3.43 - 3.34 (m，1H)，3.18 (q，J = 5.0 Hz，2H)，3.08 (dd，J = 15.8，5.4 Hz，1H)，2.80 (dt，J = 17.1，4.4 Hz，1H)，2.71 (ddd，J = 17.2，11.5，5.5 Hz，1H)，2.57 - 2.50 (m，1H)，2.16 (dd，J = 11.0，5.1 Hz，1H)，1.68 (qd，J = 11.7，5.3 Hz，1H)，1.14 (d，J = 6.1 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$。

實例 88：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 187)

【0455】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 1-胺基-3-甲基丁-2-醇(0.038 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，

且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0583 g，0.119 mmol，48%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 492 [M+H]$^+$。

【0456】 在 50 psi 氫氣下將 5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0583 g，0.119 mmol)及 5%氫氧化鈀/碳(0.0201 g，0.084 mmol，44.4 重量%於水中)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)、四氫呋喃(2 mL)及水(0.5 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 18 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0324 g，0.081 mmol，68.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (br s，1H)，8.48 (br s，2H)，6.46 (s，1H)，5.28 (br s，1H)，3.94 (s，2H)，3.57 - 3.49 (m，2H)，3.45 - 3.35 (m，1H)，3.20 - 3.05 (m，2H)，2.96 - 2.65 (m，3H)，2.66 - 2.50 (m，1H)，2.20 (dd，J = 29.2，12.1 Hz，1H)，1.81 - 1.60 (m，2H)，0.91 (d，J = 2.8 Hz，3H)，0.89 (d，J = 2.9 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$。

實例 89：5-{7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 188)

【0457】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 2-胺基-1-環丙基乙-1-醇(0.038 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之

氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0909 g，0.186 mmol，75%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 490 [M+H]$^+$。

【0458】 在 50 psi 氫氣下將 5-{3-(苄基氧基)-7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0909 g，0.186 mmol)及 5%氫氧化鈀/碳(0.030 g，0.125 mmol，44.4 重量%於水中)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 18 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0230 g，0.058 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s，1H)，8.53 (s，2H)，6.46 (s，1H)，5.47 (d，J = 5.1 Hz，1H)，3.99 - 3.88 (m，2H)，3.52 - 3.36 (m，2H)，3.25 - 2.98 (m，5H)，2.88 - 2.67 (m，1H)，2.62 - 2.52 (m，1H)，2.23 (d，J = 12.0 Hz，1H)，2.16 (d，J = 12.6 Hz，1H)，1.84 - 1.54 (m，1H)，0.95 - 0.84 (m，1H)，0.51 - 0.41 (m，2H)，0.35 (ddt，J = 8.8，4.9，1.8 Hz，1H)，0.32 - 0.22 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 400 [M+H]$^+$。

實例 90：5-(1-氟-3-羥基-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-

基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 189)

【0459】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加(3-胺基丙基)三甲基矽烷(0.049 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0917 g，0.176 mmol，71.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 520 [M+H]$^+$。

【0460】 在 50 psi 氫氣下將 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0917 g，0.176 mmol)及 5%氫氧化鈀/碳(0.049 g，0.204 mmol，44.4 重量%於水中)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 18 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0271 g，0.063 mmol，35.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (s，1H)，8.36 (s，2H)，6.49 - 6.44 (m，18H)，3.93 (s，2H)，3.56 - 3.35 (m，1H)，3.08 (dd，J = 16.1，5.5 Hz，1H)，3.00 (dd，J = 8.9，6.7 Hz，2H)，2.85 - 2.66 (m，2H)，2.60 - 2.46 (m，1H)，2.18 - 2.10 (m，1H)，1.75 - 1.53 (m，3H)，0.59 - 0.50 (m，2H)，0.02 (s，9H)；MS (APCI$^+$)

m/z 430 $[M+H]^+$。

實例 91：5-[1-氟-3-羥基-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 190)

【0461】 向實例 67F 之產物(0.1 g，0.247 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加 3-(乙氧基二甲基矽烷基)丙胺(0.060 g，0.371 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.019 g，0.297 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.028 mL，1.484 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0419 g，0.080 mmol，16.9%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 522 $[M+H]^+$。

【0462】 在 50 psi 氫氣下將 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0419 g，0.080 mmol)及 5%氫氧化鈀/碳(0.0143 g，0.060 mmol，44.4 重量%於水中)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 18 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0205 g，0.048 mmol，59.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.92 (br s，1H)，8.91 (br s，2H)，6.51 (s，1H)，4.22 (s，2H)，3.42 (br s，1H)，3.12 (dd，J = 15.6，5.5

Hz，1H)，3.06 - 2.94 (m，2H)，2.91 - 2.71 (m，1H)，2.62 (dd，J = 16.1，10.1 Hz，1H)，2.27 - 2.15 (m，1H)，1.78 - 1.65 (m，3H)，0.63 - 0.54 (m，2H)，0.10 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 432 [M+H]$^+$。

實例 92：5-[8-氟-6-羥基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 191)

實例 92A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0463】 在 0°C下將正丁基鋰於己烷中之溶液(2.3 M，0.24 mL，0.55 mmol，2.2 當量)逐滴添加至實例 54A 之產物 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量)於四氫呋喃(1.5 mL)中之懸浮液中。立即自冷卻浴中移出反應容器並且在 23°C下將混合物攪拌 10 分鐘。在 23°C下將 2-氟吡啶(0.03 mL，0.35 mmol，1.4 當量)添加至反應混合物中並且在 23°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘。接著密封反應容器，並且將經密封之容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 19 小時。反應混合物之液相層析-質譜分析指示未發生反應。濃縮反應混合物。將所獲得之殘餘物溶解於二甲亞碸(0.6 mL)中。在 23°C下再添加 2-氟吡啶(0.06 mL，0.70 mmol，2.8 當量)。密封反應容器，並且將經密封之容器置於已預熱至 100°C之加熱塊中。在 100°C下將反應混合物攪拌 20 小時，接著冷卻至 23°C。在 23°C下添加額外的 2-氟吡啶(0.06 mL，0.70 mmol，2.8 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.13 mL，0.76 mmol，3.0 當量)。密封反應容器，並且將經密封之容器置於已預熱至 100°C之加熱塊中。在 100°C下將反應混合物攪拌 26 小時，接著冷卻至 23°C。

用氫氧化銨水溶液(30% w/v，1.0 mL)稀釋混合物且藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物。收集含有產物之級分並濃縮(約 63 mg)。所獲得之殘餘物未經進一步純化即用於以下步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 469 [M+H]$^+$。

實例 92B：5-[8-氟-6-羥基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0464】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.80 mL，0.80 mmol，5.95 當量)添加至實例 92A 之產物(標稱 63 mg，0.13 mmol，1 當量)及五甲基苯(51 mg，0.34 mmol，2.6 當量)於二氯甲烷(1.0 mL)中之懸浮液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 2 分鐘。接著自冷卻浴中移出反應容器並且置於 0°C冰浴中。在 0°C下將反應混合物攪拌 20 分鐘。接著在 10 分鐘內將產物混合物冷卻至-78°C並且用乙醇(1.5 mL)稀釋。在氮氣流下濃縮經稀釋之混合物。將所獲得之殘餘物與庚烷(2×3.0 mL)一起濕磨。將所獲得之殘餘物溶解於 25%甲醇-乙腈(v/v，7.0 mL)中並且緩慢添加乙酸乙酯(約 4 mL)。產生懸浮液。傾析母液，並且將所獲得之殘餘物與 15%乙酸乙酯-40%戊烷- 45%乙腈混合物(v/v/v，5 mL)一起濕磨，得到標題化合物(12 mg，0.032 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (bs，1H)，8.08 (dd，J = 5.9，1.9 Hz，1H)，7.91 (s，1H)，6.89 (t，J = 6.7 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，4.67 (s，2H)，4.23 (s，2H) 3.84 (t，J = 5.8 Hz，1H)，2.90 (t，J = 5.8 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 379 [M+H]$^+$。

實例 93：5-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 192)

實例 93A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0465】 將含有 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(0.125 g，0.254 mmol，實例 44H)於二氯甲烷(0.85 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.20 mL，2.5 mmol)，接著移除冷卻浴。3 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物與甲苯(3×3 mL)一起共沸，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) *m/z* 433.4 [M+CH_3CN+H]$^+$。

實例 93B：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0466】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.254 mmol，實例 93A)之小瓶中添加碳酸鉀(0.176 g，1.27 mmol)及乙腈(0.64 mL)。接下來，添加 4-甲基苯磺酸 2-(3,3-二氟環丁基)乙酯(0.111 g，0.381 mmol，實例 93D)於最小體積之乙腈(大約 0.050 mL)中的溶液。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。18 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度並且經矽藻土薄墊過濾。在減壓下濃縮濾液且使用矽膠層析[4 g 管柱，0-20%梯度之甲醇/二氯甲烷，接著 50%甲醇/二氯甲烷]進行純化，得到標題化合物(0.073 g，0.14 mmol，56%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 510.5 [M+H]$^+$。

實例 93C：5-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0467】 向含有 10%氫氧化鈀/碳(0.140 g，0.498 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 55-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.071 g，0.14 mmol，實例 93B)及四氫呋喃(6 mL)。在環境溫度下在>160 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 21.2 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相製備型 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化。合併含產物之級分且在減壓下濃縮。使殘餘物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(0.018 g，0.043 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (br s，1H)，7.07 (br s，1H)，6.48 (s，1H)，3.91 (s，2H)，3.80 (br s，2H)，2.98 (br s，2H)，2.84 - 2.75 (br m，4H)，2.71 - 2.57 (m，2H)，2.37 - 2.16 (m，2H)，2.16 - 1.98 (m，1H)，1.79 (q，J = 7.6 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 420.3 [M+H]$^+$。

實例 93D：4-甲基苯磺酸 2-(3,3-二氟環丁基)乙酯

【0468】 將含有 2-(3,3-二氟環丁基)乙醇(0.340 g，2.50 mmol)及三乙胺(0.45 mL，3.2 mmol)於二氯甲烷(12.5 mL)中之溶液的小瓶冷卻至 0°C。接著一次性添加 4-甲基苯磺酸酐(0.978 g，3.00 mmol)，接著移除冷卻浴。18 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮在乙醚(100 mL)中，且用 1 M 鹽酸(75 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(75 mL)及鹽水相繼洗滌。接著使有機相經硫酸鎂乾燥並且

在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-50%梯度之乙酸乙酯/庚烷，接著 100%乙酸乙酯]純化殘餘物，得到 4-甲基苯磺酸 2-(3,3-二氟環丁基)乙酯(0.595 g，2.05 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.83 - 7.75 (m，2H)，7.39 - 7.33 (m，2H)，4.01 (t，J = 6.1 Hz，2H)，2.69 - 2.55 (m，2H)，2.46 (s，3H)，2.24 - 2.05 (m，3H)，1.88 - 1.80 (m，2H)。

實例 94：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 193)

實例 94A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0469】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.254 mmol，實例 93A)之小瓶中添加乙腈(0.85 mL)、碳酸鉀(0.176 g，1.27 mmol)及 1-(2-溴甲基)吡咯啶氫溴酸鹽(0.099 g，0.38 mmol)。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。22 小時之後，添加第二份 1-(2-溴甲基)吡咯啶氫溴酸鹽(0.099 g，0.38 mmol)。42 小時總反應時間之後，將混合物冷卻至環境溫度，經矽藻土過濾，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-40%梯度之甲醇(含有 1%氫氧化銨)/二氯甲烷]對殘餘物進行部分純化，得到標題化合物(0.066 g，0.14 mmol)以及一些雜質。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) m/z 488.4 [M+H]$^+$。

實例 94B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0470】 向含有 10%氫氧化鈀/碳(0.120 g，0.427 mmol)之 20 mL Barnstead Hast

C 反應器中添加不純 5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.066 g，0.14 mmol)及四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下在 110 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 20.6 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相製備型 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-70%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化。合併含產物之級分且在減壓下濃縮。使殘餘物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(9.0 mg，0.020 mmol，8%產率，三個步驟)，純度為大約 90%，如藉由 ^{1}H NMR 分析所測定。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s，1H)，6.47 (s，1H)，3.95 (s，2H)，3.55 (s，2H)，3.35 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.27 (t，J = 6.7 Hz，4H)，2.78 (2 個重疊之多重峰，4H)，2.71 (t，J = 5.8 Hz，2H)，1.96 - 1.88 (m，4H)；MS (APCI$^+$) m/z 399.4 $[M+H]^+$。

實例 95：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 194)

實例 95A：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0471】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.407 mmol，實例 93A)之小瓶中添加乙腈(1.0 mL)、碳酸鉀(0.281 g，2.04 mmol)及 4-(2-溴乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.124 g，0.611 mmol)。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。14 小時之後，添加第二

份 4-(2-溴乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.124 g，0.611 mmol)且再添加碳酸鉀(0.141 g，1.02 mmol)。62 小時總反應時間之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用二氯甲烷稀釋並且經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。首先使用矽膠層析[12 g 管柱，0-50%梯度之甲醇/二氯甲烷]，接著使用反相層析[12 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.070 g，0.14 mmol，34%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (br s，1H)，7.51 (dd，J = 8.1，6.4 Hz，2H)，7.40 - 7.26 (2 個重疊之多重峰，3H)，6.88 (s，1H)，5.16 (s，2H)，4.29 (s，2H)，3.97 (s，2H)，3.43 (br s，2H)，3.12 (t，J = 8.4 Hz，2H)，3.04 (t，J = 6.1 Hz，2H)，2.77 (dd，J = 10.5，6.3 Hz，2H)，2.14 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 514.4 [M+H]$^+$。

實例 95B：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0472】 向含有 10%氫氧化鈀/碳(0.037 g，0.13 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.067 g，0.13 mmol，實例 95A)及四氫呋喃(4 mL)。在環境溫度下在 60 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 20 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，且使用反相層析[30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.023 g，0.054 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm

12.04 (s，1H)，9.64 (s，1H)，6.57 (s，1H)，4.24 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.36 (br s，2H)，3.10 (t，J = 8.2 Hz，2H)，2.99 (t，J = 6.2 Hz，2H)，2.74 (dd，J = 10.1，6.7 Hz，2H)，2.13 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 424.1 [M+H]$^+$。

實例 96：*N*-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺(化合物 195)

【0473】 向實例 67F 之產物(0.2 g，0.495 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液中添加乙酸銨(0.0762 g，9.89 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.037 g，0.148 mmol)。16 小時之後，用乙腈(2 mL)及水(1 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (2 g)，且在真空中濃縮混合物，得到白色粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到 5-[7-胺基-3-(苄基氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0771 g，0.190 mmol，38.5%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 406 [M+H]$^+$。

【0474】 向 5-[7-胺基-3-(苄基氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0340 g，0.084 mmol)及 3-甲基丁醯亞胺酸甲酯鹽酸鹽(0.019 g，0.126 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之 0°C溶液中添加 N,N-二異丙胺(0.044 mL，0.252 mmol)。完全添加之後，將反應混合物加熱至 60°C。17 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且藉由負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上並用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析來直接純化，得到 *N*-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺(0.0300 g，0.061 mmol，73.2%產

率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 489 [M+H]$^+$。

【0475】 沿燒瓶側壁向 *N*-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺(0.0300 g，0.061 mmol)及五甲基苯(0.018 g，0.123 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.368 mL，0.368 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)、二氯甲烷(2×2 mL)及乙腈(2×1 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到標題化合物(0.0126 g，0.032 mmol，51.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (br s，4H)，6.47 (s，1H)，3.97 - 3.90 (m，2H)，3.92 - 3.83 (m，1H)，3.00 (dd，*J* = 16.1，5.3 Hz，1H)，2.86 - 2.72 (m，2H)，2.45 (dd，*J* = 16.1，9.1 Hz，1H)，2.27 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，2.02 (hept，*J* = 7.0 Hz，1H)，1.98 - 1.91 (m，1H)，1.72 (dtd，*J* = 12.4，9.9，6.2 Hz，1H)，0.92 (d，*J* = 6.5 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 399 [M+H]$^+$。

實例 97：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 196)

實例97A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0476】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.10 mmol，實例 93A)之小瓶中添加碳酸鉀(0.070 g，0.51 mmol)及乙腈(0.26 mL)。接下來，添加溶解於最小體積之乙腈(大

約 0.050 mL)中的 4-(3-溴丙基)四氫-2*H*-哌喃(0.032 g，0.15 mmol)。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。18 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度並且經矽藻土薄墊過濾。在減壓下濃縮濾液且使用矽膠層析[4 g 管柱，0-20%梯度之甲醇/二氯甲烷，接著 50%甲醇/二氯甲烷]進行純化，得到標題化合物(0.050 g，0.096 mmol，94%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.51 - 7.45 (m，2H)，7.38 - 7.31 (m，2H)，7.31 - 7.27 (m，1H)，6.81 (s，1H)，5.12 (s，2H)，3.97 (s，2H)，3.92 (br s，2H)，3.81 (ddd，J = 11.6，4.5，1.8 Hz，2H)，3.26 (td，J = 11.7，2.1 Hz，2H)，3.08 (br s，2H)，2.91 (br s，4H)，1.69 - 1.60 (m，2H)，1.57 (dd，J = 12.4，1.7 Hz，2H)，1.51 - 1.43 (m，1H)，1.23 (q，J = 7.3 Hz，2H)，1.17 - 1.08 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 518.4 $[M+H]^+$。

實例 97B：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0477】 向含有 10%氫氧化鈀/碳(0.100 g，0.356 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.100 g，0.193 mmol)及四氫呋喃(4 mL)。在環境溫度下在 60 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 22.1 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用矽膠層析[4 g 管柱，0-50%梯度之甲醇(含有 1%氫氧化銨)/二氯甲烷]進行純化。合併含產物之級分且在減壓下濃縮。使殘餘物通過 SCX-2 濾筒(負載並且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步溶析，接著用 2 M 氨之甲醇溶液溶析)，得到標題化合物(0.035 g，0.082 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ ppm 6.80 (s，1H)，4.63 (s，2H)，4.05 (s，

2H)，3.97 (dd，J = 10.7，3.4 Hz，2H)，3.33 (td，J = 11.7，2.1 Hz，2H)，3.11 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.96 (t，J = 6.0 Hz，2H)，2.87 (dd，J = 9.0，6.6 Hz，2H)，1.73 (tt，J = 10.1，6.6 Hz，2H)，1.50 (ddd，J = 12.6，3.9，1.8 Hz，2H)，1.38 (dtq，J = 14.6，7.0，3.4 Hz，1H)，1.29 - 1.19 (m，3H)，1.21 - 1.14 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428.4 $[M+H]^+$。

實例 98：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 197)

實例 98A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0478】 在環境溫度下將實例 1H 之產物(100 mg，0.249 mmol)、4-溴-2-甲基丁-2-醇(49.8 mg，0.298 mmol)及 Cs_2CO_3 (162 mg，0.497 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物攪拌 14 小時。用乙酸乙酯及 0.2 N HCl (15 mL)稀釋混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到標題化合物，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 487.5 $[M-H]^-$。

實例 98B：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0479】 將實例 98A 之產物(120 mg，0.246 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液添加至裝有濕 5% Pd/C (145 mg，0.681 mmol)之 20 mL Barnstead Hastelloy C 反應器中。在 25°C下在 150 psi 壓力之氫氣下將混合物攪拌 25 小時。過濾反應混合物，濃縮濾液，並且將殘餘物與二氯甲烷一起濕磨，得到標題化合物(65 mg，0.163 mmol，66%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s，1H)，

7.70 (dd，J = 9.1，1.5 Hz，1H)，7.22 (d，J = 2.5 Hz，1H)，7.16 (dd，J = 9.0，2.6 Hz，1H)，7.06 (s，1H)，4.45 (s，2H)，4.19 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.90 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.19 (s，6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 397.7 [M-H]$^-$。

實例 98C：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0480】 將實例 98B 之產物(118 mg，0.296 mmol)於乙酸(4 mL)中之溶液添加至裝有 10%氫氧化鈀/碳(120 mg，0.427 mmol)之 20 mL Barnstead Hastelloy C 反應器中。在 182 psi 氫氣下在 25°C下將混合物攪拌 20 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，0-50%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化殘餘物，得到標題化合物(49 mg，0.117 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (br s，1H)，7.20 (br s，4H)，6.41 (br s，1H)，4.20 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.70 (m，1H)，3.57 (m，2H)，2.77(m，2H)，2.46 - 2.61 (m，2H)，1.70 - 1.87 (m，2H)，1.65 (t，J = 8 Hz，2H)，1.09 (s，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 401 [M-H]$^-$。

實例 99：5-[(7*R*)-7-胺基-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 198)

實例 99A：7'-溴-8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氫-1'H-螺[[1,3]二氧雜環戊烷-2,2'-萘]

【0481】 向 2,2,6,6-四甲基哌啶(4.35 mL，25.6 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之 <2°C(內部溫度)溶液中緩慢添加正丁基鋰溶液(9.61 mL，24.01 mmol，2.5 M 己烷

溶液) (內部溫度<7°C)。將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著冷卻至<-75°C之內部溫度。沿燒瓶側壁緩慢添加實例 22D 之產物(5.00 g，16.01 mmol)於四氫呋喃(25.00 mL)中之溶液(內部溫度<-67°C)，繼之以 *N,N,N′,N′*-四甲基乙二胺(3.62 mL，24.01 mmol)。在維持內部溫度在-75°C以下的同時將反應混合物攪拌 90 分鐘，接著沿燒瓶中心緩慢添加 1,2-二溴四氯乙烷(7.82 g，24.01 mmol)於四氫呋喃(12.50 mL)中之溶液(內部溫度<-65°C)。完全添加之後，將反應混合物攪拌 5 分鐘，接著移除冷卻浴。達到 10°C之後，用 50% 1.0 M 硫代硫酸鈉水溶液-飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL，2×25 mL)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌所合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至約 80 mL 總體積。添加矽膠(約 10 g)並濃縮混合物，得到粉末。藉由急驟管柱層析(120 g RediSep Rf Gold® 二氧化矽管柱，用 0-50%乙酸乙酯-0.1%三乙胺-庚烷混合物之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(4.89 g，12.50 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.79 (br s，1H)，5.30 (s，2H)，4.07-3.99 (m，4H)，3.87-3.82 (m，2H)，3.58-3.53 (m，2H)，3.38 (s，3H)，2.97-2.91 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.88 (s，2H)，1.92 (t，J = 6.7 Hz，2H)。

實例 99B：7-溴-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3,4-二氫萘-2(1H)-酮

【0482】 在 23°C下將實例 99A 之產物(4.74 g，12.12 mmol，1 當量)懸浮在 88% 甲酸(w/v，26.0 mL，606.0 mmol，50.0 當量)中並攪拌 20 分鐘。接著在 23°C下將產物混合物謹慎地傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(350 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之攪拌混合物中。在 23°C下將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水層。合併有機層，

且用飽和碳酸氫鈉水溶液(6×100 mL)、水(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)相繼洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鎂乾燥。經由矽藻土塞(2.0 cm×8.0 cm)過濾經乾燥之溶液。用乙酸乙酯(50 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。將所獲得之殘餘物自乙醚(15 mL)中再濃縮一次且自戊烷(15 mL)中再濃縮一次，得到標題化合物(4.18 g，12.0 mmol，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.91 (s，1H)，5.35 (s，2H)，3.91-3.86 (m，2H)，3.60-3.52 (m，4H)，3.38 (s，3H)，3.09-2.99 (m，2H)，2.62-2.56 (m，2H)。

實例 99C：(2R)-7-溴-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-N-[(1S)-1-(萘-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫萘-2-胺

【0483】 將 250 mL 圓底燒瓶裝入實例 99B 之產物(3.84 g，11.06 mmol，1 當量)及去氧甲醇(先前用氮氣鼓泡 30 分鐘，110 mL)。接著用橡膠隔片密封反應容器。藉由短暫經受真空(10-20 s)並用氮氣回填(×2)對反應混合物進行進一步脫氧。接著在氮氣下在 23°C下將(*S*)-1-(萘-1-基)乙胺(1.86 g，11.06 mmol，1.0 當量)逐滴添加至溶液。產生深紅色混合物。接著將反應容器置於已預熱至 70°C之加熱塊中並攪拌 1 小時。在 30 分鐘內產生透明橙色溶液。接著將加熱塊溫度增至 80°C，繼續攪拌額外的 2 小時。在 80°C下添加額外的(*S*)-1-(萘-1-基)乙胺(330 mg，1.93 mmol，0.2 當量)，繼續攪拌額外的 1 小時。接著將反應混合物置於-20°C冷卻浴(鹽水-冰)中並攪拌 20 分鐘。將反應容器短暫開封並且在-20°C下向懸浮液中一次性添加硼氫化鈉(1.26 g，33.20 mmol，3.0 當量)。將反應容器再密封，並且在-20°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著用飽和氯化銨水溶液(50 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(150 mL)相繼稀釋產物混合物。用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取水

層。合併有機層，且用鹽水(2×75 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。經由矽藻土塞(2.0 cm×8.0 cm)過濾經乾燥之溶液。用乙酸乙酯(50 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於 75%二氯甲烷-乙酸乙酯(100 mL)中。向溶液中添加矽藻土(11 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(120 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-10%甲醇-二氯甲烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物。收集含有產物之級分並濃縮所合併之級分。將所獲得之殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中。向溶液中添加矽藻土(24 g)並濃縮混合物。自戊烷(100 mL)再濃縮所獲得之殘餘物。藉由急驟管柱層析(120 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-80%乙酸乙酯-庚烷、接著 80-100%乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(2.87 g，5.70 mmol，52%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 502 $[M+H]^+$。

實例 99D：{[(7R)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-{[(1S)-1-(萘-1-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]胺基}乙酸第三丁酯

【0484】 將 250 mL 圓底燒瓶裝入實例 99C 之產物(2.87 g，5.71 mmol，1 當量)於 1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液及甘胺酸第三丁酯(1.2 mL，8.78 mmol，1.5 當量)、BrettPhos (61 mg，0.11 mmol，2.0 mol%)、BrettPhos Pd G3 (104 mg，0.11 mmol，2.0 mol%)及碳酸銫(5.58 g，17.13 mmol，3.0 當量)。反應容器配備有回流冷凝器及橡膠隔片 。使反應混合物短暫經受真空(5-15 秒)並用氮氣回填(×5)。接著將反應容器置於已預熱至 100°C之加熱塊中。在 100°C下將反應混合物攪拌 14 小時，接著在 30 分鐘內冷卻至 23°C。添加額外的 BrettPhos Pd G3 (146 mg，0.16 mmol，2.8 mol%)。密封反應混合物並藉由如上氮氣回填(×5)進行脫氧。接著將反應容

器置於已預熱至 100°C之加熱塊中。在 100°C下將反應混合物攪拌 4 小時，接著在 30 分鐘內冷卻至 23°C。添加額外的 BrettPhos Pd G3 (110 mg，0.11 mmol，2.0 mol%)。密封反應混合物並藉由如上氮氣回填(×5)進行脫氧。接著將反應容器置於已預熱至 100°C之加熱塊中。在 100°C下將反應混合物攪拌 16 小時，接著在 30 分鐘內冷卻至 23°C。將經冷卻之混合物傾入飽和氯化銨水溶液(100 mL)與乙酸乙酯(300 mL)之攪拌混合物中。將所得兩相混合物攪拌 10 分鐘。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。將所獲得之殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。向溶液中添加矽藻土(25 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(120 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-80%乙酸乙酯-庚烷、接著 80-100%乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(2.32 g，4.2 mmol，74%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 553 [M+H]$^+$。

實例 99E：({(7R)-7-胺基-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

【0485】 在 23°C下，在不鏽鋼 Parr 反應器中在氫氣(50 psi)下將實例 99D 之產物(2.32 g，4.20 mmol，1 當量)及 10%氫氧化鈀/碳(1.30 g，4.6 mmol，1.1 當量，50%濕)於四氫呋喃(50 mL)中之懸浮液攪拌 34 小時。接著過濾產物混合物，並濃縮濾液。所獲得之殘餘物未經進一步純化即用於以下步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 399 [M+H]$^+$。

實例 99F：({(7R)-7-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧

基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

【0486】 在 23°C下將 4-二甲基胺基吡啶(56 mg，0.46 mmol，12.3 mol%)添加至實例 99E 之產物(標稱 3.73 mmol，1 當量)及二碳酸二-第三丁酯(900 mg，4.12 mmol，1.1 當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 16 小時。用飽和氯化銨水溶液(30 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(150 mL)相繼稀釋混合物。用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(80 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100%乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(1.57 g，3.15 mmol，84%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 499 [M+H]$^+$。

實例 99G：[{(7R)-7-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]乙酸第三丁酯

【0487】 在 0°C下將烯丙醇(0.28 mL，4.07 mmol，1.5 當量)逐滴添加至異氰酸氯磺醯酯(0.35 mL，4.07 mmol，1.5 當量)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著在 0°C下沿燒瓶側壁緩慢添加實例 99F 之產物(1.35 g，2.71 mmol，1 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.95 mL，5.42 mmol，2.0 當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著用水(5 mL)稀釋。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和硫酸氫鈉水溶液(1.0 M，10 mL)洗滌所合併之有機層。用二氯甲烷(3×5 mL)反萃取所合併之水層。合併有機層，且

用鹽水(10 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之殘餘物未經進一步純化即使用。

實例 99H：[(2R)-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺甲酸第三丁酯

【0488】 藉由短暫經受真空及氮氣回填(×3)對肆(三苯基膦)鈀(0) (94 mg，0.08 mmol，3.0 mol%)、實例 99G 之產物(標稱 2.71 mmol，1 當量)及甲醇鈉(25 重量%甲醇溶液，3.8 mL，16.5 mmol，6.1 當量)於甲醇(30 mL)中之溶液進行脫氧。接著將反應容器置於已預熱至 70°C之加熱塊中。在 70°C下將反應混合物攪拌 1.5 小時。接著將產物混合物冷卻至 23°C。濃縮經冷卻之產物混合物。將經濃縮之混合物溶解於 16%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v，60 mL)及鹽酸水溶液(1.0 M，25.0 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 5 分鐘。接著將兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用 10%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v，3×15 mL)萃取水層。合併有機層，且用鹽水(2×5 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。經由矽藻土塞(2.0 cm×6.0 cm)過濾經乾燥之溶液。向濾液中添加矽藻土(約 15 g)並濃縮混合物。藉由反相急驟管柱層析(275 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 5-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=125 mL/min，λ=214、254)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(900 mg，1.78 mmol，66%產率，兩個步驟)。MS (APCI⁺) *m/z* 404 $[M+H-C(O)OC(CH_3)_3]^+$。

實例 99I：5-[(7R)-7-胺基-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽

【0489】 在 23°C下將氯化氫於二噁烷中之溶液(4.0 M，0.1 mL，0.40 mmol，6.1 當量)添加至實例 99H 之產物(33.0 mg，0.066 mmol，1 當量)於乙腈(0.2 mL)中之溶液中。立即產生沈澱物。在 23°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著用乙醚(1.0 mL)稀釋反應混合物且立即產生額外的沈澱物。允許沈澱物沈降，並移除上清液。將所獲得之殘餘物與 10%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v，3×1.0 mL)一起濕磨。以此方式獲得之殘餘物之 ^{1}H NMR 分析指示存在起始物質。在 23°C下將殘餘物懸浮在氯化氫於二噁烷中之溶液(4.0 M，0.4 mL，1.60 mmol，24.2 當量)中。在 23°C下將反應混合物攪拌 4 小時。接著濃縮產物混合物，得到標題化合物(21.0 mg，0.060 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 997 (bs，1H)，6.51 (s，1H)，4.24 (s，2H)，3.76-3.63 (m，1H)，3.01 (dd，J = 16.0，5.5 Hz，1H)，2.86 -2.72 (m，2H)，2.11-2.01 (m，1H)，1.77-1.64 (m，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 316 $[M+H]^+$。

實例 100：5-{(7*R*)-7-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 199)

【0490】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 67 之產物(0.3470 g，0.782 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 10 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(90:10)中。將樣品以 0.4 mL (4 mg)注

射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 35%助溶劑:CO_2下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(0.1043 g，0.256 mmol，65.5%回收率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (s，1H)，8.35 (s，2H)，6.44 (s，1H)，6.12 (tt，J = 56.6，4.2 Hz，1H)，3.90 (s，2H)，3.09 - 2.99 (m，3H)，2.82 - 2.63 (m，2H)，2.10 (d，J = 12.0 Hz，1H)，2.00 - 1.82 (m，2H)，1.66 (ddt，J = 27.2，11.2，6.7 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 408 [M+H]$^+$。

實例 101：5-{(7*R*)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 200)

實例 101A：6-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-3,4-二氫萘-2(1H)-酮

【0491】 將實例 67B 之產物(33.31 g，73.1 mmol)懸浮在 88%甲酸(70 mL)中。1.5 小時之後，用水(400 mL)稀釋混合物。藉由過濾收集所得固體，用水(800 mL)洗滌且在真空烘箱中在 30°C下乾燥，得到呈單水合物形式之標題化合物(26.84 g，71.7 mmol，98%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (ddt，J = 7.7，1.4，0.7 Hz，2H)，7.45 - 7.39 (m，2H)，7.37 - 7.32 (m，1H)，7.09 - 7.05 (m，1H)，5.23 (s，2H)，3.50 (d，J = 1.1 Hz，2H)，3.08 - 3.01 (m，2H)，2.48 (s，2H)。

實例 101B：(2R)-6-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫萘-2-胺鹽酸鹽

【0492】 向磷酸二氫鈉(38.2 g，318 mmol)於水(0.95 L)中之溶液中添加濃鹽酸(175 mL)，繼而逐份添加二級丁胺(235 mL，2326 mmol)。藉由添加濃鹽酸將 pH 調節至 6.5。將混合物冷卻至 30°C之後，添加吡哆醛-5-磷酸酯(0.625 g，286 mmol)，且移出 100 mL 緩衝溶液供以下使用。在藉由添加濃鹽酸或 50%二級丁

胺水溶液將 pH 維持在 7.25 與 7.75 之間的同時向剩餘緩衝溶液中緩慢添加實例 101A 之產物(118 g，338 mmol)於二甲亞碸(0.95 L)中之溶液。在完全添加後，添加 Codexis® ATA-025 (12 g)在來自以上之 100 mL 緩衝液中的分散液，並在藉由添加濃鹽酸或 50%二級丁胺水溶液將 pH 維持在 7.25 與 7.75 之間的同時將所得混合物加熱至 40°C。24 小時之後，將反應混合物冷卻至 10°C並過濾。將固體與水(2×250 mL)繼之以乙腈(2×250 mL)一起濕磨，接著在真空烘箱中在 40°C下乾燥，得到標題化合物(126 g，91%效力(藉由 HPLC)，327 mmol，96.9%效力調節產率)。分析型 HPLC 條件：Supelco Acentis® Express C18 管柱，4.6×150 mm，2.7 微米，保持在 35°C下，用在 6 分鐘內 30 至 90%乙腈/0.1%過氯酸水溶液、在 90%乙腈下保持 1 分鐘接著在 0.1 分鐘內返回 30%乙腈之梯度溶析；^{1}H NMR (500 MHz，CD_3OD) δ ppm 7.50 - 7.44 (m，2H)，7.41 - 7.34 (m，2H)，7.34 - 7.27 (m，1H)，6.78 - 6.73 (m，1H)，5.16 (d，J = 3.8 Hz，2H)，3.61 - 3.50 (m，1H)，3.21 (ddt，J = 16.1，5.7，1.7 Hz，1H)，2.99 - 2.84 (m，2H)，2.65 (dd，J = 16.3，9.8 Hz，1H)，2.21 (dddd，J = 14.5，7.3，4.2，1.7 Hz，1H)，1.84 (dddd，J = 12.7，11.1，10.2，6.3 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 350 $[M+H]^+$。

實例 101C：[(2R)-6-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺甲酸苯甲酯

【0493】 向實例 101B 之產物(2 g，5.17 mmol)於四氫呋喃(20 mL)與水(10 mL)之混合物中的溶液中逐滴添加 1 M 氫氧化鈉水溶液(10.35 mL，10.35 mmol)，繼之以氯甲酸苯甲酯(1.811 mL，3 M 甲苯溶液，5.43 mL)。10 分鐘之後，用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取反應混合物。合併有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於沸騰之乙酸乙酯(10 mL)中，且藉由逐滴

添加庚烷(12 mL)稀釋溶液，接著緩慢冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用 1:1 乙酸乙酯/庚烷(10 mL)洗滌且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到標題化合物(1.8513 g，3.82 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.47 - 7.23 (m，9H)，6.85 (s，1H)，6.81 (s，1H)，5.14 (s，2H)，5.00 (s，2H)，3.82 - 3.57 (m，1H)，2.91 (dd，J = 16.5，5.3 Hz，1H)，2.84 - 2.76 (m，1H)，2.79 - 2.66 (m，1H)，2.47 - 2.39 (m，1H)，1.94 - 1.86 (m，1H)，1.67 - 1.55 (m，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 484 [M+H]$^+$。

實例101D {R)-2-((3-(苄基氧基)-7-(((苄基氧基)羰基)胺基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基)胺基)乙酸第三丁酯

【0494】 向實例 101C 之產物(2.0876 g，4.31 mmol)、碳酸銫(4.21 g，12.93 mmol)、BrettPhos (0.093 g，0.172 mmol)及 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.078 g，0.086 mmol)於二噁烷(41.8 mL)中之懸浮液中添加 2-胺基乙酸第三丁酯(0.883 mL，6.47 mmol)。藉由 5 次真空/氮氣回填對所得混合物進行脫氣，攪拌 5 分鐘，接著加熱至 90°C。3 小時之後，將混合物冷卻至 30°C以下，添加 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.078 g，0.086 mmol)，且藉由 3 次真空/氮氣回填對混合物進行脫氣並攪拌 5 分鐘，接著加熱至 90°C。16 小時之後，將混合物冷卻至 30°C以下，添加 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.078 g，0.086 mmol)，且藉由 3 次真空/氮氣回填對混合物進行脫氣並攪拌 5 分鐘，接著加熱至 90°C。3.5 小時之後，將混合物冷卻至 30°C以下，添加 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.078 g，0.086 mmol)，且藉由 3 次真空/氮氣回填對混合物進行脫氣並攪拌 5 分鐘，接著加熱至 90°C。3 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅，用水(10 mL)稀釋，並且用

乙酸乙酯(20 mL，2×10 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將二氧化矽(約 10 g)添加至濾液並在真空中濃縮所得混合物，得到黃色粉末。將所得混合物乾式負載至 80 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold® 管柱上並且用 0-35%乙酸乙酯/庚烷(添加有 0.1%三乙胺)之梯度溶析，得到標題化合物(1.7647 g，3.30 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.50 - 7.43 (m，2H)，7.38 (s，1H)，7.43 - 7.31 (m，6H)，7.31 (s，1H)，6.57 (s，1H)，5.07 (s，2H)，5.03 (s，2H)，4.76 (td，J = 6.8，2.7 Hz，1H)，3.88 (dd，J = 6.9，2.6 Hz，2H)，3.69 - 3.57 (m，1H)，2.86 (dd，J = 16.4，5.5 Hz，1H)，2.75 - 2.66 (m，2H)，2.36 (dd，J = 16.5，9.7 Hz，1H)，1.95 - 1.87 (m，1H)，1.60 - 1.48 (m，1H)，1.34 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 535 [M+H]$^+$。

【0495】 早期級分得到氫化脫鹵副產物[(2*R*)-6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺甲酸苯甲酯(0.1848 g，0.456 mmol，10.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.39 (m，3H)，7.42 - 7.34 (m，6H)，7.37 - 7.28 (m，2H)，6.68 (dd，J = 11.5，2.4 Hz，1H)，6.62 (d，J = 2.5 Hz，1H)，5.06 (s，2H)，5.03 (s，2H)，3.69 (s，1H)，2.90 (dd，J = 16.5，5.6 Hz，1H)，2.80 (tt，J = 16.6，5.5 Hz，2H)，2.39 (dd，J = 16.6，9.6 Hz，1H)，1.93 (dd，J = 12.7，4.1 Hz，1H)，1.59 (dtd，J = 12.3，10.5，5.7 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 406 [M+H]$^+$。由緩慢蒸發在甲醇中之溶液來生長適合氫化脫鹵副產物之 X 射線結晶學之晶體。X 射線結晶學分析證實絕對立體化學為(*R*)。

實例 101E：{[(7R)-3-(苄基氧基)-7-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基}乙酸第三丁酯

【0496】 向異氰酸氯磺醯酯(0.430 mL，4.95 mmol)於二氯甲烷(17.6 mL)中之0°C溶液中逐滴添加烯丙醇(0.337 mL，4.95 mmol)。30分鐘之後，沿燒瓶側壁緩慢添加實例101D之產物(1.7647 g，3.30 mmol)及*N,N*-二異丙胺(1.73 mL，9.90 mmol)於二氯甲烷(17.6 mL)中之預成溶液。45分鐘之後，用水(18 mL)淬滅反應物並分離諸層。用二氯甲烷(2×9 mL)萃取水層。合併有機層且用1 M硫酸氫鈉水溶液(9 mL)洗滌。用二氯甲烷(9 mL)萃取硫酸氫鈉層。合併有機層並且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物，未進行純化即用於下一反應。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.49 (d，J = 3.5 Hz，1H)，7.47 - 7.24 (m，10H)，6.73 (s，1H)，5.69 (ddtd，J = 17.4，10.7，5.5，1.5 Hz，1H)，5.23 - 5.05 (m，3H)，5.07 - 4.95 (m，6H)，4.59 (dd，J = 17.3，3.0 Hz，1H)，4.28 - 4.18 (m，1H)，4.21 - 4.07 (m，2H)，3.74 - 3.54 (m，1H)，2.87 (dd，J = 16.7，5.4 Hz，1H)，2.81 - 2.68 (m，1H)，2.38 (dd，J = 16.5，9.6 Hz，1H)，1.97 - 1.87 (m，1H)，1.29 (d，J = 3.0 Hz，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 642 [M-第三丁基+H]$^+$。

實例 101F：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺甲酸苯甲酯

【0497】 向實例101E之產物(2.306 g，3.30 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.076 g，0.066 mmol)於甲醇(23 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉溶液(5.29 mL，25重量%甲醇溶液，23.13 mmol)，並且將所得混合物加熱至60°C。1.5小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用1 M鹽酸(23 mL)淬滅，用乙酸乙酯(23 mL)稀釋並部分濃縮以移除甲醇。用2-甲基四氫呋喃(3×23 mL)萃取粗混合物水溶液。合併有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，經由Celite® (5 g)過濾並在真空中濃

縮。將殘餘物溶解於乙腈(23 mL)中，添加 Celite® (5 g)並濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 40 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold®管柱上並用 0-100%乙腈/二氯甲烷之梯度溶析，得到標題化合物(1.3459 g，2.494 mmol，75%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.39 (m，3H)，7.39 - 7.34 (m，6H)，7.34 - 7.28 (m，2H)，6.82 (s，1H)，5.12 (s，2H)，5.08 - 5.00 (m，2H)，4.38 (d，J = 0.8 Hz，2H)，3.74 - 3.70 (m，1H)，2.95 - 2.75 (m，3H)，2.44 (dd，J = 16.6，9.3 Hz，1H)，1.97 - 1.91 (m，1H)，1.62 (dtd，J = 12.5，10.4，5.5 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 540 [M+H]$^+$。

實例 101G：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基](2-環戊基乙基)胺甲酸苯甲酯銨鹽

【0498】 向實例 101F 之產物(0.1 g，0.185 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.026 g，0.185 mmol)繼之以(2-溴乙基)環戊烷(0.051 mL，0.371 mmol)。攪拌 5 分鐘之後，在 30 分鐘內逐滴添加第三丁醇鉀(0.042 g，0.371 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中。90 分鐘之後，在 30 分鐘內添加額外的(2-溴乙基)環戊烷(0.30 mL，0.219 mmol)，繼之以第三丁醇鉀(0.042 g，0.371 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液。1 小時之後，用水(1 mL)稀釋反應混合物並經由玻璃微纖維玻璃料過濾。藉由負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上直接純化所得溶液，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0501 g，0.036 mmol，41.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 653 [M+NH$_4$]$^+$。

實例 101H：5-{(7R)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-

基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0499】 沿燒瓶側壁向實例 101G 之產物(0.0300 g，0.061 mmol)及五甲基苯(0.018 g，0.123 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.368 mL，0.368 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)及二氯甲烷(2×2 mL)一起濕磨。將粗固體溶解於甲醇(5 mL)中，添加 Celite® (1 g)並濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0203 g，0.049 mmol，64.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (br s，1H)，8.47 (br s，2H)，6.47 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.45 - 3.38 (m，1H)，3.09 (dd，J = 16.0，5.4 Hz，1H)，3.01 (dd，J = 10.0，6.1 Hz，2H)，2.85 - 2.65 (m，2H)，2.57 - 2.46 (m，1H)，2.16 (dd，J = 11.5，5.1 Hz，1H)，1.88 - 1.42 (m，9H)，1.18 - 1.05 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 412 $[M+H]^+$。

實例 102：5-{(7*R*)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 201)

實例 102A：4-甲基苯磺酸 2-環丁基乙酯

【0500】 向 2-環丁基乙醇(0.5 g，4.99 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.030 g，0.250 mmol)及對甲苯磺醯氯(1.047 g，5.49 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之 0°C溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(1.308 mL，7.49 mmol)。30 分鐘之後，將反應混合物升溫

至環境溫度。19 小時之後，用水(10 mL)淬滅反應物並分離諸層。用二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。合併有機層，用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(2 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經由二氧化矽塞(1 g)過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物(0.8254 g，3.25 mmol，65%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.82 - 7.74 (m，2H)，7.39 - 7.31 (m，2H)，3.95 (t，J = 6.6 Hz，2H)，2.45 (s，3H)，2.31 (dt，J = 15.7，7.9 Hz，1H)，2.11 - 1.92 (m，2H)，1.92 -1.73 (m，2H)，1.72 (q，J = 6.7 Hz，2H)，1.63 - 1.49 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 255 [M+H]$^+$。

實例 102B：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基](2-環丁基乙基)胺甲酸苯甲酯銨鹽

【0501】 在 30 分鐘內向實例 101F 之產物(0.1 g，0.185 mmol)及實例 102A 之產物(0.1615 g，0.635 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇鉀(0.104 g，0.927 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液。1 小時之後，用水(1 mL)稀釋反應混合物並經由玻璃微纖維玻璃料過濾。藉由負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上直接純化所得溶液，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.0577 g，0.090 mmol，48.7%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 639 [M+NH_4]$^+$。

實例 102C：5-{(7R)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0502】 在 60 psi 氫氣下將實例 102B 之產物(0.0501 g，0.078 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.05 g，50 重量%於水中，0.0178 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之懸浮液

攪拌 19 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0051 g，0.013 mmol，16.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (br s，1H)，8.26 (br s，2H)，6.46 (s，1H)，3.93 (s，2H),3.40 - 3.30 (m，1H)，3.06 (dd，J = 16.0，5.4 Hz，1H)，2.88 (dd，J = 9.8，6.2 Hz，2H)，2.83 - 2.65 (m，2H)，2.51 - 2.46 (m，1H)，2.32 (hept，J = 7.8 Hz，1H)，2.16 - 2.00 (m，3H)，1.92 - 1.75 (m，2H)，1.75 - 1.56 (m，5H)；MS (APCI$^+$) m/z 398 $[M+H]^+$。

實例 103：5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 202)

實例 103A：4-甲基苯磺酸 2-(3,3-二氟環丁基)乙酯

【0503】 向 2-(3,3-二氟環丁基)乙醇(0.340 g，2.496 mmol)及三乙胺(0.42 mL，3.24 mmol)於二氯甲烷(12.5 mL)中之 0°C溶液中添加 4-甲基苯磺酸酐(0.978 mL，3.00 mmol)。30 分鐘之後，將反應物升溫至環境溫度。19 小時之後，在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物分配在乙醚(100 mL)與 1 M 鹽酸(75 mL)之間。分離諸層，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(75 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層。使有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由負載至 40 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold®管柱上並用 0-50%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶析來純化殘餘物，得到標題化合物(0.595 g，2.049 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.83 - 7.75 (m，2H)，7.39 - 7.33 (m，2H)，4.01 (t，J = 6.1 Hz，2H)，2.69 - 2.54 (m，2H)，2.46 (s，3H)，2.24 - 2.05 (m，3H)，1.88 - 1.80 (m，2H)。

實例 103B：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基][2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺甲酸苯甲酯

【0504】 在 30 分鐘內向實例 101F 之產物(0.1 g，0.185 mmol)及實例 103A 之產物(0.140 g，0.482 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇鉀(0.104 g，0.927 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液。1 小時之後，用水(1 mL)稀釋反應混合物並經由玻璃微纖維玻璃料過濾。藉由負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上直接純化濾液，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.0488 g，0.072 mmol，39%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 676 $[M+NH_4]^+$。

實例 103C：5-[(7R)-7-{[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0505】 在 60 psi 氫氣下將實例 103B 之產物(0.0488 g，0.072 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.05 g，50 重量%於水中，0.0.178 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之懸浮液攪拌 20 小時。過濾之後，添加 Celite® (1 g)且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0093 g，0.021 mmol，29.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s，1H)，8.17 (s，2H)，6.46 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.46 - 3.33 (m，1H)，3.05 (dd，J = 15.9，5.3 Hz，1H)，2.92 (t，J = 7.8 Hz，2H)，2.86 - 2.62 (m，4H)，2.52 - 2.43 (m，1H)，2.36 - 2.07 (m，4H)，1.78 (q，J = 7.6 Hz，2H)，1.64 (qd，J = 11.4，7.8 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 434 $[M+H]^+$。

實例 104：5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 203)

實例 104A：4-甲基苯磺酸 3-甲基苯戊酯

【0506】 向 3-甲基戊-1-醇(0.534 mL，4.3 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.053 g，0.430 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(2.253 g，1.667 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之 0°C溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.902，4.73 mmol)。30 分鐘之後，將反應物升溫至環境溫度。19 小時之後，用水(5 mL)淬滅反應物並分離諸層。用二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。合併有機層，用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(2 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經由二氧化矽塞(1 g)過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物(0.8135 g，3.17 mmol，73.8%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.82 - 7.77 (m，2H)，7.39 - 7.32 (m，2H)，4.11 - 4.01 (m，2H)，2.45 (d，J = 0.7 Hz，3H)，1.72 - 1.63 (m，1H)，1.48 - 1.37 (m，2H)，1.32 - 1.22 (m，1H)，1.16 - 1.06 (m，1H)，0.86 - 0.77 (m，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 257 [M+H]$^+$。

實例 104B：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基](3-甲基戊基)胺甲酸苯甲酯

【0507】 在 30 分鐘內向實例 101F 之產物(0.1 g，0.185 mmol)及實例 104A 之產物(0.143 g，0.556 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇鉀(0.104 g，0.927 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液。1 小時之後，用水(1 mL)稀釋反應混合物並經由玻璃微纖維玻璃料過濾。藉由負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上直接純化所得溶液，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽

形式之標題化合物(0.0723 g，0.113 mmol，60.9%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 641 $[M+NH_4]^+$。

實例 104C：5-{(7R)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0508】 沿燒瓶側壁向實例 104B 之產物(0.0723 g，0.113 mmol)及五甲基苯(0.033 g，0.226 mmol)於二氯甲烷(3.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(1.128 mL，1 M 二氯甲烷溶液，1.128 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)及二氯甲烷(2×2 mL)一起濕磨。將粗固體溶解於甲醇(5 mL)中並添加 Celite® (1 g)。濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0146 g，0.037 mmol，32.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (br s，1H)，8.39 (br s，2H)，6.47 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.47 - 3.37 (m，1H)，3.18 - 2.93 (m，3H)，2.86 - 2.66 (m，2H)，2.57 - 2.46 (m，1H)，2.20 - 2.12 (m，1H)，1.74 - 1.56 (m，2H)，1.52 - 1.27 (m，3H)，1.26 - 1.10 (m，1H)，0.92 - 0.83 (m，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$。

實例 105：5-{(7*R*)-7-[(3-乙基戊基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 204)

實例 105A：4-甲基苯磺酸 3-乙基戊酯

【0509】 向 3-乙基戊-1-醇(0.5 mL，4.3 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.053 g，0.430 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(2.253 g，1.667 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之 0°C溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.902，4.73 mmol)。30 分鐘之後，將反應混合物升溫至環境溫度。19 小時之後，用水(5 mL)淬滅反應物並分離諸層。用二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。合併有機層，用 1 M 硫酸氫鈉水溶液(2 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經由二氧化矽塞(1 g)過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物(0.9158 g，3.39 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.82 - 7.77 (m，2H)，7.37 - 7.32 (m，2H)，4.05 (t，J = 6.9 Hz，2H)，2.45 (s，3H)，1.61 - 1.56 (m，2H)，1.36 - 1.12 (m，5H)，0.78 (t，J = 7.3 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 271 $[M+H]^+$。

實例 105B：[(2R)-6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基](3-乙基戊基)胺甲酸苯甲酯

【0510】 在 30 分鐘內向實例 101F 之產物(0.1 g，0.185 mmol)及實例 105A 之產物(0.150 g，0.556 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇鉀(0.104 g，0.927 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液。1 小時之後，用水(1 mL)稀釋反應混合物並經由玻璃微纖維玻璃料過濾。藉由負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上直接純化所得溶液，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.0305 g，0.047 mmol，25.1%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 655 $[M+NH_4]^+$。

實例 105C：5-{(7R)-7-[(3-乙基戊基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0511】 沿燒瓶側壁向實例 105B 之產物(0.0305 g，0.047 mmol)及五甲基苯(0.014 g，0.093 mmol)於二氯甲烷(3.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(0.466 mL，1 M 二氯甲烷溶液，0.466 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將殘餘物與庚烷(3×2 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×2 mL)及二氯甲烷(2×2 mL)一起濕磨。將粗固體溶解於甲醇(5 mL)中。向混合物中添加 Celite® (1 g)，並且濃縮所得混合物。將殘餘物乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上，用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0156 g，0.038 mmol，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (br s，1H)，8.49 (br s，2H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.96 - 3.91 (m，2H)，3.51 - 3.37 (m，1H)，3.10 (dd，J = 16.0，5.4 Hz，1H)，3.05 - 2.97 (m，2H)，2.86 - 2.66 (m，2H)，2.59 - 2.51 (m，1H)，2.21 - 2.13 (m，1H)，1.69 (qd，J = 11.4，5.6 Hz，1H)，1.60 - 1.54 (m，2H)，1.35 - 1.26 (m 5H)，0.85 (t，J = 7.0 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 414 [M+H]$^+$。

實例 106：8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 205)

實例 106A：異戊基胺甲酸 4-硝基苯酯

【0512】 在 0°C下將 3-甲基丁-1-胺(105 mg，1.2 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液逐滴添加至氯甲酸 4-硝基苯酯(242 mg，1.200 mmol)及三乙胺(182 mg，1.800 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中。允許反應混合物升溫至室溫且在室溫

下維持 18 小時。接著用乙酸乙酯(60 mL)稀釋反應混合物，用 0.2 N HCl 水溶液(15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析在矽膠(40 g)上純化殘餘物，用庚烷/乙酸乙酯(0 至 20%)溶析，得到標題化合物(205 mg，0.813 mmol，68%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (dd，J = 8，2 Hz，2H)，8.02 (m，1H)，7.39 (dd，J = 8，2 Hz，2H)，3.11 (dt，J = 8，7 Hz，2H)，1.62 (m，1H)，1.38 (m，2H)，0.89 (d，J = 7 Hz，6H)。

實例 106B：6-(苄基氧基)-8-氟-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0513】 在 60°C下將實例 65A 之產物(122 mg，0.18 mmol)、實例 106A 之產物(59.0 mg，0.234 mmol)及碳酸鉀(87 mg，0.630 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫，添加 0.5 N HCl 水溶液(1.6 mL)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)。過濾溶液，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，10-75%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化殘餘物，得到標題化合物(76 mg，0.146 mmol，81%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 503 [M-H]$^-$。

實例 106C：8-氟-6-羥基-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0514】 向 1,2,3,4,5-五甲基苯(57.1 mg，0.385 mmol)及實例 106B (67 mg，0.128 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之-78°C混合物中添加三氯硼烷(1.927 mL，1.93 mmol，1 M 二氯甲烷溶液)。在-78°C下將混合物攪拌 20 分鐘，接著在 0°C下攪

拌 30 分鐘。用乙醇(2 mL)淬滅混合物並且在減壓下濃縮。用庚烷(3×2 mL)及二氯甲烷(2×2 mL)洗滌殘餘物並且在減壓下乾燥。將所得殘餘物溶解於甲醇/*N,N*-二甲基甲醯胺(1:1，3 mL)中並藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 雜化 20 μm 管柱，25×150 mm，流速 80 mL/min，5-55%梯度之甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]進行純化，得到標題化合物(36 mg，0.083 mmol，65%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (br s，1H)，，6.57 (t，J = 5.4 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.49 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.05 (m，2H)，2.64 (t，J = 5.8 Hz，2H)，1.56 (m，1H)，1.31 (m，2H)，0.86 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 413 [M-H]$^-$。

實例 107：8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 206)

【0515】 使用實例 106 中所描述之方法製備標題化合物，以 2-甲基丙-1-胺替代 3-甲基丁-1-胺。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (br s，1H)，6.67 (m，1H)，6.56 (br s，1H)，4.38 (s，2H)，4.35 (s，2H)，2.86 (m，2H)，2.67 (t，J = 6 Hz，2H)，1.70 (m，1H)，0.88 (m，2H)，0.81 (d，J = 7 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 399 [M-H]$^-$。

實例 108：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 207)

【0516】 使用實例 71 中所描述之方法製備標題化合物，以 3-(3-溴丙基)吡啶氫溴酸鹽替代 4-溴-2-甲基丁-2-醇。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (br s，2H)，8.77 (br s，1H)，8.71 (d，*J* = 7 Hz，1H)，8.36 (d，*J* = 8 Hz，1H)，7.88

(dd，J = 8，7 Hz，1H)，6.59 (s，1H)，4.41 (br s，2H)，4.16 (s，2H)，3.23 (m，4H)，2.98 - 3.08 (m，2H)，2.83 (m，2H)，2.13 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 419 [M-H]$^-$。

實例 109：5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 208)

實例 109A: 5-{6-(苄基氧基)-2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0517】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.10 mmol，實例 93A)之小瓶中添加乙腈(0.34 mL)、4-(氯甲基)-3,5-二甲基異噁唑(0.022 g，0.15 mmol)及碳酸鉀(0.070 g，0.51 mmol)。接著將小瓶加熱至 50°C。90 分鐘之後，將反應混合物冷卻至環境溫度並且在二氯甲烷/甲醇(9:1 v/v)輔助下經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，且使用矽膠層析[4 g 管柱，0-20%梯度之甲醇/二氯甲烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.041 g，0.082 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.45 (m，2H)，7.38 - 7.31 (m，2H)，7.31 - 7.26 (m，1H)，6.72 (s，1H)，5.10 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.45 (s，2H)，3.43 (s，2H)，2.73 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.57 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.35 (s，3H)，2.17 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 501.3 [M+H]$^+$。

實例 109B：5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽

【0518】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有5-{6-(苄基氧基)-2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.076 g，0.15 mmol，實例 109A)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.068 g，0.46 mmol)於二氯甲烷

(1.5 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，1.2 mL，1.2 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。10 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著將殘餘物與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.048 g，0.11 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (br s，1H)，7.27 - 6.85 (m，3H)，6.48 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.55 (br s，4H)，2.85 - 2.68 (br s，4H)，2.38 (s，3H)，2.20 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 411.3 [M+H]$^+$。

實例 110：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 209)

實例 110A：5-(6-(苄基氧基)-8-氟-2-(2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物

【0519】 向含有實例 93A 之產物(理論上 0.10 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.31 mL)及三乙胺(0.028 mL，0.20 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加 2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.023 g，0.15 mmol，實例 110C)於 1,2-二氯乙烷(0.20 mL)中之溶液且在環境溫度下攪拌所得懸浮液。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.054 g，0.26 mmol)。12 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。

接著分離諸層，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-25%梯度之甲醇/二氯甲烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.049 g，0.093 mmol，91%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 528.4 [M+H]$^+$。

實例 110B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0520】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-(6-(苄基氧基)-8-氟-2-(2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物(0.049 g，0.093 mmol，實例 110A)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.041 g，0.28 mmol)於二氯甲烷(0.93 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (0.74 mL，0.74 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。10 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.027 g，0.062 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.59 (s，1H)，4.27 (br s，2H)，4.02 (s，2H)，3.55 (s，3H)，3.43 (br s，2H)，3.13 (dd，J = 8.9，6.2 Hz，2H)，3.05 - 2.94 (m，2H)，2.74 (dd，J = 10.6，6.4 Hz，2H)，2.12 (s，3H)，2.05 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 438.3 [M+H]$^+$。

實例 110C：2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0521】 向燒瓶中添加 2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醇(0.050 g，0.32 mmol)及二氯甲烷(1.6 mL)。在環境溫度下攪拌白色懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(0.206 g，0.486 mmol)。2 小時之後，藉由在二氯甲烷輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(20 mL)處理殘餘物並且經矽藻土過濾。將濾液與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (20 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚(2×15 mL)萃取水相。合併有機相，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-50%梯度之乙腈/二氯甲烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.032 g，0.21 mmol，65%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (t，J = 2.1 Hz，1H)，3.62 (s，3H)，3.44 (d，J = 2.1 Hz，2H)，2.09 (s，3H)，1.98 (s，3H)。

實例 111：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 210)

實例 111A：4-甲基苯磺酸 2-(嘧啶-5-基)乙酯

【0522】 在 23°C下將 4-二甲基胺基吡啶(4.9 mg，0.040 mmol，5.0 mol%)添加至對甲苯磺醯氯(161.0 mg，0.846 mmol，1.1 當量)、2-(嘧啶-5-基)乙醇(100.0 mg，0.806 mmol，1 當量)及三乙胺(0.34 mL，2.42 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 19 小時。接著用乙酸乙酯(25 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)及水(3 mL)相繼稀釋反應混合物。將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌有機層。

使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。將所獲得之殘餘物溶解於 2%乙酸乙酯-醚(v/v，2 mL)中且用戊烷(5 mL)稀釋。形成白色沈澱物。經由矽藻土塞(0.5 cm×1.0 cm)過濾懸浮液。用乙醚(3×3 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。

實例 111B：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0523】 將實例 111A 之產物(80.0 mg，0.29 mmol，1.4 當量)、5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.203 mmol，1 當量，實例 54A)及碳酸鉀(80.0 mg，0.58 mmol，2.9 當量)於乙腈(0.8 mL)中之懸浮液置於已預熱至 70°C之加熱塊中。在 70°C下將反應混合物攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至 23°C。用二甲亞碸(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋經冷卻之反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep® Gold C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(52 mg，52%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$。

實例 111C：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0524】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.65 mL，0.65 mmol，6.2 當量)添加至實例 111B 之產物(52 mg，0.105 mmol，1 當量)於二氯甲

烷(0.53 mL)中之懸浮液中。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 15 分鐘。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴。在-78°C下添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.00 mL，1.00 mmol，9.5 當量)。立即將反應容器自其冷卻浴中移出並且在 1.5 小時內升溫至 23°C。將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 30 分鐘內冷卻至-78°C。在-78°C下用乙醇(2.5 mL)緩慢稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。將所獲得之殘餘物相繼與 1%甲醇-二氯甲烷(v/v，1.0 mL)、乙酸乙酯(2.0 mL)、30%丙酮-庚烷(2.0 mL)及庚烷(2.0 mL)一起濕磨，得到標題化合物(36 mg，0.088 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 11.28 (bs，1H)，9.11 (s，1H)，8.81 (s，2H)，6.70 (s，1H)，4.58 - 4.19 (m，5H)，3.60 - 3.48 (m，2H)，3.39 - 3.24 (m，4H)，3.10 - 2.96 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 408 [M+H]$^+$。

實例 112：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 211)

實例 112A：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0525】 向含有實例93A之產物(理論上0.203 mmol)的小瓶中添加1,2-二氯乙烷(0.61 mL)及三乙胺(0.057 mL，0.41 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙醛(0.042 g，0.31 mmol，實例 112C)於 1,2-二氯乙烷(0.41 mL)中之溶液且在環境溫度下攪拌所得懸浮液。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108 g，0.508 mmol)。12 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著

分離諸層，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-25%梯度之甲醇/二氯甲烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.088 g，0.17 mmol，84%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 515.3 [M+H]$^+$。

實例 112B：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0526】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.085 g，0.17 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.073 g，0.50 mmol)於二氯甲烷(1.7 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.3 mL，1.3 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。10 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold® C18 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.039 g，0.092 mmol，56%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.59 (s，1H)，4.16 (br s，2H)，3.97 (s，2H)，3.40 - 3.17 (br m，4H)，3.05 - 2.92 (m，2H)，2.78 (t，J = 8.3 Hz，2H)，2.33 (s，3H)，2.19 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 424.9 [M+H]$^+$。

實例 112C：2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙醛

【0527】 向燒瓶中添加 2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙醇(0.200 g，1.42 mmol)及二氯甲烷(7.1 mL)。在環境溫度下攪拌白色懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁過碘烷(0.721 g，1.70 mmol)。2 小時之後，藉由在第三丁基甲基醚輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(50 mL)處理殘餘物並且經矽藻土過濾。將濾液與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (50 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚(2×50 mL)萃取水相。合併有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.061 g，0.44 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.66 (t，J = 1.8 Hz，1H)，3.41 (d，J = 1.7 Hz，2H)，2.33 (s，3H)，2.18 (s，3H)。

實例 113：5-{2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 212)

實例 113A：5-{6-(苄基氧基)-2-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0528】 向含有實例 93A 之產物(理論上 0.15 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.028 g，0.23 mmol，實例 113C)。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。13 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold® C18 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾

冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.045 g，0.090 mmol，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.44 (d，J = 7.3 Hz，2H)，7.37 - 7.30 (m，2H)，7.30 - 7.23 (m，1H)，6.85 (s，1H)，5.12 (s，2H)，4.22 (br s，4H)，4.00 (s，2H)，3.34 (br s，2H)，3.02 (br s，2H)，2.20 (s，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 500.4 [M+H]$^+$。

實例 113B：5-{2-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0529】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有5-{6-(苄基氧基)-2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.044 g，0.088 mmol，實例 113A)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.039 g，0.26 mmol)於二氯甲烷(0.88 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (0.71 mL，0.71 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。10 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.023 g，0.056 mmol，64%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.55 (s，1H)，4.05 (br s，4H)，3.97 (s，2H)，3.24 (br s，2H)，2.92 (br s，2H)，2.18 (s，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 410.3 [M+H]$^+$。

實例 113C：3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛

【0530】 向燒瓶中添加(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲醇(0.188 g，1.49 mmol)及

二氯甲烷(7.5 mL)。在環境溫度下攪拌白色懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁過碘烷(0.948 g，2.24 mmol)。2 小時之後，藉由在第三丁基甲基醚輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(50 mL)處理殘餘物並且經矽藻土過濾。將濾液與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (50 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚(2×50 mL)萃取水相。合併有機相，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.085 g，0.69 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s，1H)，2.52 (s，6H)。

實例 114：5-{8-氟-6-羥基-2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 213)

實例 114A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0531】 向含有實例 93A 之產物(理論上 0.15 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.032 g，0.23 mmol)。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。13 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold® C18 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.050 g，0.097 mmol，64%產率)。^{1}H NMR (600

MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.48 - 7.42 (m，2H)，7.36 - 7.30 (m，2H)，7.30 - 7.24 (m，1H)，6.84 (s，1H)，5.12 (s，2H)，4.17 (br s，4H)，3.99 (s，2H)，3.63 (s，3H)，3.27 (br s，2H)，2.98 (br s，2H)，2.22 (s，3H)，2.14 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 514.4 $[M+H]^+$。

實例 114B：5-{8-氟-6-羥基-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0532】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.047 g，0.092 mmol，實例 114A)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.041 g，0.28 mmol)於二氯甲烷(0.92 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (0.73 mL，0.73 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。10 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.028 g，0.066 mmol，72%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，吡啶-d_5) δ ppm 6.77 (s，1H)，4.66 (s，2H)，3.78 (s，2H)，3.67 (s，2H)，3.63 (s，3H)，2.83 (s，4H)，2.39 (s，3H)，2.15 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 424.2 $[M+H]^+$。

實例 114C：1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛

【0533】 向燒瓶中添加(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲醇(0.209 g，1.49 mmol)及二氯甲烷(7.5 mL)。在環境溫度下攪拌白色懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁過碘烷(0.759 g，1.79 mmol)。2 小時之後，藉由在第三丁基甲基醚輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(50 mL)處理殘餘物並且經矽藻土過濾。將濾液與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (50 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚(2×50 mL)萃取水相。合併有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.101 g，0.731 mmol，49%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.89 (s，1H)，3.73 (s，3H)，2.50 (s，3H)，2.42 (s，3H)。

實例 115：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 214)

實例 115A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0534】 向含有實例 93A 之產物(理論上 0.15 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醛(0.029 g，0.23 mmol)。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) *m/z* 504.3 [M+H]$^+$。

實例 115B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0535】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(理論上 0.15 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.068 g，0.46 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.2 mL，1.2 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 15 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。15 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.026 g，0.064 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.58 (s，1H)，4.18 (s，2H)，3.99 (s，2H)，3.79 (dd，J = 11.1，3.4 Hz，2H)，3.40 - 3.30 (m，2H)，3.25 (td，J = 11.7，1.9 Hz，2H)，3.21 - 3.13 (m，2H)，2.97 (t，J = 6.2 Hz，2H)，1.69 - 1.60 (m，2H)，1.60 - 1.47 (m，3H)，1.25 - 1.09 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 414.3 $[M+H]^+$。

實例 116：5-[2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 215)

實例 116A：5-[6-(苄基氧基)-2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0536】 在 23°C下將 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.19 mmol，1 當量，實例 54A)、過氯酸鈉(96 mg，0.78 mmol，4.0 當量)及 2-環己基環氧乙烷(50 mg，0.39 mmol，2.0 當量)於乙腈(0.5 mL)中之懸浮液攪拌 66 小時。在 23°C下添加額外的過氯酸鈉(114 mg，0.93 mmol，4.8 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 5 小時。接著用水(0.5 mL)及二甲亞碸(1.0 mL)稀釋混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=80 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(37 mg，0.069 mmol，37%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$。

實例 116B：5-[2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0537】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.07 mL，1.07 mmol，15.0 當量)添加至實例 116A 之產物(52 mg，0.071 mmol，1 當量)於二氯甲烷(0.7 mL)中之懸浮液中。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 40 分鐘。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 10 分鐘內冷卻至-78°C。接著在-78°C下用乙酸乙酯(1.0 mL)及乙醇(1.0 mL)相繼稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。將所獲得之殘餘物與 20%丙酮-庚烷(3×2.0 mL)一起濕磨，得到標題化合物(9.0 mg，0.021 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.73 (s，1H)，4.52 (s，2H)，4.21-4.08 (m，2H)，3.64-3.45 (m，3H)，2.96 (dt，J = 10.9，5.6 Hz，2H)，

1.80-0.89 (m，13H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428 [M+H]$^+$。

實例 117：5-[8-氟-6-羥基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 216)

實例 117A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0538】 向含有實例 65A 之產物(150 mg，0.297 mmol)於乙腈(1.5 ml)中之懸浮液的小瓶中添加碳酸鉀(205 mg，1.484 mmol)，並且在環境溫度下將混合物攪拌 10 分鐘。接著添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(0.028 mL，0.298 mmol)，並且將混合物加熱至 50°C後維持 40 小時。將溶液冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾，用乙腈及甲醇相繼溶析。在減壓下濃縮濾液。經由玻璃微纖維玻璃料過濾殘餘物，且用最小量之甲醇沖洗。藉由反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-100%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化所得溶液，得到標題化合物(93 mg，0.207 mmol，69.7%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 450 [M+H]$^+$。

實例 117B：5-[8-氟-6-羥基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0539】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，1068 μL，1.068 mmol)逐滴添加至含有實例 117A 之產物(60 mg，0.133 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(59.4 mg，0.400 mmol)於二氯甲烷(0.929 ml)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著在 0°C下攪拌 45 分鐘，接著在環境溫度下攪拌 1.5 小時。將混合物冷卻回-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且利用添加乙酸乙酯(3 mL)

及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著將混合物升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。用乙醇稀釋混合物且在減壓下濃縮。經由玻璃微纖維玻璃料過濾殘餘物，且用最小量之甲醇沖洗。藉由反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-100%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化所得溶液，得到標題化合物之銨鹽(24.1 mg，0.067 mmol，50.2%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.36 (s，3H)，6.61 (d，J = 4.8 Hz，1H)，4.24 (s，2H)，3.99 (s，2H)，3.76 (t，J = 5.0 Hz，2H)，3.38 (s，4H)，3.33 (s，3H)，3.02 (s，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 360.33 [M+H]$^+$。

實例 118：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 217)

實例 118A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0540】 向含有實例 65A 之產物(100 mg，0.198 mmol)於乙腈(1.5 ml)中之懸浮液的小瓶中添加碳酸鉀(137 mg，0.989 mmol)及 1-溴-3-甲氧基丙烷(0.033 mL，0.297 mmol)。在 60°C下將混合物攪拌 4 小時。將溶液與過量乙腈一起經矽藻土墊過濾並且在減壓下濃縮。接著經由玻璃微纖維玻璃料過濾殘餘物，用最小量之甲醇沖洗。藉由反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-100%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化所得溶液，得到標題化合物(40.4 mg，0.087 mmol，44.1%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 464 [M+H]$^+$。

實例 118B：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0541】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，604 μL，0.604 mmol)逐滴添加至含有實例 118A 之產物(35 mg，0.076 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(33.6 mg，0.227 mmol)於二氯甲烷(755 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著在 0°C下攪拌 15 分鐘。將混合物冷卻回-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。將混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。用乙醇稀釋混合物且在減壓下濃縮。經由玻璃微纖維玻璃料過濾殘餘物，用最小量之甲醇沖洗。藉由反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-100%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化所得濾液，得到呈銨鹽形式之標題化合物(23.7 mg，0.058 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.31 (s，6H)，6.59 (s，1H)，4.13 (s，4H)，3.98 (s，2H)，3.41 (t，J = 5.9 Hz，2H)，3.23 (s，3H)，2.98 (s，2H)，1.97 (s，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 374 $[M+H]^+$。

實例 119：5-[2-(3-胺基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 218)

實例 119A：{3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]丙基}胺甲酸第三丁酯氨鹽

【0542】 在 23°C下將三乙胺(0.12 mL，0.86 mmol，3.4 當量)添加至 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(0.80 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反

應混合物攪拌 30 分鐘。在 23°C下添加(3-側氧基丙基)胺甲酸第三丁酯(57 mg，0.33 mmol，1.3 當量)於乙腈(0.3 mL)中之溶液。在 23°C下將反應混合物攪拌 3 分鐘。在 23°C下一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(135 mg，0.64 mmol，2.5 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 1.5 小時。用硫酸氫鈉水溶液(1.0 mL，注意：氣體逸出)及二甲亞碸(1.0 mL)相繼稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(70 mg，0.12 mmol，50%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 549 [M+H]$^+$。

實例 119B：5-[2-(3-胺基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮雙(鹽酸)鹽

【0543】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，2.06 mL，2.06 mmol，14.5 當量)添加至實例 119A 之產物(78 mg，0.142 mmol，1 當量)於二氯甲烷(1.4 mL)中之懸浮液中。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 15 分鐘內冷卻至-78°C。在-78°C下添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.00 mL，1.00 mmol，9.5 當量)。立即將反應容器自其冷卻浴中移出並且在 1.5 小時內升溫至 23°C。將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 15 分鐘內冷卻至-78°C。接著在-78°C下用乙酸乙酯(1.0 mL)及乙醇(1.0 mL)相繼稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。將所獲得之殘餘物相繼與乙醇(3×1.0 mL)、乙腈(1.0 mL)及乙酸乙酯(1.0 mL)一起濕磨，得到標題

化合物(55 mg，0.13 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (bs，1H)，10.13 (bs，1H)，6.63 (s，1H)，4.46-4.36 (m，1H)，4.17-4.08 (m，3H)，3.71-3.58 (m，2H)，3.32-3.13 (m，4H)，2.99-2.86 (m，2H)，2.19-2.07 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 359 [M+H]$^+$。

實例 120：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 219)

實例 120A：4-{3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]丙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0544】 將三乙胺(0.100 mL，0.718 mmol)添加至實例 65A 之產物(182 mg，0.359 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之懸浮液中，並且在環境溫度下將所得混合物攪拌 5 分鐘。接著添加含 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.539 mmol)之二氯甲烷(1 mL)，並且允許將所得混合物再攪拌 10 分鐘。接著，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(190 mg，0.898 mmol)，並且在環境溫度下將反應混合物攪拌 48 小時。接著用二氯甲烷稀釋反應混合物並且與飽和碳酸氫鈉(20 mL)一起攪拌 20 分鐘。用二氯甲烷萃取混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(73.4 mg，0.119 mmol，33.1%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 618 [M+H]$^+$。

實例 120B：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0545】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，778 μL，0.778 mmol)逐滴添加至含有實例 120A 之產物(60 mg，0.097 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(43.3 mg，0.292 mmol)於二氯甲烷(973 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著在 0°C下攪拌 15 分鐘。將混合物冷卻回-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著將混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。用乙醇稀釋混合物且在減壓下濃縮。經由玻璃微纖維玻璃料過濾殘餘物，用最小量之甲醇沖洗。藉由反相 HPLC [Waters XBridge™ RP18 管柱，5 μm，30×100 mm，流速 40 mL/min，5-100%梯度之乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調節至 pH 10)]純化濾液，得到標題化合物(10.5 mg，0.025 mmol，25.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6.56 (s，1H)，3.99 (s，2H)，3.28 - 3.20 (m，2H)，3.16 (s，3H)，2.92 (s，3H)，2.82 (td，J = 12.8，3.0 Hz，2H)，1.87 - 1.76 (m，3H)，1.67 (s，2H)，1.54 (s，1H)，1.32 - 1.17 (m,，5H)；MS (APCI$^+$) m/z 427 $[M+H]^+$。

實例 121：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 220)

實例 121A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0546】 在 23°C下將三乙胺(0.11 mL，0.79 mmol，3.1 當量)及異戊醛(0.04 mL，0.37 mmol，1.5 當量)相繼添加至 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.254 mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(0.6 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 5 分鐘。在添加異戊

醛 1 分鐘內觀察到懸浮反應物顯著溶解。在 23°C下一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(75 mg，0.36 mmol，1.4 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)及二甲亞碸(3.0 mL)稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(82 mg，0.17 mmol，70%產率，兩個步驟)；MS (APCI$^+$) *m/z* 462 [M+H]$^+$。

實例 121B：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽

【0547】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.80 mL，1.80 mmol，10.1 當量)添加至實例 121A 之產物(82 mg，0.178 mmol，1 當量)於二氯甲烷(1.0 mL)中之懸浮液中。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 15 分鐘內冷卻至-78°C。在-78°C下用乙醇(1.0 mL)緩慢稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。將所獲得之殘餘物相繼與乙醇(3×1.0 mL)、乙腈(1.0 mL)及乙酸乙酯(1.0 mL)一起濕磨，得到標題化合物(8.0 mg，0.016 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (bs，1H)，9.84 (bs，1H)，6.61 (s，1H)，4.46 (d，J = 15.2 Hz，1H)，4.20 (s，2H)，4.13 (dd，J = 15.5，7.8 Hz，1H)，3.31 - 2.93 (m，6H)，1.71 - 1.56 (m，3H)，0.92 (d，J = 5.5 Hz)；MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$。

實例 122：8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉

-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(化合物 221)

【0548】 向含有 5%鈀/碳(0.140 g，0.613 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(0.075 g，0.15 mmol，實例 44H)及四氫呋喃(4 mL)。在 50°C下在 64 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 25 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]進行純化，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物以及一些雜質。使用反相層析[30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]再純化此混合物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.023 g，0.055 mmol，36%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.51 (s，1H)，4.34 (s，2H)，3.97 (s，2H)，3.49 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.66 (t，J = 5.9 Hz，2H)，1.39 (s，9H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 400.1 [M-H]$^-$。

實例 123：5-{8-氟-6-羥基-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 222)

實例 123A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0549】 在 23°C下將三乙胺(0.21 mL，1.50 mmol，3.0 當量)及 7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醛(82 mg，0.65 mmol，1.3 當量)相繼添加至 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.5

mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(1.0 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 5 分鐘。在 23°C下一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(138 mg，0.65 mmol，1.3 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。用飽和氯化銨水溶液(0.6 mL)及二甲亞碸(3.0 mL)稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(224 mg，0.432 mmol，89%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 502 [M+H]$^+$。

實例 123B：5-{8-氟-6-羥基-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0550】 在 23°C下將鈀/碳(10 重量%，42 mg，0.04 mmol，10.0 mol%)、甲酸銨(126 mg，1.99 mmol，5.0 當量)及實例 123A 之產物(200 mg，0.399 mmol，1 當量)於乙醇(2.0 mL)中之懸浮液攪拌 3 小時。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾反應混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(130 mg，0.30 mmol，76%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.66 (bs，1H)，6.56 (s，1H)，4.61-4.39 (m，2H)，4.03 (s，2H)，3.11-2.77 (m，2H)，2.45-2.21 (m，1H)，1.80-1.66 (m，1H)，1.62-1.25 (m，5H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$。

實例 124：5-{7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻

二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 223)

實例 124A：5-{3-(苄基氧基)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0551】 向實例 67F 之產物(0.5294 g，1.309 mmol)及 3,3-二氟丙-1-胺鹽酸鹽(0.254 g，1.931 mmol)於乙醇(10 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.550 mL，3.93 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.099 g，1.571 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.150 mL，7.85 mmol)淬滅反應混合物，且用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋所得混合物。添加 Celite® (4 g)，且在真空中濃縮混合物，得到白色粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.3947 g，0.816 mmol，62.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 484 $[M+H]^+$。

實例 124B：5-{7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0552】 沿燒瓶側壁向 5-{3-(苄基氧基)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.3947 g，0.816 mmol)及五甲基苯(0.225 g，1.518 mmol)於二氯甲烷(8 mL)及 1,2-二氯乙烷(4 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(9.10 mL，1 M 二氯甲烷溶液，9.10 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C並且用乙酸乙酯(4 mL)及乙醇(4 mL)相繼淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×5 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×5 mL)及二氯甲烷(2×5 mL)

一起濕磨，得到殘餘物，將其溶解於甲醇(20 mL)中。添加 Celite® (3 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.1798 g，0.457 mmol，60.2%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s，1H)，8.41 (s，2H)，6.47 (s，1H)，6.23 (tt，J = 56.0，4.3 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.43 (br s，1H)，3.17 (t，J = 7.8 Hz，2H)，3.07 (dd，J = 16.0，5.5 Hz，1H)，2.85 - 2.68 (m，2H)，2.56 - 2.50 (m，1H)，2.30 - 2.16 (m，2H)，2.16 - 2.10 (m，1H)，1.69 (qd，J = 11.2，5.5 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 394 $[M+H]^+$。

實例 125：5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 224)

實例 125A：3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯銨鹽

【0553】 向含有實例93A之產物(理論上0.407 mmol)的小瓶中添加1,2-二氯乙烷(2.0 mL)及三乙胺(0.11 mL，0.81 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.105 g，0.611 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.216 g，1.02 mmol)。12 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩

衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.207 g，0.367 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.49 - 7.43 (m，2H)，7.36 - 7.31 (m，2H)，7.31 - 7.25 (m，1H)，6.76 (s，1H)，5.09 (s，2H)，3.98 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.81 (s，2H)，3.54 (s，2H)，3.45 (s，1H)，2.80 (d，J = 6.0 Hz，2H)，2.68 (s，2H)，1.35 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 588.3 [M+CH_3CN+H]$^+$。

實例 125B：5-[2-(氮雜環丁-3-基)-6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0554】 將含有 3-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯銨鹽(0.180 g，0.319 mmol)於二氯甲烷(1.1 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.25 mL，3.2 mmol)，接著移除冷卻浴。1 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物與甲苯(2×1 mL)一起共沸，接著與甲醇(1 mL)一起共蒸發，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) m/z 447.3 [M+H]$^+$。

實例 125C：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0555】 向含有 5-[2-(氮雜環丁-3-基)-6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.319 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(1.6 mL)及三乙胺(0.089 mL，0.64 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.066 g，0.48 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.169 g，0.798 mmol)。37 小時之後，再添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.066 g，0.48 mmol)，繼而在 15 分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫

化鈉(0.169 g，0.798 mmol)。四十二小時後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.057 g，0.10 mmol，32%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (br s，1H)，7.53 - 7.44 (m，2H)，7.37 - 7.31 (m，2H)，7.31 - 7.22 (m，1H)，6.75 (s，1H)，5.11 (s，2H)，4.17 (2 個重疊之單峰，3H)，4.04 (br s，2H)，3.98 (s，2H)，3.81 (br s，1H)，3.64 (s，3H)，3.47 (s，2H)，3.40 (br s，1H)，2.78 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.59 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.26 (s，3H)，2.16 (s，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 569.4 [M+H]$^+$。

實例 125D：5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0556】 向含有 5%鈀/碳(0.80 g，3.5 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.070 g，0.12 mmol)及四氫呋喃(4 mL)。在 25°C下在 45 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 42 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]進行純化，得到標題化合物(0.011 g，0.024 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，6.47

(s，1H)，4.11 (s，2H)，4.07 - 3.98 (m，2H)，3.94 (s，2H)，3.82 (br s，2H)，3.64 (s，3H)，3.41 (s，3H)，2.73 (t，J = 5.4 Hz，2H)，2.56 (t，J = 5.4 Hz，2H)，2.25 (s，3H)，2.15 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 479.3 $[M+H]^+$。

實例 126：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 225)

實例 126A：2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醛

【0557】 在 0°C下將第三丁醇鉀於四氫呋喃中之溶液(1.0 M，1.0 mL，1.0 mmol，1.1 當量)添加至氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(326 mg，0.95 mmol，1.0 當量)於四氫呋喃(5 mL)中之懸浮液中。在 0°C下將反應混合物攪拌 5 分鐘。在 0°C下添加 7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醛(120 mg，0.95 mmol，1 當量)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液。在 0°C下將反應混合物攪拌 5 分鐘。薄層層析分析指示起始物質耗盡(新斑點：R_f=0.60，3:1 庚烷:乙酸乙酯，用 2,4-二硝基苯基肼顯影)。在 0°C下添加鹽酸水溶液(1.0 M，4.0 mL，4.0 mmol，4.2 當量)。將反應混合物立即自其冷卻浴中移出，且在 23°C下將反應混合物攪拌 20 小時。接著用乙醚(15 mL)及戊烷(10 mL)相繼稀釋反應混合物。將經稀釋之混合物攪拌 10 分鐘。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)相繼洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。用 50%乙醚-戊烷混合物(v/v，5.0 mL)萃取所獲得之殘餘物。經由二氧化矽塞(1.5 cm×0.5 cm)過濾上清液。用 50%乙醚-戊烷混合物(v/v，3×1 mL)洗滌濾餅。合併濾液並濃縮。所獲得之殘餘物未經進一步純化即使用。R_f=0.18，3:1 庚烷:乙酸乙酯，用 2,4-二硝基苯基肼顯影)。

實例 126B：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0558】 在 23°C下將一份三乙醯氧基硼氫化鈉(97 mg，0.46 mmol，1.2 當量)添加至實例 126A 之產物(標稱 0.95 mmol，2.5 當量)、三乙胺(0.16 mL，1.14 mmol，3.0 當量)及 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.38 mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(1.5 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 5 小時。接著用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)及二甲亞碸(1.0 mL)稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(80 mg，0.15 mmol，41%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$。

實例 126C：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0559】 在 23°C下將鈀/碳(10 重量%，16 mg，0.016 mmol，10.0 mol%)、甲酸銨(49 mg，0.78 mmol，5.0 當量)及實例 126B 之產物(80 mg，0.155 mmol，1 當量)於乙醇(1.5 mL)中之懸浮液攪拌 2 小時。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾反應混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物

(42 mg，0.095 mmol，61%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (bs，1H)，9.59 (bs，1H)，6.57 (s，1H)，4.50 (t，J = 5.0 Hz，1H)，4.44 (t，J = 5.3 Hz，0.5H)*，4.38 (t，J = 4.8 Hz，0.5H)*，4.26 (d，4.6 Hz，0.5H)*，4.13 (bs，0.5H)*，3.94 (s，2H)，3.67 (bs，0.5 H)，3.24 - 3.08 (m，1H)，2.98 (bs，2H)，1.96-1.36 (m，8H)，1.26 - 1.19 (m，0.5H)*，0.96 (dd，J = 11.4，4.61 Hz，0.5H)*。*表示異構共振。MS (APCI$^-$) *m/z* 424 [M-H]$^-$。

實例 127：5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 226)

實例 127A：3-乙醯基-4-側氧基戊酸乙酯

【0560】 在 0°C下向 NaH (4.19 g，105 mmol)於四氫呋喃(240 mL)中之混合物中逐滴添加戊-2,4-二酮(10 g，100 mmol)。在 0°C下在 N_2 下將混合物攪拌 1 小時。在 20°C下將 2-溴乙酸乙酯(16.68 g，100 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液逐滴添加至混合物中，並且在 N_2 下將混合物攪拌 18 小時。用飽和 NH_4Cl (200 mL)淬滅混合物，且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取混合物。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到標題化合物(約 20 g)，未進行進一步純化即用於後續步驟中。MS (ESI$^+$) *m/z* 187 [M+H]$^+$。

實例 127B：2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

【0561】 在 20°C下向實例 127A 之產物(10.5 g)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加水合肼(2.96 g，59.2 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 3 小時。在減壓下濃縮混合物。接著用水(100 mL)稀釋粗混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮，得到標題化合物

(7.091 g，38.9 mmol，74%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.35 (m，5 H) 1.96 - 2.27 (m，6 H) 3.25 - 3.48 (m，2 H) 3.95 - 4.24 (m，2 H)。

實例 127C：2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

【0562】 在 20°C下向實例 127B 之產物(2.55 g，14.0 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加 2-甲基丙-2-醇鉀(2.120 g，18.89 mmol)並且將混合物攪拌 10 分鐘。接著在 0°C下向混合物中添加三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯(8.09 g，37.8 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 12 小時。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水(3×10 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(3.2 g，13.0 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 2.14 (s，3 H) 2.42 (t，J = 7.32 Hz，2 H) 2.50 (br s，5 H) 3.28 - 3.41 (m，5 H) 4.39 (td，J = 14.95，3.75 Hz，2 H) 4.55 - 4.70 (m，1 H) 6.08 - 6.44 (m，1 H)。

實例 127D：2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇

【0563】 在 0°C下在 N_2 下向實例 127C 之產物(2.8 g，11.4 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中分數份添加 $LiAlH_4$ (0.665 g，17.51 mmol)。在 0°C下在 N_2 下將混合物攪拌 1 小時。在 0°C下向混合物中相繼添加水(0.7 mL)、NaOH 水溶液(0.7 mL，15%水溶液)及水(2.1 mL)。10 分鐘之後，過濾混合物並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(1.8 g，8.8 mmol，77%產率)，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 2.14 (s，3 H) 2.42 (t，J = 7.32 Hz，2 H) 2.50 (br s，5 H) 3.28 - 3.41 (m，5 H) 4.39 (td，J = 14.95，3.75 Hz，2 H) 4.55 - 4.70 (m，1 H) 6.08 - 6.44 (m，1 H)。

實例 127E：2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0564】 在 20°C下向實例 127D 之產物(100 mg，0.441 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并二氧戊環-3-(1*H*)-酮) (280 mg，0.661 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。過濾混合物，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型薄層層析(乙酸乙酯)純化殘餘物，得到標題化合物(20 mg，0.099 mmol，差率 20%)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 2.11 - 2.29 (m，6 H) 3.33 - 3.46 (m，2 H) 4.30 - 4.42 (m，2 H) 5.88 - 6.25 (m，1 H) 9.59 (t，J = 2.25 Hz，1 H)。

實例 127F：2-(N-(3-((苯甲基胺基)甲基)-6-(苄基氧基)-4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)乙酸甲酯

【0565】 在 0°C下向苯基甲胺(16.16 g，151 mmol)於二氯甲烷(350 mL)中之溶液中逐滴添加實例 44A 之產物(55 g，101 mmol)於二氯甲烷(600 mL)中之溶液。在 20°C下將混合物攪拌 30 分鐘。在 20°C下向混合物中相繼添加乙酸(0.288 mL，5.03 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(32.0 g，151 mmol)。在 20°C下將所得混合物攪拌 12 小時。如以上所描述設置另外一個 55 g 規模之小瓶。合併混合物且用水(800 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取。合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(100 g，171 mmol，產率 77%)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 3.67 (s，3 H) 3.71 - 3.82 (m，2 H) 3.87 - 4.06 (m，3 H) 4.61 (d，J = 16.88 Hz，1 H) 4.89 - 5.21 (m，2 H) 7.10 (s，1 H) 7.30 - 7.52 (m，10 H)。

實例 127G：{[6-(苄基氧基)-3-{[苯甲基(丙-2-烯-1-基)胺基]甲基}-4-溴-2-氟苯

基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0566】 在 20°C下向實例 127F 之產物(47.5 g，73.3 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液中添加 3-溴丙-1-烯(13.30 g，110 mmol)及 K_2CO_3 (30.4 g，220 mmol)。在 40°C下將混合物攪拌 12 小時。分別如以上所描述以 5 g 及 47.5 g 規模建立兩次額外反應。合併反應混合物，用鹽水(1000 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×1000 mL)萃取。使所合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(97 g，0.156 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 3.08 (d，J = 6.48 Hz，2 H) 3.51 - 3.62 (m，1 H) 3.59 (d，J = 2.08 Hz，1 H) 3.65 (s，3 H) 3.68 - 3.82 (m，2 H) 3.97 (d，J = 16.75 Hz，1 H) 4.56 (d，J = 16.75 Hz，1 H) 4.97 - 5.28 (m，4 H) 5.94 (ddt，J = 17.04，10.35，6.48，6.48 Hz，1 H) 7.08 (d，J = 1.71 Hz，1 H) 7.27 (m，11 H)。

實例 127H：{[2-苯甲基-6-(苄基氧基)-8-氟-4-亞甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0567】 在 20°C下向實例 127G 之產物(30 g，46.3 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (SPhos Pd G2，3.34 g，4.63 mmol)及 Cs_2CO_3 (45.2 g，139 mmol)。在 100°C下將混合物加熱 4 天。如以上所描述以 30 g 規模進行兩次額外反應。合併反應混合物，過濾並用水(1000 mL)稀釋。接著用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取混合物。用鹽水(500 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物，得到標題化合物(44 g，

81.1 mmol，52.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 3.26 - 3.45 (m，2 H) 3.62 - 3.82 (m，7 H) 3.99 (d，J = 16.88 Hz，1 H) 4.65 (d，J = 16.76 Hz，1 H) 5.01 - 5.19 (m，3 H) 5.59 (s，1 H) 7.09 (d，J = 1.00 Hz，1 H) 7.28 - 7.46 (m，10 H)。

實例 127I：{[6-(苄基氧基)-8-氟-4-亞甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0568】 在 0°C下向實例 127H 之產物(10.5 g，17.42 mmol)及 1,8-雙(二甲基胺基)萘(3.73 g，17.42 mmol)於 1,2-二氯乙烷(200 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸 1-氯乙酯(3.74 g，26.1 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除溶劑。用甲醇(200 mL)稀釋殘餘物。在 55°C下將混合物攪拌 1 小時。如以上所描述以 2 g 規模進行一次額外反應且以 10.5 g 規模進行三次額外反應。合併反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗標題化合物(78 g)，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 453 [M+H]$^+$。

實例 127J：6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-4-亞甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0569】 在 0°C下向實例 127I 之產物(35 g，69.6 mmol)於四氫呋喃(350 mL)及水(70 mL)中之溶液中相繼添加碳酸氫鈉(11.70 g，139 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(19.40 mL，84 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。如以上所描述以 8 g 及 35 g 規模進行兩次額外反應。合併反應混合物，用水(1500 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(38 g，68.8 mmol，89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$)

δ ppm 1.49 (s，8H)，3.59 - 3.74 (m，3H)，3.92 - 4.06 (m，1H)，4.10 - 4.31 (m，2H)，4.49 - 4.74 (m，3H)，5.04 - 5.18 (m，2H)，5.26 (br s，1H)，5.46 - 5.61 (m，1H)，7.04 (s，1H)，7.33 - 7.48 (m，6H)。

實例 127K：6-(苄基氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-4-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0570】 在 20°C下向實例 127J 之產物(10 g，16.29 mmol)於水(20 mL)及四氫呋喃(100 mL)中之溶液中相繼添加四氧化鋨(0.511 mL，0.4 mmol/L，於第三丁醇中)及過碘酸鈉(10.45 g，48.9 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。如以上所描述以 2 g 規模進行一次額外反應且以 10.5 g 規模進行三次額外反應。合併反應混合物，用飽和 $Na_2S_2O_3$ (200 mL)淬滅並用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(14.5 g，26.2 mmol，37.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.44 (m，9H)，3.63 (s，3H)，4.30 - 4.44 (m，2H)，4.47 - 4.66 (m，2H)，4.74 (br d，J = 15.51 Hz，2H)，5.24 - 5.45 (m，2H)，7.42 (br d，J = 2.75 Hz，4H)，7.54 (s，1H)。

實例 127L：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0571】 在 0°C下向實例 127K 之產物(3 g，4.87 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(DAST，30 mL，227 mmol)。在 40°C下將混合物攪拌 12 小時。如以上所描述以 0.5 g、2 g 及 3 g (三次反應)規模進行五次額外反應。在 20°C下合併反應混合物並且用飽和 $NaHCO_3$ (800 mL)淬滅。接著用

水(500 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(9.5 g，16.5 mmol，56.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 1.44 - 1.55 (m，9H)，3.60 - 3.74 (m，3H)，3.86 - 3.96 (m，1H)，4.13 (q，J = 7.09 Hz，2H)，4.45 - 4.59 (m，1H)，4.66 (br d，J = 16.88 Hz，2H)，5.08 - 5.24 (m，2H)，7.18 (br s，1H)，7.31 - 7.48 (m，5H)。

實例 127M：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0572】 在 20°C下向實例 127L 之產物(9 g，14.05 mmol)於甲醇(90 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (3.88 g，28.1 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。如以上所描述以 0.5 g 及 4.5 g 規模進行兩次額外反應。合併反應混合物，用水(200 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到標題化合物(7.9 g，16.4 mmol，90%產率)，未進行進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 1.51 (s，9H)，3.75 (s，3H)，3.97 (br t，J = 10.82 Hz，2H)，4.06 - 4.26 (m，2H)，4.59 (br s，2H)，4.77 (br s，1H)，5.13 (s，2H)，6.86 - 7.10 (m，1H)，7.31 - 7.53 (m，5H)。

實例 127N：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0573】 在 0°C下向異氰酸氯磺醯酯(0.854 mL，9.83 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加烯丙醇(0.669 mL，9.83 mmol)。在 0°C下將混合物攪拌 30

分鐘。在 0°C下將實例 127M 之產物(3.5 g，6.56 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(2.290 mL，13.11 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液逐滴添加至以上混合物中。在 0°C下將混合物攪拌 30 分鐘。用水(10 mL)稀釋混合物。分離有機相，經 Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，得到標題化合物(6 g，粗)，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 666 [M+Na]$^+$。

實例 127O：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0574】 在 20°C下在 N_2下向實例 127N 之產物(6 g，6.53 mmol)於無水甲醇(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.98 g，21.53 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.226 g，0.196 mmol)。在 20°C下，在 N_2下將混合物攪拌 12 小時。過濾混合物，且用水(20 mL)稀釋濾液，用 HCl 水溶液(1 mol/L)調節至 pH=3 並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物，得到標題化合物(2.1 g，4.0 mmol，產率 53.2%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.33 - 1.50 (m，1H)，1.45 (s，8H)，3.19 (s，2H)，3.76 - 4.03 (m，1H)，4.04 - 4.21 (m，4H)，4.58 (br s，2H)，5.24 (s，2H)，7.20 (s，1H)，7.26 - 7.42 (m，1H)，7.31 - 7.42 (m，1H)，7.31 - 7.42 (m，1H)，7.31 - 7.42 (m，1H)，7.52 (d，J = 7.13 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 526 [M-H]$^-$。

實例 127P：5-[6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0575】 在 0°C下向實例 127O 之產物(200 mg，0.341 mmol)於二氯甲烷(3 mL)

中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(1 mL)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(160 mg，99%產率)，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^-$) *m/z* 426 [M-H]$^-$。

實例 127Q：5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0576】 在 20°C下向實例 127P 之產物(150 mg，0.316 mmol)於 1,2-二氯乙烷(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.088 mL，0.632 mmol)，繼之以實例 127E 之產物(106 mg，0.474 mmol)於 1,2-二氯乙烷(2 mL)中之溶液。10 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(167 mg，0.790 mmol)且在 20°C下將混合物攪拌 12 小時。用飽和 $NaHCO_3$ (10 mL)稀釋混合物並用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1 至 1:1)純化殘餘物，得到標題化合物(90 mg，0.15 mmol，41.8%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 612 [M-H]$^-$。

實例 127R：5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0577】 在 20°C下向實例 127Q 之產物(90 mg，0.132 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物中添加五甲基苯(58.7 mg，0.396 mmol)。在 N_2 下將混合物冷卻至-78°C，接著添加三氯化硼(1.056 mL，1.056 mmol)。接著在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘且在 0°C下攪拌 1 小時。接著在-78°C下藉由逐滴添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)淬滅反應物。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® C18 Gemini-NX 3 μm 150×30 mm 管柱上純化，用乙腈(A)及 10

mM NH_4HCO_3 水溶液(B)之梯度以 25 mL/min 之流速溶析(0-8 分鐘，線性梯度 30-60% A；8-10 分鐘，100% A)，得到標題化合物(3.3 mg，0.006 mmol，4.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 2.22 (br d，J = 19.14 Hz，6 H) 2.70 (br s，4 H) 3.24 (br s，2 H) 3.78 (br s，2 H) 4.23 - 4.46 (m，4 H) 5.83 - 6.24 (m，1 H) 7.01 (br s，1 H)；MS (ESI$^-$) m/z 522 $[M-H]^-$。

實例 128：5-(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(化合物 227)

實例 128A：5-(4-{[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈

【0578】 向含有實例 93A 之產物(理論上 0.15 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 5-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(0.054 g，0.23 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×15 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.081 g，0.13 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (br s，1H)，7.50 - 7.45 (m，2H)，7.38 - 7.31 (m，2H)，7.31 - 7.22 (m，1H)，6.89 (s，1H)，5.17 (s，2H)，4.48 (br d，J = 15.0 Hz，1H)，4.38 (br d，J = 14.0 Hz，1H)，4.24 (br

d，J = 13.6 Hz，1H)，4.17 (br d，J = 13.6 Hz，1H)，4.04 - 3.99 (m，2H)，3.99 - 3.91 (m，2H)，3.58 (br s，1H)，3.30 (br s，1H)，3.03 (br s，2H)，2.30 (s，3H)，2.20 (s，3H)，1.93 - 1.75 (m，2H)，1.62 - 1.43 (m，2H)，1.28 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 609.4 [M+H]$^+$。

實例 128B：5-(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈

【0579】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-(4-{[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(0.077 g，0.13 mmol，實例 128A)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.056 g，0.38 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.059 g，0.11 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (br s，1H)，9.61 (s，1H)，6.55 (s，1H)，4.14 (br s，4H)，4.00 (t，J = 7.2 Hz，2H)，3.93 (s，2H)，3.26 (br s，2H)，2.96 (t，J = 5.4 Hz，2H)，2.28 (s，3H)，2.18 (s，3H)，1.87 - 1.79 (m，2H)，1.55 - 1.47 (m，2H)，1.28 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 [M+H]$^+$。

實例 129：5-{8-氟-6-羥基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 228)

實例 129A：4-{[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0580】 將三乙胺(0.083 ml，0.594 mmol)添加至含實例 65A 之產物(150 mg，0.297 mmol)的二氯甲烷(1 mL)，且在環境溫度下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加含 4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.610 mmol)之二氯甲烷(1 mL)，並且將所得混合物再攪拌 10 分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(157 mg，0.742 mmol)，並且在環境溫度下將反應混合物攪拌 15 小時。用二氯甲烷稀釋反應混合物並與飽和碳酸氫鈉(20 mL)一起攪拌 20 分鐘。用二氯甲烷萃取混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])將殘餘物純化兩次，得到標題化合物(111.7 mg，0.190 mmol，63.9%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 590 $[M+H]^+$。

實例 129B：5-{8-氟-6-羥基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0581】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，679 μL，0.679 mmol)添加至含有實例 129A 之產物(50 mg，0.085 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(37.8 mg，0.255 mmol)於二氯甲烷(849 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著用乙醇(4 mL)淬滅。接著將混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies

Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(6.5 mg，0.016 mmol，19.2%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，2H)，3.23 (dt，J = 12.7，3.4 Hz，2H)，2.86 (td，J = 12.6，2.9 Hz，2H)，2.71 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.60 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.34 (d，J = 7.0 Hz，2H)，1.94 - 1.86 (m，2H)，1.84 (d，J = 3.6 Hz，1H)，1.28 - 1.18 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 399 [M+H]$^+$。

實例 130：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 229)

實例 130A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0582】 向含有實例 65A 之產物(150 mg，0.297 mmol)於乙腈(2.5 mL)中之懸浮液的小瓶中添加碳酸鉀(205 mg，1.484 mmol)及甲磺酸 3-嗎啉基丙酯(133 mg，0.594 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C後維持 2 小時。經矽藻土墊過濾反應混合物，用乙腈及甲醇相繼溶析，且在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(43.2 mg，0.083 mmol，28.1%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.47 (m，2H)，7.35 (dd，J = 8.2，6.7 Hz，2H)，7.32 - 7.26 (m，1H)，6.77 (s，1H)，5.12 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.67 (s，4H),2.88 - 2.85 (m，3H)，2.77 - 2.65 (m，11H)，1.85 (s，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 519 [M+H]$^+$。

實例 130B：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0583】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，614 μL，0.614 mmol)添加至含有實例 130A 之產物及 1,2,3,4,5-五甲基苯(34.1 mg，0.230 mmol)於二氯甲烷(767 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 1 小時，接著在 0°C下攪拌 30 分鐘。將混合物冷卻回-78°C且用乙醇(4 mL)淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。接著在減壓下濃縮混合物。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(19.7 mg，0.046 mmol，59.9%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s，1H)，6.52 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.83 (s，2H)，3.67 (d，J = 4.8 Hz，4H)，3.01 (s，2H)，2.88 - 2.84 (m，3H)，2.82 (s，5H)，2.77 (s，2H)，1.90 (t，J = 7.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 429 $[M+H]^+$。

實例 131：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 230)

實例 131A：4-{2-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]乙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0584】 將三乙胺(0.083 mL，0.594 mmol)添加至含 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(150 mg，0.297 mmol，實例 54A)之二氯甲烷(5 mL)中並且在環境溫度下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加 4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.572 mmol)

並且將混合物再攪拌 10 分鐘。接著，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(157 mg，0.742 mmol)，並且在環境溫度下將反應混合物攪拌 16 小時。用二氯甲烷(5 mL)稀釋反應混合物且與飽和碳酸氫鈉(20 mL)一起攪拌 20 分鐘。用二氯甲烷萃取混合物。使有機級分經硫酸鈉乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(173.2 mg，0.287 mmol，97%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 603 $[M+H]^+$。

實例 131B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0585】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，929 μL，0.929 mmol)添加至含有實例 131A 之產物(51.7 mg，0.348 mmol)於二氯甲烷(1161 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 20 分鐘。將反應混合物冷卻回-78°C且利用添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物且藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])進行純化，得到標題化合物(10.3 mg，0.025 mmol，21.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.21 (d，J = 12.8 Hz，3H)，2.82 (t，J = 12.5 Hz，2H)，2.70 (d，J = 5.7 Hz，2H)，2.59 (t，J = 6.0 Hz，2H)，1.82 (d，J = 13.6 Hz，2H)，1.62 (s，2H)，1.47 (q，J = 7.5，7.1

Hz，2H)，1.30 - 1.29 (m，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 413 [M+H]$^+$。

實例 132：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 231)

實例 132A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0586】 將實例 135H 之產物(120.0 mg，0.356 mmol，1.4 當量)、5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.254 mmol，1 當量，實例 54A)及碳酸鉀(176 mg，1.27 mmol，5.0 當量)於乙腈(0.8 mL)中之懸浮液置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至 23°C。用二甲亞碸(1 mL)及飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)稀釋經冷卻之反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep® Gold C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(35 mg，0.061 mmol，25%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 558 [M+H]$^+$。

實例 132B：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0587】 在 23°C下將鈀/碳(10 重量%，6.7 mg，0.006 mmol，10.0 mol%)、甲酸銨(20 mg，0.314 mmol，5.0 當量)及實例 132A 之產物(35 mg，0.063 mmol，1 當量)於乙醇(1.0 mL)中之懸浮液攪拌 2 小時。在 23°C下添加額外的甲酸銨(58 mg，0.920 mmol，14.6 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在 23°C下

添加額外的鈀/碳(10 重量%，15.0 mg，0.014 mmol，22.3 mol%)。在 23°C下將反應混合物攪拌 1 小時。在 23°C下添加水(0.2 mL)。接著將反應容器置於已預熱至 40°C之加熱塊中。在 40°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。藉由反相急驟管柱層析(5.5 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=13 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(20 mg，0.041 mmol，66%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (bs，1H)，6.57 (s，1H)，4.68 (p，J = 7.4 Hz，1H)，4.56 - 4.02 (m，2H)，3.94 (s，2H)，3.79 - 3.46 (m，1H)，3.24 - 2.89 (m，5H)，1.88 (app s，5H)；MS (APCI$^+$) m/z 468 $[M+H]^+$。

實例 133：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 232)

實例 133A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0588】 向含有實例 65A 之產物於乙腈(2 mL) (150 mg，0.297 mmol)中之懸浮液的小瓶中添加碳酸鉀(205 mg，1.484 mmol)及 1-(3-溴丙基)-4-甲基哌嗪 2-氫溴酸(162 mg，0.297 mmol)，並且在 60°C下將混合物攪拌 3 小時。經矽藻土墊過濾溶液，用乙腈溶析。在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化產

物，得到標題化合物(49.1 mg，0.092 mmol，31.1%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 532 [M+H]$^+$。

實例 133B：5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0589】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，584 μL，0.584 mmol)添加至含有實例 133A 之產物(38.8 mg，0.073 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(32.5 mg，0.219 mmol)於二氯甲烷(730 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 20 分鐘。將混合物冷卻回-78°C，用二氯甲烷(2 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。將混合物升溫至室溫且攪拌 15 分鐘。用乙醇稀釋混合物且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100% 甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化化合物，得到標題化合物(16.8 mg，0.038 mmol，52.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，6.46 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.50 (s，2H)，3.17 (s，1H)，2.80 (s，8H)，2.75 (d，J = 6.2 Hz，2H)，2.75 - 2.54 (m，6H)，2.46 (s，3H)，1.75 (p，J = 7.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 442 [M+H]$^+$。

實例 134：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 233)

實例 134A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0590】 向含有實例 65A 之產物(100 mg，0.198 mmol)於乙腈(2 mL)中之懸浮

液的小瓶中添加碳酸鉀(137 mg，0.989 mmol)。在環境溫度下將所得溶液攪拌 10 分鐘。接著添加溶解於乙腈(0.5 mL)中之甲磺酸 2-異丙氧基乙酯(54.1 mg，0.297 mmol)，並且將所得混合物加熱至 60°C後維持 17 小時。經矽藻土墊過濾溶液，用乙腈及甲醇溶析。在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(16.2 mg，0.034 mmol，17.15%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 478 $[M+H]^+$。

實例 134B：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0591】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，271 μL，0.271 mmol)添加至含有實例 134A 之產物(16.2 mg，0.034 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(15.09 mg，0.102 mmol)於二氯甲烷(339 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘。用乙醇(1 mL)稀釋混合物，接著升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(5.6 mg，0.014 mmol，42.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (s，1H)，6.55 (s，1H)，4.14 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.72 (t，J = 5.1 Hz，2H)，3.63 (p，J = 6.1 Hz，1H)，3.25 (s，2H)，2.95 (t，J = 6.2 Hz，2H)，1.13 (d，J = 6.1 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 388 $[M+H]^+$。

實例 135：5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-

四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 234)

實例 135A：(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0592】 向固體三氟甲磺酸銀(394 g，1536 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (204 g，576 mmol)及氟化鉀(89.2 g，1536 mmol)之混合物中逐滴添加(1s,3s)-3-羥基環丁烷-1-甲酸苯甲酯(88 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，384 mmol)於乙酸乙酯(1800 mL)中之溶液，繼之以 2-氟吡啶(132 mL，1536 mmol)及(三氟甲基)三甲基矽烷(274 g，960 mmol)。36 小時之後，經由 Celite®過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析進行純化，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(90 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，295 mmol，76.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.43 - 7.32 (m，5H)，5.15 (s，2H)，4.58 (p，J = 7.5 Hz，1H)，2.87 - 2.70 (m，1H)，2.65 (dtd，J = 9.6，7.3，2.6 Hz，2H)，2.60 - 2.49 (m，2H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，1H)。

實例 135B：(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁烷-1-甲酸

【0593】 向實例 135A 之產物(90 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，295 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液中添加氫氧化鈀(II)/碳(30 g，214 mmol)並且將反應混合物置於氫氣氛圍(15 psi)下。1 小時之後，對反應混合物進行通風，接著經 Celite®過濾。在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(60 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，293 mmol，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 11.66 (br s，1H)，4.60 (p，J = 7.4 Hz，1H)，2.85 - 2.62 (m，3H)，2.61 - 2.49 (m，2H)。

實例 135C：[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]甲醇

【0594】 向實例 135B 之產物(30.0 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，146 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之 0°C溶液中逐份添加氫化鋰鋁(6.68 g，176 mmol)。30 分鐘之後，用水(5 mL)淬滅反應物並攪拌 5 分鐘，接著添加 15%氫氧化鈉水溶液(5 mL)，繼之以水(15 mL)。經 Celite®過濾混合物並且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(17.00 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，90 mmol，61.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.57 (p，J = 7.4 Hz，1H)，3.65 (d，J = 5.5 Hz，2H)，2.55 - 2.37 (m，2H)，2.19 - 1.93 (m，3H)，1.43 (br s，1H)。

實例 135D：4-甲基苯-1-磺酸[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]甲酯

【0595】 向實例 135C 之產物(17 g，90 mmol，90%純度)於二氯甲烷(400 mL)中之 0°C溶液中逐份添加三乙胺(21.84 g，216 mmol)，繼之以 4-甲苯磺醯氯(25.7 g，135 mmol)。12 小時之後，用水(200 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。藉由管柱純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(28.00 g，86.3 mmol，95.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d，J = 8.3 Hz，2H)，7.37 (d，J = 8.1 Hz，2H)，4.52 (p，J = 7.5 Hz，1H)，4.01 (d，J = 6.0 Hz，2H)，2.52 - 2.38 (m，5H)，2.31 - 2.17 (m，1H)，2.04 - 1.88 (m，2H)。

實例 135E：[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙腈

【0596】 向實例 135D 之產物(19 g，55.7 mmol)於二甲亞碸(200 mL)中之溶液中添加氰化鈉(3.27 g，66.8 mmol)。12 小時之後，用水(100 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中

濃縮，得到標題化合物(10.6 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，49.2 mmol，88.3%產率)，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.54 (p，J = 7.4 Hz，1H)，2.72 - 2.60 (m，2H)，2.52 (d，J = 6.4 Hz，2H)，2.31 - 2.17 (m，1H)，2.14 - 2.05 (m，2H)。

實例 135F：[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙酸

【0597】 向實例 135E 之產物(10.6 g，90%純度(藉由 ^{1}H NMR)，49.2 mmol)於水(90 mL)與甲醇(90 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈉(39.4 g，985 mmol)，並且將所得混合物加熱至 100°C。12 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。藉由添加 1 M 鹽酸將水層調節至 pH 3，接著用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，得到標題化合物(12 g，48.5 mmol，80%純度，98%產率)，未進行純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.53 (p，J = 7.5 Hz，1H)，2.62 (dtd，J = 9.6，7.0，3.1 Hz，2H)，2.53 (d，J = 7.4 Hz，2H)，2.33 - 2.19 (m，1H)，2.02 - 1.90 (m，2H)。

實例 135G：2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙-1-醇

【0598】 向實例 135F 之產物(11 g，80%純度(藉由 ^{1}H NMR)，44.4 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之 0°C溶液中逐份添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(89 mL，1 M 四氫呋喃溶液，89 mmol)。30 分鐘之後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌 12 小時，接著用甲醇(100 mL)淬滅。在真空中濃縮混合物，且藉由管柱層析純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(7.50 g，38.7 mmol，91.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.51 (p，J = 7.4 Hz，1H)，

3.62 (t，J = 6.5 Hz，2H)，2.59 - 2.48 (m，2H)，2.04 - 1.93 (m，1H)，1.93 - 1.83 (m，2H)，1.72 (q，J = 6.8 Hz，2H)，1.42 - 1.21 (m，1H)。

實例 135H：4-甲基苯-1-磺酸 2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙酯

【0599】 向實例 135G 之產物(3.50 g，18.06 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之 0°C 溶液中逐份添加三乙胺(6.04 mL，43.3 mmol)，繼之以對甲苯磺醯氯(5.16 g，27.1 mmol)。12 小時之後，用水(30 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取水層。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 20:1 混合物溶析，得到標題化合物(5.74 g，14.93 mmol，93.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d，J = 8.3 Hz，2H)，7.36 (d，J = 8.0 Hz，2H)，4.46 (p，J = 7.4 Hz，1H)，3.99 (t，J = 6.1 Hz，2H)，2.54 - 2.37 (m，5H)，1.99 - 1.87 (m，1H)，1.86 - 1.75 (m，4H)。

實例 135I：2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙-1-胺

【0600】 向實例 135H 之產物(0.5487 g，1.622 mmol)及亞胺基二甲酸二-第三丁酯(3.88 g，1.784 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(0.793 g，2.43 mmol)，並且將所得混合物加熱至 60°C。17 小時之後，將混合物冷卻至環境溫度，用飽和氯化銨水溶液(2.25 mL)淬滅，用水(5.5 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(3×5.5 mL)萃取。用飽和氯化銨水溶液(3×5.5 mL)及鹽水(2.25 mL)洗滌所合併之有機層，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(5.5 mL)中並添加氯化氫溶液(5.5 mL，4 M 二噁烷溶液，22 mmol)。3 天之後濃縮混合物，接著添加乙酸乙酯(5.5 mL)。藉由過濾收集所得固體，用乙酸乙酯(2.25 mL)洗滌且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到呈鹽酸鹽

形式之標題化合物(0.285 g，1.298 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 4.62 (p，J = 7.4 Hz，1H)，2.89 - 2.82 (m，2H)，2.63 - 2.53 (m，2H)，2.10 - 1.83 (m，3H)，1.83 - 1.73 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 184 [M+H]$^+$。

實例 135J：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-({2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0601】 向實例 67F 之產物(0.350 g，0.865 mmol)於乙醇(6 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.362 mL，2.60 mmol)，繼之以實例 135I 之產物(0.285 g，1.298 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.065 g，1.039 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.088 mL，5.19 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (4 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.3830 g，0.670 mmol，77.0%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 572 [M+H]$^+$。

實例 135K：5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0602】 沿燒瓶側壁向實例 135J 之產物(0.3830 g，0.670 mmol)及五甲基苯(0.199 g，1.34 mmol)於二氯甲烷(7.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(4.02 mL，1 M 二氯甲烷溶液，4.02 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(4 mL)繼之以乙醇(4 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×8 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×8 mL)及二氯甲烷(2×8 mL)一起濕磨，得到焦油，

將其溶解於甲醇(20 mL)中。添加 Celite® (3 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.2012 g，0.418 mmol，62.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s，1H)，8.49 (br s，2H)，6.47 (s，1H)，4.68 (p，J = 7.2 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.47 - 3.32 (m，3H)，3.08 (dd，J = 15.9，5.4 Hz，1H)，2.99 - 2.91 (m，2H)，2.77 (qt，J = 16.8，7.8 Hz，2H)，2.57 - 2.51 (m，1H)，2.19 - 2.11 (m，1H)，1.99 - 1.81 (m，3H)，1.82 - 1.72 (m，2H)，1.68 (dh，J = 11.4，5.7 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 482 $[M+H]^+$。

實例 136：5-(1-氟-3-羥基-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 235)

實例 136A：[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺甲酸第三丁酯

【0603】 向實例 135B 之產物(12 g，58.7 mmol，90%純度)於甲苯中之溶液中添加三乙胺(16.35 mL，117 mmol)，繼之以二苯基磷醯基疊氮(18.96 mL，88 mmol)。30 分鐘之後，添加第三丁醇(360 mL)並且將所得混合物加熱至 110°C。18 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，接著在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，用石油醚與乙酸乙酯之 10:1 混合物溶析，得到標題化合物(16.00 g，80%純度(藉由 ^{1}H NMR)，50.2 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.58 (br s，1H)，4.29 (p，J = 7.2 Hz，1H)，3.75 (br s，1H)，2.76 (br d，J = 6.8 Hz，1H)，2.08 - 1.91 (m，1H)，1.37 (s，9H)。

實例 136B：(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁-1-胺

【0604】 向氯化氫溶液(320 mL，4 M 乙酸乙酯溶液，1280 mmol)中添加實例 136A 之產物(14 g，80%純度(藉由 ^{1}H NMR)，50.2 mmol)。4 小時之後，在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物與甲基第三丁基醚(25 mL)一起濕磨，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(8.1 g，42.3 mmol，84.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (br s，3H)，4.66 (p，J = 7.2 Hz，1 H)，3.28 - 3.35 (m，1H)，2.65 - 2.78 (m，2H)，2.30 - 2.45 (m，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 156 [M+H]$^+$。

實例 136C：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-{[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0605】 向實例 67F 之產物(0.285 g，0.705 mmol)於乙醇(5.7 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.295 mL，2.12 mmol)，繼之以實例 136B 之產物(0.2025 g，1.057 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.053 g，0.846 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.080 mL，4.23 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (4 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.2553 g，0.470 mmol，66.6%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 544 [M+H]$^+$。

實例 136D：5-(1-氟-3-羥基-7-{[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0606】 沿燒瓶側壁向實例 136C 之產物(0.2553 g，0.470 mmol)及五甲基苯(0.139 g，0.939 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(2.82 mL，1 M 二氯甲烷溶液，2.82 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著

升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(2.5 mL)繼之以乙醇(2.5 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×5 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×5 mL)及二氯甲烷(2×5 mL)一起濕磨，得到固體，將其溶解於甲醇(20 mL)中。添加 Celite® (3 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.1761 g，0.388 mmol，83.0%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s，1H)，7.13 (br s，2H)，6.45 (s，1H)，4.60 (p，J = 7.3 Hz，1H)，3.94 (s，2H)，3.5 - 3.3 (m，1H)，3.12 (s，1H)，2.91 (dd，J = 16.2，5.3 Hz，1H)，2.81 - 2.63 (m，4H)，2.36 (dd，J = 16.5，9.4 Hz，1H)，2.21 (s，2H)，1.95 (d，J = 25.7 Hz，1H)，1.56 (dt，J = 15.8，10.8 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 454 [M+H]$^+$。

實例 137：5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 236)

實例 137A：4-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0607】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸鹽(理論上0.407 mmol)之小瓶中添加1,2-二氯乙烷(2.0 mL)及三乙胺(0.11 mL，0.81 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.122 g，0.611 mmol)。60 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.216 g，1.02 mmol)。96 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離

諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.177 g，0.308 mmol，76%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (br s，1H)，7.52 - 7.47 (m，2H)，7.38 - 7.32 (m，2H)，7.33 - 7.27 (m，1H)，6.89 (s，1H)，5.17 (s，2H)，4.36 (s，2H)，4.09 (s，2H)，3.96 (d，J = 8.6 Hz，2H)，3.72 (br s，1H)，3.63 - 3.57 (m，1H)，3.32 - 3.21 (m，1H)，3.04 (br s，2H)，2.77 (br s，2H)，2.11 (br s，1H)，2.03 (br s，1H)，1.65 (br s，1H)，1.56 (br s，1H)，1.41 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 575.3 [M+H]$^+$。

實例 137B：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽

【0608】 將含有 4-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.161 g，0.280 mmol)於二氯甲烷(0.93 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.22 mL，2.8 mmol)，接著移除冷卻浴。1 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物與甲苯(2×1 mL)一起共沸，接著與甲醇(1 mL)一起共蒸發，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) *m/z* 475.3 [M+H]$^+$。

實例 137C：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0609】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(理論上 0.280 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(1.4 mL)及三乙胺(0.078 mL，0.56 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.058 g，0.42 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.148 g，0.700 mmol)。18 小時之後，再添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.058 g，0.42 mmol)，繼而在 15 分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.148 g，0.700 mmol)。二十四小時後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.120 g，0.201 mmol，72%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.47 - 7.42 (m，2H)，7.36 - 7.30 (m，2H)，7.30 - 7.23 (m，1H)，6.71 (s，1H)，5.07 (s，2H)，3.99 (s，2H)，3.94 (br s，2H)，3.61 (s，3H)，3.59 (br s，2H)，3.35 (br s，2H)，2.85 (br s，2H)，2.73 (br s，5H)，2.20 (s，3H)，2.12 (s，3H)，2.05 - 1.94 (br m，2H)，1.79 - 1.60 (br m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 597.4 [M+H]$^+$。

實例 137D：5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0610】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.110 g，0.184 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.082 g，0.55 mmol)於二

氯甲烷(1.8 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.5 mL，1.5 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.072 g，0.14 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (s，1H)，8.86 (br s，1H)，6.45 (s，1H)，3.99 (br s，2H)，3.93 (s，2H)，3.65 (s，3H)，3.60 (br s，2H)，3.34 (br s，2H)，3.17 (br s，1H)，2.85 (br s，2H)，2.81 - 2.64 (br m，4H)，2.25 (s，3H)，2.15 (s，3H)，2.05 - 1.96 (br m，2H)，1.77 - 1.67 (br m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 507.4 [M+H]$^+$。

實例 138：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 237)

實例 138A：6-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯

【0611】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(實例 93A，理論上 0.407 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(2.0 mL)及三乙胺(0.11 mL，0.81 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.129 g，0.611 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.216 g，1.02 mmol)。12 小時之後，在二

氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.220 g，0.375 mmol，92%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.00 (br s，1H)，7.52 - 7.46 (m，2H)，7.39 - 7.32 (m，2H)，7.32 - 7.26 (m，1H)，6.90 (s，1H)，5.16 (s，2H)，4.37 (br s，1H)，4.02 (br s，1H)，3.99 - 3.94 (m，2H)，3.90 (s，2H)，3.81 (s，2H)，3.74 (br s，1H)，3.51 (br s，1H)，3.13 (br s，1H)，3.01 (s，2H)，2.58 (br t，J = 8.9 Hz，2H)，2.43 (br s，2H)，1.37 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 587.3 [M+H]$^+$。

實例 138B：5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽

【0612】 將含有 6-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.082 g，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.47 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至 0°C。接著逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸(0.11 mL，1.4 mmol)，接著移除冷卻浴。3 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物與甲苯(2×1 mL)一起共沸，接著與甲醇(1 mL)一起共蒸發，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (APCI$^+$) *m/z* 487.1 [M+H]$^+$。

實例 138C：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0613】 向含有 5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(理論上 0.14 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.70 mL)及三乙胺(0.039 mL，0.28 mmol)。將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.029 g，0.21 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.074 g，0.35 mmol)。18 小時之後，再添加 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.029 g，0.21 mmol)，繼而在 15 分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.074 g，0.35 mmol)。二十二小時後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×30 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.054 g，0.089 mmol，64%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.49 - 7.43 (m，2H)，7.36 - 7.30 (m，2H)，7.30 - 7.24 (m，1H)，6.71 (s，1H)，5.07 (s，2H)，4.00 (s，2H)，3.97 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.83 (s，2H)，3.60 (s，3H)，3.30 (s，2H)，2.80 (p，J = 7.6 Hz，1H)，2.71 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.46 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.42 - 2.36 (m，2H)，2.21 (s，3H)，2.11 (s，3H)，2.09 - 2.03 (br m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 609.3 $[M+H]^+$。

實例 138D：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0614】 將小瓶裝入 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)

甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.053 g，0.088 mmol)、甲酸銨(0.028 g，0.44 mmol)及 10%鈀/碳(0.009 g，0.009 mmol)。將小瓶封蓋且用氮氣吹掃。接下來，添加乙醇(0.44 mL)並且將混合物加熱至 60°C。16 小時之後，將混合物冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.012 g，0.023 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.62 (s，1H)，4.65 (d，J = 15.3 Hz，1H)，4.48 (d，J = 15.2 Hz，1H)，4.24 (s，1H)，4.04 - 3.96 (m，2H)，3.83 - 3.77 (m，1H)，3.65 (dt，J = 13.6，7.4 Hz，1H)，3.54 (s，3H)，3.53 - 3.50 (m，1H)，3.42 - 3.37 (m，1H)，3.37 (s，2H)，3.18 - 3.04 (m，2H)，2.65 (s，2H)，2.19 (t，J = 10.0 Hz，1H)，2.10 (s，3H)，2.07 - 2.03 (m，3H)，2.03 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 518.9 [M+H]$^+$。

實例 139：5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 238)

實例 139A：5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0615】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(實例 93A，理論上 0.15 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.043 g，0.23 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。16 小時之後，在二氯

甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.040 g，0.070 mmol，46%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (br s，1H)，7.67 (t，J = 58.2 Hz，1H)，7.52 - 7.48 (m，2H)，7.38 - 7.33 (m，2H)，7.32 - 7.28 (m，1H)，6.91 (s，1H)，5.17 (s，2H)，4.63 (br s，1H)，4.25 (br s，1H)，3.98 (s，2H)，3.81 (br s，1H)，3.32 (br s，3H)，3.07 (s，2H)，2.85 (t，J = 8.6 Hz，2H)，2.36 (s，3H)，2.19 (s，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 564.3 [M+H]$^+$。

實例 139B：5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0616】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.038 g，0.067 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.030 g，0.20 mmol)於二氯甲烷(0.67 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (0.54 mL，0.54 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(5 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100

Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.031 g，0.065 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.57 (t，J = 58.2 Hz，1H)，6.60 (s，1H)，4.23 (br s，2H)，3.99 (s，2H)，3.23 (t，J = 8.5 Hz，2H)，3.03 (t，J = 6.2 Hz，2H)，2.83 (dd，J = 10.1，7.0 Hz，2H)，2.32 (s，3H)，2.16 (s，3H)。注意：兩個不可交換質子未予解釋；MS (APCI$^+$) m/z 474.2 [M+H]$^+$。

實例 139C：2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇

【0617】 向小瓶中添加 2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙-1-醇(0.282 g，2.01 mmol)、氟化鉀(0.234 g，4.03 mmol)及乙腈(8.1 mL)。在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌所得懸浮液。接下來，逐滴添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.538 g，2.01 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌所得混合物。20 小時之後，經矽藻土過濾混合物並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.377 g，1.98 mmol，98%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.09 (t，J = 59.3 Hz，1H)，3.69 (td，J = 6.7，5.6 Hz，2H)，2.62 (t，J = 6.7 Hz，2H)，2.36 (s，3H)，2.20 (t，J = 1.1 Hz，3H)，1.53 (t，J = 5.7 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 191.7 [M+H]$^+$。

實例 139D：2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0618】 向燒瓶中添加 2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙-1-醇(0.360 g，1.89 mmol)及二氯甲烷(9.5 mL)。在環境溫度下攪拌懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁過碘烷(1.20 g，2.84 mmol)。2 小時之後，藉由在第三丁基甲基醚輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(50

mL)處理殘餘物且與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (50 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚(3×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鎂/硫酸鈉(1:1 w/w)乾燥且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.348 g，1.85 mmol，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.62 (t，J = 2.0 Hz，1H)，7.12 (t，J = 59.3 Hz，1H)，3.44 (d，J = 2.1 Hz，2H)，2.34 (s，3H)，2.16 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 189.7 $[M+H]^+$。

實例 140：5-{2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 239)

實例 140A：2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙醛

【0619】 在 23°C下將戴斯-馬丁過碘烷(275 mg，0.648 mmol，1.0 當量)添加至 2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙醇(91 mg，0.648 mmol，1 當量)於二氯甲烷(3.3 mL)中之溶液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 1.5 小時。接著使反應混合物分配在飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)、飽和硫代硫酸鈉水溶液(5 mL)、乙醚(25 mL)與戊烷(3 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(3 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。將所獲得之殘餘物懸浮在乙醚(3 mL)中且經矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾懸浮液。用乙醚(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。

實例 140B：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0620】 在 23°C下將一份三乙醯氧基硼氫化鈉(97 mg，0.46 mmol，1.2 當量)添加至實例 140A 之產物(標稱 0.648 mmol，2.0 當量)、三乙胺(0.14 mL，0.972

mmol，3.0 當量)及 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.324 mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(0.75 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。接著用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)、水(0.5 mL)及二甲亞碸(2.0 mL)稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(45 mg，0.085 mmol，27%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 514 [M+H]$^+$。

實例 140C：5-{2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0621】 將鈀/碳(10 重量%，9.3 mg，0.009 mmol，10.0 mol%)、甲酸銨(28 mg，0.438 mmol，5.0 當量)及實例 140B 之產物(45 mg，0.088 mmol，1 當量)於乙醇(0.5 mL)中之懸浮液密封在具有釋壓螺旋蓋之一打蘭小瓶中。將經密封之容器置於已預熱至 50°C之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液並濃縮。藉由反相急驟管柱層析(5.5 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=13 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(22 mg，0.05 mmol，57%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (bs，1H)，6.57 (s，1H)，4.60 - 4.06 (m，1H)，3.94 (s，2H)，3.79 - 3.49 (m，1H)*，3.23 (app bs，2H)，2.97 (app

bs)，2.16 (s，1H)，2.14 - 1.88 (m，2H)，1.66 - 1.54 (m，2H)，1.43 - 1.32 (m，2H)，1.32 - 1.20 (m，4H)，1.17 (s，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 424 [M+H]$^+$。

實例 141：5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 240)

實例 141A：N'-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫萘-2(1H)-亞基]苯甲醯肼

【0622】 向實例 67F 之產物(1.0207 g，2.52 mmol)於乙醇(20 mL)中之懸浮液中添加苯甲醯肼(0.412 g，3.03 mmol)，並劇烈攪拌所得懸浮液。20 分鐘之後，用水(40 mL)稀釋混合物，音波處理 1 分鐘，並劇烈攪拌 5 分鐘。藉由過濾收集所得固體，用水(3×10 mL)洗滌且在真空烘箱中在 50°C下乾燥，得到標題化合物(1.1295 g，2.162 mmol，86%產率)。^{1}H NMR 顯示 *E*/*Z* 異構體與旋轉異構體之混合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 523 [M+H]$^+$。

實例 141B：N'-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-(丙-2-烯-1-基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼

【0623】 向烯丙基三氯矽烷(1 mL，6.90 mmol)於 1,2-二氯乙烷(20 mL)中之 0°C 溶液中添加三乙胺(1.742 mL，12.5 mmol)，繼而逐滴添加 2-(甲基胺基)乙醇(0.5 mL，6.25 mmol)。30 分鐘之後，將混合物升溫至環境溫度。20 小時之後，經 Celite® (1.5 g)過濾混合物，並且用 1,2-二氯乙烷(3 mL)沖洗固體。將濾液轉移至 25 mL 容量瓶並稀釋至 25 mL 之總體積，得到理論 0.25 M 濃度之 2-烯丙基-2-氯-3-甲基-1,3,2-氧氮矽雜戊環。

【0624】 向實例 141A 之產物(0.5623 g，1.076 mmol)於 1,2-二氯乙烷(11 mL)

中之懸浮液中添加三乙胺(0.150 mL，1.076 mmol)。3 分鐘之後，添加 2-烯丙基-2-氯-3-甲基-1,3,2-氧氮矽雜戊環溶液(6.03 mL，0.25 M 1,2-二氯乙烷溶液，1.507 mmol)，且藉由三次真空/氮氣回填對所得混合物進行脫氣。18 小時之後，用甲醇(3 mL)淬滅反應物並用乙腈(11 mL)稀釋。添加 Celite® (3 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得殘餘物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.1761 g，0.388 mmol，83.0%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (s，1H)，7.87 - 7.82 (m，2H)，7.70 - 7.54 (m，1H)，7.57 - 7.43 (m，5H)，7.40 - 7.33 (m，2H)，7.35 - 7.27 (m，1H)，6.73 (s，1H)，6.07 (ddt，J = 16.4，10.7，7.3 Hz，1H)，5.23 (s，1H)，5.13 - 5.05 (m，4H)，3.97 (d，J = 2.7 Hz，2H)，2.95 (dt，J = 17.3，6.6 Hz，1H)，2.68 (d，J = 7.2 Hz，1H)，2.64 (s，1H)，2.57 (s，1H)，2.23 (d，J = 7.3 Hz，2H)，1.80 (dt，J = 13.2，6.5 Hz，1H)，1.65 (dt，J = 13.2，6.4 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 565 [M+H]$^+$。

實例 141C：5-[7-胺基-3-(苄基氧基)-1-氟-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0625】 在 3 分鐘內向實例 141B 之產物(0.200 g，0.344 mmol)於四氫呋喃(2 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中的充分脫氣(5×真空/氮氣回填)溶液中緩慢添加碘化釤(II)溶液(10.32 mL，0.1 M 四氫呋喃溶液，1.032 mmol)。20 分鐘之後，用水(2 mL)及乙腈(8 mL)稀釋反應混合物。添加 Celite® (2 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，

得到標題化合物(0.0770 g，0.173 mmol，50.3%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 446 [M+H]$^+$。

實例 141D：5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0626】 沿燒瓶側壁向實例 141C 之產物(0.0770 g，0.173 mmol)及五甲基苯(0.051 g，0.346 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(2.074 mL，1 M 二氯甲烷溶液，2.074 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(1 mL)繼之以乙醇(1 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×3 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×3 mL)、二氯甲烷(2×3 mL)及乙腈(2×3 mL)一起濕磨，得到固體，將其溶解於 1:1 二甲亞碸/甲醇(6 mL)中。經 0.45 μm PTFE 玻璃料過濾所得溶液，直接負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上並用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0238 g，0.067 mmol，38.7%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (s，1H)，7.85 (s，3H)，6.50 (s，1H)，5.91 (ddt，J = 17.5，10.2，7.4 Hz，1H)，5.27 - 5.19 (m，2H)，3.95 (d，J = 13.1 Hz，1H)，3.92 (d，J = 13.1 Hz，1H)，2.82 - 2.70 (m，3H)，2.67 (d，J = 16.8 Hz，1H)，2.40 - 2.36 (m，2H)，1.84 (hept，J = 6.6 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 356 [M+H]$^+$。

實例 142：*N'*-[8-氟-6-羥基-2-丙基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼(化合物 241)

【0627】 在 60 psi 氫氣下將實例 141B 之產物(0.200 g，0.344 mmol)及 10%氫氧化鈀/碳(0.4 g，46.6w%於水中，1.752 mmol)於四氫呋喃(1.786 mL)與甲醇(4.47

mL)之混合物中的懸浮液攪拌 16 小時。過濾之後，添加 Celite® (2 g)且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.0700 g，0.142 mmol，41.2%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s，1H)，9.02 (s，1H)，7.85 - 7.80 (m，2H)，7.58 - 7.51 (m，1H)，7.48 (dd，J = 8.2，6.7 Hz，2H)，7.29 - 6.94 (m，4H)，6.46 (s，1H)，5.18 (s，1H)，3.95 (s，2H)，2.88 (dt，J = 17.5，6.2 Hz，1H)，2.64 - 2.54 (m，2H)，2.54 - 2.44 (m，1H)，1.78 - 1.71 (m，1H)，1.69 - 1.62 (m，1H)，1.51 - 1.41 (m，2H)，1.44 - 1.32 (m，2H)，0.86 (t，J = 6.9 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 477 [M+H]$^+$。

實例 143：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 242)

實例 143A：5-{6-(苄基氧基)-2-[3-(苄基氧基)丁基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0628】 將三乙胺(0.055 ml，0.396 mmol)添加至含有實例 65A 之產物(100 mg，0.198 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之懸浮液的小瓶中，並且在環境溫度下將混合物攪拌 5 分鐘。接著添加含 3-(苄基氧基)丁醛(35.3 mg，0.198 mmol)之二氯甲烷(1 mL)，並允許將混合物再攪拌 10 分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105 mg，0.495 mmol)，並且在環境溫度下將反應混合物攪拌 14 小時。接著將反應混合物與飽和碳酸氫鈉(20 mL)一起攪拌 20 分鐘。用二氯甲烷萃取混合物。使有機級分經硫酸鈉乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(120 g Agela

Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(44.9 mg，0.081 mmol，41.0%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 554 $[M+H]^+$。

實例 143B：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0629】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，539 μL，0.539 mmol)添加至含有實例 143A 之產物(37.3 mg，0.067 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(30.0 mg，0.202 mmol)於二氯甲烷(674 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 20 分鐘。將反應物冷卻回-78°C且相繼添加乙酸乙酯(2 mL)及乙醇(2 mL)進行淬滅。將混合物升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(14.3 mg，0.038 mmol，56.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s，1H)，6.56 (s，1H)，4.17 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.71 (ddd，J = 8.1，6.1，3.9 Hz，1H)，3.24 - 3.09 (m，2H)，2.97 (d，J = 6.2 Hz，2H)，1.80 (td，J = 11.7，9.9，4.9 Hz，1H)，1.72 (dddd，J = 13.2，10.1，8.1，5.6 Hz，1H)，1.46 (s，2H)，1.12 (d，J = 6.2 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 374 $[M+H]^+$。

實例 144：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 243)

實例 144A：2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醛

【0630】 將 2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醇(106.2 mg，0.689 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中並冷卻至 0°C。此後添加氯鉻酸吡啶鎓(297 mg，1.378 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌 3 小時。經二氧化矽塞過濾反應混合物，用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(105 mg，0.689 mmol，63%產率)，未進行純化即使用。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.88 - 9.75 (m，1H)，2.55 (d，，J = 2.4 Hz，2H)，1.19 - 1.16 (m，2H)，0.83 - 0.74 (m，2H)。

實例 144B：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0631】 將三乙胺添加至含有實例 65A 之產物(110 mg，0.218 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之懸浮液的小瓶中，並且在環境溫度下攪拌 5 分鐘。接著添加溶解於二氯甲烷(1 mL)中之實例 144A 之產物(51.5 mg，0.339 mmol)且在環境溫度下攪拌 10 分鐘。此後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(115 mg，0.544 mmol)，並且在環境溫度下將反應混合物攪拌 3 天。用甲醇(10 mL)稀釋反應混合物並在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])，得到標題化合物(78.3 mg，0.040 mmol，68.2%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 528 [M+H]$^+$。

實例 144C：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0632】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，1.190 mL，1.187 mmol)添加至含

有實例 144B 之產物(78.3 mg，0.148 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(66 mg，0.445 mmol)於二氯甲烷(1.48 mL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 20 分鐘。將混合物冷卻回-78°C且相繼添加乙酸乙酯(2 mL)及乙醇(2 mL)進行淬滅。接著將混合物升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])，得到標題化合物(33.6 mg，0.077 mmol，51.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6.58 (s，1H)，4.30 - 4.07 (m，2H)，3.99 (s，2H)，3.30 (s，4H)，3.02 - 2.91 (m，2H)，2.06 - 1.96 (m，2H)，0.98 - 0.95 (m，2H)，0.85 - 0.82 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 438 [M+H]$^+$。

實例 145：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 244)

實例 145A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0633】 向含有實例 65A 之產物於乙腈(2 mL)中之懸浮液(125 mg，0.247 mmol)的小瓶中添加碳酸鉀(171 mg，1.237 mmol)及甲磺酸 3-異丙氧基丙酯(87 mg，0.445 mmol)。在 60°C下將混合物攪拌 6 小時。將反應混合物與乙腈及甲醇一起經矽藻土塞過濾，且在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(91.7 mg，0.187 mmol，75%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 492 [M+H]$^+$。

實例 145B：5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0634】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，1492 μL，1.492 mmol)添加至含有實例 145A 之產物(91.7 mg，0.187 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(83 mg，0.560 mmol)於二氯甲烷(1865 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 1 小時。將混合物冷卻回-78°C且相繼添加乙酸乙酯(2 mL)及乙醇(2 mL)進行淬滅。接著將混合物升溫至環境溫度並且再攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(28.1 mg，0.078 mmol，41.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6.60 (s，1H)，4.43 - 4.05 (m，3H)，3.96 (s，2H)，3.51 (t，J = 5.9 Hz，2H)，3.27 (s，2H)，3.01 (s，2H)，1.89 (p，J = 6.3 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 360 $[M+H]^+$。

實例 146：5-{2-[(2*S*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 2245)

實例 146A：{(2S)-1-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯

【0635】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(實例 93A，理論上 0.305 mmol)之小瓶中添加碳酸鉀(0.211 g，1.53 mmol)、(*S*)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯 2,2-二氧化物(0.109 g，0.458 mmol)、乙腈(0.57 mL)及水(0.19 mL)。將小瓶封蓋，並

且將混合物加熱至 60°C。16 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用 1.0 M 鹽酸(6.1 mL，6.1 mmol)處理。在環境溫度下將所得混合物攪拌 27 小時。此時間之後，添加水(30 mL)且用乙酸乙酯(4×30 mL)萃取混合物。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI$^-$) *m/z* 547.1 [M-H]$^-$。

實例 146B：5-{2-[(2S)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0636】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有{(2*S*)-1-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯(理論上 0.305 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.136 g，0.915 mmol)於二氯甲烷(3.1 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (3.1 mL，3.1 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著移除乾冰-丙酮浴，且允許混合物升溫至環境溫度。3 小時之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.044 g，0.12 mmol，40%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.46 (s，1H)，4.01 - 3.88 (m，2H)，3.61 (d，J = 14.7 Hz，1H)，3.47 - 3.39 (m，2H)，2.80 - 2.69 (m，3H)，2.64 - 2.59 (m，1H)，2.58 - 2.52 (m，1H)，2.52 - 2.47 (m，1H)，1.15 (d，J = 6.5 Hz，

3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 359.0 [M+H]$^+$。

實例 147：5-{2-[(2*R*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 246)

實例 147A：{(2R)-1-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯

【0637】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(實例 93A，理論上 0.305 mmol)之小瓶中添加碳酸鉀(0.211 g，1.53 mmol)、(*R*)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯 2,2-二氧化物(0.109 g，0.458 mmol)、乙腈(0.57 mL)及水(0.19 mL)。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。16 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用 1.0 M 鹽酸(6.1 mL，6.1 mmol)處理。在環境溫度下將所得混合物攪拌 27 小時。此時間之後，添加水(30 mL)且用乙酸乙酯(4×30 mL)萃取混合物。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮，得到標題化合物。此物質未經進一步純化即使用。MS (ESI$^-$) *m/z* 547.1 [M-H]$^-$。

實例 147B：5-{2-[(2R)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0638】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有{(2*R*)-1-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯(理論上 0.305 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.136 g，0.915 mmol)於二氯甲烷(3.1 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (3.1 mL，3.1 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著移

除乾冰-丙酮浴，且允許混合物升溫至環境溫度。3 小時之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到如藉由 ^{1}H NMR 分析所測定具有大約 90%純度之標題化合物(0.036 g，0.090 mmol，30%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.48 (s，1H)，4.03 - 3.93 (m，2H)，3.60 (d，J = 14.7 Hz，1H)，3.47 - 3.38 (m，2H)，2.80 - 2.68 (m，3H)，2.63 - 2.57 (m，1H)，2.57 - 2.53 (m，1H)，2.53 - 2.47 (m，1H)，1.16 (d，J = 6.4 Hz，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 359.1 [M+H]$^+$。

實例 148：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 247)

實例 148A：4-{2-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯

【0639】 向含有實例 65A 之產物(150 mg，0.297 mmol)於乙腈(2 ml)中之懸浮液的小瓶中添加碳酸鉀(205 mg，1.484 mmol)，並且在環境溫度下將混合物攪拌 15 分鐘。此後添加 4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(131 mg，0.445 mmol)，並且在 50°C下將混合物攪拌 34 小時。經矽藻土墊過濾溶液，用過量乙腈溶析，且在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(45.4 mg，

0.075 mmol，25.3%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 604 [M+H]$^+$。

實例 148B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0640】 將三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液，464 μL，0.464 mmol)添加至含有實例 148A 之產物(35 mg，0.058 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(25.8 mg，0.174 mmol)於二氯甲烷(580 μL)中之懸浮液的小瓶中，冷卻至-78°C。在-78°C下將混合物攪拌 10 分鐘，接著在 0°C下攪拌 10 分鐘。將混合物冷卻回-78°C，用二氯甲烷(2 mL)稀釋且用乙醇(3 mL)進行淬滅。接著在環境溫度下將混合物攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，且藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(14.6 mg，0.035 mmol，60.9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s，1H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.46 (s，2H)，3.01 (t，J = 5.1 Hz，4H)，2.70 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.61 (dt，J = 14.5，8.3 Hz，9H)，2.57 (s，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 414 [M+H]$^+$。

實例 149：5-(8-氟-6-羥基-2-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 248)

實例 149A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0641】 在 23°C下將三乙醯氧基硼氫化鈉(64 mg，0.30 mmol，1.2 當量)添加至 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量，實例 54A)、三乙胺(0.11 mL，0.80 mmol，

3.2 當量)及外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙烷-1-甲醛(44 mg，0.30 mmol，1.2 當量)於乙腈(1.2 mL)中之懸浮液中。在23°C下將反應混合物攪拌18小時。在23°C下添加外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙烷-1-甲醛(150 mg，1.02 mmol，4.1 當量)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。在 23°C下將反應混合物攪拌 5 小時。用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)及二甲亞碸(3.0 mL)相繼稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(84 mg，0.16 mmol，64%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 523 $[M+H]^+$。

實例 149B：5-(8-氟-6-羥基-2-{[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0642】 在 23°C下將鈀/碳(10 重量%，34 mg，0.03 mmol，20 mol%)、甲酸銨(51 mg，0.80 mmol，5.0 當量)及 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{[外消旋-(1*S*,2*S*)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽(84 mg，0.16 mmol，1 當量)於乙醇(1.6 mL)中之混合物攪拌 20 小時。接著經矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾反應混合物。用甲醇(3×1.0 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=40 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(35 mg，0.078 mmol，48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.60 (bs，1H)，8.38 (d，J = 5.2 Hz，2H)，

7.15 - 7.12 (m，2H)，6.52 (s，1H)，4.25 - 4.02 (m，2H)，~3.22 - 3.15 (m，2H)*，3.90 (s，2H)，2.93 (bs，2H)，2.00 (dt，J = 8.9，4.9 Hz，1H)，1.63 - 1.56 (m，1H)，1.20 (dt，J = 8.5，5.1 Hz，1H)，1.15 (dt，J = 8.7，5.3 Hz，1H)；*共振被溶劑遮蔽。MS (APCI$^+$) *m/z* 433 [M+H]$^+$。

實例 150：5-[2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 249)

實例 150A：5-[6-(苄基氧基)-2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0643】 在 23°C下將三乙醯氧基硼氫化鈉(79 mg，0.38 mmol，1.5 當量)添加至 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量，實例 54A)、三乙胺(0.14 mL，1.00 mmol，4.0 當量)及 2-環戊基-2-甲氧基乙醛(54 mg，0.38 mmol，1.5 當量)於乙腈(1.2 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 3 小時。用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)及二甲亞碸(3.0 mL)相繼稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(101 mg，0.19 mmol，78%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$。

實例 150B：5-[2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0644】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，2.0 mL，2.00

mmol，10.3 當量)添加至實例 150A 之產物(101 mg，0.195 mmol，1 當量)及五甲基苯(38 mg，0.256 mmol，1.3 當量)於二氯甲烷(1.0 mL)中之懸浮液中。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 15 分鐘內冷卻至-78°C。在-78°C下添加三溴化硼於二氯甲烷中之溶液(0.2 mL，0.20 mmol，1.0 當量)。立即將反應容器轉移至 0°C冷卻浴。在 0°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著將反應容器轉移至-78°C冷卻浴並且在 15 分鐘內冷卻至-78°C。在-78°C下用乙醇(1.0 mL)緩慢稀釋反應混合物。在 15 分鐘內將經稀釋之混合物升溫至 23°C。濃縮經升溫之混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=40 mL/min)純化所獲得之殘餘物。收集含有產物之級分並濃縮。藉由反相急驟管柱層析(5.5 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=13 mL/min)再純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(9 mg，0.020 mmol，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (bs，1H)，7.26 - 6.93 (m，1H)，6.54 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.37 (s，3H)，3.09 - 2.75 (m，2H)，2.19 - 2.03 (m，1H)，1.79 - 1.17 (m，8H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428 [M+H]$^+$。

實例 151：5-{2-[(2*R*)-2-胺基-4-環己基丁醯基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 250)

實例 151A：{(2R)-1-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-

基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-4-環己基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸(9H-芴-9-基)甲酯氨鹽

【0645】 在 23°C下將 *N,N*-二異丙基乙胺(0.30 mL，1.73 mmol，6.9 當量)添加至四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨(TBTU，88 mg，0.28 mmol，1.1 當量)、(*R*)-α-[[(9*H*-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]環己烷丁酸(153 mg，0.38 mmol，1.5 當量)及 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(標稱 0.25 mmol，1 當量，實例 54A)於乙腈(1.2 mL)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。用水(0.5 mL)及二甲亞碸(1.0 mL)稀釋反應混合物。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物。收集含有產物之級分並濃縮。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 781 [M+H]$^+$。

實例 151B：5-{2-[(2R)-2-胺基-4-環己基丁醯基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0646】 在 50°C下將鈀/碳(10 重量%，53 mg，0.05 mmol，10 mol%)、甲酸銨(79 mg，1.25 mmol，5.0 當量)及實例 151A 之產物(標稱 0.25 mmol，1 當量)於乙醇(1.3 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。接著將反應混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]

之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=40 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(35 mg，0.072 mmol，30%，三個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.58 (s，1H)，4.73 - 4.26 (m，1H)，3.96 (s，2H)，3.81 - 3.63 (m，2H)，1.83 - 1.53 (m，7H)，1.36 - 1.08 (m，6H)，0.97 - 0.80 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 469 [M+H]$^+$。

實例 152：5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 251)

【0647】 在 20 mL Barnstead STEM RS10 反應器中將含實例 145A 之產物(50.4 mg，0.103 mmol)的四氫呋喃(4 mL)添加至濕 5% Pd/C (50 mg，0.219 mmol)，並且在 25°C下在 57-65 psi 氫氣氛圍下將混合物攪拌 21.5 小時。過濾反應混合物，並在減壓下濃縮濾液。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10 至 100%甲醇/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(32.3 mg，0.080 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (s，1H)，6.57 (s，1H)，4.14 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.55 (p，J = 6.1 Hz，1H)，3.44 (t，J = 5.9 Hz，2H)，3.23 (s，5H)，2.98 (s，2H)，1.93 (s，2H)，1.09 (d，J = 6.1 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$。

實例 153：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 252)

實例 153A：5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0648】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸鹽(實例93A，理論上0.15 mmol)之小瓶中添加1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌5分鐘，接著添加2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.028 g，0.23 mmol)。30分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌20分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形C18 100 Å 40-60 μm管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用0.025 M碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.065 g，0.13 mmol，85%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.58 (s，1H)，7.47 (d，J = 7.4 Hz，2H)，7.38 - 7.32 (m，3H)，7.32 - 7.25 (m，1H)，6.88 (s，1H)，5.14 (s，2H)，4.33 (br s，2H)，3.99 (s，2H)，3.77 (s，3H)，3.48 (br s，2H)，3.45 - 3.31 (m，2H)，3.13 - 3.00 (m，2H)，2.90 (t，J = 8.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 500.3 [M+H]$^+$。

實例153B：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0649】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有5-{6-(苄基氧基)-8-氟-2-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.063 g，0.13 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(0.056 g，0.38 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M二氯甲烷溶液) (1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌10分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋

且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.046 g，0.11 mmol，89%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.54 (s，1H)，7.34 (s，1H)，6.57 (s，1H)，4.15 (br s，2H)，3.98 (s，2H)，3.75 (s，3H)，3.26 (br s，4H)，2.95 (s，2H)，2.85 (t，J = 8.1 Hz，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 410.1 $[M+H]^+$。

實例 153C：2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0650】 向燒瓶中添加 2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙-1-醇(0.200 g，1.59 mmol)及二氯甲烷(7.9 mL)。在環境溫度下攪拌懸浮液且分數份添加戴斯-馬丁過碘烷(1.01 g，2.38 mmol)。30 分鐘之後，藉由在第三丁基甲基醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)輔助下經矽藻土過濾來移除固體物質。在減壓下濃縮濾液。用第三丁基甲基醚/乙酸乙酯(1:1 v/v) (50 mL)處理殘餘物且與 0.1 M 硫代硫酸鈉/飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1 v/v) (50 mL)一起攪拌 15 分鐘。接著分離諸層，且用第三丁基甲基醚/乙酸乙酯(1:1 v/v) (3×20 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鎂/硫酸鈉(1:1 w/w)乾燥且在減壓下濃縮。使用庚烷/乙酸乙酯(1:1 v/v)經矽膠薄墊過濾殘餘物，得到標題化合物(0.077 g，0.62 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.71 (t，J = 2.0 Hz，1H)，7.39 (s，1H)，7.33 (s，1H)，3.90 (s，3H)，3.57 (dt，J = 1.9，0.6 Hz，2H)。

實例 154：5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基

-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 253)

實例 154A：5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0651】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽(實例 93A，理論上 0.15 mmol)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.046 g，0.23 mmol)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.076 g，0.13 mmol，86%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.51 - 7.44 (m，2H)，7.38 - 7.32 (m，2H)，7.32 - 7.24 (m，1H)，6.89 (s，1H)，6.22 (tt，J = 55.0，3.8 Hz，1H)，5.14 (s，2H)，4.41 (td，J = 15.1，3.8 Hz，2H)，4.28 (br s，2H)，3.99 (s，2H)，3.35 (br s，2H)，3.24 - 3.14 (m，2H)，3.13 - 3.01 (m，2H)，2.86 - 2.71 (m，2H)，2.19 (s，3H)，2.11 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 578.3 [M+H]$^+$。

實例 154B：5-(2-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物

【0652】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙

基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.074 g，0.13 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.057 g，0.38 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的小瓶冷卻至-78°C。接下來，緩慢添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得茶色混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.053 g，0.11 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (br s，1H)，9.72 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.27 (tt，J = 55.1，3.9 Hz，1H)，4.57 (br s，1H)，4.44 (td，J = 15.0，3.9 Hz，2H)，4.19 (br s，1H)，3.96 (s，2H)，3.81 (br s，1H)，3.27 (br s，1H)，3.17 (br s，2H)，3.04 (s，2H)，2.80 (t，J = 8.6 Hz，2H)，2.21 (s，3H)，2.13 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 487.6 [M+H]$^+$。

實例 154C：1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛

【0653】 向小瓶中添加 3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.050 g，0.40 mmol)、碳酸鉀(0.111 g，0.806 mmol)、三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯(0.129 g，0.604 mmol)及乙腈(1.0 mL)。將小瓶封蓋，並且將混合物加熱至 60°C。18 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度並且在二氯甲烷輔助下經矽藻土薄墊過濾。在減壓下濃縮濾液，且使用矽膠層析[4 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]進行純化，得到

標題化合物(0.057 g，0.31 mmol，76%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.93 (s，1H)，6.11 (tt，J = 55.4，4.4 Hz，1H)，4.34 (td，J = 13.2，4.4 Hz，2H)，2.54 (s，3H)，2.44 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 230.6 [M+CH_3CN+H]$^+$。

實例 154D：1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

【0654】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.05 g，3.07 mmol)及四氫呋喃(5.9 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液) (2.8 mL，2.8 mmol)。白色懸浮液立即變成深紅色懸浮液，將其攪拌 15 分鐘。接下來，添加 1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.445 g，2.37 mmol)於四氫呋喃(5.9 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 2 小時，接著在環境溫度下攪拌 5 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[24 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到呈烯烴異構體混合物[69:31 (*E*):(*Z*)]形式的 1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.205 g，0.948 mmol，40%產率)。(*E*)-異構體之資料：^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.57 (d，J = 13.0 Hz，1H)，6.04 (tt，J = 55.9，4.5 Hz，1H)，5.48 (d，J = 13.1 Hz，1H)，4.30 (td，J = 13.3，4.6 Hz，2H)，3.66 (s，3H)，2.22 (s，3H)，2.21 (s，3H)。(*Z*)-異構體之資料：^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.06 (tt，J = 55.6，4.6 Hz，1H)，6.02 (d，J = 6.7 Hz，1H)，4.98 (d，J = 6.7 Hz，1H)，4.30 (td，J = 13.3，4.6 Hz，2H)，3.67 (s，3H)，2.20 (s，3H)，2.16 (s，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 217.6 [M+H]$^+$。

實例 154E：2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0655】 向小瓶中添加 1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.170 g，0.786 mmol)及四氫呋喃(2.6 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(2.6 mL，16 mmol)處理溶液，接著移除冰浴。允許反應混合物升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。16 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.135 g，0.668 mmol，85%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.59 (t，J = 2.3 Hz，1H)，6.06 (tt，J = 55.7，4.4 Hz，1H)，4.32 (td，J = 13.4，4.4 Hz，2H)，3.42 (d，J = 2.3 Hz，2H)，2.19 (s，3H)，2.16 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 203.4 $[M+H]^+$。

實例 155：5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 254)

實例 155A：N'-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-[(2E)-4-甲基戊-2,4-二烯-1-基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼

【0656】 向實例 141B 之產物(0.5208 g，0.895 mmol)及甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (cataCXium® A Pd G3，0.033 g，0.045 mmol)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(5.2 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.469 mL，2.69 mmol)，繼之以 2-溴丙烯(0.118 mL，1.343 mmol)。藉由 5 次真空/氮氣回填對所得混合物進行脫氣，接著加熱至 100°C。24 小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用乙腈(20 mL)稀釋。添加 Celite® (10 g)並濃縮混合物，得到

粉末，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/pH7 緩衝液之梯度溶析，得到呈 *E* 與 *Z* 異構體之混合物形式的呈銨鹽形式的標題化合物(0.2766 g，0.445 mmol，49.7%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 605 [M+H]$^+$。

實例 155B：N'-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼

【0657】 在 60 psi 氫氣下將實例 155A 之產物(0.425 g，0.684 mmol)及 10%氫氧化鈀(II)/碳(0.230 g，50 重量%於水中，0.820 mmol)於甲醇(8.54 mL)與四氫呋喃(2.85 mL)之混合物中的懸浮液攪拌 16 小時。過濾並濃縮濾液，得到標題化合物(0.2794 g，0.539 mmol，79%產率)，未進行純化便將其用於下一反應。MS (APCI$^+$) *m/z* 519 [M+H]$^+$。

實例 155C：5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0658】 向實例 155B 之產物(0.2990 g，0.577 mmol)於甲醇(6 mL)中之充分脫氣溶液(5×真空/氮氣回填)中緩慢添加碘化釤(II)溶液(17.3 mL，0.1 M 四氫呋喃溶液，1.73 mmol)。5 分鐘之後，用水(1.5 mL)淬滅反應混合物並用乙腈(15 mL)稀釋。添加 Celite® (3 g)並濃縮所得混合物，得到粉末，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.097 g，0.243 mmol，42.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s，1H)，8.17 - 7.57 (m，3H)，6.51 (s，1H)，4.00 - 3.90 (m，2H)，2.81 - 2.72 (m，3H)，2.68 (d，J = 16.5 Hz，1H)，1.86 (t，J = 6.9 Hz，2H)，1.60 - 1.49 (m，3H)，1.43 - 1.32 (m，

2H)，1.16 (q，J = 7.2 Hz，2H)，0.88 (dd，J = 6.6，1.3 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 400 [M+H]$^+$。

實例 156：5-(7-胺基-1-氟-3-羥基-7-丙基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 255)

【0659】 向實例 142 之產物(0.0456 g，0.096 mmol)於甲醇(1 mL)中之充分脫氣溶液(5×真空/氮氣回填)中緩慢添加碘化釤(II)溶液(2.87 mL，0.1 M 四氫呋喃溶液，0.287 mmol)。10 分鐘之後，用水(0.25 mL)淬滅反應混合物並用乙腈(3 mL)稀釋。添加 Celite® (1 g)並濃縮所得混合物，得到粉末，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.0118 g，0.033 mmol，34.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.49 (s，1H)，3.98 - 3.88 (m，2H)，2.77 - 2.70 (m，3H)，2.63 (d，J = 16.7 Hz，1H)，1.82 (t，J = 6.8 Hz，2H)，1.58 - 1.51 (m，2H)，1.43 - 1.31 (m，2H)，0.89 (t，J = 7.2 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 358 [M+H]$^+$。

實例 157：5-{2-[2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 256)

實例 157A：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0660】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.15 mmol，實例 93A)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加

2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.032 g，0.23 mmol，實例 157D)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™ 球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇水溶液(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.070 g，0.14 mmol，89%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.49 - 7.46 (m，2H)，7.46 (s，1H)，7.37 - 7.32 (m，2H)，7.32 - 7.26 (m，1H)，6.89 (s，1H)，5.14 (s，2H)，4.32 (br s，2H)，3.99 (s，2H)，3.68 (s，3H)，3.33 (t，J = 8.6 Hz，2H)，3.06 (t，J = 6.3 Hz，2H)，2.83 (dd，J = 9.1，7.9 Hz，2H)，2.11 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 513.9 [M+H]$^+$。

實例 157B：5-{2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0661】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.066 g，0.13 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.057 g，0.39 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度

並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇水溶液(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.043 g，0.10 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.45 (s，1H)，6.59 (s，1H)，4.30 (br s，2H)，3.98 (s，2H)，3.68 (s，3H)，3.53 (br s，2H)，3.30 (t，J = 8.3 Hz，2H)，3.07 - 2.96 (m，2H)，2.82 (dd，J = 9.6，7.1 Hz，2H)，2.10 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 423.8 $[M+H]^+$。

實例 157C：4-(2-甲氧基乙烯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

【0662】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.62 g，4.71 mmol)及四氫呋喃(6.0 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液，4.4 mL，4.4 mmol)。十五分鐘後，添加 1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.450 g，3.62 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 2 小時，接著在環境溫度下攪拌 46 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[24 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到呈烯烴異構體混合物[60:40 (*E*):(*Z*)]形式之標題化合物(0.387 g，2.54 mmol，70%產率)。(*E*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.16 (s，1H)，6.69 (d，J = 13.0 Hz，1H)，5.54 (d，J = 13.1 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.63 (s，3H)，2.23 (s，3H)。(*Z*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.65 (s，1H)，6.01 (d，J = 6.4 Hz，1H)，5.12 (d，J = 6.5 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.75 (s，3H)，2.22 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 153.3 $[M+H]^+$。

實例 157D：2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0663】 向小瓶中添加 4-(2-甲氧基乙烯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑(0.200 g，1.31 mmol)及四氫呋喃(6.6 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(6.6 mL，39 mmol)處理溶液，接著移除冰浴。允許小瓶升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。16 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[24 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到 2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.037 g，0.27 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.67 (t，J = 2.1 Hz，1H)，7.25 (s，1H)，3.82 (s，3H)，3.49 (dd，J = 2.1，0.6 Hz，2H)，2.18 (s，3H)。

實例 158：5-{2-[2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 257)

實例 158A：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0664】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.15 mmol，實例 93A)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.032 g，0.23 mmol，實例 158D)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。14 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20

分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.068 g，0.13 mmol，86%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.50 - 7.44 (m，2H)，7.37 - 7.32 (m，2H)，7.32 - 7.28 (m，1H)，7.27 (s，1H)，6.88 (s，1H)，5.14 (s，2H)，4.35 (br s，2H)，4.00 (s，2H)，3.66 (s，3H)，3.49 (br s，2H)，3.32 (dd，J = 10.4，6.4 Hz，2H)，3.05 (t，J = 5.3 Hz，2H)，2.83 (dd，J = 9.7，7.0 Hz，2H)，2.18 (s，3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 513.9 [M+H]$^+$。

實例 158B：5-{2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0665】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.064 g，0.12 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.055 g，0.37 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (0.99 mL，0.99 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，

得到標題化合物(0.041 g，0.097 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.27 (s，1H)，6.59 (s，1H)，4.29 (br s，2H)，4.00 (s，2H)，3.65 (s，3H)，3.47 (br s，2H)，3.29 (t，J = 8.5 Hz，2H)，3.01 (t，J = 6.2 Hz，2H)，2.81 (dd，J = 9.6，7.7 Hz，2H)，2.16 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 423.8 $[M+H]^+$。

實例 158C：4-(2-甲氧基乙烯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑

【0666】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.62 g，4.71 mmol)及四氫呋喃(6.0 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液) (4.4 mL，4.4 mmol)。十五分鐘後，添加 1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.450 g，3.62 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 2 小時，接著在環境溫度下攪拌 46 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到呈烯烴異構體混合物[50:50 (*E*):(*Z*)]形式之標題化合物(0.408 g，2.68 mmol，74%產率)。異構體混合物之資料：^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s，1H)，7.35 (s，1H)，6.73 (d，J = 12.9 Hz，1H)，6.01 (d，J = 6.5 Hz，1H)，5.52 (d，J = 12.9 Hz，1H)，5.04 (dd，J = 6.5，0.5 Hz，1H)，3.75 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.74 (s，3H)，3.64 (s，3H)，2.21 (s，3H)，2.20 (s，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 153.3 $[M+H]^+$。

實例 158D：2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0667】 向小瓶中添加 4-(2-甲氧基乙烯基)-1,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.200 g，1.31 mmol)及四氫呋喃(6.6 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(6.6 mL，39 mmol)

處理溶液，接著移除冰浴。允許小瓶升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。16 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.035 g，0.25 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.63 (t，J = 2.3 Hz，1H)，7.33 (s，1H)，3.79 (s，3H)，3.46 (d，J = 2.3 Hz，2H)，2.18 (s，3H)。

實例 159：*N*-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 258)

實例 159A：6-(苄基氧基)-N-(環丙基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0668】 將實例 54A 之產物(39.1 mg，0.1 mmol)溶解於乙腈(1 mL)中。相繼添加含 *N,N*-二異丙基乙胺(87 μL，0.5 mmol)及三光氣(10.4 mg，0.035 mmol)之乙腈(1 mL)，且在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。接著添加環丙基甲胺(0.29 M 5:2 *N,N*-二甲基甲醯胺/乙腈，700 μL)並且在室溫下將混合物攪拌 1 小時。直接藉由反相製備型 HPLC 在 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm×30 mm)上純化反應混合物。以 40 mL/min 之流速使用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 489.1 [M+H]$^+$。

實例 159B：N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-

基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0669】 在氫氣(45 psi)下在室溫下將以上來自實例159A之產物及5% Pd/C (5 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。經矽藻土墊過濾粗反應混合物並濃縮。在甲醇(2 mL)中復原殘餘物並藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上進行純化。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(13.5 mg，0.034 mmol，34%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 6.86 (m，2H)，6.74 (t，J = 5.5 Hz，1H)，6.51 (s，1H)，4.38 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.52 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.93 (dd，J = 6.7，5.5 Hz，2H)，2.67 (t，J = 5.5 Hz，2H)，1.04 - 0.88 (m，1H)，0.44 - 0.32 (m，2H)，0.19 - 0.12 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 399.2 $[M+H]^+$。

實例 160：5-{(7*S*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 259)

【0670】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 124B 之產物(150 mg，0.381 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10

mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(61.5 mg，0.156 mmol，82%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 124B 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 18 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 161：5-{(7*R*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 260)

【0671】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 124B 之產物(150 mg，0.381 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(55.0 mg，0.140 mmol，73.3%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 124B 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 162：8-氟-6-羥基-*N*-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 261)

實例 162A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0672】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI⁺) *m/z* 533.2 [M+H]⁺。

實例 162B：8-氟-6-羥基-N-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0673】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 162A 製備標題化合物，產率為 37% (2 個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.68 (t，J = 5.6 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.36 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.82 (ddd，J = 11.1，4.1，1.8 Hz，2H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.27 - 3.18 (m，2H)，2.93 (dd，J = 6.9，5.6 Hz，2H)，2.65 (t，J = 5.7 Hz，2H)，1.72 - 1.61 (m，1H)，1.57 - 1.50 (m，2H)，1.16 - 1.04 (m，2H)；MS (APCI⁺) *m/z* 433.3 [M+H]⁺。

實例 163：*N*-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 262)

實例 163A：6-(苄基氧基)-N-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0674】 使用針對實例 *159A* 所描述之程序由(3,3-二氟環丁基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI⁺) *m/z* 539.1 [M+H]⁺。

實例 163B：N-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0675】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 163A 製備標題化合

物，產率為 46% (2 個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.82 (t，J = 5.6 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.36 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.16 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.65 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.56 (ddd，J = 14.3，8.8，5.5 Hz，2H)，2.31 - 2.24 (m，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 449.2 [M+H]$^+$。

實例 164：8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 263)

實例 164A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0676】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(四氫呋喃-2-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) m/z 519.2 [M+H]$^+$。

實例 164B：8-氟-6-羥基-N-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0677】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 164A 製備標題化合物，產率為 31% (2 個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.71 (t，J = 5.7 Hz，1H)，6.51 - 6.47 (m，1H)，4.36 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.85 (p，J = 6.3 Hz，1H)，3.77 - 3.69 (m，1H)，3.65 - 3.54 (m，1H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.15 - 3.01 (m，2H)，2.68 - 2.62 (m，2H)，1.88 - 1.71 (m，3H)，1.58 - 1.47 (m，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 429.2 [M+H]$^+$。

實例 165：*N*-(2-環丙基乙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 264)

實例 165A：6-(苄基氧基)-N-(2-環丙基乙基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0678】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 2-環丙基乙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 503.1 [M+H]$^+$。

實例 165B：N-(2-環丙基乙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0679】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 165A 製備標題化合物，產率為 28% (2 個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.63 (t，J = 5.5 Hz，1H)，6.48 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.93 (s，2H)，3.49 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.15 - 3.06 (m，2H)，2.68 - 2.60 (m，2H)，1.32 (q，J = 7.1 Hz，2H)，0.76 - 0.55 (m，1H)，0.37 (dd，J = 8.1，1.7 Hz，2H)，0.12 - -0.07 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 413.2 [M+H]$^+$。

實例 166：*N*-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 265)

實例 166A：6-(苄基氧基)-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0680】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 543.1 [M+H]$^+$。

實例 166B：N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0681】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 166A 製備標題化合物，產率為 5% (2 個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.12 (t，J = 5.5

Hz，1H)，6.49 (s，1H)，5.86 (s，1H)，4.38 (s，2H)，4.21 (d，J = 5.5 Hz，2H)，3.93 (s，2H)，3.67 (s，3H)，3.52 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.69 - 2.63 (m，2H)，2.06 (s，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 453.3 $[M+H]^+$。

實例 167：5-{2-[2-(1-第三丁基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 266)

實例167A 5-(6-(苄基氧基)-2-(2-(1-(第三丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物

【0682】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.15 mmol，實例 93A)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1-(第三丁基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.045 g，0.23 mmol，實例 167D)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。36 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.074 g，0.13 mmol，85%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (br s，1H)，7.50 (d，J = 7.4 Hz，2H)，7.36 (t，J = 7.4 Hz，2H)，7.30 (t，J = 7.2 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，5.17 (s，2H)，4.62 (br s，1H)，4.23 (br s，1H)，3.97 (s，2H)，3.81 (br s，1H)，3.16 (br s，2H)，3.06 (s，2H)，2.76 (s，2H)，2.34 (s，3H)，2.09

(s，3H)，1.52 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 570.4 [M+H]$^+$。

實例 167B：5-{2-[2-(1-第三丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0683】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-(6-(苄基氧基)-2-(2-(1-(第三丁基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮1,1-二氧化物(0.071 g，0.13 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.056 g，0.38 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.057 g，0.12 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.60 (s，1H)，4.30 (br s，2H)，4.02 (s，2H)，3.47 (br s，2H)，3.12 (dd，J = 11.4，6.2 Hz，2H)，3.02 (t，J = 5.7 Hz，2H)，2.73 (dd，J = 9.3，6.0 Hz，2H)，2.28 (s，3H)，2.05 (s，3H)，1.47 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 480.3 [M+H]$^+$。

實例 167C：1-(第三丁基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

【0684】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.11 g，3.25 mmol)及四氫呋喃(4.2 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶

液) (3.0 mL，3.0 mmol)。十五分鐘後，添加 1-(第三丁基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.450 g，2.50 mmol)於四氫呋喃(4.2 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 1 小時，接著在環境溫度下攪拌 17 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[40 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到呈烯烴異構體混合物[73:27 (*E*):(*Z*)]形式之標題化合物(0.444 g，2.13 mmol，85%產率)。(*E*)-異構體之資料：^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.52 (d，J = 13.0 Hz，1H)，5.50 (d，J = 13.0 Hz，1H)，3.65 (s，3H)，2.36 (s，3H)，2.22 (s，3H)，1.61 (s，9H)。(*Z*)-異構體之資料：^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.01 (d，J = 6.7 Hz，1H)，4.99 (d，J = 6.7 Hz，1H)，3.65 (s，3H)，2.31 (s，3H)，2.17 (s，3H)，1.61 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 209.7 [M+H]$^+$。

實例 167D：2-(1-(第三丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0685】 向小瓶中添加 1-(第三丁基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.200 g，0.960 mmol)及四氫呋喃(4.8 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(4.8 mL，29 mmol)處理溶液，接著移除冰浴。允許小瓶升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。3 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[4 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.169 g，0.870 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.53 (t，J = 2.6 Hz，1H)，3.37 (d，J = 2.6 Hz，2H)，2.31 (s，3H)，2.17 (s，3H)，1.62 (s，

9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 195.5 [M+H]$^+$。

實例 168：5-[2-(胺基甲基)-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 267)

實例 168A：5-(苄基氧基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚基-1-酮

【0686】 在 N_2 下在 25°C下向 5-溴-7-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(59 g，232 mmol)、水(20.88 mL，1159 mmol)及碳酸銫(177 g，543 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(600 mL)中之混合物中添加 RockPhos Pd G3 預觸媒(1.944 g，2.318 mmol)。將混合物加熱至 60°C並且在 60°C下在 N_2 下攪拌 12 小時。接著將混合物冷卻至 25°C。將溴甲苯(33.0 mL，278 mmol)添加至混合物中，且在 25°C下將混合物攪拌 2 小時。如以上所描述平行設置一個 59 g 規模的額外的小瓶(就 5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮而言)。合併此兩種反應混合物並且用水(2 L)及乙酸乙酯(800 mL)稀釋。接著經矽藻土過濾所得混合物。分離濾液之兩相且用乙酸乙酯(2×800 mL)萃取水相。用鹽水(3×500 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(0-10%)溶析，得到標題化合物(76 g，267 mmol，57.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.46 - 7.35 (m，5H)，6.81 - 6.76 (m，1H)，6.61 (dd，*J* = 10.88，1.88 Hz，1H)，5.13 (s，2H)，3.12 - 3.06 (m，2H)，2.73 - 2.67 (m，2H)。

實例 168B：5-(苄基氧基)-2-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚基-1-酮

【0687】 在 25°C下向來自實例 168A 之產物(25 g，88 mmol)於氯仿(125 mL)及乙酸乙酯(125 mL)中之溶液中添加溴化銅(II) (23.53 g，105 mmol)。接著在 80°C下將混合物攪拌 2 小時。接著在 25°C下向反應混合物中添加溴化銅(II) (23.53 g，

105 mmol)，並且在 80°C下將混合物攪拌 2 小時。如以上所描述平行設置一個 20 g 規模的額外的小瓶及一個 25 g 規模的額外的小瓶。合併此三種反應混合物並過濾。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物與 5:1 石油醚/乙酸乙酯一起濕磨並過濾。濾餅為標題化合物。藉由急驟管柱層析(10:1 石油醚/乙酸乙酯)純化濾液且與濾餅合併，得到標題化合物(67.5 g，181 mmol，73.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.47 - 7.35 (m，5H)，6.78 - 6.74 (m，1H)，6.67 (dd，J = 10.63，1.88 Hz，1H)，5.19 - 5.12 (m，2H)，4.62 (dd，J = 7.50，3.13 Hz，1H)，3.78 (dd，J = 18.39，7.50 Hz，1H)，3.37 (dd，J = 18.39，3.13 Hz，1H)。

實例 168C：5-(苄基氧基)-7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-2-甲腈

【0688】 在 0°C下向氰化鈉(18.6 g，380 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(280 mL)及水(40 mL)中之溶液中逐滴添加來自實例 168B 之產物(42.5 g，114 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(120 mL)中之溶液。接著在 25°C下將混合物攪拌 30 分鐘。如以上所描述平行設置一個 1 g 規模的額外的小瓶、一個 2.8 g 規模的額外的小瓶、一個 7.6 g 規模的額外的小瓶及一個 25 g 規模的額外的小瓶。接著用水(4 L)稀釋混合物且藉由反相管柱層析(Agela Claricep™ Flash AQ C18 管柱，20-35 μm，100 Å，800 g，流速 100 mL/min，0-100%梯度之乙腈/水，波長：220 及 254 nm)進行純化。在減壓下濃縮溶析液，得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上純化粗產物，用四氫呋喃/石油醚(0-30%)溶析，得到標題化合物(45.2 g，145 mmol，69.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.31 (m，6H)，7.09 (s，1H)，7.01 (br d，J = 11.51 Hz，1H)，5.27 (s，2H)。

實例 168D：5-(苄基氧基)-7-氟-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-甲腈

【0689】 在 0°C下向來自實例 168C 之產物(30 g，96 mmol)於甲醇(300 mL)及四氫呋喃(300 mL)中之溶液中分數份添加硼氫化鈉(5.45 g，144 mmol)。接著在 25°C下將混合物攪拌 2 小時。如以上所描述平行設置三個 500 mg 規模的額外的小瓶、一個 5.7 g 規模的額外的小瓶及一個 8 g 規模的額外的小瓶。合併此六個反應且用水(1500 mL)淬滅並用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上純化粗產物，用石油醚/四氫呋喃(10:1 至 5:1，10:1 副產物，5:1 產物)溶析，得到標題化合物(35 g，111 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 7.41 (d，J = 4.38 Hz，5H)，6.67 (br d，J = 5.38 Hz，1H)，6.62 (dt，J = 10.76，2.44 Hz，1H)，5.67 (t，J = 4.63 Hz，1H)，5.48 (t，J = 5.38 Hz，1H)，5.06 (s，2H)，3.54 - 3.33 (m，2H)，3.30 - 3.08 (m，1H)，2.52 (d，J = 4.88 Hz，1H)，2.38 (d，J = 5.38 Hz，1H)。

實例 168E：2-(胺基甲基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚基-5-醇鹽酸鹽

【0690】 在 25°C下向 Pd-C (5 g，4.70 mmol)於甲醇(500 mL)及 HCl (50 mL，600 mmol)中之混合物中添加來自實例 168D 之產物(10 g，31.8 mmol)。接著在 25°C下在 H_2 (15 psi)下將混合物攪拌 48 小時。如以上所描述平行設置一個 10 g 規模的額外的小瓶。合併此兩份反應混合物並且經矽藻土過濾，用甲醇(1000 mL)洗滌。在減壓下蒸發濾液，得到標題化合物(13.7 g，56.6 mmol，89%產率)，直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.11 - 9.26 (m，1H)，8.14 (br s，3H)，6.49 (s，1H)，6.36 (dd，J = 10.88，1.50 Hz，1H)，2.83 - 3.02 (m，4H)，2.77 -2.55 (m，3H)。

實例 168F：[(4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1H-茚基-2-基)甲基]胺甲酸第三丁酯

【0691】 在 0°C下向來自實例 168E 之產物(15.2 g，62.8 mmol)於四氫呋喃(150 mL)及水(150 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(26.4 g，314 mmol)，接著逐滴添加二碳酸二-第三丁酯(21.89 mL，94 mmol)。接著在 25°C下將混合物攪拌 12 小時。如以上所描述平行設置一個 500 mg 規模的額外的小瓶及一個 6 g 規模的額外的小瓶。合併此三個反應。用水(500 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上純化粗產物，用石油醚/乙酸乙酯(20:1-5:1)溶析，得到標題化合物(21.4 g，72.3 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.48 (s，1H)，6.38 (br d，J = 10.13 Hz，1H)，4.71 (br s，1H)，3.29 - 3.14 (m，1H)，3.29 - 3.14 (m，1H)，3.05 - 2.91(m，2H)，2.75 - 2.50 (m，3H)，1.46 (d，J = 1.50 Hz，10H)。

實例 168G：({4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚基-2-基}甲基)胺甲酸第三丁酯

【0692】 在 25°C下向來自實例 168F 之產物(5.6 g，17.92 mmol)於無水四氫呋喃(150 mL)中之溶液中添加碳酸銫(8.76 g，26.9 mmol)，接著在 0°C下逐滴添加 2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.435 mL，21.50 mmol)。接著在 0°C下將混合物攪拌 1 小時。薄層層析(磷鉬酸，石油醚:乙酸乙酯=3:1)顯示剩餘 50%起始物質。接著將碳酸銫(5.84 g，17.92 mmol)及 2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.029 mL，17.92 mmol)添加至混合物中並且在 0°C下攪拌 1 小時。薄層層析(磷鉬酸，石油醚:乙酸乙酯=3:1)顯示仍剩餘 50%起始物質。如以上所描述平行設置一個 1.3 g 規模的額外的小瓶

及一個 5.6 g 規模的額外的小瓶。合併此三個反應。用水(600 mL)稀釋所合併之反應混合物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。如以上所描述設置兩個 2 g 規模的額外的小瓶。合併粗產物且藉由管柱層析在矽膠上純化，用乙酸乙酯/石油醚(10-12%)溶析，得到實例 168F 之產物與實例 168G 之產物的混合物(18 g)，直接使用。在 25°C下向實例 168F 之產物及實例 168G 之產物(1 g，3.55 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.737 g，5.33 mmol)，接著在 0°C下逐滴添加 2-甲氧基乙氧基甲基氯(0.483 mL，4.27 mmol)。接著在 0°C下將混合物攪拌 1 小時。如以上所描述平行設置十七個 1 g 規模的額外的小瓶。合併此等反應。用水(600 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上純化粗產物，用乙酸乙酯/石油醚(10-12%)溶析，得到標題化合物(17 g，41.4 mmol，64.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.71 (s，1H)，6.61 - 6.54 (m，1H)，5.22 (s，2H)，4.66 (br s，1H)，3.81 (dd，J = 5.50，3.88 Hz，2H)，3.57 (dd，J = 5.44，3.81 Hz，3H)，3.39 (s，3H)，3.20 (br d，J = 5.50 Hz，2H)，3.03 (br dd，J = 15.51，7.50 Hz，2H)，1.46 (s，9H)，2.55 - 2.75 (m，3H)。

實例 168H：({4-氟-5-碘-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚基-2-基}甲基)胺甲酸第三丁酯

【0693】 在-70°C下在 N_2 下向實例 168G 之產物(5.9 g，14.37 mmol)於無水四氫呋喃(150 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(34.5 mL，86 mmol)。在-70°C下在

N_2下將混合物攪拌 60 分鐘。接著在-70°C下在 N_2下添加 I_2 (23.71 g，93 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。在-70°C下在 N_2下將混合物攪拌 60 分鐘。接著用飽和 NH_4Cl 水溶液及飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(1:1，500 mL)逐滴淬滅混合物。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取所得溶液。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。如以上所描述平行設置一個 5 g 規模的額外的小瓶及一個 5.9 g 規模的額外的小瓶。合併此等粗產物且藉由管柱層析在矽膠上純化，用乙酸乙酯:石油醚=15-20%溶析，得到標題化合物(14.5 g，26.3 mmol，64.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.80 (s，1H)，5.31 (s，2H)，4.66 (br s，1H)，3.93 - 3.82 (m，2H)，3.63 - 3.54 (m，2H)，3.39 (s，3H)，3.26 - 3.13 (m，2H)，3.12 - 2.99 (m，2H)，2.75 - 2.61 (m，3H)，1.46 (s，9H)。

實例 168I：[(2-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚基-5-基)胺基]乙酸第三丁酯

【0694】 在 25°C下向實例 168H 之產物(2 g，3.63 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加碳酸銫(3.55 g，10.90 mmol)繼之以 2-胺基乙酸第三丁酯(1.430 g，10.90 mmol)。接著在 N_2下添加 BrettPhos Pd G3 預觸媒(0.725 g，0.799 mmol)。接著在 95°C下在 N_2下將混合物攪拌 4 小時。如以上所描述平行設置一個 735 mg 規模的額外的小瓶及六個 2 g 規模的額外的小瓶。用水(500 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上純化粗產物，用乙酸乙酯/石油醚=11-18%)溶析，得到標題化合物(10 g，19.05 mmol，70.9%產率)。^{1}H NMR: (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.77 (s，1H)，5.26 (s，2H)，4.64 (br s，1H)，

4.41 (br s，1H)，3.95 (br s，2H)，3.89 - 3.81 (m，2H)，3.61 - 3.55 (m，2H)，3.43 - 3.35 (m，3H)，3.19 (br s，2H)，3.07 - 2.87 (m，2H)，2.73 - 2.50 (m，3H)，1.46 (s，18H)。

實例 168J：[(2-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚基-5-基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]乙酸第三丁酯

【0695】 在 0°C下向異氰酸氯磺醯酯(1.985 mL，22.86 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中逐滴添加烯丙醇(1.555 mL，22.86 mmol)。在 0°C下在 N_2 下將混合物攪拌 30 分鐘。接著在 0°C下將該混合物逐滴添加至實例 168I 之產物(6 g，11.43 mmol)及三乙胺(4.78 mL，34.3 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之混合物中。在 0°C下在 N_2 下將所得混合物攪拌 2 小時。接著用水(30 mL)稀釋混合物，且使有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到標題化合物(8.5 g，12.84 mmol，112%產率)，直接用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 661 [M+23，M+46]$^+$。

實例 168K：({4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-2,3-二氫-1H-茚基-2-基}甲基)胺甲酸第三丁酯

【0696】 向實例 168J 之產物(2.2 g，3.32 mmol)於無水甲醇(22 mL)中之溶液中添加 4 Å 分子篩(2.2 g)。在 25°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘。接著在 25°C下在 N_2 下添加肆(三苯基膦)鈀(0) (150 mg，0.130 mmol)及甲醇鈉(4.31 g，19.95 mmol)。在 60°C下在 N_2 下將混合物攪拌 2 小時。如以上所描述平行設置一個 200 mg 規模的額外的小瓶及一個 2 g 規模的額外的小瓶。合併此三個反應。過濾所合併之混合物，且用水(100 mL)及甲醇(20 mL)洗滌濾餅。用 HCl 水溶液(1 mol/L)

將濾液調節至 pH=4 且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水與 HCl 水溶液(1 mol/L)之混合物(4:1) (50 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型 HPLC [Shimadzu LC-8A 製備型 HPLC；Agela DuraShell C18 管柱，250×70 mm×10 μm，流速 130 mL/min，20-40%乙腈/水(10 mM NH_4HCO_3)之 20 分鐘梯度]純化粗產物。向含產物之溶析溶液中添加 1 M HCl (水溶液)至 pH=4 且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(1.5 g，2.83 mmol,42.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.06 - 6.99 (m，1H)，6.92 (s，1H)，5.25 (s，2H)，4.40 (s，3H)，3.76 - 3.69 (m，2H)，3.45 (dd，J = 5.38，4.00 Hz，2H)，3.22 (s，3H)，3.04 - 2.86 (m，4H)，2.68 - 2.56 (m，3H)，1.38 (s，9H)。

實例 168L：5-[2-(胺基甲基)-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1H-茚基-5-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸鹽

【0697】 在 0°C下向實例 168K 之產物(1.3 g，2.453 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(6 mL，78 mmol)。在 25°C下將混合物攪拌 2 小時。如以上所描述平行設置一個 100 mg 規模的額外的小瓶。合併此兩個反應。在減壓下蒸發所合併之混合物。將殘餘物與甲醇/水(3:1)一起濕磨，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(430 mg，0.989 mmol，31.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (br s，1H)，7.78 (br s，3H)，6.57 (s，1H)，3.96 (s，2H)，3.05 - 2.86 (m，4H)，2.77 - 2.58 (m，3H)；MS (ESI$^-$) m/z 314 $[M-H]^-$。

實例 169：5-(4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 268)

【0698】 向實例 168L 之產物(25 mg，0.058 mmol)於二氯甲烷(0.75 mL)及乙醇(0.5 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.011 ml，0.082 mmol)。在環境溫度下將所得懸浮液攪拌 5 分鐘。接著添加 3-甲基丁醛(8.31 μL，0.076 mmol)且再攪拌 21 小時。此後，添加四氫硼酸鈉(5.5 mg，0.146 mmol)且再攪拌 3 小時。用甲醇(5 mL)稀釋反應混合物並在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100% CH_3OH/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(11.3 mg，0.029 mmol，50.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s，1H)，8.13 (s，2H)，6.55 (s，1H)，3.89 (s，2H)，3.03 - 3.92 (m，4H)，2.89 (dd，J = 9.9，6.4 Hz，2H)，2.72 (p，J = 7.2 Hz，1H)，2.66 - 2.57 (m，2H)，1.66 - 1.51 (m，1H)，1.50 - 1.40 (m，2H)，0.86 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 386 $[M+H]^+$。

實例 170：5-(2-{[雙(3-甲基丁基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 269)

【0699】 向實例 168L 之產物(30 mg，0.070 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.019 mL，0.140 mmol)。在環境溫度下將所得懸浮液攪拌 5 分鐘。接著添加溶解於二氯甲烷(1.0 mL)中之 3-甲基丁醛(9.20 μL，0.084 mmol)並且將反應混合物再攪拌 10 分鐘。此後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(37.0 mg，0.175 mmol)，並且在環境溫度下攪拌反應物。14 小時之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋反應混合物並且在環境溫度下攪拌 20 分鐘。接著用二氯甲烷萃取混合物。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，

10 至 100% CH_3OH/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2(s)調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(18.4 mg，0.040 mmol，57.8%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (s，1H)，8.86 (s，1H)，6.58 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.27 (s，2H)，3.16 - 3.05 (m，6H)，2.86 (s，1H)，2.70 - 2.60 (m，2H)，1.65 - 1.58 (m，2H)，1.54 (s，4H)，0.92 (d，J = 6.5 Hz，12H)；MS (APCI$^+$) m/z 456 [M+H]$^+$。

實例 171：8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 270)

實例 171A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0700】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(四氫呋喃-3-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) m/z 531.2 [M+H]$^+$。

實例 171B：8-氟-6-羥基-N-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0701】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 171A 製備標題化合物，產率為 29% (2 個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.78 (t，J = 5.6 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.36 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.69 (td，J = 8.0，5.7 Hz，1H)，3.65 - 3.55 (m，2H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.42 (dd，J = 8.5，5.2 Hz，1H)，3.08 - 2.96 (m，2H)，2.65 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.41 - 2.32 (m，1H)，1.87 (dtd，J = 12.2，8.0，5.7 Hz，1H)，1.58 - 1.49 (m，1H)；MS (APCI$^+$) m/z 429.2 [M+H]$^+$。

實例 172：*N*-[(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 271)

實例 172A: 6-(苄基氧基)-N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0702】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 543.2 [M+H]$^+$。

實例 172B：N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0703】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 172A 製備標題化合物，產率為 19% (2 個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.00 (t，J = 5.7 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，5.86 (s，1H)，4.37 (s，2H)，4.10 (d，J = 5.7 Hz，2H)，3.93 (s，2H)，3.62 (s，3H)，3.51 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.65 (t，J = 5.5 Hz，2H)，2.17 (d，J = 0.7 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 453.3 [M+H]$^+$。

實例 173：8-氟-6-羥基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 272)

實例 173A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0704】 使用針對實例 159A 所描述之程序由(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 529.1 [M+H]$^+$。

實例 173B：8-氟-6-羥基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0705】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 172A 製備標題化合物，產率為 18% (2 個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.25 (d，J = 1.8

Hz，1H)，7.16 (t，J = 5.5 Hz，1H)，6.55 - 6.46 (m，1H)，6.09 (d，J = 1.8 Hz，1H)，4.39 (s，2H)，4.28 (d，J = 5.5 Hz，2H)，3.93 (s，2H)，3.77 (s，3H)，3.53 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.66 (t，J = 5.8 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 439.3 [M+H]$^+$。

實例 174：5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 273)

實例 174A：5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0706】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.15 mmol，實例 93A)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1-異丙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.041 g，0.23 mmol，實例 174D)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。13 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.077 g，0.14 mmol，90%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (br s，1H)，7.54 - 7.47 (m，2H)，7.38 - 7.33 (m，2H)，7.32 - 7.28 (m，1H)，6.91 (s，1H)，5.17 (s，2H)，4.62 (br s，1H)，4.39 (hept，J = 6.6 Hz，1H)，4.24 (br s，1H)，3.97 (s，2H)，3.81 (br s，1H)，3.20 (br s，3H)，3.07 (br s，2H)，2.78 (t，J = 8.6

Hz，2H)，2.19 (s，3H)，2.12 (s，3H)，1.30 (d，J = 6.5 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 556.4 [M+H]$^+$。

實例 174B：5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0707】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[6-(苄基氧基)-2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.074 g，0.13 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.059 g，0.40 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.1 mL，1.1 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.048 g，0.10 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (br s，1H)，9.74 (s，1H)，6.60 (s，1H)，4.56 (br s，1H)，4.39 (hept，J = 6.6 Hz，1H)，4.20 (br s，1H)，3.96 (s，2H)，3.79 (br s，1H)，3.36 (br s，1H)，3.19 (br s，2H)，3.04 (br s，2H)，2.78 (t，J = 8.6 Hz，2H)，2.19 (s，3H)，2.12 (s，3H)，1.30 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 466.0 [M+H]$^+$。

實例 174C：1-異丙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

【0708】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.21 g，3.52 mmol)及四氫

呋喃(4.5 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液) (3.3 mL，3.3 mmol)。十五分鐘後，添加 1-異丙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.450 g，2.71 mmol)於四氫呋喃(4.5 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 1 小時，接著在環境溫度下攪拌 23 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[40 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到呈烯烴異構體混合物[71:29 (*E*):(*Z*)]形式之標題化合物(0.415 g，2.14 mmol，79%產率)。(*E*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.55 (d，*J* = 13.0 Hz，1H)，5.53 (d，*J* = 13.0 Hz，1H)，4.46 - 4.22 (m，1H)，3.65 (s，3H)，2.24 (s，3H)，2.20 (s，3H)，1.44 (d，*J* = 6.6 Hz，6H)。(*Z*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 5.98 (d，*J* = 6.8 Hz，1H)，5.00 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，4.46 - 4.22 (m，1H)，3.66 (s，3H)，2.19 (s，3H)，2.18 (s，3H)，1.44 (d，*J* = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 195.5 $[M+H]^+$。

實例 174D：2-(1-異丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0709】 向小瓶中添加 1-異丙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.206 g，1.06 mmol)及四氫呋喃(5.3 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(5.3 mL，32 mmol)處理溶液，接著移除冰浴。允許小瓶升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。1 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合

物(0.074 g，0.41 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.55 (t，J = 2.6 Hz，1H)，4.42 - 4.30 (m，1H)，3.38 (d，J = 2.6 Hz，2H)，2.18 (s，3H)，2.15 (s，3H)，1.45 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 213.5 [M+CH_3OH+H]$^+$。

實例 175：5-(2-{[(3-環丙基丙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 274)

【0710】 向實例 168L 之產物(50 mg，0.116 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)及乙醇(1 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.023 mL，0.163 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌 5 分鐘。接著添加 3-環丙基丙醛(0.019 mL，0.151 mmol)，並且在環境溫度下將反應物攪拌 22 小時。此後添加四氫硼酸鈉(11.01 mg，0.291 mmol)並且在環境溫度下將所得混合物再攪拌 2 小時。用甲醇(10 mL)稀釋反應混合物且與矽藻土一起濃縮以進行乾式負載。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100% CH_3OH/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(13.9 mg，0.035 mmol，30.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.54 (s，1H)，3.90 (s，2H)，3.01 - 2.86 (m，4H)，2.86 -2.78 (m，2H)，2.74 - 2.55 (m，3H)，1.62 (p，J = 7.6 Hz，2H)，1.20 (q，J = 7.3 Hz，2H)，0.70 - 0.59 (m，1H)，0.42 - 0.33 (m，2H)，0.02 - -0.06 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 398 [M+H]$^+$。

實例 176：5-(4-氟-6-羥基-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 275)

【0711】 向實例 168L 之產物(25 mg，0.058 mmol)於二氯甲烷(0.750 mL)及乙醇(0.5 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.011 ml，0.082 mmol)。在環境溫度下將反

應混合物攪拌 5 分鐘，接著添加新蒸餾之異丁醛(6.95 μL，0.076 mmol)並且將所得混合物再攪拌 17.5 小時。此後添加四氫硼酸鈉(5.51 mg，0.146 mmol)並且將混合物攪拌 2 小時。用甲醇(10 mL)稀釋反應混合物並在減壓下濃縮。藉由反相管柱層析(60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100% CH_3OH/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s)調節至 pH 7])純化殘餘物，得到標題化合物(8.1 mg，0.022 mmol，37.5%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s，1H)，6.58 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.05 - 2.97 (m，3H)，2.97 (s，1H)，2.82 - 2.75 (m，1H)，2.75 - 2.72 (m，2H)，2.69 - 2.62 (m，2H)，1.97 - 1.89 (m，1H)，0.96 - 0.92 (m，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$。

實例 177：5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 276)

實例 177A：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0712】 向含有 5-[6-(苄基氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(理論上 0.15 mmol，實例 93A)之小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.77 mL)及三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，接著添加 2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙醛(0.038 g，0.23 mmol，實例 177D)。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.38 mmol)。13 小時之後，在二氯甲烷輔助下將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中。將所得兩相混合物攪拌 20 分鐘。接著分離諸層，且用二氯甲烷(4×25 mL)萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela

Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.074 g，0.14 mmol，89%產率，兩個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.45 (d，J = 7.1 Hz，2H)，7.33 (t，J = 7.4 Hz，2H)，7.28 (dd，J = 8.4，6.1 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，5.12 (s，2H)，4.34 (br s，2H)，4.02 (s，2H)，3.90 (q，J = 7.2 Hz，2H)，3.49 (br s，2H)，3.16 (t，J = 8.2 Hz，2H)，3.06 (t，J = 6.2 Hz，2H)，2.84 - 2.68 (m，2H)，2.14 (s，3H)，2.07 (s，3H)，1.19 (t，J = 7.2 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 542.3 [M+H]$^+$。

實例 177B：5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0713】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.070 g，0.13 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.058 g，0.39 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液)(1.0 mL，1.0 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.054 g，0.12 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，

DMSO-d_6) δ ppm 9.86 (br s，1H)，9.74 (s，1H)，6.60 (s，1H)，4.57 (br s，1H)，4.20 (br s，1H)，3.96 (s，2H)，3.93 (q，J = 7.2 Hz，2H)，3.80 (br s，1H)，3.36 (br s，1H)，3.18 (br s，2H)，3.04 (br s，2H)，2.87 - 2.71 (m，2H)，2.19 (s，3H)，2.10 (s，3H)，1.23 (t，J = 7.2 Hz，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 452.0 $[M+H]^+$。

實例 177C：1-乙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

【0714】 向燒瓶中添加氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(1.32 g，3.84 mmol)及四氫呋喃(4.9 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C，接著添加 2-甲基丙-2-醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液) (3.6 mL，3.6 mmol)。十五分鐘後，添加 1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.450 g，2.96 mmol)於四氫呋喃(4.9 mL)中之溶液。在 0°C下將所得混合物攪拌 1 小時，接著在環境溫度下攪拌 17 小時。接著將混合物傾入飽和氯化銨水溶液(80 mL)中且用乙酸乙酯(4×25 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[40 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物[62:38 (*E*):(*Z*)] (0.342 g，1.90 mmol，64%產率)。(*E*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 6.56 (d，J = 13.1 Hz，1H)，5.52 (d，J = 13.0 Hz，1H)，4.08 - 3.96 (m，2H)，3.65 (s，3H)，2.22 (s，3H)，2.20 (s，3H)，1.36 (t，J = 7.3 Hz，3H)。(*Z*)-異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 5.99 (d，J = 6.7 Hz，1H)，5.00 (d，J = 6.7 Hz，1H)，4.08 - 3.96 (m，2H)，3.66 (s，3H)，2.18 (2 個重疊之單峰，6H)，1.36 (t，J = 7.3 Hz，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 181.6 $[M+H]^+$。

實例 177D：2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0715】 向小瓶中添加 1-乙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑(0.200

g，1.11 mmol)及四氫呋喃(5.6 mL)。將小瓶冷卻至 0°C。用 6.0 M 鹽酸(5.6 mL，33 mmol)處理溶液，接著移除冰浴。允許小瓶升溫至環境溫度，接著加熱至 50°C。1 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且將溶液轉移至含有飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)之燒杯。將所得混合物攪拌 15 分鐘，接著用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。使用矽膠層析[12 g 管柱，0-100%梯度之乙酸乙酯/庚烷]純化殘餘物，得到標題化合物(0.114 g，0.686 mmol，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 9.56 (t，J = 2.5 Hz，1H)，4.03 (q，J = 7.3 Hz，2H)，3.39 (d，J = 2.5 Hz，2H)，2.17 (s，3H)，2.15 (s，3H)，1.38 (t，J = 7.3 Hz，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 167.2 $[M+H]^+$。

實例 178：*N*-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 277)

實例 178A：6-(苄基氧基)-N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0716】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 2,2-二甲基丙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) m/z 505.2 $[M+H]^+$。

實例 178B：N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0717】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 178A 製備標題化合物，產率為 14% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.10 (s，1H)，6.56 - 6.47 (m，2H)，4.39 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.53 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.90 (d，J = 6.1 Hz，2H)，2.66 (t，J = 5.7 Hz，2H)，0.81 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 415.2

$[M+H]^+$。

實例 179：8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 278)

實例 179A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0718】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 3-甲氧基丙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 507.2 $[M+H]^+$。

實例 179B：8-氟-6-羥基-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0719】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 179A 製備標題化合物，產率為 13% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.62 (t，J = 5.4 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.49 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.31 (q，J = 6.4 Hz，2H)，3.21 (s，3H)，3.08 (q，J = 6.6 Hz，2H)，2.65 (t，J = 5.8 Hz，2H)，1.65 (p，J = 6.6 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 417.2 $[M+H]^+$。

實例 180：8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 279)

實例 180A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0720】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 535.2 $[M+H]^+$。

實例 180B：8-氟-6-羥基-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-

噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0721】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 180A 製備標題化合物，產率為 7% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.49 (s，1H)，6.42 (t，J = 6.1 Hz，1H)，4.38 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.51 (t，J = 5.7 Hz，2H)，3.23 (s，3H)，3.03 (s，2H)，2.98 (d，J = 6.0 Hz，2H)，2.66 (t，J = 5.7 Hz，2H)，0.79 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 445.3 [M+H]$^+$。

實例 181：*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 280)

實例 181A：6-(苄基氧基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0722】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 506.2 [M+H]$^+$。

實例 181B：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0723】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 181A 製備標題化合物，產率為 8% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (s，1H)，9.10 (s，1H)，6.88 (m，1H)，6.52 (s，1H)，4.40 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.53 (t，J = 5.7 Hz，2H)，3.39 - 3.34 (m，2H)，3.08 (s，2H)，2.76 (s，6H)，2.69 (t，J = 5.9 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 416.3 [M+H]$^+$。

實例 182：8-氟-6-羥基-*N*-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 281)

實例 182A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0724】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 2-(1-甲基環丙基)乙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI⁺) *m/z* 517.2 [M+H]⁺。

實例 182B：8-氟-6-羥基-N-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0725】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 182A 製備標題化合物，產率為 6% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.56 (t，J = 5.5 Hz，1H)，6.48 (s，1H)，4.34 (s，2H)，3.93 (s，2H)，3.48 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.14 - 3.07 (m，2H)，2.64 (t，J = 5.7 Hz，2H)，1.40 - 1.32 (m，2H)，1.01 (s，3H)，0.32 - 0.15 (m，4H)；MS (APCI⁺) *m/z* 427.3 [M+H]⁺。

實例 183：8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 282)

實例 183A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0726】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 2-甲氧基乙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI⁺) *m/z* 493.1 [M+H]⁺。

實例 183B：8-氟-6-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0727】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 183A 製備標題化合物，產率為 12% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.69 (t，J = 5.5

Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.33 (s，2H)，3.23 (s，3H)，3.22 - 3.14 (m，2H)，2.65 (t，J = 5.8 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 403.2 [M+H]$^+$。

實例 184：8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 283)

實例 184A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0728】 使用針對實例 159A 所描述之程序由氧雜環丁-3-基甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 505.1 [M+H]$^+$。

實例 184B：8-氟-6-羥基-N-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0729】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 184A 製備標題化合物，產率為 4% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.54 - 9.31 (m，2H)，4.93 (t，J = 5.3 Hz，1H)，4.67 - 4.58 (m，1H)，4.49 (s，2H)，4.42 - 4.30 (m，1H)，3.94 (s，2H)，3.69 - 3.57 (m，2H)，3.47 (d，J = 4.5 Hz，2H)，3.21 (dd，J = 12.6，7.9 Hz，1H)，2.91 - 2.77 (m，2H)，2.31 - 2.18 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 415.2 [M+H]$^+$。

實例 185：8-氟-6-羥基-*N*-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 284)

實例 185A：6-(苄基氧基)-8-氟-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0730】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 2-苯基乙-1-胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 539.2 [M+H]$^+$。

實例 185B：8-氟-6-羥基-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0731】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 185A 製備標題化合物，產率為 14% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.31 - 7.22 (m，2H)，7.22 - 7.13 (m，3H)，6.76 (t，J = 5.4 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，4.35 (s，2H)，3.95 (s，2H)，3.49 (t，J = 5.8 Hz，2H)，3.24 (dd，J = 8.4，6.3 Hz，2H)，2.73 (dd，J = 8.7，6.4 Hz，2H)，2.64 (t，J = 5.8 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 449.3 [M+H]$^+$。

實例 186：*N*-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 285)

實例 186A：6-(苄基氧基)-N-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0732】 使用針對實例 159A 所描述之程序由 *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 520.1 [M+H]$^+$。

實例 186B：N-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0733】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 186A 製備標題化合物，產率為 4% (2 個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.55 - 6.43 (m，1H)，4.20 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.39 - 3.35 (m，2H)，3.22 - 3.14 (m，2H)，2.86 - 2.78 (m，8H)，2.75 (t，J = 6.0 Hz，2H)，1.88 - 1.75 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z*

430.3 $[M+H]^+$。

實例 187：5-[2-(3-環己基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 286)

實例 187A：5-[6-(苄基氧基)-2-(3-環己基丙基)-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0734】 在 23°C下將一份三乙醯氧基硼氫化鈉(77.0 mg，0.36 mmol，1.2 當量)添加至 3-環己基丙醛(100 mg，0.69 mmol，2.3 當量)、實例 54A 之產物(標稱 0.30 mmol，1 當量)及三乙胺(0.13 mL，0.93 mmol，3.1 當量)於乙腈中之懸浮液(0.86 mL，0.35 M)中。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。用飽和氯化銨水溶液(0.5 mL)、水(0.5 mL)及二甲亞碸(1.0 mL)相繼稀釋產物混合物。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(134 mg，0.25 mmol，84%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 516 $[M+H]^+$。

實例 187B：5-[2-(3-環己基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0735】 在 23°C下將鈀/碳(10 重量%，27 mg，0.025 mmol，10 mol%)、甲酸銨(79 mg，1.26 mmol，5 當量)及實例 187A 之產物(134 mg，0.25 mmol，1 當量)於乙醇中之懸浮液(2.5 mL，0.1 M)攪拌 18 小時。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾產物混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。藉由反相急驟管柱層析(50 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]

甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=60 mL/min)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(75 mg，0.17 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s，1H)，6.58 (s，1H)，4.54 - 4.06 (m，2H)，3.94 (s，2H)，3.82 - 3.48 (m，1H)，3.25 - 2.91 (m，5H)，1.87 - 1.56 (m，7H)，1.32 - 1.04 (m，6H)，0.95 - 0.82 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 467 [M+H+CH_3CN]$^+$。

實例 188：5-(7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 287)

實例 188A：5-[3-(苄基氧基)-7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽

【0736】 向含有實例 67F 之產物(0.080 g，0.20 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.99 mL)及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲胺(0.037 g，0.30 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.105 g，0.495 mmol)。十四小時後，用乙腈(3 mL)、飽和氯化銨水溶液(3 mL)及水(3 mL)稀釋反應混合物。在減壓下濃縮所得混合物。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈銨鹽形式之標題化合物(0.082 g，0.16 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.47 (d，J = 7.1 Hz，2H)，7.36 - 7.31 (m，2H)，7.30 - 7.26 (m，1H)，6.76 (s，1H)，5.10 (s，2H)，4.10 (s，2H)，3.98 (dd，J = 15.8，13.8 Hz，2H)，3.54 (tdd，J = 10.6，8.6，5.5，3.0 Hz，1H)，3.25 (dd，J = 16.1，5.5 Hz，1H)，2.88 (ddd，J = 17.5，5.2，

3.4 Hz，1H)，2.80 (ddd，J = 17.2，11.5，5.4 Hz，1H)，2.69 (dd，J = 16.0，10.4 Hz，1H)，2.45 (s，3H)，2.35 - 2.31 (m，1H)，2.29 (s，3H)，1.80 (qd，J = 12.0，5.3 Hz，1H)；MS (ESI$^+$) m/z 515.0 $[M+H]^+$。

實例 188B：5-(7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0737】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[3-(苄基氧基)-7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽(0.079 g，0.15 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.066 g，0.44 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.2 mL，1.2 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.046 g，0.11 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 6.49 (s，1H)，4.08 (s，2H)，3.99 (dd，J = 15.9，13.8 Hz，2H)，3.51 (ddt，J = 14.3，10.5，4.4 Hz，1H)，3.19 (dd，J = 15.9，5.5 Hz，1H)，2.87 - 2.70 (m，2H)，2.56 (dd，J = 15.9，10.3 Hz，1H)，2.41 (s，3H)，2.28 (br s，1H)，2.27 (s，3H)，1.72 (qd，J = 11.8，5.5 Hz，1H)；MS (ESI$^+$) m/z 424.8 $[M+H]^+$。

實例 189：5-{2-[3-(2,2-二甲基環丙基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 288)

實例 189A：8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0738】 將實例 44H 之產物(150 mg，0.31 mmol，1 當量)、鈀/碳(33 mg，0.03 mmol，10 mol%)及甲酸銨(58 mg，0.92 mmol，3.0 當量)於乙醇中之懸浮液(1.5 mL，0.2 M)密封在裝配有配備隔片之螺旋蓋的 20 mL 釋壓閃爍小瓶中。將經密封之反應容器置於已預熱至 50°C之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 1 小時。將產物混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用甲醇(3×3.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之殘餘物未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 419 $[M+NH_4]^+$。

實例 189B：5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0739】 在 23°C下將三氟乙酸(0.35 mL，4.58 mmol，15.0 當量)添加至實例 189A 之產物(標稱 0.31 mmol，1 當量)於二氯甲烷中之懸浮液(1.5 mL，0.2 M)。在 23°C下將反應混合物攪拌 1 小時。用乙醚(5.0 mL)及乙腈(2.0 mL)稀釋產物混合物。濃縮混合物。自 20%乙腈-乙醚(v/v，5.0 mL)再濃縮所獲得之殘餘物。在 23°C下在真空下將所獲得之標題化合物之殘餘物乾燥 18 小時(137 mg)且未進行進一步純化即用於以下步驟。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s，2H)，6.59 (s，1H)，4.15 (s，2H)，4.09 (s，2H)，3.33 (bs，2H)，2.92 (t，J =6.21 Hz，2H)。

實例 189C：5-{2-[3-(2,2-二甲基環丙基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0740】 在 23°C下將戴斯-馬丁過碘烷(331.0 mg，0.78 mmol，2.6 當量)添加至 3-(2,2-二甲基環丙基)丙醇(100.0 mg，0.78 mmol，2.6 當量)於二氯甲烷(3.90 mL)中之溶液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 20 分鐘。接著用乙醚(10 mL)稀釋產物混合物。經由矽藻土塞(2.0 cm×1.0 cm)過濾經稀釋之混合物。用乙醚(3×2 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且將所合併之濾液濃縮至黏稠懸浮液(約 1 mL)。向混合物中添加戊烷(5 mL)。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾所得懸浮液。用戊烷(3×1 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。在 23°C下將所獲得之殘餘物 3-(2,2-二甲基環丙基)丙醛添加至實例 189B 之產物(標稱 0.31 mmol，1 當量)及三乙胺(0.13 mL，0.92 mmol，3.0 當量)於乙腈中之懸浮液(3.0 mL，0.1 M)。在 23°C下將反應混合物攪拌 2 分鐘。在 23°C下一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(78 mg，0.37 mmol，1.2 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水(0.5 mL)稀釋產物混合物。將經稀釋之產物混合物濃縮至約 1 mL 體積。用二甲亞碸(2 mL)稀釋經濃縮之混合物。藉由反相急驟管柱層析(30 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=40 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(98 mg，0.24 mmol，75%，三個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (s，1H)，9.63 (bs，1H)，6.58 (s，1H)，4.57 - 4.04 (m，1H)，3.94 (s，2H)，3.67 (bs，1H)，3.23 (bs，2H)，3.00 (bs，2H)，1.80 (h，J = 7.6 Hz，1H)，1.40 (dq，J = 14.4，7.2 Hz，1H)，1.29 (dq，J = 14.6，7.5 Hz，1H)，1.04 (s，3H)，1.03 (s，3H)，0.52 (dtd，J = 8.6，7.2，5.2 Hz，1H)，

0.39 (dd，J = 8.5，4.0 Hz，1H)，-0.05 (dd，J = 5.3，3.9 Hz，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$。

實例 190：5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 289)

實例 190A：{(2S)-1-[4-(苄基氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯

【0741】　在-76°C(內部溫度)下將正丁基鋰於己烷中之溶液(2.44 M，6.90 mL，16.83 mmol，2.2 當量)添加至二異丙胺(2.62 mL，18.36 mmol，2.4 當量)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液。記錄到輕微放熱。將反應混合物攪拌 20 分鐘，直至恢復-76°C之內部溫度。在 45 分鐘內逐滴添加實例 12C 之產物(3.00 g，7.65 mmol，1 當量)於四氫呋喃(15.0 mL)中之溶液，使得所觀測之最大內部溫度<-72°C(內部溫度)。完成添加之後，在<-72°C(內部溫度)下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著在 45 分鐘內逐滴添加(*S*)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯 2,2-二氧化物(2.36 g，9.95 mmol，1.3 當量)於四氫呋喃(15.0 mL)中之溶液，使得添加過程中所觀測之最大內部溫度<-72°C。完成添加之後，在<-72°C(內部溫度)下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著在-76°C(內部溫度)下添加氯化氫水溶液(1.0 M，10.0 mL，1.3 當量)。立即將反應容器自其冷卻浴中移出並且允許在 30 分鐘內升溫至約 23°C。在 23°C下添加額外的氯化氫水溶液(1.0 M，25.0 mL，3.27 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 25 分鐘。接著使產物混合物分配在乙酸乙酯(200 mL)與水(20 mL)之間。用乙酸乙酯(100 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和硫酸氫銨水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)相繼洗滌所合併之有機層。使經洗滌

之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。將所獲得之殘餘物溶解於 10%丙酮-20%乙酸乙酯-乙醚混合物(v/v/v，30 mL)中。向溶液中添加矽藻土(5 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(40 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物。收集含有產物之級分並濃縮所合併之級分。因而獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 449 [M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H]$^+$。

實例 190B：{[6-(苄基氧基)-4-溴-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-2-氟苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0742】 在 23°C下將溴乙酸甲酯(0.78 mL，8.42 mmol，1.1 當量)添加至實例 190A 之產物(標稱 7.65 mmol，1 當量)、碳酸銫(2.12 g，15.30 mmol，2.0 當量)及碘化鉀(1.27 g，7.65 mmol，1.0 當量)於丙酮中之懸浮液(40 mL，0.2 M)中。在 23°C下將反應混合物攪拌 23 小時。接著用回流冷凝器密封反應容器，並且將經密封之反應容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 3 小時。接著在氮氣流下將產物混合物濃縮至黏稠懸浮液(約 10 mL)。使懸浮液分配在乙酸乙酯(75 mL)與飽和氯化銨水溶液(30 mL)之間。用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向濾液中添加矽藻土(約 10 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(80 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(2.68 g，4.31 mmol，56%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 621 [M+H]$^+$。

實例 190C：{[6-(苄基氧基)-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-4-乙烯基-2-

氟苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0743】 碳酸銫(2.12 g，6.50 mmol，2.0 當量)、乙烯基三氟硼酸鉀(871 mg，6.50 mmol，2.0 當量)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (114 mg，0.16 mmol，5.0 mol%)及實例 190B 之產物(標稱 2.02 g，3.25 mmol，1 當量)於 20%水-二噁烷(v/v，32.5 mL，0.1 M)中之懸浮液在裝配有回流冷凝器且用橡膠隔片密封之 100 mL 圓底燒瓶中。藉由反復經受真空(約 5 秒)接著用氮氣回填(×2)對經密封之反應混合物進行脫氧。將反應容器置於已預熱至 80°C之加熱塊中。在 80°C下將反應混合物攪拌 1 小時。接著將產物混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(3.0 cm×1.0 cm)過濾經冷卻之產物混合物。用乙酸乙酯(3×15 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。使所獲得之殘餘物分配在乙酸乙酯(50 mL)與水(10 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向溶液中添加矽藻土(約 5 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(80 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物。收集含有標題化合物之級分並濃縮。所獲得之標題化合物(1.62 g，<88%產率)未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 469 $[M-C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$。

實例 190D：{[6-(苄基氧基)-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-2-氟-4-甲醯基苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0744】 在 23°C下將 *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物於水中之溶液(50% w/v，2.00 mL，8.55 mmol，3.0 當量)添加至二水合鋨酸鉀(42 mg，0.14 mmol，4.0 mol%)及實例 190C 之產物(標稱 1.62 g，2.85 mmol，1 當量)於 25%水-四氫呋喃混合物(v/v，28

mL，0.1 M)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。在 23°C下一次性添加偏過碘酸鈉(1.83 g，8.55 mmol，3.0 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 3 小時。用飽和硫代硫酸鈉水溶液(15 mL)、水(10 mL)及乙酸乙酯(75 mL)相繼稀釋產物混合物。在 23°C下將經稀釋之混合物攪拌 20 分鐘。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(25 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向濾液中添加矽藻土(約 10 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(120 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(410 mg，0.71 mmol，25%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 471 [M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H]$^+$。

實例 190E：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0745】 將三乙基矽烷(0.38 mL，2.36 mmol，3.5 當量)及三氟化硼乙醚合物(0.26 mL，2.02 mmol，3.0 當量)以使得內部溫度不超過-77°C之速率依序逐滴添加至實例 190D 之產物(385.0 mg，0.68 mmol，1 當量)於二氯甲烷(7.0 mL)中之溶液中。在內部溫度<-75°C下將反應混合物攪拌 1 小時。以使得內部溫度不超過-75°C之速率添加額外的三乙基矽烷(0.10 mL，0.63 mmol，0.92 當量)。在內部溫度<-75°C下將反應混合物攪拌 20 分鐘。添加額外的三氟化硼乙醚合物(0.26 mL，2.02 mmol，0.75 當量)，使得內部溫度不超過-75°C。在內部溫度<-75°C下將反應混合物攪拌 20 分鐘。相繼添加額外的三乙基矽烷(0.10 mL，0.63 mmol，0.92 當量)及三氟化硼乙醚合物(0.26 mL，2.02 mmol，0.75 當量)，使得內部溫度不超過

-75°C。在內部溫度<-75°C下將反應混合物攪拌 20 分鐘。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)、水(1 mL)及乙酸乙酯(25 mL)相繼稀釋產物混合物，且允許經稀釋之混合物在 16 小時內升溫至 23°C。使經升溫之混合物分配在水(2 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(2 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。將所獲得之殘餘物溶解於約 10%甲苯-庚烷(v/v，8 mL)中且藉由急驟管柱層析(40 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化溶液，得到標題化合物(307 mg，0.543 mmol，82%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 612 $[M+CH_3N+H]^+$。

實例 190F：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0746】 在 23°C下，在密封反應小瓶中將甲醇鈉於甲醇中之溶液(0.5 M，2.77 mL，1.38 mmol，2.5 當量)添加至實例 190E 之產物(307 mg，0.55 mmol，1 當量)於無水甲醇中之溶液(2.8 mL，0.2 M)中。將反應容器置於已預熱至 50°C之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 23°C。用飽和氯化銨水溶液(3 mL)稀釋經冷卻之混合物。在氮氣流下濃縮經稀釋之混合物。使所獲得之殘餘物分配在乙酸乙酯(25 mL)與水(5 mL)之間。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)相繼洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 459 $[M+H]^+$。

實例 190G：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)({[(丙-2-烯-1-基)

氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0747】 在 0°C下將烯丙醇(0.04 mL，0.61 mmol，1.1 當量)添加至異氰酸氯磺醯酯(0.05 mL，0.61 mmol，1.1 當量)於二氯甲烷(2.8 mL)中之溶液中。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在 0°C下，在 3 分鐘內逐滴添加實例 190F 之產物(標稱 0.55 mmol，1 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.19 mL，1.11 mmol，2.0 當量)於二氯甲烷中之溶液(2.8 mL，0.1 M 總體)。在 0°C下將反應混合物攪拌 1 小時。用水(5 mL)稀釋產物混合物。將所得兩相混合物攪拌 30 分鐘。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 639 $[M+NH_4]^+$。

實例 190H：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-3-甲基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0748】 在 23°C下在氮氣下將甲醇鈉於甲醇中之溶液(0.5 M，3.32 mL，1.66 mmol，3.0 當量)添加至實例 190G 之產物(標稱 0.554 mmol，1 當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (32 mg，0.03 mmol，0.05 當量)於甲醇中之懸浮液(3.0 mL，0.19 M)中。將反應容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。接著將產物混合物冷卻至 23°C。用飽和氯化銨水溶液(3.0 mL)稀釋經冷卻之混合物。部分濃縮經稀釋之混合物。將所獲得之殘餘物懸浮在二甲亞碸(10 mL)及水(3 mL)中。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 10-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶

析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=80 mL/min)純化經稀釋之混合物，得到標題化合物(65 mg，0.13 mmol，23%，三個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 523 $[M+NH_4]^+$。

實例 190I：(3S)-5-氟-7-羥基-3-甲基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯氨鹽

【0749】 將實例 190H 之產物(65 mg，0.13 mmol，1 當量)、鈀/碳(14 mg，0.01 mmol，0.1 當量)及甲酸銨(20 mg，0.32 mmol，2.5 當量)於乙醇中之懸浮液(1.3 mL，0.1 M)密封在裝配有配備隔片之螺旋蓋的 20 mL 釋壓閃爍小瓶中。將經密封之反應容器置於已預熱至 50°C之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。將產物混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(1.0 cm×0.5 cm)過濾經冷卻之混合物。用甲醇(3×1.0 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。將所獲得之殘餘物溶解於 50%水-二甲亞碸(v/v，6 mL)中。藉由反相急驟管柱層析(30 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 5-100% [v/v]甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化]之梯度溶析 10 倍管柱體積，接著用 100%甲醇等度溶析 3 倍管柱體積，流速=35 mL/min)純化溶液，得到標題化合物(22.5 mg，0.050 mmol，41%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $[M+NH_4]^+$。

實例 190J：5-[(3S)-5-氟-7-羥基-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽

【0750】 在 23°C下將氯化氫於二噁烷中之溶液(4.0 M，0.14 mL，0.56 mmol，10.8 當量)添加至實例 190J 之產物(22.5 mg，0.05 mmol，1 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在氮氣流下濃縮產物混合物，得到標題化合物(鹽酸鹽)

與作為賦形劑之一當量氯化銨(16.9 mg，0.046 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.49 (bs，1H)，9.78 (bs，1H)，9.47 (bs，1H)，7.27 (表觀三重峰，3 × NH，3H)，6.67 (s，1H)，4.34 (s，2H)，4.30 - 4.17 (m，2H)，3.52-3.39 (m，2H)，2.96 (dd，J = 16.8，4.6 Hz，1H)，2.57 (dd，J = 17.1，10.8 Hz，1H)，1.40 (d，J = 6.4 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 316 $[M+H]^+$。

實例 191：5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 290)

實例 191A：5-[3-(苄基氧基)-7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0751】 向含有實例 67F 之產物(0.080 g，0.20 mmol)的小瓶中添加 1,2-二氯乙烷(0.99 mL)及 2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙-1-胺(0.042 g，0.30 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物。30 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.105 g，0.495 mmol)。十四小時後，用乙腈(3 mL)、飽和氯化銨水溶液(3 mL)及水(3 mL)稀釋反應混合物。在減壓下濃縮所得混合物。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.077 g，0.15 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (br s，2H)，7.49 (d，J = 7.4 Hz，2H)，7.34 (t，J = 7.4 Hz，2H)，7.31 - 7.25 (m，1H)，6.75 (s，1H)，5.11 (s，2H)，3.97 (dd，J = 17.4，13.4 Hz，2H)，3.51 (br s，1H)，3.20 - 3.07 (m，3H)，2.91 - 2.72 (m，2H)，2.68 (dd，J = 8.4，6.9 Hz，2H)，2.62 (dd，J = 16.3，9.6 Hz，1H)，2.35 (s，3H)，2.21 (s，3H)，2.19 (br s，1H)，1.74 (qd，J = 11.4，5.3 Hz，

1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 529.0 [M+H]$^+$。

實例 191B：5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0752】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有 5-[3-(苄基氧基)-7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.072 g，0.14 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.060 g，0.41 mmol)於二氯甲烷(1.4 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.1 mL，1.1 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。60 分鐘之後，將混合物再冷卻至-78°C，用二氯甲烷(3 mL)稀釋且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。接著允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮混合物，接著與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.049 g，0.11 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (br s，1H)，8.65 (br s，2H)，6.48 (s，1H)，3.95 (dd，J = 15.9，13.4 Hz，2H)，3.53 - 3.44 (m，1H)，3.15 - 3.07 (m，3H)，2.82 (dt，J = 17.3，4.8 Hz，1H)，2.74 (td，J = 11.7，11.2，4.9 Hz，1H)，2.67 (dd，J = 9.6，6.6 Hz，2H)，2.56 (dd，J = 16.1，9.8 Hz，1H)，2.35 (s，3H)，2.21 (s，3H)，2.19 - 2.15 (m，1H)，1.78 - 1.65 (m，1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 439.1 [M+H]$^+$。

實例 192：5-[(2*R*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 291)

【0753】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 169 之產物。在 SuperChrom™軟體控制下運行之 Waters SFC 80Q 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三氟乙酸:三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 120 巴。將樣品以 4 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二氯甲烷 1:4 中。將樣品以 2 mL 注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。該儀器配備有具有尺寸 30 mm 內徑 ×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較早溶析之對映異構體峰得到標題化合物(14 mg，0.036 mmol，38.4%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.57 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.02 - 2.92 (m，4H)，2.89 - 2.84 (m，2H)，2.76 -2.79 (m，1H)，2.68 - 2.61 (m，2H)，1.62 (hept，J = 6.7 Hz，1H)，1.49 - 1.43 (m，2H)，0.89 (d，J = 6.7 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 386 [M+H]$^+$。

實例 193：5-[(2*S*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 292)

【0754】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 169 之產物。在 SuperChrom™軟體控制下運行之 Waters SFC 80Q 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三氟乙酸:三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 120 巴。將樣品以 4 mg/mL 之濃

度溶解於甲醇:二氯甲烷 1:4 中。將樣品以 2 mL 注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。該儀器配備有具有尺寸 30 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(9.5 mg，0.025 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.58 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.04 - 2.96 (m，4H)，2.93 - 2.87 (m，2H)，2.78 - 2.70 (m，1H)，2.68 - 2.62 (m，2H)，1.62 (hept，J = 6.6 Hz，1H)，1.51 - 1.44 (m，2H)，0.89 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 386 [M+H]$^+$。

實例 194：5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 293)

實例 194A：5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽(實例 44I 之替代製備)

【0755】 在 23°C下將氯化氫於二噁烷中之溶液(4.0 M，1.25 mL，4.98 mmol，4.8 當量)添加至實例 189A 之產物(標稱 1.04 mmol，1 當量)於二噁烷(4.15 mL，0.25 M)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 2 小時。用乙醚(3.0 mL)稀釋混合物並濃縮經稀釋之混合物。在真空烘箱中在 50°C下將所獲得之殘餘物乾燥 18 小時。在 23°C下向所獲得之殘餘物中添加額外的氯化氫於二噁烷中之溶液(4.0 M，3.0 mL，12.00 mmol，11.5 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。用乙醚(3.0 mL)稀釋反應混合物並濃縮經稀釋之混合物。在真空烘箱中在 50°C下將所獲得之殘餘物乾燥 6 小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (bs，1H)，9.40 (bs，1H)，6.62 (s，1H)，4.22 (s，2H)，4.13 (s，2H)，3.34 - 3.28 (m，2)，2.93 (t，J = 6.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 316 [M+H]$^+$。

實例 194B：5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0756】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 4-甲氧基丁醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(6.8 mg，0.018 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，2H)，3.25 - 3.19 (m，5H)，2.71 (t，J = 5.7 Hz，2H)，2.60 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.50 - 2.45 (m，2H)，1.57 - 1.47 (m，4H)；MS (APCI$^+$) m/z 388 $[M+H]^+$。

實例 195：5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 294)

【0757】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3-(3-(三氟甲基)苯基)丙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5

μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(9.3 mg，0.019 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.61 - 7.47 (m，3H)，6.45 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，3H)，2.77 - 2.68 (m，4H)，2.59 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.47 (t，J = 7.0 Hz，2H)，1.84 (p，J = 7.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 488 $[M+H]^+$。

實例 196：5-(8-氟-6-羥基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 295)

【0758】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3-(4-異丙基苯基)-2-甲基丙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(2 mg，0.0042 mmol，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.14 (d，J = 8.0 Hz，2H)，7.08 (d，J = 7.9 Hz，2H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.40 (s，3H)，2.84 (p，J = 6.9 Hz，1H)，2.74 - 2.68 (m，2H)，2.62 - 2.57 (m，2H)，2.39 - 2.22 (m，3H)，2.10 - 1.94 (m，1H)，1.18 (d，

J = 6.9 Hz，6H)，0.80 (d，J = 6.5 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 476 [M+H]$^+$。

實例 197：5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 296)

【0759】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 4-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丁醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(9.4 mg，0.020 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s，1H)，7.13 (s，1H)，6.49 (s，1H)，4.42 (t，J = 4.9 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.54 - 3.47 (m，4H)，3.41 - 3.34 (m，4H)，2.94 - 2.63 (m，4H)，1.66 - 1.51 (m，4H)，1.44 - 1.32 (m，2H)，1.07 (s，3H)，0.67 (s，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 472 [M+H]$^+$。

實例 198：5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(2,6,6-三甲基環己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 297)

【0760】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 2-(2,6,6-三甲基環己-1-烯-1-基)乙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂

(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(8.2 mg，0.018 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.45 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.52 - 3.48 (m，2H)，3.32 - 3.28 (m，2H)，2.84 - 2.61 (m，4H)，2.29 - 2.20 (m，2H)，1.96 - 1.85 (m，2H)，1.61 (s，3H)，1.57 - 1.48 (m，2H)，1.43 - 1.35 (m，2H)，0.99 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 452 [M+H]$^+$。

實例 199：5-(8-氟-6-羥基-2-戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 298)

【0761】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加戊醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.1-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(6 mg，0.016 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，

DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s，1H)，7.10 (s，1H)，6.51 (s，1H)，3.96 - 3.54 (m，4H)，3.17 - 2.62 (m，6H)，1.71 - 1.53 (m，2H)，1.38 - 1.23 (m，4H)，0.89 (t，J = 6.9 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 372 $[M+H]^+$。

實例 200：5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 299)

【0762】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3-(4-氟苯基)丙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(8.9 mg，0.020 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.29 - 7.21 (m，2H)，7.14 - 7.03 (m，2H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，2H)，2.71 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.65 - 2.56 (m，4H)，2.46 (t，J = 7.1 Hz，2H)，1.79 (p，J = 7.4 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 438 $[M+H]^+$。

實例 201：[(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]乙基}環己基]胺甲酸第三丁酯(化合物 300)

【0763】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加[(1*r*,4*r*)-4-(2-側氧基乙基)環己基]

胺甲酸第三丁酯(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(12.5 mg，0.024 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s，1H)，7.12 (s，1H)，6.65 (d，J = 8.1 Hz，1H)，6.48 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.83 - 3.47 (m，2H)，3.22 - 3.05 (m，2H)，2.79 (s，4H)，1.80 - 1.66 (m，5H)，1.46 (s，2H)，1.39 - 1.34 (m，10H)，1.18 - 1.05 (m，2H)，0.95 (td，J = 14.1，13.4，7.3 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 527 [M+H]$^+$。

實例 202：5-{2-[3-(4-第三丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 301)

【0764】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3-(4-(第三丁基)苯基)丙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，

線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(8 mg，0.017 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.32 - 7.25 (m，2H)，7.17 - 7.10 (m，2H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，2H)，2.71 (t，J = 5.7 Hz，2H)，2.63 - 2.52 (m，4H)，2.47 (d，J = 7.2 Hz，2H)，1.85 - 1.73 (m，2H)，1.26 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 476 [M+H]$^+$。

實例 203：5-[8-氟-6-羥基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 302)

【0765】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3,5,5-三甲基己醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(7.8 mg，0.018 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s，1H)，7.10 (s，1H)，6.48 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.85 - 3.42 (m，2H)，3.05 - 2.54 (m，6H)，1.59 - 1.49 (m，2H)，1.49 - 1.34 (m，1H)，1.25 (dd，J = 13.9，3.1 Hz，1H)，1.05 (dd，J = 14.0，5.6 Hz，1H)，0.93 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.89 (s，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 428 [M+H]$^+$。

實例 204：5-{8-氟-2-[3-(2-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 303)

【0766】 將實例 194A 之產物(20 mg，0.056 mmol，1.0 當量)溶解於乙酸鈉/乙酸緩衝液(pH 4-5，1.0 mL)中。在室溫下添加 3-(2-氟苯基)丙醛(0.6 M 甲醇溶液，246 μL，0.15 mmol，2.5 當量)。添加氰基硼氫化鈉樹脂(Biotage® MP-氰基硼氫化物，2.28 mmol/g，63 mg，0.14 mmol，2.5 當量)且在室溫下將反應物攪拌隔夜。過濾並濃縮反應混合物且藉由反相製備型 HPLC 在 Waters XBridge™ C8 5 μm 管柱(75 mm×30 mm)上純化殘餘物。以 40 mL/min 之流速使用甲醇(A)及 25 mM 碳酸氫銨緩衝液(pH 10)/水(B)之梯度(0-0.5 分鐘，15% A；0.5-8.0 分鐘，線性梯度 15-100% A；8.0-9.0 分鐘，100% A；9.0-9.1 分鐘，線性梯度 100-15% A；9.1-10.0 分鐘，15% A)，得到標題化合物(0.1 mg，0.0002 mmol，1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.36 - 7.28 (m，1H)，7.28 - 7.18 (m，1H)，7.17 - 7.08 (m，2H)，6.44 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.41 (s，3H)，2.75 - 2.62 (m，4H)，2.59 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.55 - 2.51 (m，1H)，1.79 (p，J = 7.3 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 438 $[M+H]^+$。

實例 205：4,4,8-三氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯(化合物 304)

實例 205A：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸 4-硝基苯酯

【0767】 在 0°C下向實例 127P 之產物(100 mg，0.211 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.035 mL，0.253 mmol)繼之以氯甲酸 4-硝基苯酯(63.7

mg，0.316 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 2 小時。接著用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型薄層層析(乙酸乙酯:甲醇=5:1)純化殘餘物，得到標題化合物(80 mg，0.135 mmol，57.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 3.90 - 4.08 (m，2H)，4.09 - 4.28 (m，1H)，4.30 - 4.51 (m，1H)，4.70 (br s，1H)，4.89 (br s，1H)，5.26 (s，2H)，7.25 (s，1H)，7.27 - 7.40 (m，3H)，7.43 - 7.61 (m，4H)，8.29 (d，J = 9.01 Hz，2H)。

實例 205B：6-(苄基氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸 3-羥基丁酯

【0768】 在 0°C下向實例 205A 之產物(80 mg，0.122 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加丁-1,3-二醇(32.9 mg，0.365 mmol)繼之以第三丁醇鉀(40.9 mg，0.365 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 1 小時。接著用水(10 mL)稀釋混合物，用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到標題化合物(40 mg，0.074 mmol，54.5%產率)，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^-$) m/z 542 [M-H]$^-$。

實例 205C：4,4,8-三氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸 3-羥基丁酯

【0769】 在 20℃下在 H_2 (15 psi)下將濕 $Pd(OH)_2/C$ (9.30 mg，50%)及實例 205B 之產物(40 mg，0.066 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。過濾混合物，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® C18 Gemini-NX 3 μm 150×30 mm 管柱上純化殘餘物，用乙腈(A)及 10 mM NH_4HCO_3 水溶液(B)

之梯度以 60 mL/min 之流速溶析(0-8 分鐘，線性梯度 1-25% A；8-10 分鐘，100% A)，在凍乾之後得到標題化合物(12 mg，0.026 mmol，38.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d，J = 6.11 Hz，3H)，1.48-1.77 (m，2H)，3.64-3.79 (m，1H)，4.01 (s，2H)，4.03-4.10 (m，2H)，4.10-4.19 (m，2H)，4.55 (br s，2H)，6.96 (s，1H)；MS (ESI$^-$) m/z 452 [M-H]$^-$。

實例 206：5-(2-{[(2-環丁基乙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 305)

【0770】 向實例 168L 之產物(150 mg，0.349 mmol)於二氯甲烷(1.75 mL)及乙醇(1.5 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.068 mL，0.489 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌 5 分鐘。接著添加含 2-環丁基乙醛(44.6 mg，0.454 mmol)之二氯甲烷(0.5 mL)並且在環境溫度下將反應混合物再攪拌 18 小時。此後，接著添加四氫硼酸鈉(33.0 mg，0.873 mmol)並且在環境溫度下將所得混合物再攪拌 4 小時。用甲醇稀釋反應混合物且與矽藻土一起濃縮以進行乾式負載。藉由反相管柱層析(120 g Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 μm 管柱，流速 50 mL/min，10 至 100% CH_3OH/水[用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用 CO_2 (s) 調節至 pH 7])純化產物，得到標題化合物(12.2 mg，0.031 mmol，8.79%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.26 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.48 (m，1H)，3.95 - 3.92 (m，2H)，3.16 - 3.11 (m，1H)，3.06 - 2.98 (m，1H)，2.92 - 2.80 (m，1H)，2.80 - 2.74 (m，1H)，2.71 - 2.63 (m，1H)，2.59 - 2.52 (m，1H)，2.44 - 2.38 (m，2H)，2.66 - 2.34 (m，1H)，2.21 - 2.13 (m，1H)，2.09 - 2.08 (m，1H)，2.03 - 1.96 (m，2H)，1.86 - 1.76 (m，1H)，1.62 - 1.55 (m，2H)，1.55 - 1.47 (m，2H)；

MS (APCI$^+$) *m/z* 398 [M+H]$^+$。

實例 207：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 306)

實例 207A：2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙酸乙酯

【0771】 在 20°C下向實例 127A 之產物(6 g，32.2 mmol)於乙醇(60 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (8.91 g，64.4 mmol)繼之以羥胺鹽酸鹽(3.36 g，48.3 mmol)。在 80°C下將混合物加熱 3 小時。用水(150 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到標題化合物(4.4 g，24.0 mmol，74.5%產率)，未進行純化即用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 184 [M+H]$^+$。

實例 207B：2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙醇

【0772】 在 0℃下向實例 207A 之產物(4.5 g，24.56 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中分數份添加 $LiAlH_4$ (1.865 g，49.1 mmol)。在 20℃下將混合物攪拌 2 小時，接著在 20℃下藉由相繼添加水(0.1 mL)、NaOH 水溶液(0.1 mL，15%水溶液)及水(0.3 mL)將其淬滅。接著過濾混合物，並且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(2 g，14.2 mmol，51.9%產率)，未進行進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 142 [M+H]$^+$。

實例 207C：2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙醛

【0773】 在 20℃下向實例 207B 之產物(700 mg，4.46 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并二氧戊環-3-(1*H*)-酮) (2839 mg，6.69 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 2 小時。在減壓下

濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物，得到標題化合物(460 mg，3.30 mmol，66.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 2.11-2.24 (m，3H)，2.30-2.43 (m，3H)，3.43 (d，J = 1.47 Hz，2H)，9.67 (t，J = 1.71 Hz，1H)。

實例 207D：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0774】 使用針對實例 127Q 所描述之程序由 207C 製備標題化合物，產率為 43.1%。MS (ESI$^-$) *m/z* 549 [M-H]$^-$。

實例 207E：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0775】 使用針對實例 127R 所描述之程序由 207D 製備標題化合物，產率為 48.3%。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s，3H)，2.30 (s，3H)，2.56 (br d，J = 7.50 Hz，3H)，2.67 (br s，2H)，3.17 (br t，J = 11.44 Hz，2H)，3.65 (br s，2H)，4.03 (s，2H)，6.91 (s，1H)，6.95 (s，1H)，6.95 (s，1H)，7.08 (s，1H)，7.20 (s，1H)，10.07 (br s，1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 459 [M-H]$^-$。

實例 208：5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 307)

實例 208A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0776】 向實例 67F 之產物(0.537 g，1.327 mmol)於乙醇(11 mL)中之溶液中添加(2*R*)-4-胺基丁-2-醇鹽酸鹽(0.250 g，1.99 mmol)及三乙胺(0.555 mL，3.98

mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.100 g，1.592 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.151 mL，7.96 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (5 g)，且在真空中濃縮混合物。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.4591 g，0.961 mmol，72.4%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 478 [M+H]$^+$。

實例 208B：5-(1-氟-3-羥基-7-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0777】 沿燒瓶側壁向實例 208A 之產物(0.4591 g，0.961 mmol)及五甲基苯(0.275 g，1.857 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(13.9 mL，1 M 二氯甲烷溶液，13.9 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(4.6 mL)繼之以乙醇(4.6 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×9 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×5 mL)、二氯甲烷(2×5 mL)及乙腈(2×4.6 mL)一起濕磨，得到膠狀固體。將粗產物溶解於甲醇(15 mL)中並添加 Celite® (5 g)，並且在減壓下濃縮所得混合物，得到粉末，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 100 g 反相 C18 管柱上並藉由 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度進行純化，在 206 nm 下監測，得到標題化合物(0.2464 g，0.636 mmol，66.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s，1H)，8.44 (s，2H)，6.47 (d，J = 1.4 Hz，1H)，4.83 (s，1H)，3.94 (s，2H)，3.74 (dddd，J = 8.3，6.4，4.0，2.3 Hz，1H)，3.45 (s，1H)，3.11 (ddd，J = 21.0，17.4，5.3 Hz，3H)，

2.77 (tp，J = 17.2，5.2 Hz，2H)，2.59 - 2.50 (m，1H)，2.15 (d，J = 12.2 Hz，1H)，1.80 - 1.54 (m，3H)，1.11 (d，J = 6.1 Hz，3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 388 [M+H]$^+$。

實例 208C：5-[(7R)-1-氟-3-羥基-7-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0778】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 208B 之產物(0.2464 g，0.636 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(0.0569 g，0.147 mmol，46.2%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 208B 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 209：5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 308)

實例 209A：5-{3-(苄基氧基)-1-氟-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0779】 向實例 67F 之產物(0.439 g，1.085 mmol)於乙醇(8.8 mL)中之溶液中

添加 4-胺基-2,2-二甲基丁-1-醇鹽酸鹽(0.250 g，1.627 mmol)及三乙胺(0.454 mL，3.25 mmol)。30 分鐘之後，添加呈固體形式之氰基硼氫化鈉(0.082 g，1.302 mmol)。16 小時之後，用氫氧化銨(0.123 mL，6.51 mmol)淬滅反應混合物，接著用乙腈(10 mL)及水(2 mL)稀釋。添加 Celite® (4 g)，且在真空中濃縮混合物，得到粉末。將所得混合物乾式負載至 Teledyne ISCO 275 g 反相 C18 管柱上且用 10-100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，藉由添加乾冰酸化至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(0.4332 g，0.857 mmol，79%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 506 $[M+H]^+$。

實例 209B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽

【0780】 沿燒瓶側壁向實例 209A 之產物(0.4332 g，0.857 mmol)及五甲基苯(0.246 g，1.658 mmol)於二氯甲烷(8.6 mL)中之-78°C懸浮液中緩慢添加三氯化硼溶液(12.4 mL，1 M 二氯甲烷溶液，12.4 mmol)。將所得混合物攪拌 5 分鐘，接著升溫至 0°C之內部溫度，接著冷卻至-78°C且用乙酸乙酯(4.3 mL)繼之以乙醇(4.3 mL)進行淬滅。將反應混合物升溫至環境溫度並且在真空中濃縮。將粗固體與庚烷(3×9 mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷(2×5 mL)、二氯甲烷(2×5 mL)及乙腈(2×2.5 mL)一起濕磨，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.2511 g，0.556 mmol，67.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.05 (s，1H)，8.84 (dt，J = 23.9，5.9 Hz，1H)，6.53 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.28 (s，2H)，3.44 (q，J = 7.0 Hz，2H)，3.16 - 3.08 (m，3H)，3.01 (dq，J = 11.9，6.3 Hz，2H)，2.82 (dt，J = 17.3，4.5 Hz，1H)，2.74 (ddd，J = 17.3，11.5，5.5 Hz，1H)，2.59 (dd，J = 16.1，10.1 Hz，1H)，

2.24 - 2.18 (m，1H)，1.72 (qd，J = 11.8，5.5 Hz，1H)，1.62 - 1.55 (m，2H)，0.85 (s，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 416 [M+H]$^+$。

實例 209C：5-{(7R)-1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0781】 藉由製備型對掌性 SFC 分離實例 209B 之產物(0.2511 g，0.556 mmol)。在 SuperChrom™軟體控制下運作之 THAR/Waters SFC 80 系統上進行製備型 SFC。製備型 SFC 系統配備有 8 路製備型管柱轉換器、CO_2 泵、調節泵、自動化回壓調節器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位級分收集器。移動相由超臨界 CO_2 構成，由加壓至 350 psi 之乾透未檢定 CO_2 杜瓦瓶供應，以甲醇(0.1%三乙胺)為改質劑，流速為 70 g/min。管柱在環境溫度下，並設定反壓調節器以維持 100 巴。將樣品以 5 mg/mL 之濃度溶解於甲醇:二甲亞碸(70:30)中。將樣品以 2 mL (10 mg)注射液形式負載至改質劑流中。將移動相等度維持在 40%助溶劑:CO_2 下。定時觸發級分收集。該儀器配備有具有尺寸 21 mm 內徑×250 mm 長度與 5 μm 粒子之 CHIRALPAK® IC 管柱。較晚溶析之對映異構體峰得到標題化合物(0.0624 g，0.150 mmol，54.1%回收率)。^{1}H NMR 及 MS 資料與實例 209B 之彼等資料一致。根據層析溶析順序與實例 19 之產物的類似性暫時指定絕對立體化學。

實例 210：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 309)

實例 210A：3-(苄基氧基)-1,6-二溴萘-2-胺

【0782】 在室溫下向 3-(苄基氧基)萘-2-胺(國際專利公開案 WO2008148744；4.34 g，13.9 mmol)於 $CHCl_3$ (100 mL)中之溶液中逐滴添加含 Br_2 (1.58 mL，30.6

mmol)之 $CHCl_3$ (20 mL)且繼續攪拌 12 小時。將混合物傾入飽和 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL)中且分離諸層。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水相且合併所有有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(8.10 g，11.9 mmol，86%產率，60%純度)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 5.30 (s，2H)，5.51 (s，2H)，7.40 - 7.47 (m，5H)，7.57 (d，J = 7.5 Hz，2H)，7.72 (d，J = 8.8 Hz，1H)，7.92 (d，J = 2.2 Hz，1H)。

實例 210B：3-(苄基氧基)-6-溴萘-2-胺

【0783】 向實例 210A (16.0 g，39.3 mmol)於乙醇(640 mL)中之室溫溶液中一次性添加錫(5.60 g，47.2 mmol)繼之以濃 HCl (160 mL)，並且在 90°C下將混合物加熱一小時。將反應混合物冷卻至室溫並傾入飽和 $NaHCO_3$ 溶液(300 mL)中且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(10 g，21.3 mmol，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 5.24 (s，2H)，5.30 (s，2H)，6.92 (s，1H)，7.22 - 7.29 (m，2H)，7.31 - 7.37 (m，1H)，7.37 - 7.47 (m，3H)，7.55 (d，J = 7.0 Hz，2H)，7.79 (d，J = 2.0 Hz，1H)。

實例 210C：3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-胺

【0784】 在室溫下向實例 210B (15 g，32.0 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加 *N*-氟-*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺(10.6 g，33.6 mmol)且繼續攪拌 12 小時。用硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機級分，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用石油醚:乙酸乙酯=100:1 至 50:1 溶析，得到標題化合物(7.3 g，19 mmol，

59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 5.21 - 5.33 (m，4H)，7.25 (s，1H)，7.3 2- 7.38 (m，1H)，7.40 - 7.46 (m，3H)，7.55 - 7.60 (m，2H)，7.63 - 7.68 (m，1H)，7.93 (t，J = 1.7 Hz，1H)。

實例 210D：{[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0785】 在環境溫度下向實例 210C (7.3 g，19.0 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 mL，76 mmol)及 2-溴乙酸甲酯(17.4 g，114 mmol)，且將混合物升溫至 65°C並攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫並且用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌所合併之有機級分，用 Na_2SO_4乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮。將殘餘物與石油醚:乙酸乙酯=5:1 (30 mL)一起濕磨，接著過濾，得到標題化合物(5.6 g，10.7 mmol，56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 3.62 (s，3H)，4.21 (dd，J = 6.7，3.9 Hz，2H)，5.28 (s，2H)，5.59 (td，J = 6.7，2.4 Hz，1H)，7.27 (s，1H)，7.33 - 7.38 (m，1H)，7.39 - 7.45 (m，3H)，7.55 (d，J = 7.1 Hz，2H)，7.62 (d，J = 8.8 Hz，1H)，7.93 (s，1H)。

實例 210E：{[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基][(第三丁氧基羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯

【0786】 在 0°C下向氯磺醯異氰酸酯(2.87 g，20.3 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中逐滴添加 2-甲基丙-2-醇(1.9 mL，20 mmol)於 CH_2Cl_2 (2.00 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在 0°C下向此混合物中添加實例 210D (5.3 g，10 mmol)及三乙胺(5.65 mL，40.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (7 mL)中之溶液。允許反應物升溫至環境溫度並攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到標題化合物(6 g，9.7 mmol，96%產率)。標題化合物未經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，

DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (s，9H)，3.53 (s，3H)，4.45 (d，J = 18.0 Hz，1H)，4.76 (d，J = 18.0 Hz，1H)，5.17 - 5.35 (m，2H)，7.31 - 7.37 (m，2H)，7.38 - 7.44 (m，2H)，7.52 - 7.62 (m，3H)，7.92 (d，J = 8.8 Hz，1H)，8.12 (s，1H)。

實例 210F：{[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0787】 在 0°C下向實例 210E (7 g，11 mmol)於 CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(20 mL，260 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由漸進添加碳酸氫鈉水溶液將 pH 調節至大約 8。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水相。用鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(4.6 g，8.4 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 3.51 - 3.60 (m，3H)，4.25 - 4.37 (m，1H)，4.42 - 4.54 (m，1H)，5.18 - 5.36 (m，2H)，7.10 (s，2H)，7.31 - 7.47 (m，4H)，7.55 - 7.62 (m，3H)，7.92 (d，J = 8.9 Hz，1H)，8.15 (s，1H)。

實例 210G：5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0788】 在室溫下向實例 210F (4.6 g，8.42 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加 4 g 活化 4 Å 分子篩及含甲醇鈉之甲醇(3.62 g，12.63 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘。藉由添加 60 mL 1 N HCl 淬滅反應物，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機級分，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到標題化合物(3.7 g，6.9 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 4.38 (s，2H)，5.26 (s，2H)，7.31 - 7.41 (m，3H)，7.44 (s，1H)，7.53 (d，J = 7.0 Hz，2H)，7.60 (dd，J = 8.9，1.8 Hz，1H)，7.92 (d，J = 8.9 Hz，1H)，8.16 (s，1H)。

實例 210H：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0789】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.150 g，0.322 mmol)、甲磺酸酯基(2-(二-第三丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (0.005 g，0.006 mmol)及碳酸銫(0.315 g，0.967 mmol)。將小瓶密封，排空，且用氮氣再填充。將排空/再填充循環再重複三次。添加經脫氣之 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.1 mL)，繼之以 3-甲基丁-1,3-二醇(0.168 g，1.61 mmol)於經脫氣之 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.54 mL)中之溶液。將小瓶加熱至 80°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，此後添加 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-甲基丁酯(0.050 g，0.19 mmol)以便將 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-6-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮副產物轉化為所要產物。在環境溫度下將混合物攪拌 60 小時，接著使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.086 g，0.18 mmol，54%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.54 - 7.49 (m，2H)，7.42 - 7.36 (m，2H)，7.36 - 7.31 (m，3H)，7.11 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，5.25 (s，2H)，4.50 (s，2H)，4.21 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.91 (t，J = 7.1 Hz，2H)，1.19 (s，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 488.2 [M+H]$^+$。

實例 210I：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮

【0790】 將小瓶裝入實例 210H 之產物(0.079 g，0.16 mmol)、甲酸銨(0.061 g，0.97 mmol)及乙醇(0.80 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.017 g，0.016 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 60°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.032 g，0.081 mmol，50%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.53 (br s，1H)，7.80 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.21 (s，1H)，7.03 - 6.99 (m，2H)，4.46 (s，2H)，4.18 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.89 (t，J = 7.2 Hz，2H)，1.19 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 381.0 $[M-H_2O+H]^+$。

實例 210J：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0791】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.039 g，0.0555 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 210I 之產物(0.0393 g，0.099 mmol)於三氟乙醇(4 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(2.2 mg，5.2 μmol，5.3%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (br s，1H)，7.07 (br s，4H)，6.41 (s，1H)，4.15 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.70 - 3.64

(m，1H)，3.62 - 3.50 (m，2H)，2.89 (dd，J = 16.8，4.5 Hz，1H)，2.68 - 2.51 (m，3H)，1.93 - 1.87 (m，1H)，1.72 (dt，J = 13.1，6.6 Hz，1H)，1.67 (s，1H)，1.08 (s，6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 401 [M-H]$^-$。

實例 211：5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 310)

實例 211A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-6-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0792】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.250 g，0.537 mmol)、甲磺酸酯基(2-(二-第三丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (0.005 g，0.005 mmol)、2-(二-第三丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.003 g，0.005 mmol)及碳酸銫(0.525 g，1.61 mmol)。將小瓶密封，排空，且用氮氣再填充。將排空/再填充循環再重複三次。接下來添加水(0.058 mL，3.2 mmol)與 *N,N*-二甲基乙醯胺(2.7 mL)之脫氣混合物。將小瓶加熱至 80°C。4 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(50 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層且用飽和氯化銨水溶液(4×30 mL)洗滌。合併氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(30 mL)反萃取。合併有機相，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1 v/v) (30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.159 g，0.395 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.15 (br s，1H)，7.84 (d，J = 8.9 Hz，1H)，7.55 - 7.46 (m，2H)，7.41 - 7.35 (m，2H)，

7.35 - 7.30 (m，1H)，7.22 (s，1H)，7.10 (t，J = 2.0 Hz，1H)，7.04 (dd，J = 9.0，2.3 Hz，1H)，5.23 (s，2H)，4.48 (s，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 403.3 $[M+H]^+$。

實例 211B：5-[3-(苄基氧基)-6-(環丙基甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0793】 向小瓶中添加實例 211A 之產物(0.100 g，0.249 mmol)、(溴甲基)環丙烷(0.067 g，0.50 mmol)、碳酸銫(0.243 g，0.746 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.99 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物。14 小時之後，使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(25 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。合併有機層且用飽和氯化銨水溶液(3×15 mL)洗滌。合併氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(15 mL)反萃取。合併有機層，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1 v/v) (15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.084 g，0.18 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.52 - 7.50 (m，2H)，7.40 - 7.36 (m，2H)，7.35 - 7.32 (m，1H)，7.31 (s，1H)，7.27 (t，J = 1.8 Hz，1H)，7.14 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，5.25 (s，2H)，4.51 (s，2H)，3.95 (d，J = 7.0 Hz，2H)，1.34 - 1.24 (m，1H)，0.65 - 0.55 (m，2H)，0.41 - 0.31 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 456.2 $[M+H]^+$。

實例 211C：5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0794】 將小瓶裝入實例 211B 之產物(0.074 g，0.16 mmol)、甲酸銨(0.061 g，

0.97 mmol)及乙醇(0.81 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.017 g，0.016 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 50°C。1.5 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.050 g，0.14 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.57 (br s，1H)，7.80 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.16 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.04 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，4.49 (s，2H)，3.93 (d，J = 7.0 Hz，2H)，1.34 - 1.22 (m，1H)，0.62 - 0.57 (m，2H)，0.39 - 0.33 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 367.3 $[M+H]^+$。

實例 211D：5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0795】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.044 g，0.0627 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 211C 之產物(0.0443 g，0.121 mmol)於三氟乙醇(4.8 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(4 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液中，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上並且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(4.5 mg，0.012 mmol，7.3%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (br s，1H)，7.08 (br s，4H)，6.41 (s，1H)，3.92 (s，2H)，3.70 (dddd，J = 9.2，7.1，4.4，2.5 Hz，1H)，3.30 (d，J = 6.7 Hz，2H)，2.89 (dd，J = 16.6，4.6 Hz，

1H)，2.67 - 2.56 (m，2H)，2.53 - 2.48 (m，1H)，1.92 - 1.85 (m，1H)，1.71 (dtd，J = 13.5，7.9，5.8 Hz，1H)，0.98 (ttt，J = 8.0，6.8，4.9 Hz，1H)，0.48 - 0.40 (m，2H)，0.18 - 0.12 (m，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$。

實例 212：5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 311)

實例 212A：5-{3-(苄基氧基)-6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0796】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.150 g，0.322 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.015 g，0.016 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.009 g，0.016 mmol)、4,4-二氟丁-1-胺鹽酸鹽(0.094 g，0.65 mmol)及碳酸銫(0.420 g，1.29 mmol)。將小瓶密封，排空，且用氮氣再填充。將排空/再填充循環再重複三次。添加經脫氣之 N,N-二甲基甲醯胺(1.6 mL)並且將小瓶加熱至 80°C。22 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.088 g，0.18 mmol，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.52 - 7.48 (m，2H)，7.40 - 7.35 (m，2H)，7.35 - 7.30 (m，1H)，7.06 (s，1H)，6.92 (dd，J = 8.9，2.0 Hz，1H)，6.67 (t，

J = 2.0 Hz，1H)，6.14 (tt，J = 56.8，4.4 Hz，1H)，5.21 (s，2H)，4.46 (s，2H)，3.17 (t，J = 7.0 Hz，2H)，2.03 - 1.86 (m，2H)，1.72 (dq，J = 10.6，7.2 Hz，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 494.2 [M+H]$^+$。

實例 212B：5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0797】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有實例 212A 之產物(0.085 g，0.17 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.076 g，0.51 mmol)於二氯甲烷(1.7 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.4 mL，1.4 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。一小時後，將燒瓶再冷卻至-78°C。用二氯甲烷(3 mL)稀釋反應混合物且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘，接著在減壓下濃縮。將殘餘物與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發且使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]進行純化，得到標題化合物(0.050 g，0.12 mmol，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (br s，1H)，7.61 (d，J = 9.0 Hz，1H)，6.84 (dd，J = 9.1，2.1 Hz，1H)，6.76 (s，1H)，6.54 (s，1H)，6.13 (tt，J = 56.9，4.4 Hz，1H)，4.44 (s，2H)，3.16 (t，J = 7.0 Hz，2H)，2.02 - 1.86 (m，2H)，1.77 - 1.64 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 404.3 [M+H]$^+$。

實例 212C：5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0798】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0416 g，0.0592 mmol，50 重量%於

水中)添加至實例 212B 之產物(0.0416 g，0.103 mmol)於三氟乙醇(4 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(7.5 mg，0.018 mol，18%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (br s，1H)，8.42 (br s，2H)，6.48 (s，1H)，6.15 (tt，J = 56.6，4.2 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.42 (s，1H)，3.13 - 3.04 (m，3H)，2.79 (dt，J = 16.9，4.9 Hz，1H)，2.71 (dd，J = 16.4，9.8 Hz，1H)，2.57 (ddd，J = 16.7，10.7，6.0 Hz，1H)，2.21 - 2.15 (m，1H)，2.00 - 1.87 (m，1H)，1.78 - 1.64 (m，3H)；MS (ESI$^+$) m/z 408 [M+H]$^+$。

實例 213：5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 312)

實例 213A：5-[3-(苄基氧基)-6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0799】 向小瓶中添加實例 211A 之產物(0.100 g，0.249 mmol)、4-溴-1,1-二氟丁烷(0.086 g，0.50 mmol)、碳酸銫(0.243 g，0.746 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.99 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物。14 小時之後，使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(25 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。合併有機層且用飽和氯化銨水溶液(3×15 mL)洗滌。合併氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(15 mL)反萃取。合併有機層，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1 v/v) (15 mL)

洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.077 g，0.16 mmol，63%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.55 - 7.48 (m，2H)，7.42 - 7.36 (m，2H)，7.36 - 7.31 (m，2H)，7.31 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.15 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，6.19 (tt，J = 56.7，4.3 Hz，1H)，5.26 (s，2H)，4.51 (s，2H)，4.15 (t，J = 6.3 Hz，2H)，2.09 - 1.95 (m，2H)，1.95 - 1.85 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 495.3 [M+H]$^+$。

實例 213B：5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0800】 將小瓶裝入實例 213A 之產物(0.056 g，0.11 mmol)、甲酸銨(0.043 g，0.68 mmol)及乙醇(0.57 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.012 g，0.011 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 50°C。1.5 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.039 g，0.095 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.57 (br s，1H)，7.82 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.20 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.04 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，7.01 (s，1H)，6.18 (tt，J = 56.8，4.4 Hz，1H)，4.48 (s，2H)，4.14 (t，J = 6.3 Hz，2H)，2.09 - 1.95 (m，2H)，1.94 - 1.84 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 405.3 [M+H]$^+$。

實例 213C：5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮

【0801】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.074 g，0.105 mmol，50 重量%於水中)呈固體形式添加至實例 213B 之產物(0.0742 g，0.150 mmol)於三氟乙醇(6 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(15.0 mg，0.350 mol，23.5%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (br s，1H)，7.07 (br s，3H)，6.41 (s，1H)，6.07 (tt，J = 57.0，4.5 Hz，1H)，3.92 (s，2H)，3.68 (s，1H)，3.55 - 3.43 (m，2H)，2.90 (dd，J = 16.6，4.5 Hz，1H)，2.68 - 2.60 (m，2H)，2.60 - 2.51 (m，1H)，1.98 - 1.77 (m，3H)，1.75 - 1.68 (m，1H)，1.60 (p，J = 6.6 Hz，2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 424 [M-H]$^-$。

實例 214：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 313)

實例 214A：5-{3-(苄基氧基)-1-氟-6-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0802】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.150 g，0.322 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.015 g，0.016 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.009 g，0.02

mmol)及碳酸銫(0.315 g，0.967 mmol)。添加 3-甲基丁-1-胺(0.056 g，0.65 mmol)於脫氣 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.6 mL)中之溶液並且將小瓶加熱至 80°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到呈相應三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.137 g，0.234 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.50 (d，J = 7.0 Hz，2H)，7.42 - 7.35 (m，2H)，7.35 - 7.29 (m，1H)，7.08 (s，1H)，6.94 (dd，J = 9.1，2.1 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，5.21 (s，2H)，4.48 (s，2H)，3.11 (t，J = 7.4 Hz，2H)，1.72 (dq，J = 13.3，6.7 Hz，1H)，1.51 (q，J = 7.0 Hz，2H)，0.94 (d，J = 6.7 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 472.0 [M+H]$^+$。

實例 214B：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0803】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有實例 214A 之產物(0.129 g，0.220 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.098 g，0.66 mmol)於二氯甲烷(2.2 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.8 mL，1.8 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。一小時後，將燒瓶再冷卻至-78°C。用二氯甲烷(3 mL)稀釋反應混合物且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘，接著在減壓下濃縮。將殘餘物與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發且使用反相層析

[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]進行純化，得到標題化合物(0.080 g，0.21 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (br s，1H)，7.60 (d，J = 9.0 Hz，1H)，6.85 (dd，J = 9.1，2.1 Hz，1H)，6.76 (s，1H)，6.54 (t，J = 1.9 Hz，1H)，4.43 (s，2H)，3.09 (t，J = 7.3 Hz，2H)，1.73 (dp，J = 13.3，6.6 Hz，1H)，1.50 (q，J = 7.0 Hz，2H)，0.93 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 382.3 [M+H]$^+$。

實例 214C：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0804】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0674 g，0.0960 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 214B 之產物(0.0674 g，0.177 mmol)於三氟乙醇(7 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(15.3 mg，0.0400 mol，22.5%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (br s，1H)，8.41 (br s，2H)，6.49 (d，J = 1.3 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.47 - 3.42 (m，1H)，3.11 (dd，J = 16.3，4.5 Hz，1H)，3.02 (t，J = 8.2 Hz，2H)，2.80 (dt，J = 16.7，4.3 Hz，1H)，2.73 (dd，J = 16.3，9.9 Hz，1H)，2.57 (ddd，J = 16.8，10.9，5.9 Hz，1H)，2.23 - 2.17 (m，1H)，1.75 - 1.60 (m，2H)，1.50 (ddt，J = 10.1，8.1，4.0 Hz，2H)，0.92 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 386 [M+H]$^+$。

實例 215：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 314)

實例 215A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-6-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0805】 向小瓶中添加實例 211A 之產物(0.100 g，0.249 mmol)、1-溴-3-甲基丁烷(0.075 g，0.50 mmol)、碳酸銫(0.243 g，0.746 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.99 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物。14 小時之後，使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(25 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。合併有機層且用飽和氯化銨水溶液(3×15 mL)洗滌。合併氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(15 mL)反萃取。合併有機層，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1 v/v) (15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.092 g，0.20 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.53 - 7.49 (m，2H)，7.41 - 7.37 (m，2H)，7.36 - 7.30 (m，3H)，7.12 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，5.25 (s，2H)，4.51 (s，2H)，4.12 (t，J = 6.7 Hz，2H)，1.82 (dp，J = 13.4，6.7 Hz，1H)，1.68 (q，J = 6.7 Hz，2H)，0.96 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 473.3 [M+H]$^+$。

實例 215B：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0806】 將小瓶裝入實例 215A 之產物(0.090 g，0.19 mmol)、甲酸銨(0.072 g，1.1 mmol)及乙醇(0.96 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.020 g，0.019 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 50°C。1.5 小時之後，將小瓶冷卻至

環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.054 g，0.14 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (br s，1H)，7.80 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.21 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.02 (dd，J = 9.2，2.3 Hz，1H)，7.00 (s，1H)，4.46 (s，2H)，4.10 (t，J = 6.7 Hz，2H)，1.81 (dp，J = 13.3，6.7 Hz，1H)，1.67 (q，J = 6.7 Hz，2H)，0.95 (d，J = 6.7 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 383.2 $[M+H]^+$。

實例 215C：5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0807】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0912 g，0.130 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 215B 之產物(0.0912 g，0.238 mmol)於三氟乙醇(9.5 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(4 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(16.7 mg，0.0410 mmol，17.4%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.55 (br s，1H)，6.44 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.17 (s，2H)，3.71 - 3.63 (m，1H)，3.50 (dt，J = 9.4，6.7 Hz，1H)，3.45 (dt，J = 9.4，6.7 Hz，1H)，2.90 (dd，J = 16.9，4.5 Hz，1H)，2.68 - 2.49 (m，3H)，1.89 (dtd，J = 13.5，7.6，6.9，3.8 Hz，1H)，1.77 - 1.66

(m，1H)，1.63 (dq，J = 13.4，6.7 Hz，1H)，1.38 (q，J = 7.0 Hz，2H)，0.86 (dd，J = 6.6，2.1 Hz，6H)；MS (ESI$^-$) m/z 385 [M-H]$^-$。

實例 216：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 315)

實例 216A：5-{3-(苄基氧基)-1-氟-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽

【0808】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.150 g，0.322 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.015 g，0.016 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.009 g，0.02 mmol)及碳酸銫(0.315 g，0.967 mmol)。將小瓶密封，排空，且用氮氣再填充。將排空/再填充循環再重複三次。添加 4-胺基-2-甲基丁-2-醇(0.067 g，0.65 mmol)於脫氣 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.6 mL)中之溶液並且將小瓶加熱至 80°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到標題化合物(0.098 g，0.20 mmol，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.50 (d，J = 7.0 Hz，2H)，7.41 - 7.35 (m，2H)，7.35 - 7.30 (m，1H)，7.09 (s，1H)，6.92 (dd，J = 9.0，2.1 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，5.21 (s，2H)，4.47 (s，2H)，3.17 (dd，J = 9.8，6.0 Hz，2H)，

1.73 (dd，J = 9.8，6.0 Hz，2H)，1.18 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 487.6 [M+H]$^+$。

實例 216B：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0809】 將小瓶裝入實例 216A 之產物(0.092 g，0.19 mmol)、甲酸銨(0.072 g，1.1 mmol)及乙醇(0.95 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.020 g，0.019 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 50°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到呈相應三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.072 g，0.14 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.27 (br s，1H)，7.61 (d，J = 9.0 Hz，1H)，6.85 (dd，J = 9.1，2.2 Hz，1H)，6.78 (s，1H)，6.57 (s，1H)，4.46 (s，2H)，3.22 - 3.08 (m，2H)，1.76 - 1.67 (m，2H)，1.17 (s，6H)；MS (APCI$^+$) m/z 398.3 [M+H]$^+$。

實例 216C：5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0810】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0624 g，0.0889 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 216B 之產物(0.0624 g，0.122 mmol)於三氟乙醇(4.9 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫

銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(19.2 mg，0.0480 mol，39.2%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (br s，1H)，8.31 (br s，2H)，6.49 (d，J = 1.3 Hz，1H)，4.58 (br s，1H)，3.93 (s，2H)，3.47 - 3.42 (m，1H)，3.19 - 3.04 (m，3H)，2.84 - 2.68 (m，2H)，2.57 (ddd，J = 16.8，10.8，5.9 Hz，1H)，2.22 - 2.16 (m，1H)，1.76 - 1.64 (m，3H)，1.16 (s，6H)；MS (ESI$^+$) m/z 402 [M+H]$^+$。

實例 217：(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯(化合物 316)

實例 217A {2-{[7-(苄基氧基)-5-氟-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯

【0811】 向小瓶中添加實例 211A 之產物(0.100 g，0.249 mmol)、(2-氯乙基)胺甲酸第三丁酯(0.223 g，1.24 mmol)、四丁基溴化銨(0.040 g，0.12 mmol)、磷酸三鉀(0.264 g，1.24 mmol)及 *N,N*-二甲基乙醯胺(0.99 mL)。將小瓶加熱至 50°C。5 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 0.5 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水相。合併有機層且用飽和氯化銨水溶液(3×15 mL)洗滌。合併氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(15 mL)反萃取。合併有機層，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1 v/v) (15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.111 g，0.197 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.83 (d，J = 9.1 Hz，

1H)，7.51 - 7.46 (m，2H)，7.34 (t，J = 7.3 Hz，2H)，7.28 (t，J = 7.2 Hz，1H)，7.21 - 7.13 (m，2H)，7.05 (dd，J = 9.1，2.3 Hz，1H)，5.18 (s，2H)，4.12 (s，2H)，4.06 - 4.01 (m，2H)，3.33 (t，J = 5.4 Hz，2H)，1.32 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 446.3 $[M-C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$.

實例 217B：(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯

【0812】 將小瓶裝入實例 217A 之產物(0.108 g，0.192 mmol)、甲酸銨(0.073 g，1.2 mmol)及乙醇(0.96 mL)。用氮氣吹掃小瓶，接著添加 10%鈀/碳(0.020 g，0.019 mmol)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃並加熱至 50°C。1 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度並且在甲醇輔助下經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.081 g，0.17 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6-D_2O) δ ppm 7.78 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.08 (t，J = 1.9 Hz，1H)，6.98 (dd，J = 9.2，2.4 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，4.10 (s，2H)，4.02 (t，J = 5.6 Hz，2H)，3.33 (t，J = 5.5 Hz，2H)，1.34 (s，9H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 397.3 $[M-C(O)OC(CH_3)_3+CH_3CN+H]^+$。

實例 217C：(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯銨鹽

【0813】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.16 g，0.057 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 217B 之產物(0.0772 g，0.169 mmol)於三氟乙醇(2 mL)中之溶液

中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(4 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(34.8 mg，0.073 mmol，43.1%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.31 (br s，1H)，6.75 (t，J = 5.6 Hz，1H)，6.42 (s，1H)，4.07 (s，2H)，3.76 - 3.67 (m，1H)，3.47 (dt，J = 9.7，6.2 Hz，1H)，3.42 (dt，J = 9.7，6.0 Hz，1H)，3.05 (q，J = 6.0 Hz，2H)，2.89 (dd，J = 16.9，4.5 Hz，1H)，2.62 (td，J = 18.3，17.2，6.5 Hz，2H)，2.56 - 2.47 (m，1H)，1.87 (s，1H)，1.73 (dq，J = 13.3，7.1 Hz，1H)，1.37 (s，9H)；MS (ESI$^-$) m/z 458 [M-H]$^-$。

實例 218：5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 317)

實例 218A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-6-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0814】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.075 g，0.16 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (0.007 g，0.008 mmol)、二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.009 g，0.02 mmol)及碳酸銫(0.110 g，0.338 mmol)。將小瓶密封，排空，且用氮氣再填充。將排空/再填充循環再重複三次。接下來添加甲醇(0.039 mL，0.97 mmol)於脫氣二甲基乙醯胺(0.40 mL)中之溶液。將小瓶加熱至 60°C。14 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(25 mL)與乙酸乙

酯(25 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[60 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]純化殘餘物，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.046 g，0.11 mmol，66%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.59 - 7.52 (m，2H)，7.40 - 7.34 (m，2H)，7.33 - 7.28 (m，1H)，7.26 - 7.22 (m，2H)，7.11 (br s，3H)，7.09 (dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H)，5.25 (s，2H)，4.07 (s，2H)，3.87 (s，3H)；MS (APCI$^+$) m/z 417.0 [M+H]$^+$。

實例 218B：5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0815】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有實例 218A 之產物(0.083 g，0.19 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.085 g，0.57 mmol)於二氯甲烷(1.9 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (1.5 mL，1.5 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。一小時後，將燒瓶再冷卻至-78°C。用二氯甲烷(3 mL)稀釋反應混合物且經由相繼添加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘，接著在減壓下濃縮。將殘餘物與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發，且使用反相層析[120 g Agela Claricep™球形 C18 100 Å 40-60 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]進行純化，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(0.052 g，0.15 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.58 (br s，3H)，7.13 (t，J = 1.8 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 9.1，2.5 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，4.07 (s，2H)，3.84 (s，3H)；

MS (ESI$^-$) *m/z* 325.0 (M-H)$^-$。

實例 218C：5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0816】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0582 g，0.0829 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 218B 之產物(0.0582 g，0.178 mmol)於三氟乙醇(7.1 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(4 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到呈相應銨鹽形式之標題化合物(24.3 mg，0.070 mmol，39.2%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (br s，1H)，7.13 (br s，4H)，6.41 (d，J = 1.4 Hz，1H)，3.93 (s，2H)，3.63 - 3.55 (m，1H)，3.28 (s，3H)，2.88 (dd，J = 16.7，4.4 Hz，1H)，2.67 - 2.55 (m，2H)，2.56 - 2.46 (m，1H)，1.95 - 1.85 (m，1H)，1.73 (dq，J = 13.6，7.1 Hz，1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 329 [M-H]$^-$。

實例 219：5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 318)

實例 219A：5-{3-(苄基氧基)-6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0817】 向小瓶中添加 5-[3-(苄基氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例 210G，0.150 g，0.322 mmol)、甲磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二

甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.015 g，0.016 mmol)、2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.009 g，0.02 mmol)及碳酸銫(0.315 g，0.967 mmol)。添加環丙基甲胺(0.046 g，0.65 mmol)於脫氣 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.6 mL)中之溶液並且將小瓶加熱至 80°C。2 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度，且使反應混合物分配在 1 M 鹽酸(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離諸層，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之乙腈/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]純化殘餘物，得到呈相應三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.149 g，0.261 mmol，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.53 - 7.46 (m，2H)，7.42 - 7.35 (m，2H)，7.35 - 7.29 (m，1H)，7.09 (s，1H)，7.00 (dd，J = 9.0，2.1 Hz，1H)，6.72 (s，1H)，5.21 (s，2H)，4.50 (s，2H)，3.01 (d，J = 6.7 Hz，2H)，1.21 - 1.00 (m，1H)，0.58 - 0.45 (m，2H)，0.33 - 0.20 (m，2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 455.7 [M+H]$^+$。

實例 219B：5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0818】 在氮氣氛圍下隨攪拌將含有實例 219A 之產物(0.142 g，0.249 mmol)及 1,2,3,4,5-五甲基苯(0.111 g，0.748 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之懸浮液的燒瓶冷卻至-78°C。接下來添加三氯硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液) (2.0 mL，2.0 mmol)。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著將乾冰-丙酮浴替換為冰-水浴。一小時後，將燒瓶再冷卻至-78°C。用二氯甲烷(3 mL)稀釋反應混合物且經由相繼添

加乙酸乙酯(3 mL)及乙醇(3 mL)進行淬滅。允許混合物升溫至環境溫度並攪拌 15 分鐘，接著在減壓下濃縮。將殘餘物與乙醇(2×5 mL)一起共蒸發且使用反相層析[120 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.1%三氟乙酸緩衝)]進行純化，得到呈相應三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.093 g，0.19 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (br s，1H)，7.62 (d，J = 9.1 Hz，1H)，6.92 (dd，J = 9.1，2.1 Hz，1H)，6.77 (s，1H)，6.59 (s，1H)，4.45 (s，2H)，2.99 (d，J = 6.7 Hz，2H)，1.16 - 1.03 (m，1H)，0.53 - 0.47 (m，2H)，0.28 - 0.23 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 366.3 [M+H]$^+$。

實例 219C：5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0819】 在 Parr 振盪器中，將 10%鈀/碳(0.0674 g，0.0960 mmol，50 重量%於水中)添加至實例 219B 之產物(0.0674 g，0.140 mmol)於三氟乙醇(5.6 mL)中之溶液中。用氮氣吹掃反應器，接著在 25°C下在氫氣(120 psi)下攪拌，直至氫氣吸收完畢(5 天)。用氮氣吹掃反應器，且過濾粗反應混合物，用甲醇洗滌固體。將 Celite® (1 g)添加至濾液，接著在真空中濃縮所得混合物，得到固體，將其乾式負載至 Teledyne ISCO 50 g 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，在 206 nM 下觀測，得到標題化合物(24.8 mg，0.067 mol，47.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (br s，1H)，8.47 (br s，2H)，6.47 (s，1H)，3.93 (s，2H)，3.07 (dd，J = 16.4，5.0 Hz，1H)，2.97 - 2.85 (m，2H)，2.83 - 2.76 (m，1H)，2.71 (dd，J = 16.4，10.0 Hz，1H)，2.56 (td，J = 10.9，5.3 Hz，1H)，2.20 (d，J = 10.0 Hz，1H)，1.68 (qd，J =

11.3，5.6 Hz，1H)，1.04 (tt，J = 7.6，4.6 Hz，1H)，0.63 - 0.56 (m，2H)，0.39 - 0.32 (m，2H)；MS (ESI$^+$) m/z 370 [M+H]$^+$。

實例 220：5-[6-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 319)

【0820】 向實例 217 之產物(11.6 mg，0.0240 mmol)於 1,2-二氯乙烷(0.45 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(0.090 mL，1.168 mmol)。1 小時之後，將反應混合物音波處理 2 分鐘，接著繼續攪拌。2 小時之後，將反應混合物音波處理 2 分鐘，接著用甲醇(0.5 mL)及乙腈(0.5 mL)稀釋。濃縮所得溶液，並且將殘餘物溶解於 1:1 甲醇/乙腈(1 mL)中，添加 Celite® (1 g)並且在減壓下濃縮所得混合物，得到粉末。將固體乾式負載至 50 g Teledyne ISCO 反相 C18 管柱上且用 10 至 100%甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用乾冰調節至 pH 7)之梯度溶析，得到標題化合物(5.9 mg，0.016 mmol，67.3%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (br s，4H)，6.43 (s，1H)，3.95 (d，J = 13.1 Hz，1H)，3.91 (d，J = 13.1 Hz，1H)，3.83 - 3.75 (m，1H)，3.66 (dt，J = 10.4，5.2 Hz，1H)，3.60 (dt，J = 10.5，5.2 Hz，1H)，3.00 - 2.89 (m，3H)，2.68 (dq，J = 19.8，7.0，6.5 Hz，2H)，2.59 - 2.50 (m，1H)，1.92 - 1.80 (m，2H)；MS (APCI$^+$) m/z 360 [M+H]$^+$。

實例 221：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 320)

實例 221A：2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

【0821】 在 0°C下向實例 127B 之產物(450 mg，2.470 mmol)及 Cs_2CO_3 (1609

mg，4.94 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中逐滴添加 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl，0.657 mL，3.70 mmol)。在 20°C下，在 N_2 下將混合物攪拌 12 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用鹽水(3×5 mL)洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物(630 mg，2.02 mmol，82%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 313 $[M+H]^+$。

實例 221B：2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙醇

【0822】 使用針對實例 127D 所描述之程序由實例 221A 之產物製備標題化合物，產率為 98%。MS (ESI$^+$) *m/z* 271 $[M+H]^+$。

實例 221C：2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0823】 使用針對實例 127E 所描述之程序由實例 221B 之產物製備標題化合物，產率為 55%。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm -0.10 - 0.02 (m，9H)，0.80 - 0.95 (m，2H)，2.18 (s，3H)，2.21 - 2.31 (m，3H)，3.42 (d，J = 2.38 Hz，2H)，3.49 - 3.62 (m，2H)，5.19 - 5.44 (m，2H)，9.58 (t，J = 2.31 Hz，1H)。

實例 221D：5-{6-(苄基氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0824】 使用針對實例 127Q 所描述之程序由實例 221C 之產物製備標題化合物，產率為 53.2%。^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ ppm -0.05 (s，9H)，0.73 - 0.92 (m，3H)，1.01 (br s，3H)，1.16 - 1.39 (m，3H)，1.96 (br s，3H)，2.50 (br s，4H)，2.77 - 3.06 (m，2H)，3.50 - 3.57 (m，2H)，4.22 (br s，2H)，4.96 (br s，2H)，5.25

(br s，2H)，6.73 - 7.26 (m，6H)。

實例 221E：5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0825】 使用針對實例 127R 所描述之程序由實例 221D 之產物製備標題化合物，產率為 25.4%。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d4*) δ ppm 2.20 (s，6H)，2.49 - 2.79 (m，4H)，3.15 (br t，J = 11.82 Hz，2H)，3.72 (s，2H)，4.30 (s，2H)，6.89 - 7.09 (m，1H)，7.00 (s，1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 458 [M-H]$^-$。

實例 222：*N*-(環己基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺(化合物 321)

實例 222A：6-(苄基氧基)-N-(環己基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0826】 使用針對實例 159A 所描述之程序由環己基甲胺製備標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 531.2 [M+H]$^+$。

實例 222B：N-(環己基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺

【0827】 使用針對實例 159B 所描述之程序由以上實例 222A 製備標題化合物，產率為 33% (2 個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.06 (s，3H)，6.60 (t，J = 5.6 Hz，1H)，6.49 (d，J = 1.2 Hz，1H)，4.35 (s，2H)，3.94 (s，2H)，3.50 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.88 (t，J = 7.0 Hz，2H)，2.65 (t，J = 5.8 Hz，2H)，1.68-1.56 (m，6H)，1.41 (m，1H)，1.13 (m，2H)，0.82 (m，2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 441.2 [M+H]$^+$。

實例 223：*N*-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺(化合物 322)

實例 223A：5-[7-胺基-3-(苄基氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0828】 在室溫下向 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.2 g，0.495 mmol，實例 67F)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加乙酸銨(1.8 g，23.35 mmol)。1 小時之後，向該懸浮液中添加 $NaBH_3CN$ (0.047 g，0.742 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 18 小時，接著將其用 *N,N*-二甲基甲醯胺稀釋，藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex® Luna® 10 μm C18 管柱(30 mm×250 mm)上純化，用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)之梯度以 50 mL/min 之流速溶析(0-1 分鐘，10% A；1-20 分鐘，線性梯度 10-90%)，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(85 mg，0.164 mmol，33.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (d，J = 5.3 Hz，3H)，7.51 - 7.45 (m，2H)，7.39 - 7.32 (m，2H)，7.34 - 7.27 (m，1H)，6.79 (s，1H)，5.13 (s，2H)，4.09 (s，2H)，3.46 (m，1H)，3.05 (dd，J = 16.3，5.5 Hz，1H)，2.84 (m，2H)，2.55 (d，J = 9.6 Hz，1H)，2.07 (m，1H)，1.72 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 406.1 $[M+H]^+$。

實例 223B：N-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺

【0829】 在 23°C下向實例 223A 之產物(43 mg，0.106 mmol)及三乙胺(53.7 mg，0.530 mmol)於四氫呋喃-二氯甲烷(2:1 比率，1 mL)中之 23°C懸浮液中添加乙酸酐(21.65 mg，0.212 mmol)，得到溶液。在 23°C下將混合物攪拌 0.5 小時。

在真空中濃縮反應混合物。藉由層析在矽膠上純化殘餘物，用 1-10%甲醇/二氯甲烷溶析，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(46 mg，0.084 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ ppm 7.53 - 7.47 (m，2H)，7.38 - 7.30 (m，2H)，7.30 - 7.22 (m，1H)，6.69 (d，J = 1.6 Hz，1H)，5.13 (s，2H)，4.56 (s，2H)，4.28 (d，J = 14.0 Hz，1H)，4.22 (d，J = 14.0 Hz，1H)，4.07 (m，1H)，3.19 (q，J = 7.3 Hz，6H)，3.01 (dd，J = 16.6，5.6 Hz，1H)，2.86 (dd，J = 7.5，5.4 Hz，2H)，2.49 (dd，J = 16.6，8.8 Hz，1H)，1.99 (m，1H)，1.95 (s，3H)，1.72 (m，1H)，1.30 (t，J = 7.3 Hz，9H)。

實例 223C：N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺

【0830】 在氫氣(80 psi)下在室溫下將以上實例 223B 之產物、*N*-[6-(苄基氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺、三乙胺(73 mg，0.133 mmol)及 5% Pd/C (72 mg)於四氫呋喃(4 mL)中之混合物攪拌 2.5 小時。經矽藻土墊過濾粗反應混合物並濃縮。藉由層析在矽膠上純化殘餘物，用 1-10%甲醇/二氯甲烷溶析，得到呈三乙胺鹽形式之標題化合物(50 mg，0.11 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (s，1H)，8.86 (s，1H)，7.92 (d，J = 7.2 Hz，1H)，6.43 (d，J = 1.3 Hz，1H)，3.96 - 3.86 (m，3H)，3.09 (q，J = 7.3 Hz，6H)，2.85 - 2.79 (m，1H)，2.78 - 2.64 (m，2H)，2.34 (dd，J = 16.4，8.8 Hz，1H)，1.89 - 1.83 (m，1H)，1.82 (s，3H)，1.57 (m，1H)，1.17 (t，J = 7.3 Hz，9H)；MS (APCI$^+$) m/z 358.5 $[M+H]^+$。

【0831】 將以上所獲得之三乙胺鹽產物之等分試樣(25 mg)藉由製備型 HPLC

在 Phenomenex® Luna® 10 µm C18 管柱(30 mm×250 mm)上進行純化，用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸/水(B)之梯度以 50 mL/min 之流速溶析(0-1 分鐘，5% A；1-20 分鐘，線性梯度 10-50%)，得到呈游離鹼形式之標題化合物(15 mg)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s，1H)，7.93 (d，J = 7.2 Hz，1H)，6.48 (s，1H)，4.31 (s，2H)，3.93 - 3.86 (m，1H)，2.84 (dd，J = 16.4，5.6 Hz，1H)，2.81 - 2.66 (m，2H)，2.35 (dd，J = 16.3，8.8 Hz，1H)，1.89 - 1.83 (m，1H)，1.82 (s，3H)，1.64 - 1.53 (m，1H)；MS (APCI$^-$) m/z 356.4 [M-H]$^-$。

實例 224：5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 323)

實例 224A：5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-(4-甲基戊-1-炔-1-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽

【0832】 向 20 mL 釋壓小瓶中添加實例 1G 之產物(0.500 g，1.08 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.021 g，0.032 mmol)及碘化銅(I) (0.020 g，0.11 mmol)。將小瓶封蓋，排空，且用氮氣再填充。此後，添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)、三乙胺(1.50 mL，10.8 mmol)及 4-甲基-1-戊炔(0.253 mL，2.15 mmol)。將小瓶排空且用氮氣再填充五次，接著加熱至 60°C。26 小時之後，將小瓶冷卻至環境溫度。添加額外的[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.021 g，0.032 mmol)及碘化銅(I) (0.020 g，0.11 mmol)。將小瓶排空且用氮氣再填充三次，接著再添加 4-甲基-1-戊炔(0.253 mL，2.15 mmol)。將小瓶再加熱至 60°C。四十一小時後，將小瓶冷卻至環境溫度且用 1 M 硫酸氫鈉(15 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水/1 M 鹽酸(4:1

v/v) (5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液負載至矽藻土(2 g)上，在減壓下濃縮，且使用反相層析[100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold® C18 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]進行純化，得到標題化合物(0.223 g，0.462 mmol，43%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 465.0 [M-H]$^-$。

實例 224B：5-(1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮 1,1-二氧化物銨鹽

【0833】 向含有 10%氫氧化鈀/碳(0.44 g，1.6 mmol)之 20 mL Barnstead Hast C 反應器中添加 5-[3-(苄基氧基)-1-氟-7-(4-甲基戊-1-炔-1-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮銨鹽(0.223 g，0.462 mmol)及 2,2,2-三氟乙醇(10 mL)。在 35°C下在 56 psi 氫氣氛圍下將所得混合物攪拌 20 小時。接著藉由過濾來移除觸媒並且用甲醇洗滌。將濾液負載至矽藻土(2 g)上，在減壓下濃縮，且使用反相層析[100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold® C18 管柱，10-100%梯度之甲醇/水(用 0.025 M 碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調節至 pH 7)]進行純化，得到標題化合物(0.0987 g，0.246 mmol，53%產率)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (br s，1H)，7.09 (br s，4H)，6.41 (d，J = 1.3 Hz，1H)，3.93 (d，J = 1.0 Hz，2H)，2.75 - 2.58 (m，3H)，2.04 (dd，J = 16.5，10.4 Hz，1H)，1.85 - 1.79 (m，1H)，1.61 - 1.50 (m，2H)，1.40 - 1.29 (m，4H)，1.25 (dtd，J = 12.7，11.0，5.6 Hz，1H)，1.20 - 1.13 (m，2H)，0.87 (d，J = 6.6 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 402.4 [M+NH$_4$]$^+$。

實例 225：5-(8-氟-6-羥基-2-{[(2*S*)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 324)

實例 225A：5-[6-(苄基氧基)-8-氟-2-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四

氫異喹啉-7-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0834】 將實例 54A 之產物(標稱 0.315 mmol，1 當量)、碳酸鉀(218 mg，1.58 mmol，5.0 當量)及(*S*)-5-(溴甲基)吡咯啶-2-酮(79 mg，0.44 mmol，1.4 當量)於乙腈(1.00 mL，約 0.3 M)中之懸浮液密封在 1 打蘭小瓶中。將經密封之反應容器置於已預熱至 70°C之加熱塊中。在 70°C下將反應混合物攪拌 20 小時。將產物混合物冷卻至 23°C。將經冷卻之產物混合物謹慎地傾入鹽酸水溶液(3 M，5 mL)、水(10 mL)及乙酸乙酯(15 mL)之攪拌混合物中。在 23°C下將混合物攪拌 10 分鐘。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。濃縮水層。將所獲得之固體殘餘物與甲醇(5×6 mL)一起濕磨。合併上清液並且經矽藻土塞(0.5 cm×1.0 cm)過濾。用甲醇(3×3 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之殘餘物未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI⁻) *m/z* 487 [M-H]⁻。

實例 225B：5-(8-氟-6-羥基-2-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0835】 在 23°C下將鈀/碳(10%重量，17 mg，0.02 mmol，5 mol%)、實例 225A 之產物(標稱 0.315 mmol，1 當量)及甲酸銨(60 mg，0.95 mmol，3.0 當量)於乙醇(4.0 mL)中之懸浮液攪拌 3 小時。將反應容器置於已預熱至 50°C之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至 23°C。添加額外的鈀/碳(10%重量，17 mg，0.02 mmol，5 mol%)及甲酸銨(72 mg，1.14 mmol，3.6 當量)。將反應容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 2 小時。接著將產物混合物冷卻至 23°C。經矽藻土塞(0.5 cm×1.0 cm)過濾經冷卻之

混合物。用甲醇(3×3 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。藉由反相急驟管柱層析(30 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 5-100%甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化])之梯度溶析，得到標題化合物(55 mg，0.14 mmol，42%產率，三個步驟)。^{1}H NMR (500 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.97 (bs，1H)，9.74 bs，1H)，8.00 (bs，1H)，6.58 (s，1H)，4.27 - 4.05 (m，2H)，3.96 (s，2H)，3.01 - 2.86 (m，1H)，2.28 - 2.09 (m，3H)，1.76 - 1.68 (m，1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 399 [M+H]$^+$。

實例 226：5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物 325)

實例 226A：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯酸甲酯

【0836】 在 23°C下將碘甲烷(14.5 mL，232 mmol，2.0 當量)添加至碳酸鉀(32.1 g，232 mmol，2.0 當量)及(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯酸(25.0 g，116 mmol，1 當量)於丙酮(465 mL，0.25 M)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 24 小時。在 23°C下添加額外的碘甲烷(14.5 mL，232 mmol，2.0 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 3 天。部分濃縮產物混合物。使所獲得之殘餘物分配在水(150 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間。用乙酸乙酯(150 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鎂乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。TLC R_f = 0.37 (1%乙酸-20%乙酸乙酯-庚烷，寧海準(ninhydrin))。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 5.73 - 5.65 (m，1H)，5.15 - 5.10 (m，2H)，5.02 (bs，1H)，4.40 - 4.36 (m，1H)，3.73 (s，3H)，2.58 - 2.42 (m，2H)，

1.43 (s，9H)。

實例 226B：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基庚-4-烯酸甲酯

【0837】 在裝配隔片封蓋之回流冷凝器的 500 mL 圓底燒瓶中，藉由反復經受真空(約 5 秒)及接著用氮氣回填(×2)對(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)釕(282 mg，0.45 mmol，4.5 mol%)及實例 226A 之產物(2.29 g，10.00 mmol，1 當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液進行脫氧。將反應容器短暫開封且添加液體 3-甲基-1-丁烯(約 15.0 mL，135 mmol，13.5 當量)。用回流冷凝器密封反應容器(在氮氣下)，並且將經密封之容器置於已預熱至 50°C 之加熱塊中。在 50°C下將反應混合物攪拌 20 小時。接著將產物混合物冷卻至 23°C。濃縮經冷卻之產物混合物。藉由急驟管柱層析(用庚烷初步溶析，分級至 10% [v/v]乙酸乙酯-庚烷，一個步驟)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(<1.98 g，<73%產率)。TLC R_f = 0.20 (10%乙酸乙酯-庚烷，對茴香醛)。)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 5.48 (dd，J = 15.3，6.7 Hz，1H)，5.26 - 5.20 (m，1H)，5.00 (bs，1H)，4.38 - 4.30 (m，1H)，3.72 (s，3H)，2.51 - 2.35 (m，3H)，1.44 (s，9H)，0.96 (d，J = 2.8 Hz，3H)，0.95 (d，J = 2.8 Hz，3H)。

實例 226C：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基庚酸甲酯

【0838】 在氫氣氛圍(1 atm)下，在密封 100 mL 圓底燒瓶中，在 23°C下將實例 226B 之產物(標稱 1.91 g，7.04 mmol，1 當量)及鈀/碳(10%重量，533.0 mg，0.50 mmol，7.1 mol%)於四氫呋喃(14.0 mL)中之懸浮液劇烈攪拌 20 小時。用甲醇(15 mL)稀釋產物混合物並且經矽藻土塞(2.0 cm×4.0 cm)過濾。用甲醇(3×5 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純

化即用於以下步驟中。TLC R_f = 0.24 (10%乙酸乙酯-庚烷，對茴香醛)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 5.02 - 4.94 (m，1H)，4.31 - 4.25 (m，1H)，3.73 (s，3H)，1.81 - 1.71 (m，1H)，1.64 - 1.58 (m，1H)，1.44 (s，9H)，1.39 - 1.27 (m，3H)，1.22 - 1.13 (m，2H)，0.86 (d，J = 6.1 Hz，6H)。

實例 226D：(S)-(1-羥基-6-甲基庚-2-基)胺甲酸第三丁酯

【0839】 在 0°C下將硼氫化鋰於四氫呋喃中之溶液(2.0 M，7.04 mL，14.08 mmol，2.0 當量)添加至實例 226C 之產物(標稱 7.04 mmol，1 當量)於四氫呋喃中之溶液(50 mL，0.14 M)中。在 20 小時內將反應混合物升溫至 23°C。接著在 23°C下用飽和氯化銨水溶液(5 mL)、水(15 mL)及乙酸乙酯(60 mL)相繼稀釋產物混合物。將所得兩相混合物攪拌 30 分鐘。接著將混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(35 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(用 33%乙酸乙酯-庚烷溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(983 mg，4.01 mmol，57%產率，四個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.62 (bs，1H)，3.69 - 3.49 (m，3H)，2.54 (bs，1H)，1.44 (s，9H)，1.41 - 1.13 (m，6H)，0.88 (dd，J = 6.6，3.5 Hz，1H)，0.86 (d，J = 6.6 Hz)。

實例 226E：(4S)-4-(4-甲基戊基)-2-側氧基-1,2λ^4,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯

【0840】 在-40°C下將亞硫醯氯於二氯甲烷中之溶液(2.0 M，2.00 mL，4.00 mmol，1.1 當量)逐滴添加至咪唑(989.3 mg，14.53 mmol，4.0 當量)及三乙胺(1.19 mL，8.53 mmol，2.4 當量)於二氯甲烷(30.0 mL)中之溶液中。在-40°C下將反應混

合物攪拌 10 分鐘。在-40°C下在 30 分鐘內經由注射泵逐滴添加實例 226D 之產物(891 mg，3.63 mmol，1 當量)於二氯甲烷中之溶液(6.0 mL，0.1 M 總體)。允許反應混合物在 2 天內升溫至 23°C。用飽和氯化鈉水溶液(8 mL)稀釋產物混合物。用二氯甲烷(15 mL)萃取水層。合併有機層，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(用 10%乙酸乙酯-庚烷溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(599 mg，2.05 mmol，57%產率)。TLC R_f = 0.68 (25%乙酸乙酯-庚烷，鉬酸鈰銨)。^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.81 - 4.70 (m，2H)，4.04 - 3.95 (m，1H)，2.14 - 2.04 (m，1H)，1.75 - 1.63 (m，1H)，1.53 (s，9H)，1.35-1.15 (m，4H)，0.92 - 0.85 (m，1H)，0.87 (dd，J = 6.6，3.0 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 309 $[M+NH_4]^+$。

實例 226F：(S)-4-(4-甲基戊基)-1,2,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯 2,2-二氧化物

【0841】 在 23°C下添加水合氯化釕(III) (4.6 mg，0.02 mmol，1.0 莫耳%)及過碘酸鈉(659.0 mg，3.08 mmol，1.5 當量)，繼之以實例 226E 之產物(599.0 mg，2.06 mmol，1 當量)於 20%水-乙腈混合物(v/v，7 mL，0.29 M)中之溶液。在 23°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。接著用乙酸乙酯(15 mL)稀釋產物混合物。經矽藻土塞(5.0 cm×3.0 cm)過濾經稀釋之混合物。用乙酸乙酯(3×15 mL)沖洗濾餅。合併濾液。將所合併之濾液轉移至分液漏斗且用飽和硫代硫酸鈉水溶液(15 mL)洗滌。用乙酸乙酯(15 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)相繼洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鎂乾燥。經矽藻土塞(5.0 cm×3.0 cm)過濾經乾燥之溶液。用乙酸乙酯(3×15 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。將所獲得之殘餘物溶解於乙

醚(3 mL)中並且經矽膠塞(0.5 cm×3.0 cm)過濾。用乙醚(3×2 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並濃縮所合併之濾液，得到標題化合物(584 mg，1.90 mmol，92%產率)。TLC R_f = 0.43 (20%乙酸乙酯-庚烷，鉬酸鈰銨)。^{1}H NMR (600 MHz，$CDCl_3$) δ ppm 4.63 (ddd，J = 9.2，5.9，0.8 Hz,1H)，4.32 - 4.22 (m，2H)，1.94 - 1.84 (m，1H)，1.83 - 1.72 (m，1H)，1.55 (s，9H)，1.39 - 1.26 (m，2H)，1.26 - 1.17 (m，2H)，0.91 (d，J = 6.6 Hz，1H)，0.87 (dd，J = 6.6，3.7 Hz，6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 325 $[M+NH_4]^+$。

實例 226G：{(2S)-1-[4-(苄基氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基]-6-甲基庚-2-基}胺甲酸第三丁酯

【0842】 在-78°C下將正丁基鋰於己烷中之溶液(1.91 M，2.08 mL，3.96 mmol，2.1 當量)添加至二異丙胺(0.59 mL，4.15 mmol，2.2 當量)於四氫呋喃(8.0 mL)中之溶液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。在-78°C下在 20 分鐘內經由注射泵逐滴添加實例 12C 之產物(777.0 mg，1.98 mmol，1.05 當量)於四氫呋喃(3.0 mL)中之溶液。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在-78°C下在 20 分鐘內逐滴添加實例 226F 之產物(580.0 mg，1.89 mmol，1 當量)於四氫呋喃中之溶液(3.0 mL；0.14 M 總體)。在-78°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。在-78°C下添加鹽酸水溶液(3 M，3.14 mL，9.43 mmol，5.0 當量)。在 30 分鐘內將所得混合物升溫至 23°C。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋產物混合物。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 619 $[M+H]^+$。

實例 226H：{[6-(苄基氧基)-4-溴-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-甲基庚基}-2-氟苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0843】 在 23°C下將溴乙酸甲酯(0.18 mL，1.98 mmol，1.1 當量)添加至實例 226G 之產物(標稱 1.89 mmol，1 當量)、碳酸鉀(782 mg，5.66 mmol，3.0 當量)及碘化鉀(157 mg，0.94 mmol，0.5 當量)於丙酮(9.5 mL，0.2 M)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 65 小時。在氮氣流下濃縮產物混合物。使所獲得之殘餘物分配在乙酸乙酯(20 mL)、水(3 mL)及飽和氯化銨水溶液(5 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(3 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向溶液中添加矽藻土(約 5 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(40 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-60%乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(945 mg，1.37 mmol，72%產率，兩個步驟)。MS (APCI$^+$) *m/z* 591 $[M+H-C(O)OC(CH_3)_3]^+$。

實例 226I：{[6-(苄基氧基)-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-甲基庚基}-4-乙烯基-2-氟苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0844】 碳酸銫(890 mg，2.73 mmol，2.0 當量)、乙烯基三氟硼酸鉀(366 mg，2.73 mmol，2.0 當量)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (48.0 mg，0.07 mmol，5.0 mol%)及實例 226H 之產物(945 mg，1.37 mmol，1 當量)於 20%水-二噁烷(v/v，11.0 mL，0.15 M)中之懸浮液在裝配隔片密封之螺旋蓋的 20 mL 閃爍小瓶中。藉由反復經受真空(約 5 秒)接著用氮氣回填(×3)對經密封之反應混合物進行脫氧。將反應容器置於已預熱至 80°C之加熱塊中。在 80°C下將反應混合物攪拌 1.5 小時。接著將反應混合物加熱至 100°C。在 100°C下將反應混合物攪拌 3 小時。接著將產物

混合物冷卻至 23°C。經由矽藻土塞(3.0 cm×1.0 cm)過濾經冷卻之產物混合物。用乙酸乙酯(3×15 mL)洗滌濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。使所獲得之殘餘物分配在乙酸乙酯(50 mL)與水(10 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向溶液中添加矽藻土(約 5 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(40 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-60% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物。所獲得之標題化合物(623 mg，<71%產率)未進行進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 538 $[M-C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$。

實例 226J：{[6-(苄基氧基)-3-{(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-甲基庚基}-2-氟-4-甲醯基苯基](三氟乙醯基)胺基}乙酸甲酯

【0845】 在 23°C下將 *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物於水中之溶液(50% w/v，0.69 mL，2.93 mmol，3.0 當量)添加至二水合鋨酸鉀(14.0 mg，0.04 mmol，4.0 mol%)及實例 226I 之產物(623 mg，0.98 mmol，1 當量)於 25%水-四氫呋喃混合物(v/v，10 mL，約 0.1 M)中之懸浮液中。在 23°C下將反應混合物攪拌 18 小時。在 23°C下一次性添加偏過碘酸鈉(209 mg，0.975 mmol，1.0 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 6 小時。在 23°C下一次性添加額外的偏過碘酸鈉(187 mg，0.86 mmol，0.89 當量)。在 23°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著用飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)、水(5 mL)及乙酸乙酯(50 mL)相繼稀釋產物混合物。在 23°C下將經稀釋之混合物攪拌 15 分鐘。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(15 mL)相繼洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機

層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 541 [M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H]$^+$。

實例 226K：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三氟乙醯基)胺基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0846】 在-78°C下將三乙基矽烷(0.86 mL，5.36 mmol，5.5 當量)及三氟化硼乙醚合物(0.62 mL，4.8 mmol，5.0 當量)依序逐滴添加至實例 226J 之產物(標稱 0.98 mmol，1 當量)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中。在-78°C下將反應混合物攪拌 45 分鐘。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)及水(1 mL)相繼稀釋產物混合物。在 1 小時內隨攪拌將經稀釋之混合物升溫至 23°C。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用二氯甲烷(15 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向溶液中添加矽藻土(約 5 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(40 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-25% [v/v]乙酸乙酯-庚烷之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物。收集含有產物之級分並濃縮。所獲得之標題化合物(<400 mg，<66%，兩個步驟)未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 525 [M+H-C(O)OC(CH_3)$_3$]$^+$。

實例 226L：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0847】 在 23°C下，在氮氣下，在配備有釋壓隔片螺旋帽之 20 mL 閃爍小瓶中將甲醇鈉於甲醇中之溶液(25% w/v，0.35 mL，1.60 mmol，2.5 當量)添加至實例 226K 之產物(約 400 mg，約 0.64 mmol，1 當量)於無水甲醇中之溶液(3.2 mL，

0.2 M)中。使經密封之反應混合物經受真空(約 5 秒)，接著用氮氣回填(×3)。將經密封之反應混合物置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。接著將反應混合物冷卻至 23°C。在 23°C下將氯化氫於二噁烷中之溶液(4 M，0.80 mL，3.20 mmol，5 當量)添加至經冷卻之反應混合物中。在 23°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。用乙酸乙酯(30 mL)、水(3 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)相繼稀釋產物混合物。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取水層。合併有機層，且用飽和氯化鈉水溶液(7 mL)洗滌所合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 529 $[M+H]^+$。

實例 226M：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}胺磺醯基)胺基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0848】 在 0°C下將烯丙醇(0.05 mL，0.74 mmol，1.2 當量)添加至異氰酸氯磺醯酯(0.06 mL，0.69 mmol，1.1 當量)於二氯甲烷(3.20 mL)中之溶液中。在 0°C下將反應混合物攪拌 1 小時。在 0°C下逐滴添加實例 226L 之產物(標稱 0.64 mmol，1 當量)及三乙胺(0.27 mL，1.92 mmol，3.0 當量)於二氯甲烷中之溶液(3.20 mL，0.1 M 總體)。在 0°C下將反應混合物攪拌 2 小時。用飽和氯化鈉水溶液(3 mL)稀釋產物混合物。接著將所得兩相混合物轉移至分液漏斗，並分離所形成之層。用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併有機層，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液，並濃縮濾液。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 709 $[M+NH_4]^+$。

實例 226N：(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-3-(4-甲基戊基)-6-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

【0849】 在 23°C下在氮氣下將甲醇鈉於甲醇中之溶液(0.5 M，3.84 mL，1.92 mmol，3.0 當量)添加至實例 226M 之產物(標稱 0.64 mmol，1 當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (37 mg，0.03 mmol，0.05 當量)於無水甲醇中之懸浮液(2.0 mL，0.32 M)中。密封反應容器(具有配備隔片之螺旋蓋的 20 mL 釋壓小瓶)。藉由反復經受真空(約 5 秒)接著用氮氣回填(×3)對經密封之反應混合物進行脫氧。將反應容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘，接著將反應混合物冷卻至 23°C。使經冷卻之混合物分配在鹽酸水溶液(3.0 M，2.5 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。用乙酸乙酯(10 mL)萃取水層。合併有機層，且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥之溶液。向濾液中添加矽藻土(約 7 g)並濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(12 g RediSep Rf Gold®二氧化矽管柱，用 0-100%乙腈-乙酸乙酯之梯度溶析)純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物(284 mg，0.493 mmol，77%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 593 $[M+NH_4]^+$。

實例 226O：5-[(3S)-7-(苄基氧基)-5-氟-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0850】 在-78°C下將三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，7.00 mL，7.00 mmol，14.2 當量)緩慢添加至實例 226N 之產物(標稱 0.493 mmol，1 當量)及五甲基苯(80 mg，0.54 mmol，1.1 當量)於二氯甲烷中之溶液中。立即移除冷卻浴且替換為獨立的 0°C冷卻浴。反應混合物在 1 小時內升溫至 0°C。將反應混合物冷卻至-78°C。在-78°C下緩慢添加額外的三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，5.00

mL，5.00 mmol，10.1 當量)。立即移除冷卻浴且替換為獨立的 0°C冷卻浴。反應混合物在 30 分鐘內升溫至 0°C。將產物混合物冷卻至-78°C。在-78°C下用乙醇(5.0 mL)緩慢稀釋混合物。濃縮經稀釋之混合物。所獲得之標題化合物未經進一步純化即用於以下步驟中。MS (APCI$^+$) *m/z* 476 [M+H]$^+$。

實例 226P：5-[(3S)-5-氟-7-羥基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮氨鹽

【0851】 將實例 226O 之產物(標稱 0.493 mmol，1 當量)、鈀/碳(10%重量，52 mg，0.05 mmol，0.1 當量)及甲酸銨(155 mg，2.47 mmol，5.0 當量)於乙醇(5.00 mL，約 0.1 M)中之懸浮液密封在具有配備隔片之螺旋帽的 20 mL 釋壓小瓶中。將經密封之反應容器置於已預熱至 60°C之加熱塊中。在 60°C下將反應混合物攪拌 4 小時。將產物混合物冷卻至 23°C。經矽藻土塞(0.5 cm×1.0 cm)過濾經冷卻之產物混合物。用甲醇(3×3 mL)沖洗濾餅。合併濾液，並且濃縮所合併之濾液。藉由反相急驟管柱層析(100 g RediSep Rf Gold® C18 管柱，用 5-100%甲醇-0.025 M 碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳進行酸化])之梯度溶析，得到回收起始物質(18.5 mg，8%)及標題化合物(5.5 mg，0.014 mmol，3%產率，2 個步驟)。^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 6.55 (s，1H)，4.19 (s，2H)，3.95 (s，2H)，2.93 (dd，J = 16.7，4.7 Hz，1H)，2.46 (dd，J = 16.8，11.1 Hz，1H)，1.71 - 1.65 (m，1H)，1.61 - 1.52 (m ,2H)，1.46 - 1.39 (m，2H)，1.23 - 1.17 (m，2H)，0.91 - 0.86 (m，7H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 386 [M+H]$^+$。

生物學分析

縮寫

【0852】 BSA 用於牛血清白蛋白；DMEM 用於杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)；DMSO 用於二甲亞碸；DTT 用於二硫蘇糖醇；EDTA 用於乙二胺四乙酸；EGTA 用於乙二醇-雙(2-胺基乙醚)-*N,N,N′,N′*-四乙酸；FBS 用於胎牛血清；HEPES 用於 4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙磺酸；IFNγ 用於干擾素 γ；PBS 用於磷酸鹽緩衝生理鹽水；PE 標記用於藻紅素標記；RPMI 1640 用於羅斯維爾公園紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute) 1640 培養基；S-MEM 用於施平納(Spinner)改良伊格爾氏最低必需培養基；TNFα 用於腫瘤壞死因子 α；以及 Tween® 20 用於聚乙二醇去水山梨醇單月桂酸酯。

實例 227：用於測定 PTPN2 抑制劑之效力的遷移率變化分析

【0853】 在活體外酶反應中使用內部 His 標籤化 PTPN2 (TC45)蛋白(SEQ ID NO: 1)測定化合物活性。用於測定活性之酶分析為使用 Caliper Life Sciences 之 LabChip EZ Reader 的遷移率變化分析。在分析緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM EDTA、0.01% Tween® 20 及 2 mM DTT)中進行酶反應。使用 Labcyte Echo 以不同的濃度(12 個點，1:3 稀釋)將化合物分配在白色 384 孔 ProxiPlate™ (PerkinElmer 目錄號 6008289)板上。在室溫下將酶(0.5 nM)與化合物一起培育 10 分鐘。接著以 2 μM 向諸板添加受質(磷酸化胰島素受體探針序列：((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2)，且在室溫下再培育 10 分鐘。最後，向諸板添加淬滅溶液(水及 4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)，接著在 EZ Reader (激發 488 nm，發射 530 nm)上運作以量測轉化% (被 PTPN2 脫磷酸化之磷酸化受質之量)。各板具有 100%對照(抑制劑：4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺醯基)哌啶-4-基]胺基}

苯基)噻吩-2-甲酸)及 0%對照(DMSO)，用於計算抑制%。接著使用抑制%計算 IC_{50} 值。

實例 228：用於測定 PTPN1 抑制劑之效力的遷移率變化分析(MSA)

【0854】 在活體外酶反應中使用內部 His 標籤化全長 PTPN1 蛋白(SEQ ID NO: 3)測定化合物活性。用於測定活性之酶分析為使用 Caliper Life Sciences 之 LabChip EZ Reader 的遷移率變化分析。在分析緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM EDTA、0.01% Tween® 20 及 2 mM DTT)中進行酶反應。使用 Labcyte Echo®液體處理器以不同的濃度(12 個點，1:3 稀釋)將化合物分配在白色 384 孔 ProxiPlate™ (PerkinElmer 目錄號 6008289)板上。在室溫下將酶(0.5 nM)與化合物一起培育 10 分鐘。接著以 2 μM 向諸板添加受質(磷酸化胰島素受體探針序列：((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2)，且在室溫下再培育 10 分鐘。最後，向諸板添加淬滅溶液(水及 4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)，接著在 EZ Reader (激發 488 nm，發射 530 nm)上運作以量測轉化% (被 PTPN1 脫磷酸化之磷酸化受質之量)。各板具有 100%對照(抑制劑：4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)及 0%對照(DMSO)，用於計算抑制%。接著使用抑制%計算 IC_{50} 值。

【0855】 以下表 2 彙總 PTPN2 MSA 分析及 PTPN1 MSA 分析用於本發明之例示性化合物時獲得的 IC_{50} 資料。在此表中，「A」表示 IC_{50} 小於 1 nM；「B」表示 IC_{50} 在 1 nM 與 10 nM 之間；「C」表示 IC_{50} 為大於 10 nM 至 100 nM；且「D」表示 IC_{50} 大於 100 nM。

表 2：本發明之例示性化合物在 PTPN2 及 PTPN1 遷移率變化分析(MSA)中之 IC_{50} 值.

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)
100	C	B	**101**	B	B
102	A	B	**103**	C	
104	C	C	**105**	B	B
106	C	C	**107**	C	C
108	C	C	**109**	C	C
110	C	C	**111**	C	C
112	D	D	**113**	D	D
114	C	C	**115**	C	C
116	C	C	**117**	C	C
118	B	B	**119**	B	B
120	B	B	**121**	B	C
122	B	C	**123**	B	B
124	B	B	**125**	B	C
126	B	B	**127**	B	B
128	B	B	**129**	B	B
130	B	B	**131**	B	B
132	C	C	**133**	B	B
134	C	C	**135**	C	C
136	C	C	**137**	A	B
138	C	C	**139**	B	C
140	C	C	**141**	B	C
142	B	C	**143**	C	D
144	B	C	**145**	C	C
146	B		**147**	C	C
148	A	A	**149**	B	C
150	B	B	**151**	B	C
152	B		**153**	C	C
154	B	C	**155**	C	C
156	B	B	**157**	B	C
158	C	D	**159**	C	C
160	C	C	**161**	B	C
162	B	C	**163**	C	D
164	C	D	**165**	C	C
166	A	B	**167**	B	C
168	C	C	**169**	C	
170	C	D	**171**	B	B
172	C	C	**173**	B	B
174	B	B	**175**	B	C
176	C	C	**177**	A	B
178	A	B	**179**	C	C

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)
180	C	D	**181**	B	B
182	C	C	**183**	D	D
184	D	D	**185**	B	B
186	C	C	**187**	B	B
188	C	C	**189**	B	D
190	B	C	**191**	C	C
192	C	C	**193**	D	C
194	B	B	**195**	C	C
196	C	C	**197**	C	C
198	C	D	**199**	A	A
200	A	A	**201**	A	A
202	A	B	**203**	A	B
204	A	B	**205**	B	C
206	C	C	**207**	C	C
208	C	C	**209**	B	B
210	D	C	**211**	B	B
212	D	D	**213**	D	D
214	C	C	**215**	D	D
216	D	D	**217**	D	D
218	D	C	**219**	C	C
220	C	C	**221**	C	B
222	C	C	**223**	C	B
224	D	C	**225**	B	C
226	C	C	**227**	D	D
228	D	C	**229**	C	C
230	D	C	**231**	C	B
232	D	C	**233**	D	C
234	C	B	**235**	C	C
236	D	C	**237**	D	D
238	B	B	**239**	B	B
240	C	D	**241**	C	C
242	C	C	**243**	B	B
244	C	C	**245**	C	C
246	C	C	**247**	C	C
248	C	C	**249**	C	C
250	C	C	**251**	C	C
252	D	D	**253**	B	B
254	C	C	**255**	D	C
256	B	B	**257**	B	B
258	B	B	**259**	C	C
260	B	B	**261**	C	C
262	C	B	**263**	C	
264	C	C	**265**	C	
266	B	B	**267**	C	
268	C	C	**269**	B	B

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTPN1 MSA IC_{50} (nM)
270	C	C	**271**	C	C
272	C	C	**273**	B	B
274	B	B	**275**	C	C
276	A	B	**277**	B	C
278	C	C	**279**	C	C
280	D	D	**281**	C	C
282	C	C	**283**	C	D
284	C	C	**285**	C	
286	B	B	**287**	C	D
288	C	B	**289**	C	D
290	B	B	**291**	B	B
292	C	C	**293**	C	C
294	C	C	**295**	C	D
296	C	D	**297**	A	B
298	C	C	**299**	B	C
300	B	B	**301**	C	D
302	B	C	**303**	B	
304	D	D	**305**	C	C
306	D	D	**307**	B	B
308	B	B	**309**	C	C
310	C	C	**311**	B	B
312	C	C	**313**	B	C
314	C	D	**315**	B	C
316	C	D	**317**	C	D
318	B	C	**319**	C	D
320	D	D	**321**	B	B
322	C		**323**	B	
324	B		**325**	B	

實例 229：B16F10 IFNγ 誘導之細胞生長抑制分析

【0856】 將 B16F10 小鼠黑色素瘤細胞(ATCC 目錄號 CRL-6475，Manassas，VA)以 500 個細胞/孔之密度接種於 384 孔透明底板(Corning 目錄號 3765，Corning，NY)中 25 μL 總體積之 DMEM+10% FBS (Sigma 目錄號 D6429 及 Sigma 目錄號 F4135，St. Louis，MO)中。允許細胞在 37°C+5% CO_2 下黏附隔夜。在第二天，將 12.5 μL 小鼠 IFNγ (RD systems 目錄號 485-MI/CF，Minneapolis，MN)以 2 ng/mL 之濃度添加至平板之一部分(第 13-24 直行)中，最終分析濃度為 0.5 ng/mL IFNγ。向平板之其餘部分(第 1-12 直行)僅添加培養基(12.5 μL DMEM+10%

FBS)。接下來，將以 100 mM 重懸浮於 DMSO (Sigma 目錄號 D2650)中之化合物以半對數稀釋方式稀釋於 DMSO 中，範圍為 100 mM 至 0.001 mM，且包括僅有 DMSO 之對照。將化合物/DMSO 稀釋液進一步 1:250 稀釋於 DMEM+10% FBS 中，且將 12.5 μL 此等稀釋液一式三份添加至兩個處理組(存在及不存在 IFNγ)之細胞。最終化合物濃度在 100 μM 至 0.001 μM 範圍內，最終 DMSO 濃度為 0.1%。化合物僅給與內部 240 孔中，避免板之外部 2 孔周邊，從而將邊緣效應減至最小。最後，將板負載至維持在 37°C+5% CO_2 培育箱中之 IncuCyte® S3 活細胞分析系統(Essen Bioscience-Sartorius，Ann Arbor，MI)中，允許平衡 2 小時，並且每 6 小時成像，持續 5 天。在存在及不存在 IFNγ 之情況下量測化合物稀釋液隨時間之匯合度。當「DMSO/無 IFNγ」對照達到匯合度>95%時，獲得生長抑制值。在此等時間點，對於各化合物，計算每個化合物劑量水準下相對於「DMSO/存在 IFNγ」對照之生長抑制百分比且用於確定 IC_{50}。

【0857】 尋找抑制腫瘤生長之新穎策略為腫瘤學藥物發現中的活躍研究領域。某些癌症類型(黑色素瘤在其中)之生長可藉由免疫系統細胞如 T 細胞或 NK 細胞產生之細胞介素 IFNγ 加以抑制。消除 IFNγ 信號傳導會促進腫瘤生長。相反，增強 IFNγ 信號傳導將擴增腫瘤生長抑制。因為 PTPN2 及 PTPN1 為細胞介素信號傳導(包括經由 JAK 及 STAT 蛋白脫磷酸化之 IFNγ 信號傳導)之負調控劑，故有效化合物應在 IFNγ 存在下促進腫瘤生長停滯。

【0858】 本發明之化合物在 IFNγ 存在下擴增 B16F10 黑色素瘤生長抑制。重要的是，在不存在 IFNγ 時未觀測到腫瘤生長抑制，指示該等化合物之中靶機制。

【0859】 以下表 3 彙總本發明之例示性化合物之 B16F10 IFNγ 誘導之細胞生

長抑制 IC_{50} 值。在此表中，「A」表示 IC_{50} 小於 1 μM；「B」表示 IC_{50} 在 1 μM 與 10 μM 之間；「C」表示 IC_{50} 為大於 10 μM 至 100 μM；且「D」表示 IC_{50} 大於 100 μM。

表 3：本發明之例示性化合物在 B16F10 IFNγ 誘導之細胞生長抑制(GI)分析中之 IC_{50} 值。

化合物編號	B16F10 GI IC50 (μM)	化合物編號	B16F10 GI IC50 (μM)
102	A	**103**	B
104	C	**106**	C
107	C	**108**	C
109	C	**111**	C
112	C	**116**	B
117	B	**118**	A
119	B	**120**	A
122	B	**123**	B
124	A	**125**	C
126	B	**127**	A
128	B	**129**	A
130	B	**131**	A
133	A	**134**	B
135	B	**136**	D
137	C	**139**	C
142	C	**143**	B
145	B	**146**	A
148	A	**150**	B
151	B	**153**	D
155	C	**156**	A
157	B	**161**	C
166	A	**169**	C
172	B	**173**	A
174	A	**175**	A
177	A	**178**	A
179	B	**180**	B
184	C	**185**	A
187	A	**188**	A
189	B	**190**	B
194	B	**196**	B
197	B	**199**	A
200	A	**202**	A
203	A	**205**	B
206	B	**208**	C
209	B	**211**	A
214	B	**217**	B
218	C	**221**	B

223	A	**225**	B
229	B	**231**	B
234	B	**235**	B
238	B	**241**	C
243	B	**245**	B
247	C	**250**	D
251	B	**252**	C
253	B	**254**	B
255	B	**257**	B
258	B	**259**	B
260	A	**262**	C
268	B	**269**	C
276	B	**286**	B
288	B	**291**	A
292	B	**293**	B
306	D	**307**	A
308	A		

實例 230：人類全血 pSTAT1 近端藥效學(PD)分析

【0860】 人類血液樣品根據 AbbVie 之職業安全與健康署方案經由內部 AbbVie Inc 捐血計畫獲得。在實驗開始前，藉由靜脈穿刺將血液收集至經肝素鈉塗覆之真空血液收集管中，並在室溫下保持不超過 1 小時。將人類血液樣品(90 μL)添加至 96 孔板之含有 10 μL 具有增加濃度之化合物之 10×工作儲備液的各個孔中以達到 0.025 μM 至 500 μM 範圍內之最終濃度，並且在 37°C下培育 3 小時。為了誘導 STAT1 磷酸化，接著將樣品用重組人類 IFNγ (R＆D Systems，目錄號 285-IF，Minneapolis，MN；100 nM 最終濃度)處理 20 分鐘，並且添加 3 μL/孔經 BV421 標記之抗 CD14 表面抗體(Biolegend，San Diego，CA，目錄號 301830)，45 分鐘後用 BD Phosflow 溶解/固定緩衝液(BD Biosciences，San Jose，CA，目錄號 558049)進行固定及紅血球溶解。接著在冰上藉由添加 BD Perm III 緩衝液(BD Biosciences，San Jose，CA，目錄號 558050)滲透細胞並儲存在-80°C下直至使用。染色前，用含 0.1% BSA 之 PBS 洗滌細胞。將最佳化濃度之經 BUV395 標記之抗 CD45 (BD Biosciences，San Jose，CA，目錄號 563792)及經 PE 標記之

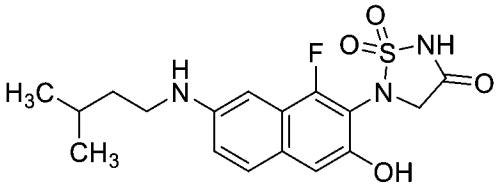
抗磷酸 STAT1 (pY701；Invitrogen，Carlsbad，CA，目錄號 12-9008-42)抗體添加至細胞懸浮液中並且培育 2 小時。用含有 0.1% BSA 之 PBS 洗滌細胞，並且在 BD LSRFortessa™ X20 流式細胞儀(BD Biosciences，San Jose，CA)上使用 BD FACSDiva™軟件進行分析。使用 FlowJo V10 分析軟體(Flow Jo LLC，Ashland，OR)分析資料。藉由 CD14+單核細胞中 pSTAT1 之平均螢光強度(MFI)來量測 STAT 磷酸化之量。使用四參數對數非線性回歸模型(據此計算半最大有效濃度(EC_{50}))確定化合物劑量反應曲線。所有統計分析皆利用 GraphPad 軟體(San Diego，CA)。

【0861】 蛋白酪胺酸磷酸酶 PTPN2 及 PTPN1 為若干細胞途徑之負調控劑，其中有 JAK/STAT 介導之細胞介素信號傳導(例如 IFNγ、IFNα、IL2)。抑制 PTPN2/N1 有望藉由延遲 STAT 蛋白脫磷酸化而升高 STAT 磷酸化。經由量測作為人類全血中近端轉譯藥效學標記物之直接 PTPN2/N1 標靶 STAT1 的磷酸化來評估化合物對 IFNγ 信號傳導之影響。全血中所含有之細胞提供密切生理學相關性環境，以及有助於評定小分子蛋白質結合特徵及可作用於其標靶之游離藥物的量。在摻有活性化合物之人類全血中，用 IFNγ 刺激後觀測到 STAT1 磷酸化之劑量依賴性增強。本發明化合物擴增 IFNγ 誘導之 STAT1 磷酸化。以下表 4 彙總本發明之例示性化合物之 pSTAT EC_{50} 值。

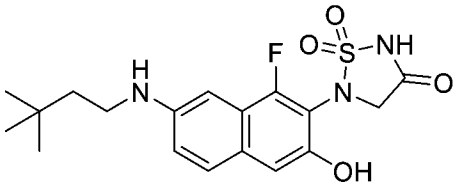
【0862】 蛋白酪胺酸磷酸酶 PTPN2 及 PTPN1 為若干細胞途徑之負調控劑，其中有 JAK/STAT 介導之細胞介素信號傳導(例如 IFNγ、IFNα、IL2)。抑制 PTPN2/N1 有望藉由延遲 STAT 蛋白脫磷酸化而升高 STAT 磷酸化。經由量測作為人類全血中近端轉譯藥效學標記物之直接 PTPN2/N1 標靶 STAT1 的磷酸化來

評估化合物對 IFNγ 信號傳導之影響。全血中所含有之細胞提供密切生理學相關性環境，以及有助於評定小分子蛋白質結合特徵及可作用於其標靶之游離藥物的量。在摻有活性化合物之人類全血中，用 IFNγ 刺激後觀測到 STAT1 磷酸化之劑量依賴性增強。本發明化合物擴增 IFNγ 誘導之 STAT1 磷酸化。以下表 4 彙總本發明之例示性化合物之 pSTAT EC_{50} 值。

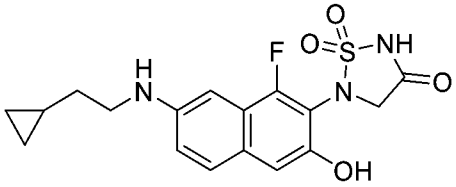
表 4：所選化合物在 B16F10 生長抑制分析中之 IC_{50} 值與人類全血中 IFNγ 誘導之 STAT1 磷酸化之 EC_{50} 值的比較.



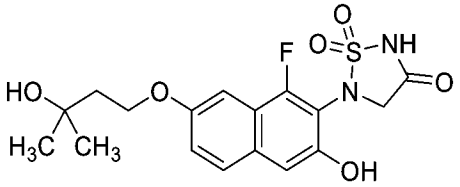
化合物 V



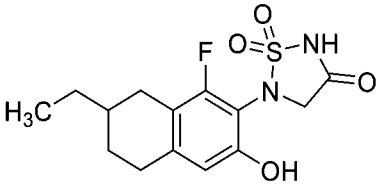
化合物 W



化合物 X



化合物 Y



化合物 Z

化合物	B16F10 生長抑制 IC_{50} (μM)	人類全血 IFNγ 誘導之 pSTAT1 EC_{50} (μM)
化合物 V	3.2	
化合物 W	4.1	
化合物 X	4.1	
化合物 Y	5.8	38
化合物 Z	17.8	>500

118	0.11	0.58
133	0.22	1.6
146	<0.05	0.4
177	0.14	2
199	<0.05	0.83
200	<0.05	2.4
259	1.5	14.2
260	0.18	4.4

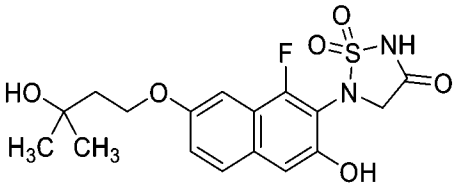
實例 231：T 細胞功能分析

【0863】 使用 MACS 泛 T 細胞分離套組 II (Miltenyi Biotec，Auburn，CA)，根據製造商之說明書自 C57BL6 脾細胞分離泛 T 細胞。將分離之 T 細胞(200,000 個細胞/孔，於 96 孔平底板中)在補充有 10% FBS、50 nM 2-巯基乙醇、100 U/mL 青黴素及 100 μg/mL 鏈黴素之 RPMI 1640 中培養，並且與 0.3 μM 化合物或 DMSO 一起培育，一式兩份。1 小時之後，以 1:5 珠粒/細胞比率添加小鼠 T 細胞活化劑 CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)以刺激 T 細胞，持續 3 天。在不存在 T 細胞活化劑珠粒之情況下在存在或不存在化合物之情況下培育 T 細胞，以評估化合物是否非特異性刺激 T 細胞。刺激 3 天之後，收集上清液且使用 MSD V-plex 分析(Meso Scale Discovery，Rockville，MD)評定上清液中之 IFNγ 及 TNFα。

【0864】 增加 T 細胞活化且最重要地，T 細胞功能為新穎免疫腫瘤學方法促進腫瘤免疫力之主要策略。使用原代 T 細胞之活體外分析通常用於評定化合物對 T 細胞活化及功能的影響。

【0865】 對腫瘤免疫力重要之 T 細胞功能讀數為促炎性抗腫瘤生成細胞介素如 IFNγ 及 TNFα 之產生。此可藉由偵測活體外刺激之 T 細胞之上清液中的細胞介素來評定。免疫刺激性化合物有望使 IFNγ 及 TNFα 之產生增加。本發明之化

合物促進經刺激之 T 細胞之 IFNγ 及 TNFα 產生。重要的是，在不存在 TCR 刺激之情況下，化合物不會非特異性地增加 IFNγ 及 TNFα 產生。以下表 5 彙總對於本發明之例示性化合物，由藉由 TCR (抗 CD3/CD28)刺激或未加刺激(無刺激)3 天之 T 細胞產生的 IFNγ 及 TNFα 的量。



化合物 **Y**

表 5：來自 T 細胞功能分析之細胞介素資料.

化合物編號	IFNγ [pg/mL]		TNFα[pg/mL]	
	無刺激	抗 CD3/CD28	無刺激	抗 CD3/CD28
DMSO	1.1	49	1.1	73.7
118	1.8	261.3	1.1	159.1
133	1.0	204.1	0.8	142.0
148	1.0	168.4	0.8	123.4
177	1.0	168.2	0.7	113.7
199	1.8	212.9	1.1	147.8
204	1.8	148.8	1.1	105.4
254	0.7	97.0	1.1	91.2
260	0.8	139.6	1.1	100.0
291	0.7	83.3	1.1	91.2
307	1.2	66.7	1.1	89.5
化合物 Y	1.2	67.2	1.0	32.5

實例 232. PTPN2 抑制劑在 MC38 小鼠腫瘤模型中之活體內效力及對藥效學標記物之影響

小鼠.

【0866】 所有實驗皆遵照 AbbVie 機構動物管理及使用委員會(AbbVie's Institutional Animal Care and Use Committee)以及美國國立衛生研究院實驗室動

物管理及使用指南(the National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals)指導方針，在實驗室動物管理評定與認證協會(the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)認可之設施中進行。C57Bl/6 雌性小鼠獲自 Charles River (Wilmington，MA)。將小鼠分組圈養，10 隻/籠。食物及水可任意取用。實驗開始前使動物適應動物設施至少一週之時段。在 12 小時光:12 小時暗方案(光照 0600 小時)之光階段對動物進行測試。

腫瘤細胞接種及處理.

【0867】 在活體外使細胞生長至第 3 繼代。在第 0 天，將總計 1×10^5 個活 MC-38 細胞經皮下接種至雌性 C57Bl/6 小鼠(7-12 週齡)之右脅腹中。注射體積為 0.1 mL 且由 S-MEM 與 Matrigel® (Corning，NY，USA)之 1:1 混合物構成。在第 14 天對腫瘤進行大小匹配，且小鼠之平均體重為約 21 g。大小匹配時之平均腫瘤體積(TV)為大約 196±64 mm^3。大小匹配後，在同一天開始處理。小鼠給藥每天兩次(BID)在上午 7 點及下午 5 點經口進行，持續 21 天。給與小鼠化合物 118 或媒劑對照(n＝15 隻小鼠/組) (10 mg/kg/劑量)。將化合物 118 調配於 10%乙醇、30% PEG-400 及 60% Phosal-50PG 中，且以 10 mL/kg 給藥。每週三次計算腫瘤體積。經由電子卡尺對腫瘤長度(L)及寬度(W)進行量測，且使用 Study Director 第 3.1.399.22 版(Studylog Systems，Inc，CA，USA)根據以下等式計算體積：$V=L\times W^2/2$。當腫瘤體積≤3000 mm^3 或發生皮膚潰瘍時對小鼠施以安樂死。對於量測腫瘤體積之各時間點，腫瘤生長抑制(TGI)計算為 $TGI=1-(平均\ TV_{時間點(處理)}/平均\ TV_{時間點(媒劑)})$。所報告之 $TGI_{最大值}$ 為針對該治療組收集之腫瘤體積的任何時間點的最大 TGI 值。

小鼠全血中之 pSTAT5 流式細胞術分析.

【0868】 在給與化合物 118 之第 8 天(第 16 個劑量後 2 小時)藉由心臟穿刺自小鼠抽取全血至經 EDTA 粉末塗覆之管中。在 37°C、5% CO_2 下用 10 μL 鼠類 IL-2 刺激 90 μL 全血 20 分鐘，以達到 100 ng IL-2/mL 之最終濃度(R＆D Systems，Minneapolis，MN，目錄號 402-ML)。刺激之後，在 37°C下添加 1.8 mL 預升溫 BD Phosflow 溶解/固定緩衝液(BD Biosciences，San Jose，CA)後維持 20 分鐘。在 FACS 緩衝液(含 0.2% BSA 之杜爾貝科氏 PBS)中將細胞洗滌兩次，並且在冰上在冷 Perm Buffer III (BD Biosciences，San Jose，CA)中培育 30 分鐘。用 FACS 緩衝液洗滌細胞並重懸於 50 μL 含抗體之 FACS 緩衝液中，並且在室溫下隨輕緩振盪染色 3 小時。所添加之抗體為以下之組合：抗 CD3-AF647，純系 145-2C11 (Biolegend，目錄號 564279)；抗 CD4-FITC，純系 GK1.5 (Biolegend，San Diego，CA，目錄號 100406)；抗 pSTAT5(pY694)-PE，純系 47 (BD Biosciences，San Jose，CA，目錄號 562077)；抗 CD45-BUV395，純系 30-F11 (BD Biosciences，San Jose，CA，目錄號 564279)。染色之後，用 FACS 緩衝液將細胞洗滌兩次，且在 BD LSRFortessa™ X20 流式細胞儀(BD Biosciences，San Jose，CA)上獲取樣品並使用 FLowJo V10 軟體(FlowJo，Ashland，OR)進行分析。報告 pSTAT5 之平均螢光強度(MFI)作為對來自經媒劑或化合物 118 處理之動物的 CD3+ T 細胞群體中磷酸化 STAT5 之量的量度。

小鼠脾臟中之 CD8 T 細胞流式細胞術分析之顆粒酶 B 染色.

【0869】 在給與化合物 118 之第 8 天(第 16 個劑量後 2 小時)將小鼠處死並切除脾臟。用 gentleMACS 解離器(Miltenyi Biotec，Bergisch Gladbach，Germany)

解離脾臟，溶解紅血球，並製備單細胞懸浮液。在室溫下用稀釋於杜爾貝科氏 PBS 中之 Zombie UV™可固定生存力套組(Biolegend，San Diego，CA)將脾細胞染色 10 分鐘以排除死細胞，繼而在冰上使用稀釋於 autoMACS 運作緩衝液(Miltenyi Biotec，Bergisch Gladbach，Germany)中之以下流式細胞術抗體針對表面標記物染色 45 分鐘：經 Brilliant Violet 510 標記之抗 CD45、經 Brilliant Ultraviolet 395 標記之抗 CD3、經 Brilliant Violet 786 標記之抗 CD4、經 APC/Cy7 標記之抗 CD8。用 autoMACS 運作緩衝液將細胞洗滌兩次，用固定/透化緩衝液(FoxP3/轉錄因子染色緩衝液組；eBioscience)透化，並且在冰上用稀釋於透化緩衝液(FoxP3/轉錄因子染色緩衝液組；eBioscience，San Diego，CA)中之經 PE 標記之抗顆粒酶 B 抗體進行細胞內染色 1 小時。染色之後，用 autoMACS 運作緩衝液將細胞洗滌兩次，且在 BD LSRFortessa™ X20 流式細胞儀(BD Biosciences，San Jose，CA)上獲取樣品並使用 FLowJo V10 軟體(FlowJo，Ashland，OR)進行分析。報告經媒劑或化合物 118 處理之動物中 CD8+ T 細胞群體內顆粒酶 B+細胞之頻率。

小鼠血漿中之細胞介素量測

【0870】 在給與化合物 118 之第 8 天(第 16 個劑量後 2 小時)藉由心臟穿刺自小鼠抽取全血至經 EDTA 粉末塗覆之管中並藉由離心製備血漿。使用 Th1/Th2 Cytokine & Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex™ Panel 1 (Invitrogen，Carlsbad，CA)量測血漿中之細胞介素。報告經媒劑或化合物 118 處理之動物中的 IP10 水準(pg/mL)。

結果

【0871】 最近描述磷酸酶 PTPN2 及其高度同源對應物 PTPN1 之腫瘤細胞內表現為腫瘤定向免疫反應之負調控劑。PTPN2 抑制腫瘤細胞內外源因子之信號傳導級聯的功能活性，尤其 IFNγ 受體下游之 STAT 分子去磷酸化，被定義為腫瘤細胞回避或抑制抗腫瘤免疫反應之能力的重要促成者。為了證實此等主張，製造 PTPN2/N1 之特異性抑制劑並且在活體內同基因小鼠腫瘤模型中測試其抑制腫瘤生長及引發抗腫瘤炎症的能力。將小鼠在其後脅腹接種鼠類結腸腺癌 MC-38。腫瘤細胞生長兩週後，小鼠開始用媒劑或經調配之化合物 118 進行經口 BID 處理，持續 21 天。化合物 118 被良好耐受，無明顯不利健康事件。然而，在治療 7 至 10 天內，在給與化合物 118 之動物中觀察到明顯腫瘤停滯及萎縮。最後，經化合物 118 處理之小鼠中有 70%達成完全治癒，且總體 $TGI_{最大值}$為 94% (表 6)。用化合物 118 觀測到顯著腫瘤效力後進一步檢查化合物在活體內之直接標靶結合以及其對抗腫瘤免疫反應之作用。

【0872】 T 細胞中之 IL2 信號傳導促進 T 細胞恆定及增殖。STAT5 為 IL2 途徑中之信號傳導分子，並且為充當 IL2 信號傳導之負調控劑的 PTPN2 及 PTPN1 的直接標靶。PTPN2/N1 抑制劑有望使以 IL2 刺激後的 STAT5 磷酸化增加。為了證明活體內標靶結合，吾等在用 IL2 體外刺激全血之後量測來自給與 PTPN2/N1 抑制劑之動物之全血的 T 細胞中的 pSTAT5 水準。在用化合物 118 處理之小鼠中，全血 T 細胞中之 pSTAT5 水準(MFI=1261±97)為用媒劑對照處理之動物(MFI=802±52)的 1.6 倍(表 6)。

【0873】 免疫療法之一種理想效果為誘導可改良腫瘤免疫力之功能細胞毒性 T 細胞。在經化合物 118 處理之小鼠中，脾臟中細胞毒性 CD8+ T 群體內產生功

能顆粒酶 B (GzB)之細胞的頻率(4.3±0.9%)為經媒劑對照處理之動物(1.1±0.1%)的 3.9 倍(表 6)。

【0874】 因為 PTPN2/N1 抑制劑藉由增加 JAK 及 STAT 信號傳導分子之磷酸化來促進 IFNγ 信號傳導且 IP10 為 IFNγ 誘導之蛋白，故 PTPN2/N1 抑制劑有望增加 IP10 產生。經化合物 118 處理之小鼠之血漿中的 IP10 水準(256±30 pg/mL)為經媒劑對照處理之動物(153±15 pg/mL)的 1.7 倍(表 6)。

表 6：經口 BID 給與所指示之處理對 MC-38 同基因腫瘤模型中之腫瘤生長及 PD 標記物移動的影響.在整個研究過程中測定 $TGI_{最大值}$。在給藥之第 8 天(第 16 個劑量後 2 小時)評估 PD 標記物。資料表示為值±SEM。

化合物	與媒劑相比之腫瘤生長抑制(Max) [%]	脾臟 CD8+ T 細胞內之 GzB+細胞%	來自經 IL2 刺激之全血之 CD3+ T 細胞中的 pSTAT5 水準[MFI]	血漿中之 IP10 [pg/mL]
媒劑	-	1.1 ± 0.1	802 ± 52	153 ± 15
118	94	4.3 ± 0.9	1261 ± 97	256 ± 30

等效方案及範疇

【0875】 在申請專利範圍中，除非有相反指示或者自上下文顯而易見，否則諸如「一」及「該」之冠詞可意謂一或多於一。除非有相反指示或者自上下文顯而易見，否則若一個、多於一個或所有群組成員存在於、用於指定產物或方法中或者以其他方式與其有關，則被視為滿足一或多個群組成員之間包括「或」的請求項或發明描述。本發明包括僅一個群組成員存在於、用於指定產物或方法中或者以其他方式與其有關的實施例。本發明包括多於一個或所有群組成員存在於、用於指定產物或方法中或者以其他方式與其有關的實施例。

【0876】 此外，本發明涵蓋來自所列出之請求項中之一或多項的一或多個限制、要素、子句及描述性術語引入至另一請求項中的所有變化方案、組合及排

列。舉例而言，可對任何從屬於另一請求項之請求項進行修改以包括一或多個在從屬於相同基本請求項之任何其他請求項中發現的限制。在要素呈清單形式，例如呈馬庫西群組形式呈現時，亦揭示要素之各子群組，且可自該群組移除任何要素。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包括特定要素及/或特徵時，本發明之某些實施例或本發明之態樣由或基本上由此種要素及/或功能組成。出於簡單性目的，本文中未以此種措辭明確描述彼等實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放的且允許包括額外的要素或步驟。在提供範圍時，包括端點。此外，除非另外指示或者根據上下文及普通熟習此項技術者之理解顯而易見，否則表述為範圍形式之值在本發明之不同實施例中可採用所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則直至該範圍之下限之單位的十分之一。

【0877】 本申請案提及各種已發佈專利、公開專利申請案、期刊文章及其他出版物，其全部以引用之方式併入本文中。若所併入之參考文獻中之任一者與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，申請專利範圍中之任何一或多項可明確排除屬於先前技術內的任何特定本發明實施例。因為認為此種實施例對普通熟習此項技術者為已知的，故即便本文中未明確闡述排除，亦將其排除。本發明之任何特定實施例皆可出於任何原因自任何請求項排除，無論是否與存在先前技術有關。

【0878】 熟習此項技術者應僅使用常規實驗便將認識到或能夠確定本文中所描述之特定實施例的許多等效方案。本文中描述之本發明實施例的範疇不意欲限於以上描述，而是如所附申請專利範圍中所闡述。普通熟習此項技術者應理

解，可在不背離如以下申請專利範圍所限定之本發明精神或範疇的情況下對此描述進行各種改變及修改。

【序列表】

<110> 美商嘉來克生命科學有限責任公司及美商艾伯維公司(Calico Life Sciences LLC and Abbvie Inc.)

<120> 蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其使用方法

<130> TW 109108506

<150> US62/818447
<151> 2019-03-14

<160> 3

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1
<211> 404
<212> PRT
<213> 人工序列(artificial sequence)

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

Met Ala Met Pro Thr Thr Ile Glu Arg Glu Phe Glu Glu Leu Asp Thr
1 5 10 15

Gln Arg Arg Trp Gln Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Arg Asn Glu Ser His
20 25 30

Asp Tyr Pro His Arg Val Ala Lys Phe Pro Glu Asn Arg Asn Arg Asn
35 40 45

Arg Tyr Arg Asp Val Ser Pro Tyr Asp His Ser Arg Val Lys Leu Gln
50 55 60

Asn Ala Glu Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Val Asp Ile Glu Glu
65 70 75 80

Ala Gln Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys
85 90 95

Cys His Phe Trp Leu Met Val Trp Gln Gln Lys Thr Lys Ala Val Val
100 105 110

Met Leu Asn Arg Ile Val Glu Lys Glu Ser Val Lys Cys Ala Gln Tyr
115 120 125

Trp Pro Thr Asp Asp Gln Glu Met Leu Phe Lys Glu Thr Gly Phe Ser
130 135 140

Val Lys Leu Leu Ser Glu Asp Val Lys Ser Tyr Tyr Thr Val His Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Glu Asn Ile Asn Ser Gly Glu Thr Arg Thr Ile Ser His
165 170 175

Phe His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala
180 185 190

Ser Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Asn
195 200 205

Pro Asp His Gly Pro Ala Val Ile His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg
210 215 220

Ser Gly Thr Phe Ser Leu Val Asp Thr Cys Leu Val Leu Met Glu Lys
225 230 235 240

Gly Asp Asp Ile Asn Ile Lys Gln Val Leu Leu Asn Met Arg Lys Tyr
245 250 255

Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Pro Asp Gln Leu Arg Phe Ser Tyr Met
260 265 270

Ala Ile Ile Glu Gly Ala Lys Cys Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ile Gln
275 280 285

Lys Arg Trp Lys Glu Leu Ser Lys Glu Asp Leu Ser Pro Ala Phe Asp
290 295 300

His Ser Pro Asn Lys Ile Met Thr Glu Lys Tyr Asn Gly Asn Arg Ile
305 310 315 320

Gly Leu Glu Glu Glu Lys Leu Thr Gly Asp Arg Cys Thr Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Lys Met Gln Asp Thr Met Glu Glu Asn Ser Glu Ser Ala Leu Arg
340 345 350

Lys Arg Ile Arg Glu Asp Arg Lys Ala Thr Thr Ala Gln Lys Val Gln
355 360 365

Gln Met Lys Gln Arg Leu Asn Glu Asn Glu Arg Lys Arg Lys Arg Pro
370 375 380

Arg Leu Thr Asp Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser His His His His
385 390 395 400

His His His His

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工(Artificial)

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> X
<222> (1)..(1)
<223> (俄勒岡綠)-(NH-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CO)-L-蘇胺酸

<220>
<221> X
<222> (5)..(5)
<223> O-磷酸-L-酪胺酸

<220>

<221> X
<222> (13)..(13)
<223> L-離胺酸-NH2

<400> 2

Xaa Arg Asp Ile Xaa Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 339
<212> PRT
<213> 人工(Artificial)

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Met Ala His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly
1 5 10 15

Ser His Met Glu Met Glu Lys Glu Phe Glu Gln Ile Asp Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Trp Ala Ala Ile Tyr Gln Asp Ile Arg His Glu Ala Ser Asp Phe
35 40 45

Pro Cys Arg Val Ala Lys Leu Pro Lys Asn Lys Asn Arg Asn Arg Tyr
50 55 60

Arg Asp Val Ser Pro Phe Asp His Ser Arg Ile Lys Leu His Gln Glu
65 70 75 80

Asp Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Ile Lys Met Glu Glu Ala Gln
85 90 95

Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys Gly His
100 105 110

Phe Trp Glu Met Val Trp Glu Gln Lys Ser Arg Gly Val Val Met Leu
115 120 125

Asn Arg Val Met Glu Lys Gly Ser Leu Lys Cys Ala Gln Tyr Trp Pro
130 135 140

Gln Lys Glu Glu Lys Glu Met Ile Phe Glu Asp Thr Asn Leu Lys Leu
145 150 155 160

Thr Leu Ile Ser Glu Asp Ile Lys Ser Tyr Tyr Thr Val Arg Gln Leu
165 170 175

Glu Leu Glu Asn Leu Thr Thr Gln Glu Thr Arg Glu Ile Leu His Phe
180 185 190

His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala Ser
195 200 205

Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Glu His Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser
225 230 235 240

Gly Thr Phe Cys Leu Ala Asp Thr Cys Leu Leu Leu Met Asp Lys Arg
245 250 255

Lys Asp Pro Ser Ser Val Asp Ile Lys Lys Val Leu Leu Glu Met Arg
260 265 270

Lys Phe Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Ala Asp Gln Leu Arg Phe Ser
275 280 285

Tyr Leu Ala Val Ile Glu Gly Ala Lys Phe Ile Met Gly Asp Ser Ser
290 295 300

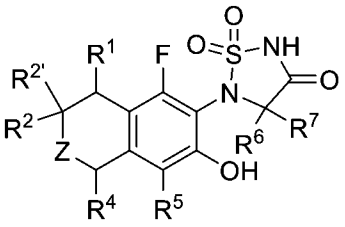
Val Gln Asp Gln Trp Lys Glu Leu Ser His Glu Asp Leu Glu Pro Pro
305 310 315 320

Pro Glu His Ile Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Lys Arg Ile Leu Glu
325 330 335

Pro His Asn

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種化合物，其係由式(I)表示：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z 係選自由以下組成之群：$C(H)(R^3)$、鍵及 $N(R^8)$；

R^1 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、-O-C_{1-6} 烷基、-NH_2、-$N(R^a)$-C_{1-8} 烷基、-$N(R^a)$-C_{3-6} 環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-$Si(R^c)_3$、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)$-$(C=N(R^b))$-C_{1-6} 烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-苯基、-$N(R^a)$-C(O)-O-C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-O-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-N(R^a)-4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^g之取代基取代；

其中若5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-N(R^a)-4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經R^h取代；且

其中若Z為C(H)(R^3)，則R^2不為-CH_2-CH_3；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、

-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^6 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^8係選自由以下組成之群：氫及C_{1-6}烷基；

R^g在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^P之取代基取代；

R^h在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

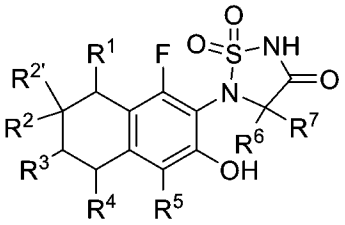
R^P在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a及 R^b在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a及 R^b與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且 w 為 0、1 或 2。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物，其中該化合物係由式(Ia)表示：



(Ia)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上

經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-N(R^a)-C_{1-8} 烷基、-N(R^a)-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6} 烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6} 烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、

-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b 及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}

伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^6 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^g 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷

基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^h 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^P 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a 及 R^b 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且

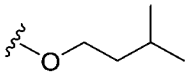
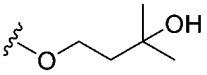
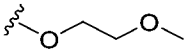
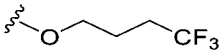
w 為 0、1 或 2。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫及氟。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-O-C_{1-6}烷基；其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 5】　如請求項 4 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個在每次出現時各自獨立地選自由氟、羥基、C_{1-6}烷氧基及 R^aR^bN-組成之群的取代基取代。

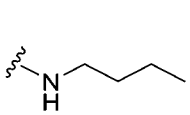
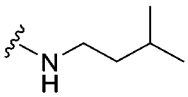
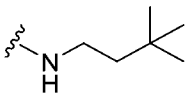
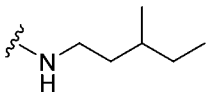
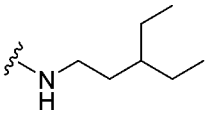
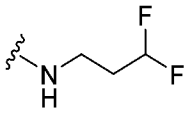
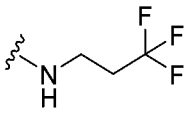
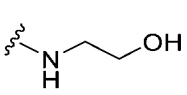
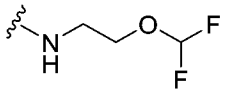
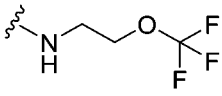
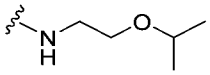
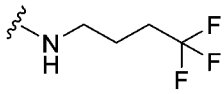
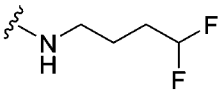
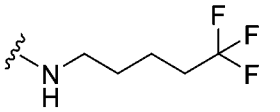
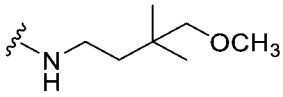
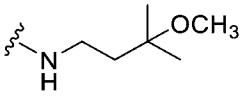
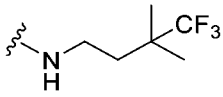
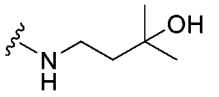
【請求項 6】　如請求項 4 或 5 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

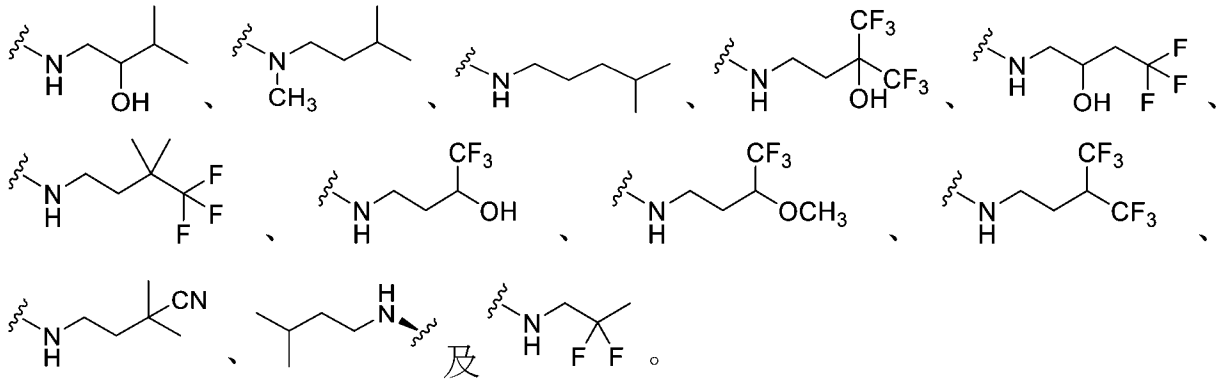
-OCH_3、  、  、  及  。

【請求項 7】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-8}烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

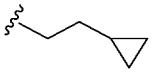
【請求項 8】　如請求項 7 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氟、羥基、氰基及 C_{1-6}烷氧基，其中 C_{1-6}烷氧基可視情況經一、二或三個氟取代。

【請求項 9】　如請求項 7 或 8 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、
 、  、  、  、  、
 、  、  、  、
 、  、  、  、



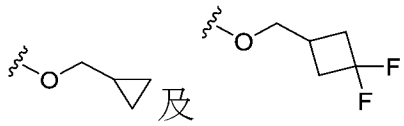
【請求項 10】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基。

【請求項 11】 如請求項 10 之化合物，其中 R^2 係由  表示。

【請求項 12】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

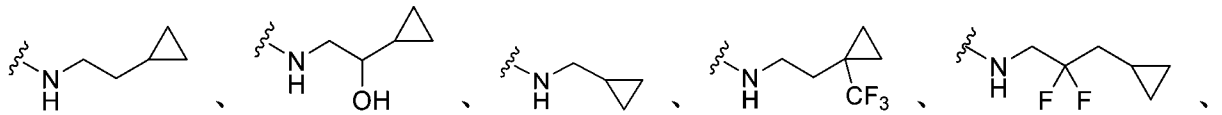
【請求項 13】 如請求項 12 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二或三個氟原子取代。

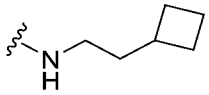
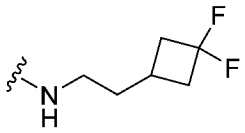
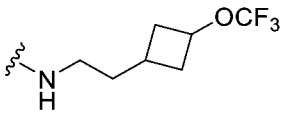
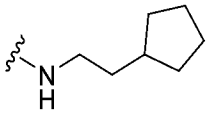
【請求項 14】 如請求項 12 或 13 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

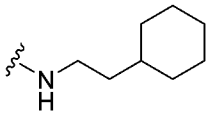


【請求項 15】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

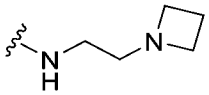
【請求項 16】 如請求項 15 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：



 、  、  、  及

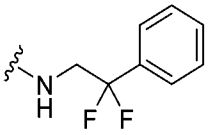
 。

【請求項 17】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基。

【請求項 18】 如請求項 17 之化合物，其中 R2 係由  表示。

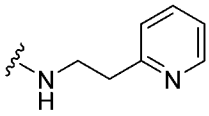
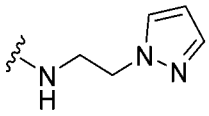
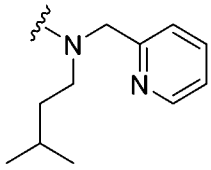
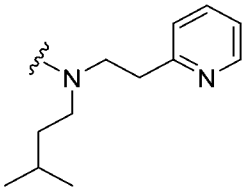
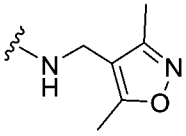
【請求項 19】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

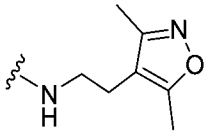
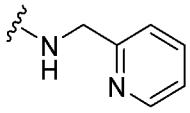
【請求項 20】 如請求項 19 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二或三個氟原子取代。

【請求項 21】 如請求項 19 或 20 之化合物，其中 R^2 係由  表示。

【請求項 22】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 23】 如請求項 22 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

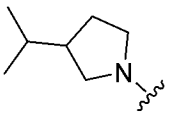
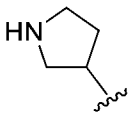
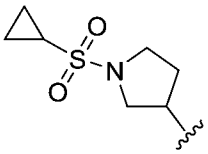
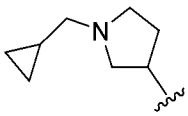
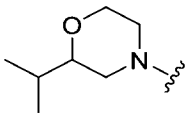
 、  、  、  、  、


及

。

【請求項 24】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代，且其中若 4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代。

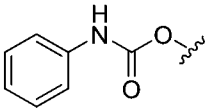
【請求項 25】 如請求項 24 之化合物，其中 R^2 為吡咯啶基，其中吡咯啶基可視情況由 R^h 取代。

【請求項 26】 如請求項 24 或 25 之化合物，其中 R^h 係選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-。

【請求項 27】 如請求項 24 至 26 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

、

、

、

及

。

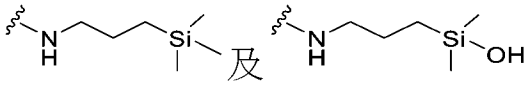
【請求項 28】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-O-C(O)-N(R^a)-苯基。

【請求項 29】 如請求項 28 之化合物，其中 R^2 係由下式表示：

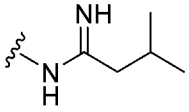

。

【請求項 30】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$。

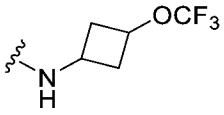
【請求項 31】 如請求項 30 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：



【請求項 32】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基。

【請求項 33】 如請求項 32 之化合物，其中 R^2 係由  表示。

【請求項 34】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 35】 如請求項 34 之化合物，其中 R^2 係由  表示。

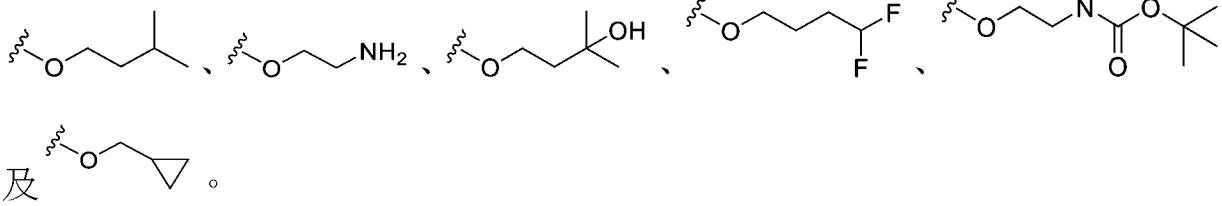
【請求項 36】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為氫。

【請求項 37】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物，其中 $R^{2'}$ 係選自由以下組成之群：氫及 $-NH_2$。

【請求項 38】 如請求項 1 至請求項 37 中任一項之化合物，其中 R^3 為氫。

【請求項 39】 如請求項 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：$-O-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基-C_{3-6} 環烷基，其中 R^3 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 40】 如請求項 39 之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：$-OCH_3$、

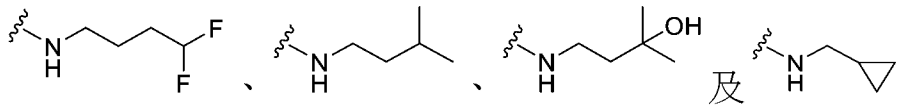


及 。

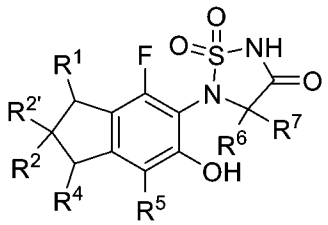
【請求項 41】 如請求項 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成

之群：-N(R^a)-C_{1-6}烷基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中 R^3 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 42】 如請求項 41 之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：

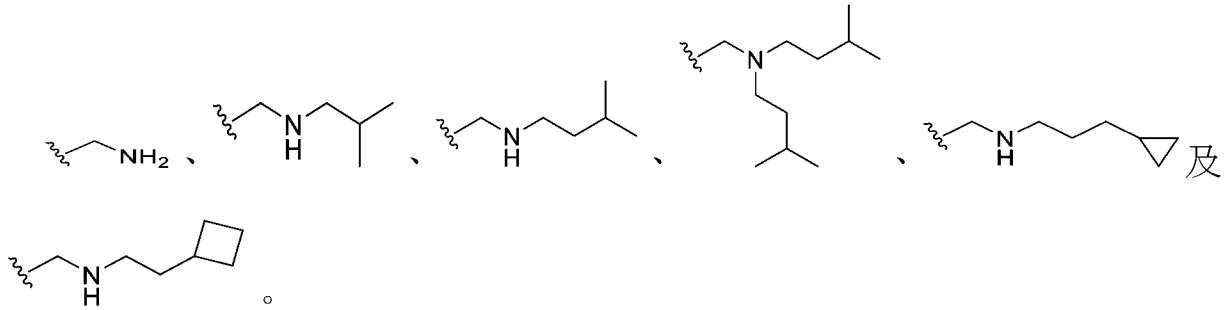


【請求項 43】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係由式 I(c)表示：

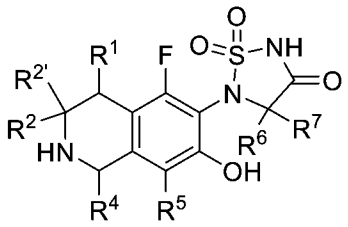


【請求項 44】 如請求項 43 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)(R^b)及-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 45】 如請求項 44 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：



【請求項 46】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係由式 I(d)表示：



【請求項 47】 如請求項 46 之化合物，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基。

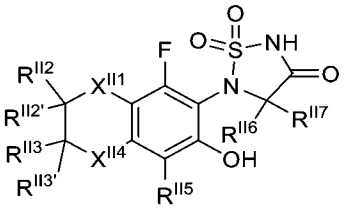
【請求項 48】 如請求項 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。

【請求項 49】 如請求項 1 至 48 中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：氫及氟。

【請求項 50】 如請求項 1 至 49 中任一項之化合物，其中 R^6 為氫。

【請求項 51】 如請求項 1 至 50 中任一項之化合物，其中 R^7 為氫。

【請求項 52】 一種化合物，其係由式(II)表示：



(II)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{II1} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II1})(R^{II1'})$；

X^{II4} 係選自由以下組成之群：O 及 $C(R^{II4})(R^{II4'})$；

其中 X^{II1} 及 X^{II4} 中至少一者為 O；

R^{II1} 及 $R^{II1'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg} 之取代基取代；

R^{II2} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、$-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、$-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ 烷基、

-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh}取代；且

其中若 R^{II2} 為-O-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基、-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^{IIa})-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-N(R^{IIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基；則 X^{II1} 為 C(R^{II1})($R^{II1'}$)且 X^{II4} 為 O；

$R^{II2'}$係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIh}取代；

R^{II3}及 $R^{II3'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II4}及 $R^{II4'}$係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II5}係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{3-6}環烷基；

其中 C_{1-6}烷基及 C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可利用碳上由一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIg}之取代基取代；

R^{II6}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{II7}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIg}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、$R^{IIa}R^{IIb}N$-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-、R^{IIa} ^{IIb}N-SO_w-、$R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIa})-、

C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIa})、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{3-6} 環烷基-N(R^{IIa})-SO_w-、C_{1-6} 烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{3-6} 環烷基-SO_w-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-N(R^{IIa})-、C_{1-6} 烷基-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷基-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6} 烷基-及 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIP} 之取代基取代；

R^{IIh} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)-及 $R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-；其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)-及 $R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIP} 之取代基取代；

R^{IIP} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、$R^{IIa}R^{IIb}$N-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-羰基-、$R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-及 $R^{IIa}R^{IIb}$N-羰基-N(R^{IIa})-；

R^{IIa} 及 R^{IIb} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

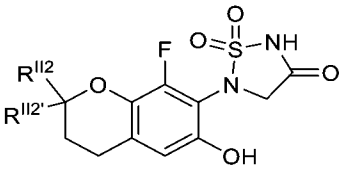
或者 R^{IIa} 及 R^{IIb} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

w 為 0、1 或 2。

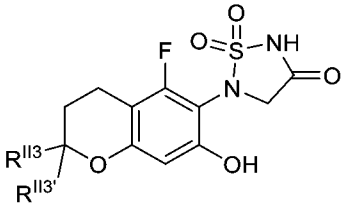
【請求項 53】 如請求項 52 之化合物，其中 R^{II5}、R^{II6} 及 R^{II7} 各自為氫。

【請求項 54】 如請求項 52 或 53 之化合物，其中 R^{II1} 及 $R^{II1'}$ 抑或 R^{II4} 及 $R^{II4'}$ 各自為氫。

【請求項 55】 如請求項 52 至 54 中任一項之化合物，其中該化合物係由下式表示：



或

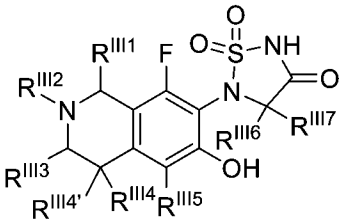


。

【請求項 56】 如請求項 52 至 55 中任一項之化合物，其中 R^{II2} 及 $R^{II2'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫及-CH_3。

【請求項 57】 如請求項 52 至 56 中任一項之化合物，其中 R^{II3} 及 $R^{II3'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫及-CH_3。

【請求項 58】 一種化合物，其係由式(III)表示：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{III1} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{III2} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-8} 環烷

基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基及-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg}之取代基取代；且

其中若 4 員至 7 員雜環基、5 員至 6 員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh}取代；

R^{III3}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及 C_{2-6}炔基；

R^{III4}係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及 C_{2-6}炔基；

$R^{III4'}$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及 C_{2-6}炔基；

R^{III5}係選自由以下組成之群：氫、鹵素及C_{1-6}烷基；

R^{III6}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{III7}係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^{IIIg}在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、R^{IIIa} ^{IIIb}N-SO_w-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-及5員至6員雜芳基；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^{IIIa})-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^{IIIa})-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}烷基-及5員至6員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^{IIIP}之取代基取代；

R^{IIIh} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基；其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6} 環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-C(O)-、C_{1-6} 烷氧基-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-C(O)-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIP} 之取代基取代；

R^{IIIP} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-羰基-、$R^{IIIa}R^{IIIb}N$-SO_2-及 $R^{IIIa}R^{IIIb}N$-羰基-N(R^{IIIa})-；

R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或者 R^{IIIa} 及 R^{IIIb} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；且

w 為 0、1 或 2。

【請求項 59】 如請求項 58 之化合物，其中 R^{III5} 係選自由以下組成之群：氫及氟。

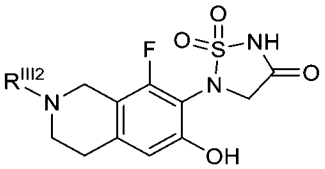
【請求項 60】 如請求項 58 或 59 之化合物，其中 R^{III6} 及 R^{III7} 各自為氫。

【請求項 61】 如請求項 58 至 60 中任一項之化合物，其中 R^{III4} 及 $R^{III4'}$ 係各自獨

立地選自由以下組成之群：氫及氟。

【請求項 62】 如請求項 58 至 61 中任一項之化合物，其中 R^{III1}、R^{III3}、R^{III4} 及 $R^{III4'}$ 各自為氫。

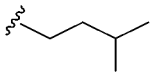
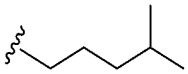
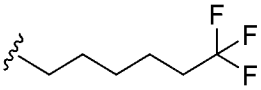
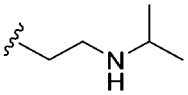
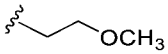
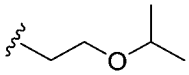
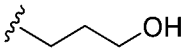
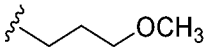
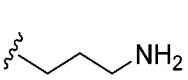
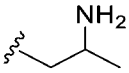
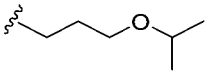
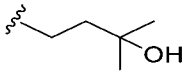
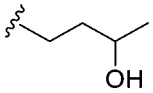
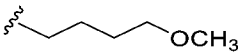
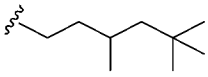
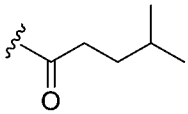
【請求項 63】 如請求項 58 至 62 中任一項之化合物，其中該化合物係由下式表示：



。

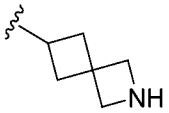
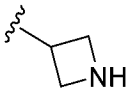
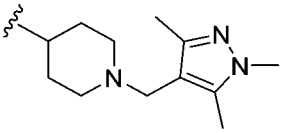
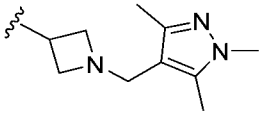
【請求項 64】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：氫、C_{1-6} 烷基及 -C(O)-C_{1-6} 烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

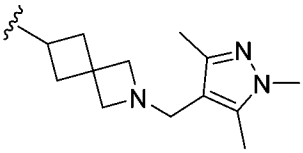
【請求項 65】 如請求項 58 至 64 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：氫、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

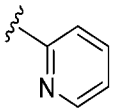
【請求項 66】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為 4 員至 7 員雜環基，其中 4 員至 7 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若 4 員至 7 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。

【請求項 67】 如請求項 66 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：

 、  、  、  及

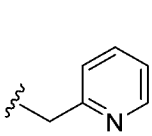
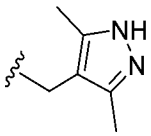
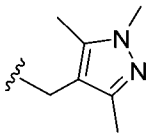
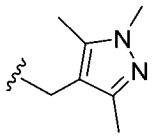
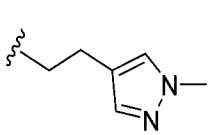
 。

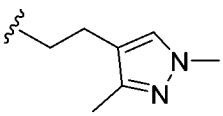
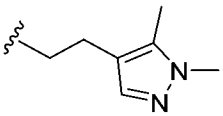
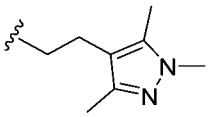
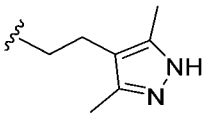
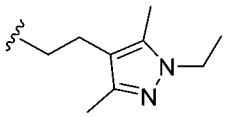
【請求項 68】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為 5 員至 6 員雜芳基，其中 5 員至 6 員雜芳基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若 4 員至 7 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。

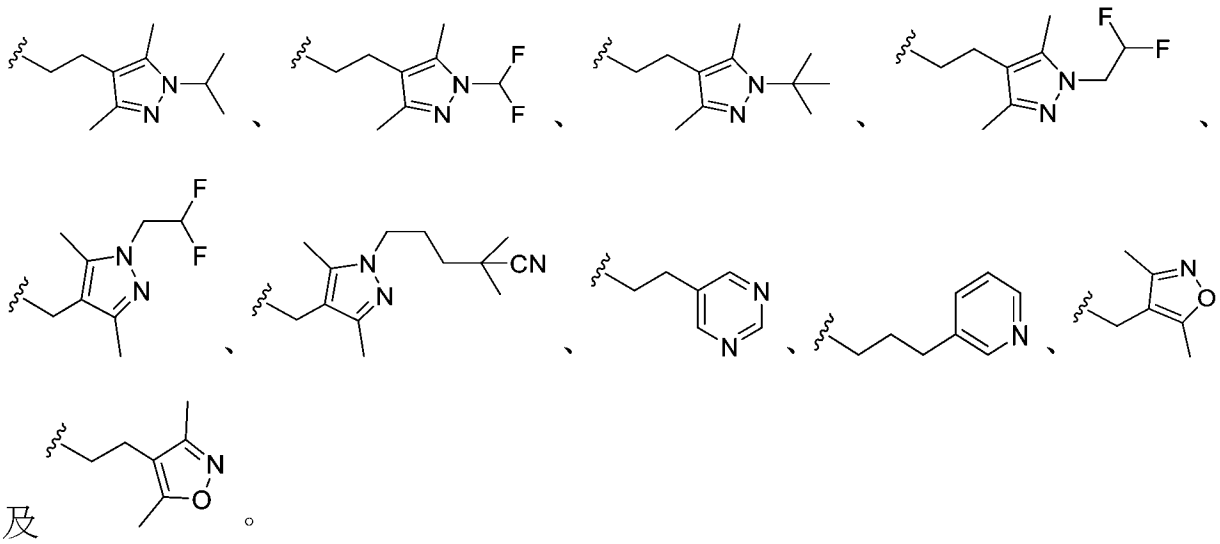
【請求項 69】 如請求項 68 之化合物，其中 R^{III2} 由  表示。

【請求項 70】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基，其中-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若 4 員至 7 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。

【請求項 71】 如請求項 70 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：

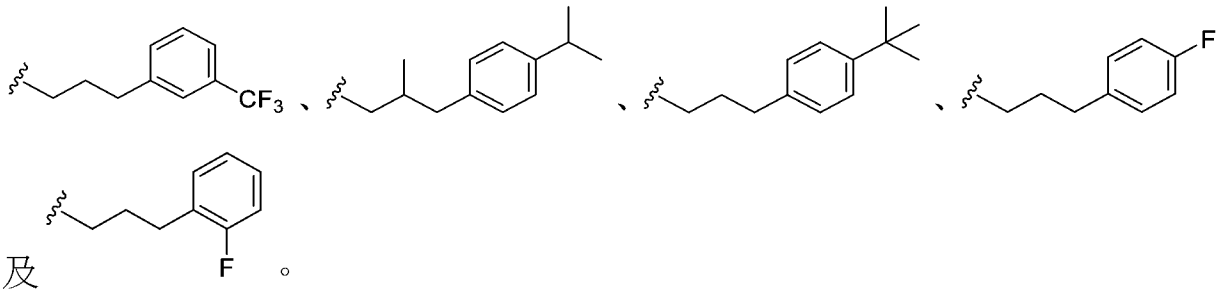
 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、



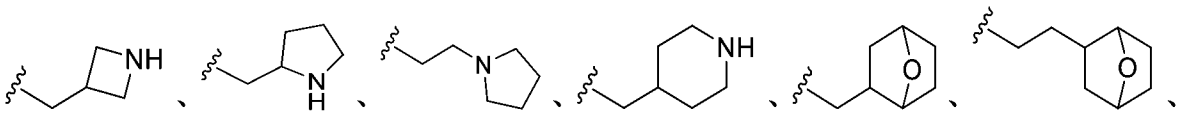
【請求項 72】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C_{1-6}伸烷基-苯基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

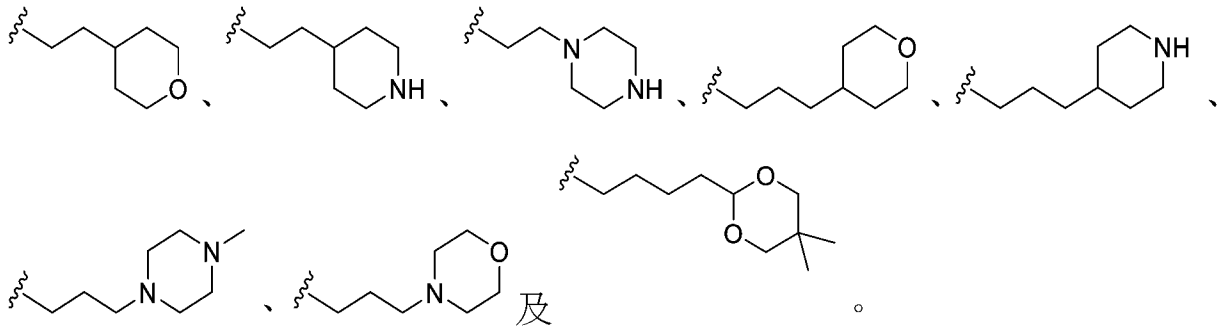
【請求項 73】 如請求項 72 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：



【請求項 74】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基，其中-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。

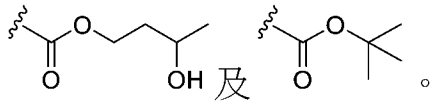
【請求項 75】 如請求項 74 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：





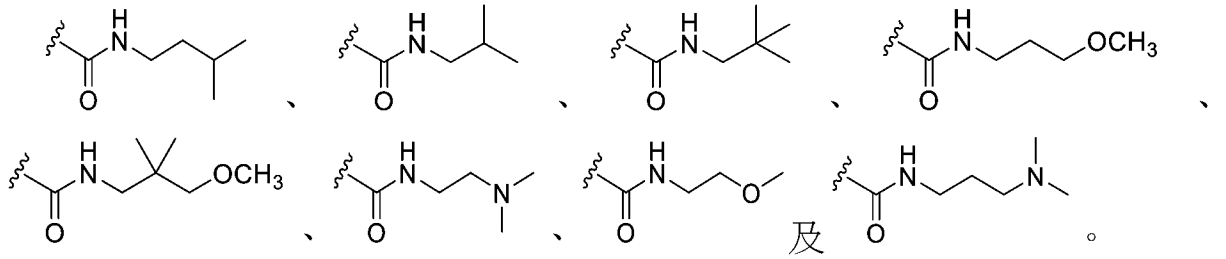
【請求項 76】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C(O)-O-C_{1-6} 烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

【請求項 77】 如請求項 76 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：



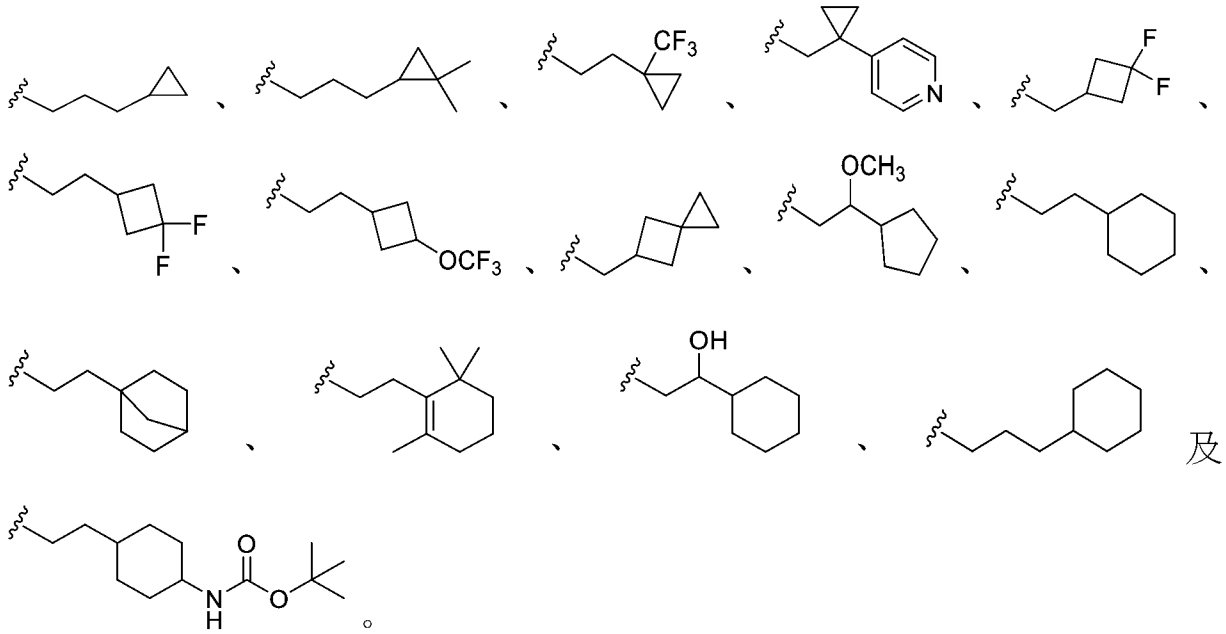
【請求項 78】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6} 烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

【請求項 79】 如請求項 78 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：

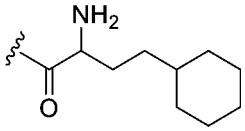


【請求項 80】 如請求項58至63中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8} 環烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

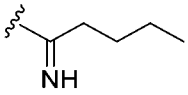
【請求項 81】 如請求項 80 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：



【請求項 82】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C(O)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-8}環烷基，其中 R^{III2} 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代。

【請求項 83】 如請求項 82 之化合物，其中 R^{III2} 由  表示。

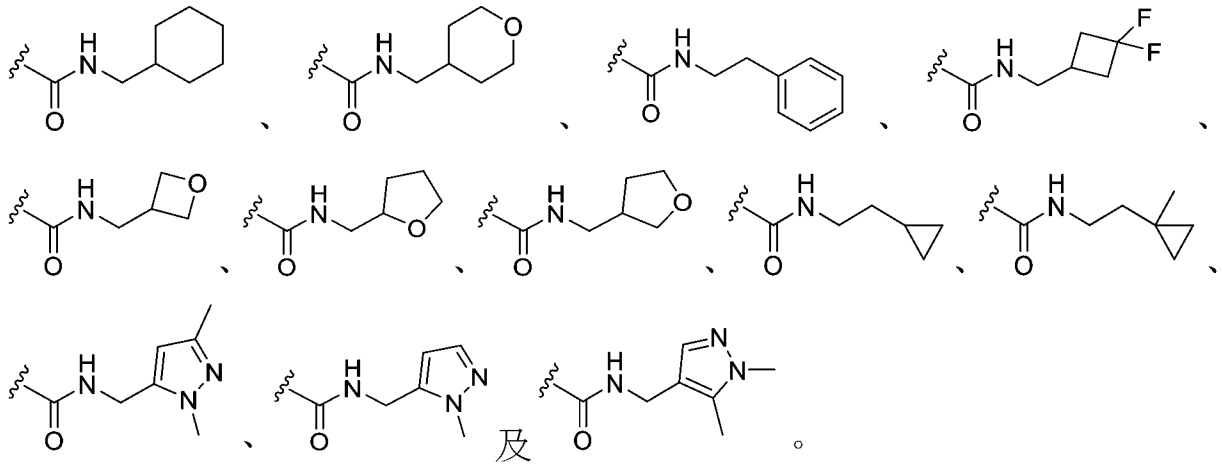
【請求項 84】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 為-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}烷基。

【請求項 85】 如請求項 84 之化合物，其中 R^{III2} 由  表示。

【請求項 86】 如請求項 58 至 63 中任一項之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基及-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基，其中-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-苯基、-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基

或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^{IIIg} 之取代基取代；且其中若-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-4 員至 7 員雜環基或-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^{IIIh} 取代。

【請求項 87】 如請求項 86 之化合物，其中 R^{III2} 係選自由以下組成之群：



【請求項 88】 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(5-氟-7-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-6-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3-環丙基-2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-

基}-1λ^{6}2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[甲基(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*RS*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-1-氟-3-羥基-7-[(3*SR*)-吡咯啶-3-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-({2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

苯基胺甲酸 8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基酯；

4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基}-2,2-二甲基丁腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(吡啶-2-基)甲基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-2-羥基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-[2-(3-環丙基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(氮雜環丁-3-基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(氮雜環丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(丙-2-基)吡咯啶-1-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環己基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(丁基胺基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*S*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑

啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基乙基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2*R*)-2-(丙-2-基)嗎啉-4-基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(2-環丙基-2-羥基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[3-(三甲基矽烷基)丙基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({3-[羥基(二甲基)矽烷基]丙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3-甲基丁醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(環氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-胺基-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環戊基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(2-環丁基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基戊基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3-乙基戊基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(環氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環己基-2-羥基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(3-胺基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉

-2(1*H*)-甲酸第三丁酯；

5-{8-氟-6-羥基-2-[(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]甲基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈;

5-{8-氟-6-羥基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(嗎啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]乙基}胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N'-[8-氟-6-羥基-2-丙基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]苯甲醯肼；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶

-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*S*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-(吡啶-4-基)環丙基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(2-環戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[(2*R*)-2-胺基-4-環己基丁醯基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-胺基-1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-胺基-1-氟-3-羥基-7-丙基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{(7*S*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-7-[(3,3-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-[(環氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑

啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-(2-環丙基乙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-{2-[2-(1-第三丁基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[2-(胺基甲基)-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[雙(3-甲基丁基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(2-{[(3-環丙基丙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氟-6-羥基-2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[2-(1-甲基環丙基)乙基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-[(氧雜環丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

8-氟-6-羥基-*N*-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-

二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

5-[2-(3-環己基丙基)-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[3-(2,2-二甲基環丙基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*R*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(2*S*)-4-氟-6-羥基-2-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-6-羥基-2-[2-(2,6,6-三甲基環己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

[(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]乙基}環己基]胺甲酸第三丁酯；

5-{2-[3-(4-第三丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[8-氟-6-羥基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{8-氟-2-[3-(2-氟苯基)丙基]-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

4,4,8-三氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸 3-羥基丁酯；

5-(2-{[(2-環丁基乙基)胺基]甲基}-4-氟-6-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚基-5-

基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-3-羥基丁基]胺基}-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{(7*R*)-1-氟-3-羥基-7-[(4-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(4,4-二氟丁基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-6-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2-{[5-氟-7-羥基-6-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]氧基}乙基)胺甲酸第三丁酯；

5-(1-氟-3-羥基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{6-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[6-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{2-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環己基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺；

N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]乙醯胺；

5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(8-氟-6-羥基-2-{[(2*S*)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[(3*S*)-5-氟-7-羥基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 89】 一種醫藥學上可接受之組合物，其包含如請求項 1 至 88 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 90】 如請求項 89 之組合物，其中該組合物經調配以用於經口投與。

【請求項 91】 一種在有需要之患者中治療癌症之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物與額外治療劑的組合。

【請求項 92】 一種在有需要之患者中治療癌症之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 89 或 90 之醫藥學上可接受之組合物與額外治療劑的組合。

【請求項 93】 如請求項 91 或 92 之方法，其中該額外治療劑為免疫治療劑。

【請求項 94】 如請求項 93 之方法，其中該免疫治療劑係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【請求項 95】 一種在有需要之患者中治療癌症之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物。

【請求項 96】 一種在有需要之患者中治療癌症之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 89 或 90 之醫藥學上可接受之組合物。

【請求項 97】 一種在有需要之患者中治療 2 型糖尿病之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物或者如請求項 89 或 90 之組合物。

【請求項 98】 一種在有需要之患者中治療及/或控制肥胖症之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物或者如請求項 89 或 90 之組合物。

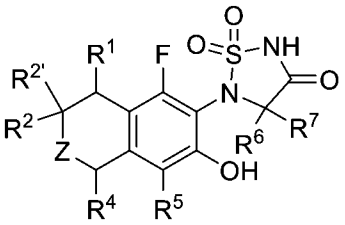
【請求項 99】 一種在有需要之過重或肥胖患者中抑制進一步體重增加之方

法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物或者如請求項 89 或 90 之組合物。

【請求項 100】一種在有需要之患者中治療代謝疾病之方法，其包括向該患者投與有效量之如請求項 1 至 88 中任一項之化合物或者如請求項 89 或 90 之組合物。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種化合物，其係由式(I)表示：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z 係選自由以下組成之群：$C(H)(R^3)$、鍵及 $N(R^8)$；

R^1 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基；

其中 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-O-C_{1-6} 烷基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、-O-C_{1-6} 烷基、-NH_2、-$N(R^a)$-C_{1-8} 烷基、-$N(R^a)$-C_{3-6} 環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-$Si(R^c)_3$、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-$N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)$-$(C=N(R^b))$-C_{1-6} 烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-$N(R^a)$-苯基、-$N(R^a)$-C(O)-O-C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-O-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-$N(R^a)$-C_{1-6} 伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-Si(R^c)$_3$、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-N(R^a)-4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^g之取代基取代；

其中若5員至6員雜芳基、4員至6員雜環基、-N(R^a)-4員至6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5員至6員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經R^h取代；且

其中若Z為C(H)(R^3)，則R^2不為-CH_2-CH_3；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4員至6員雜環基；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、

-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基及-C_{1-6} 伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^6 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^8係選自由以下組成之群：氫及C_{1-6}烷基；

R^g在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自R^P之取代基取代；

R^h在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P之取代基取代；

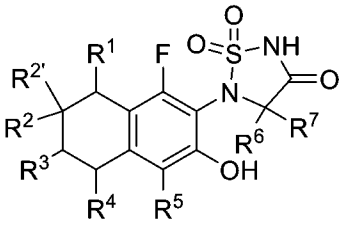
R^P在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a及 R^b在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a及 R^b與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且 w 為 0、1 或 2。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物，其中該化合物係由式(Ia)表示：



(Ia)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-O-C_{1-6}烷基可視情況在一或多個可利用碳上

經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-N(R^a)-C_{1-8} 烷基、-N(R^a)-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6} 烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基；

其中-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-8}烷基、-N(R^a)-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-Si(R^c)$_3$、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6} 烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-O-C(O)-N(R^a)-苯基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基及-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-苯基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若 5 員至 6 員雜芳基、4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-4 員至 6 員雜環基、

-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基或-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-5 員至 6 員雜芳基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

$R^{2'}$係選自由以下組成之群：氫、-NR^aR^b 及-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-苯基；

R^3 係選自由以下組成之群：氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6} 伸烷基-C_{3-6} 環烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6} 烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6} 烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}

伸烷基-4 員至 6 員雜環基；

其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基可視情況在一或多個可利用碳上經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

其中若-C_{1-6}伸烷基-4 員至 6 員雜環基含有可取代環氮原子，則該環氮原子可視情況經 R^h 取代；

R^6 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^7 係選自由以下組成之群：氫及氘；

R^g 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-6}伸烷基-、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-；其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯氧基、C_{3-6}炔氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷

基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-及 C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^h 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-；其中 C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-及 R^aR^bN-SO_2-可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^P 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及 R^aR^bN-羰基-N(R^a)-；

R^a 及 R^b 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫及 C_{1-6}烷基；其中 C_{1-6}烷基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員雜環基，其中 4 員至 6 員雜環基可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、側氧基及羥基；

R^c 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：羥基、C_{1-4}烷基及苯基；且

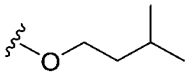
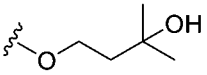
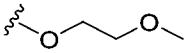
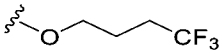
w 為 0、1 或 2。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫及氟。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-O-C_{1-6}烷基；其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 5】　如請求項 4 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個在每次出現時各自獨立地選自由氟、羥基、C_{1-6}烷氧基及 R^aR^bN-組成之群的取代基取代。

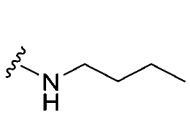
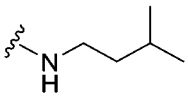
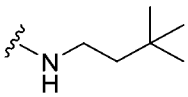
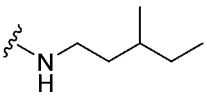
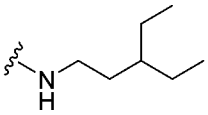
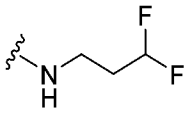
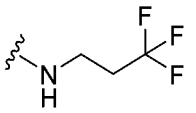
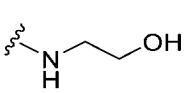
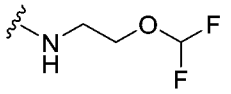
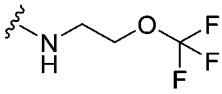
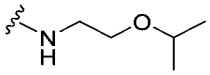
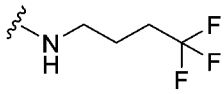
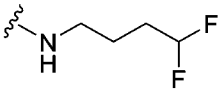
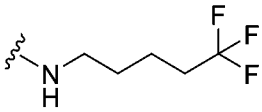
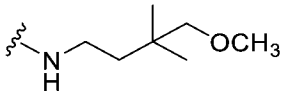
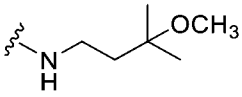
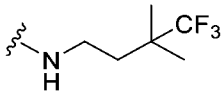
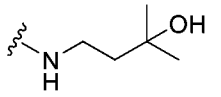
【請求項 6】　如請求項 4 或 5 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

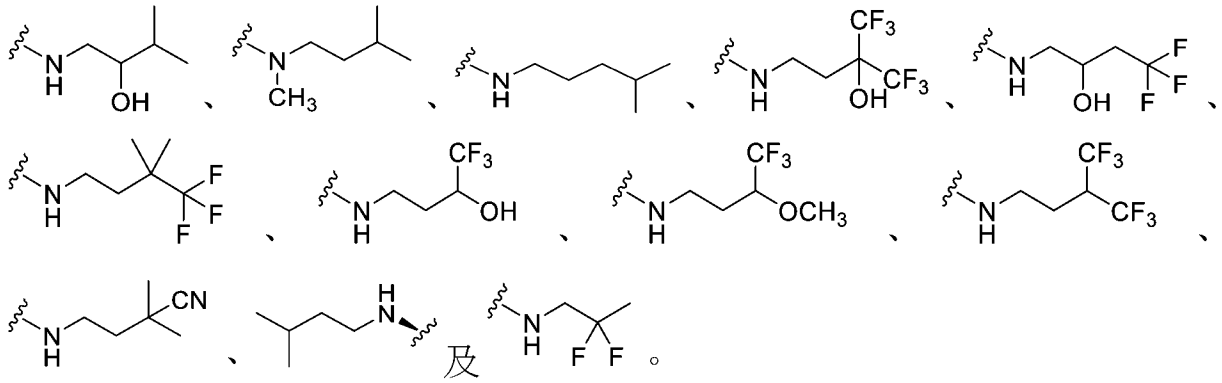
-OCH_3、  、  、  及  。

【請求項 7】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-N(R^a)-C_{1-8}烷基，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【請求項 8】　如請求項 7 之化合物，其中 R^2 可視情況經一、二、三個或更多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氟、羥基、氰基及 C_{1-6}烷氧基，其中 C_{1-6}烷氧基可視情況經一、二或三個氟取代。

【請求項 9】　如請求項 7 或 8 之化合物，其中 R^2 係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、
 、  、  、  、  、
 、  、  、  、
 、  、  、  、



【請求項 10】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基。