



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103687595 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 201280035285.1

(22)申请日 2012.05.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103687595 A

(43)申请公布日 2014.03.26

(30)优先权数据
1451/DEL/2011 2011.05.20 IN
61/495,049 2011.06.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/038520 2012.05.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/162127 EN 2012.11.29

(73)专利权人 葛兰素史密斯克莱知识产权(第2
号)有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 西格弗里德.B.克里斯坦森四世
秦东辉 H.乔希 R.坦吉拉拉

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 张平元

(51)Int.Cl.
C07D 217/26(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 213/75(2006.01)
C07C 275/42(2006.01)
A61K 31/17(2006.01)

(56)对比文件
US 2007249620 A1,2007.10.25,
US 2010041590 A1,2010.02.18,
WO 2009126861 A2,2009.10.15,

审查员 魏永燕

权利要求书15页 说明书175页

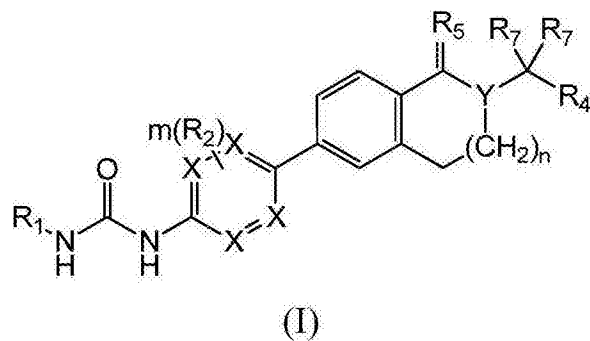
(54)发明名称

作为二酰基甘油酰基转移酶抑制剂的新化合
合物

(57)摘要

本发明涉及作为酰基辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT-1)抑制剂的新化合物、含有它们的药物组合物、用于制备它们的方法以及它们在预防或治疗与DGAT-1功能障碍相关的疾病或其中DGAT-1活性的调控可能具有治疗益处的疾病的疗法中的用途,所述疾病包括但不限于肥胖、肥胖相关的疾病、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、乳糜微粒血症、血脂障碍、非酒精性脂肪性肝炎、糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、丙型肝炎病毒感染和痤疮或其它皮肤病症。

1. 式 (I) 的化合物:



其中

R_1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或苯基, 其中所述苯基可经 1 至 3 个独立地选自甲基、乙基、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl 和 F 的基团取代;

R_2 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、F、Cl 和氰基;

R_4 为 CH_2COOH 或 $COOH$;

R_5 为氢、羟基或氧代;

每个 R_7 独立地为 H 或 C_1 - C_3 烷基;

每个 X 独立地为 C 或 N, 条件是至少两个 X 为 C;

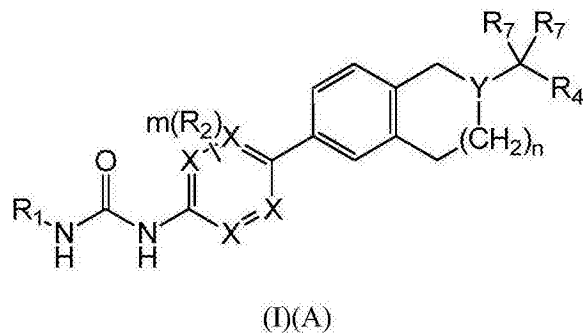
Y 为 N 或 CR_3 , 其中 R_3 为 H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤素或 C_1 - C_4 烷氧基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基可进一步经 1 至 3 个独立地选自卤素、羟基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代;

m 为 0-3;

n 为 0-1, 条件是 n 为 0 时, Y 为 CR_3 ;

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其由式 (I) (A) 所示:



其中 R_1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或苯基, 其中所述苯基可经 1 至 3 个独立地选自甲基、乙基、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl 和 F 的基团取代;

R_2 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、F、Cl 和氰基;

R_4 为 CH_2COOH 或 $COOH$;

每个 R_7 独立地为 H 或 C_1 - C_3 烷基;

每个 X 独立地为 C 或 N, 条件是至少两个 X 为 C;

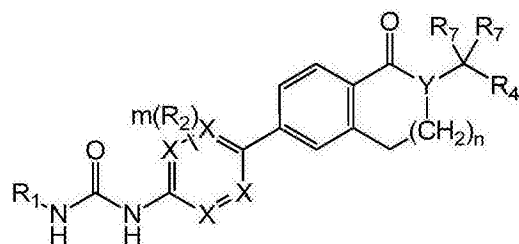
Y 为 N 或 CR_3 , 其中 R_3 为 H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤素或 C_1 - C_4 烷氧基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基可进一步经 1 至 3 个独立地选自卤素、羟基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代;

m 为 0-3;

n为0-1,条件是当n为0时,Y为CR₃;

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1的化合物,其由式 (I) (B) 所示,



(I)(B)

其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或苯基,其中所述苯基可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl和F的基团取代;

R₂选自H、C₁-C₃烷基、F、Cl和氰基;

R₄为CH₂COOH或COOH;

每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

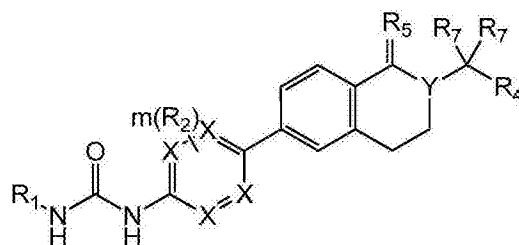
Y为N或CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

m为0-3;

n为0-1,条件是当n为0时,Y为CR₃;

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1的化合物,其由式 (I) (C) 所示:



(I)(C)

其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或苯基,其中所述苯基可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl和F的基团取代;

R₂选自H、C₁-C₃烷基、F、Cl和氰基;

R₄为CH₂COOH或COOH;

R₅为氢、羟基或氧代;

每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

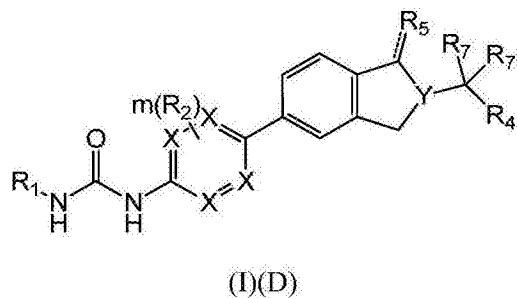
每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

Y为N或CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

m为0-3;

或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求1的化合物,其由式(I)(D)所示:



其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或苯基,其中所述苯基可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl和F的基团取代;

R₂选自H、C₁-C₃烷基、F、Cl和氰基;

R₄为CH₂COOH或COOH;

R₅为氢、羟基或氧代;

每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

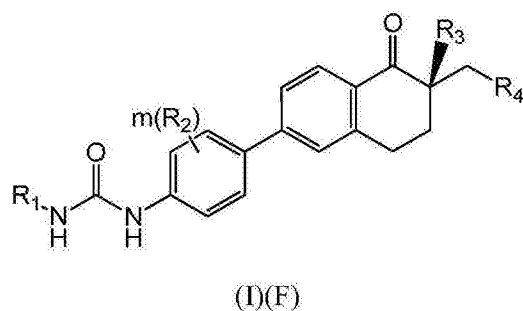
每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

Y为CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

m为0-3;

或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求1的化合物,其由式(I)(F)所示:



其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或苯基,其中所述苯基可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl和F的基团取代;

R₂选自H、C₁-C₃烷基、F、Cl和氰基;

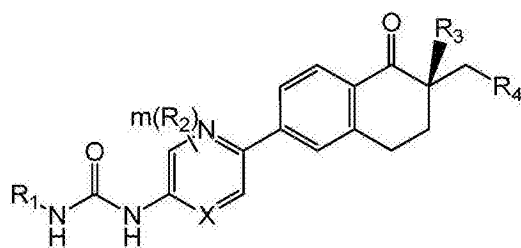
R₄为CH₂COOH或COOH;

R₃为C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

m为0-3;

或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求1的化合物,其由式(I)(H)所示:



(I)(H)

其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或苯基,其中所述苯基可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl和F的基团取代;

R₂选自H、C₁-C₃烷基、F、Cl和氰基;

R₄为CH₂COOH或COOH;

X为C或N;

R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

m为0-2;

或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求1的化合物,其中R₅为羟基,或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1-5、7和8中任一项的化合物,其中各X为C,或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1-8中任一项的化合物,其中R₁为苯基,其可经1至3个独立地选自甲基、乙基、-OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl或F的基团取代,或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1-8中任一项的化合物,其中R₁为C₁-C₆烷基,或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1-5中任一项的化合物,其中Y为CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或C₁-C₄烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个独立地选自卤素、羟基和C₁-C₄烷氧基的基团取代,

或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1-5中任一项的化合物,其中Y为CR₃,其中R₃为甲基、-CH₂CF₃、-CH₂OCH₃或乙基;或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求1-4中任一项的化合物,其中Y为N,或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求1的化合物,其选自:

2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

2-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸;

2-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

2-{6-[4-({[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-

四氢异喹啉-2-基}乙酸;

3-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}丙酸;

3-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}丙酸;

3-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]丙酸;

2-(6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-{6-[2-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)嘧啶-5-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(2-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{6-[4-({[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(4-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氰基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[4-({[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{6-[4-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{6-[4-({[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{6-[4-({[2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[4-({[3-(二氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

rel-2-[(2R) -6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[3-氟-4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[3-氟-4-([4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(3-氟-4-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-羟基-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-羟基-6-[4-([4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-1-氧代-5-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]乙酸;

2-[1-氧代-5-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]乙酸;

2-[1-氧代-5-[4-([4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]乙酸;

2-[5-(4-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基]乙酸;

2-[5-(4-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基]乙酸;

2-[1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[1-氧代-6-[4-([4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[1-氧代-6-[4-([2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(1-氧代-6-[4-(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{1-氧代-6-[4-({[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(2-氟-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氰基苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[2-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(2-氟-4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(6-{2-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-{1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-{1-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

3-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸;

3-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸;

3-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

3-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

3-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸;

3-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

3-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

2-甲基-2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸;

2-甲基-2-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-甲基丙酸;

2-{2-甲基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[2-甲基-6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(2-甲基-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[6-(4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(2-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(2-氯-4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

rel-2-[(2R)-2-甲基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{6-[3-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2,5-二氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-

四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(6-{2,5-二氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-甲基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(2-甲基-6-{2-甲基-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-[2-甲基-6-(2-甲基-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-{2-甲基-6-[2-甲基-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-{2-甲基-6-[2-甲基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-甲基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-{6-[2-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-{6-[2-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-(6-{2-氯-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-(6-{2-氰基-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-(2-甲基-1-氧代-6-{5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(2-甲基-1-氧代-6-{5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]嘧啶-2-基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[2-乙基-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-1-氧代-6-[4-([4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-1-氧代-6-[4-([2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(2-乙基-1-氧代-6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[6-(4-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(6-[4-[(环己基氨基甲酰基)氨基]苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[(2S)-2-乙基-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[(2R)-2-乙基-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(2-氯-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(2-氯-4-[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-[2-氯-4-([4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(2-氯-4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-

1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(2-氯-4-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-[2-氯-4-([3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(2-氯-4-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(6-{2-氯-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-(2-乙基-6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-(6-{4-[(环己基氨基甲酰基)氨基]-3-氟苯基}-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-{2-乙基-6-[3-氟-4-([3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(4-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-乙基-6-(3-氟-4-[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(4-[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(4-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-乙基-6-(3-氟-4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-{2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(2-乙基-1-氧代-6-{5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-[6-(5-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-乙基-6-(5-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(2-乙基-1-氧代-6-{5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-{2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(5-{[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-乙基-6-(5-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{2-乙基-1-氧代-6-[6-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)哒嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(6-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}哒嗪-3-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{2-乙基-1-氧代-6-[6-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-3-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(6-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(2-乙基-1-氧代-6-{6-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-3-基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[(2S)-6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[(2R)-6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

rel-2-[(2R)-2-乙基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-{1-氧代-2-丙基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{1-氧代-2-丙基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-1-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

rel-2-[(1R,2S)-2-乙基-1-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-{2-氟-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-氟-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(2-氟-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[2-羟基-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([2-氟苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([4-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-羟基-6-(4-([3-甲基苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(2-甲氧基-1-氧代-6-[4-([苯基氨基甲酰基]氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[2-甲氧基-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([4-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3,5-二甲基苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)-3-氟苯基]-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-(羟基甲基)-1-氧代-6-[4-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[2-(羟基甲基)-6-(4-([3-甲基苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-(1-氧代-6-[4-([苯基氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-(1-羟基-6-[4-([苯基氨基甲酰基]氨基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

2-[6-(4-([3,5-二甲基苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-甲氧基苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

2-[6-(4-([3-氯苯基]氨基甲酰基)氨基)苯基]-1-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,

3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(4-{{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-乙基-1-羟基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-乙基-1-羟基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-[6-(4-{{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-2-(甲氧基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

2-(6-(5-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-(6-(5-(3-环己基脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

2-[(2S)-6-(4-{{[(3,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-[2-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-1-氧代-6-(5-{{[(戊-3-基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基}-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-(5-{{[(4-乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-{4-[(丁基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-(5-{{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-(4-{{[(3,5-二氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-(4-{{[(4-乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-{4-[(环己基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-{{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

rel-2-[(2R)-2-甲氧基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;和

rel-2-[(2R)-6-{5-[(环丁基氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

或其药学上可接受的盐。

16. 权利要求1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有此需要的人的肥胖症的药物中的用途。

17. 药物组合物,其包含权利要求1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

作为二酰基甘油酰基转移酶抑制剂的新化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为酰基辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1 (DGAT-1) 抑制剂的新化合物、含有它们的药物组合物、用于制备它们的方法以及它们在预防或治疗与DGAT-1功能障碍相关的疾病或其中DGAT-1活性的调控可能具有治疗益处的疾病的疗法中的用途,所述疾病包括但不限于肥胖、肥胖相关的疾病、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、乳糜微粒血症、血脂障碍、非酒精性脂肪性肝炎、糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、丙型肝炎病毒感染和痤疮或其它皮肤病症。

[0002] 发明背景

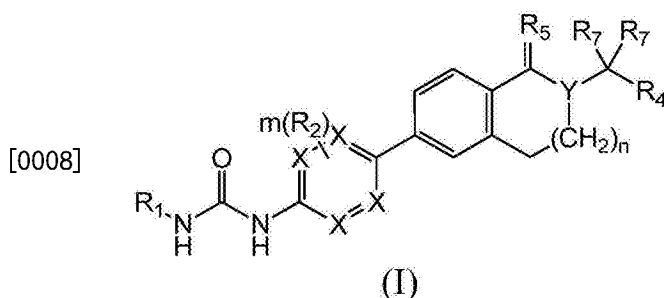
[0003] 肥胖症是在世界上许多国家的人群中广泛流行的医学病症。它也是一种伴随或诱导其它打乱生命活动或生活方式的疾病或病症的病症。肥胖症被认为是其它疾病和病症如糖尿病、高血压和动脉硬化的严重危险因素。据悉由于肥胖增加的体重可增加关节例如膝关节的负担,引起关节炎、疼痛和僵硬。

[0004] 由于暴食和肥胖症在大众中已经成为这样一种问题,所以许多人现在对减肥、减重和保持健康体重以及所期望的生活方式感兴趣。一种治疗肥胖的方法是减少食物摄入和/或高脂血症。已表明,开发用于防止甘油三酯蓄积的分子不仅可减少肥胖还具有降低胰岛素抵抗(导致糖尿病形成的主要因素)的额外有益效果。

[0005] 酰基辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1 (DGAT-1) 是两种已知的催化哺乳动物甘油三酯合成的最后步骤的DGAT酶之一。DGAT-1是一种涉及糖尿病和胰岛素抵抗二者形成的酶。DGAT-1缺陷小鼠的研究显示,DGAT-1缺乏可防止胰岛素抵抗和肥胖,参见Chen, H.C. et al., J Clin Invest., 109 (8), 1049-1055 (2002)。因此,DGAT-1抑制剂应当可用于治疗代谢性疾病,例如肥胖、II型糖尿病和胰岛素抵抗综合征(或代谢综合征)和其它相关或有关的疾病和病症。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及式(I)的化合物:



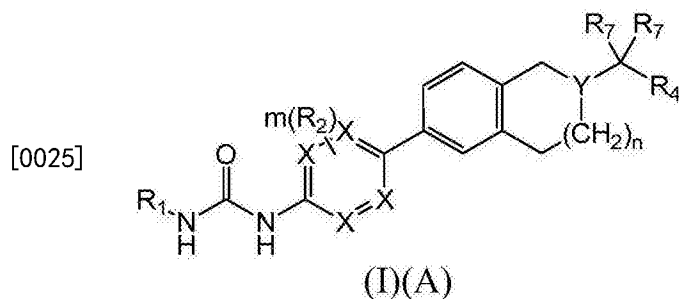
[0009] 其中

[0010] R_1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基和杂芳基可经1至3个选自酰基、 C_1 - C_6 烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、 SF_5 、氧代和硝基的基团取代;

[0011] R_2 选自H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

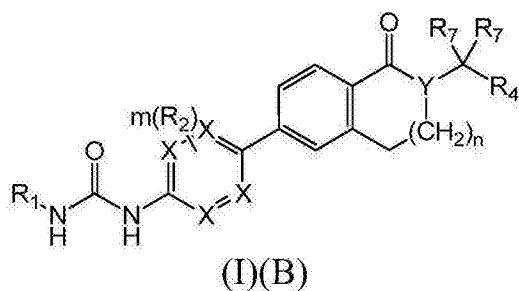
[0012] R_4 为 CH_2COOH 、 $COOH$ 、酯或酰胺;

- [0013] R_5 为氢、羟基或氧代；
- [0014] 每个 R_7 独立地为H或 C_1 - C_3 烷基；
- [0015] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C；
- [0016] Y为N或 CR_3 ,其中 R_3 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述 C_1 - C_6 烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、 $COOH$ 和酯的基团取代；
- [0017] m为0-3；
- [0018] n为0-1,条件是n为0时,Y为 CR_3 ；
- [0019] 或其药学上可接受的盐。
- [0020] 本发明还涉及包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。
- [0021] 本发明还涉及用于治疗肥胖症的方法,其包括向有需要的人给予药物组合物中有有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0022] 发明详述
- [0023] 本发明涉及如上文所定义的式(I)的化合物。
- [0024] 本发明还涉及式(I) (A)的化合物：



- [0026] 其中 R_1 为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、 C_1 - C_6 烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、 SF_5 、氧代和硝基的基团取代；
- [0027] R_2 选自H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基；
- [0028] R_4 为 CH_2COOH 、 $COOH$ 、酯或酰胺；
- [0029] 每个 R_7 独立地为H或 C_1 - C_3 烷基；
- [0030] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C；
- [0031] Y为N或 CR_3 ,其中 R_3 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述 C_1 - C_6 烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、 $COOH$ 和酯的基团取代；
- [0032] m为0-3；
- [0033] n为0-1,条件是n为0时,Y为 CR_3 ；
- [0034] 或其药学上可接受的盐。
- [0035] 本发明还涉及式(I) (B)的化合物：

[0036]



[0037] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0038] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0039] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

[0040] 每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

[0041] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

[0042] Y为N或CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

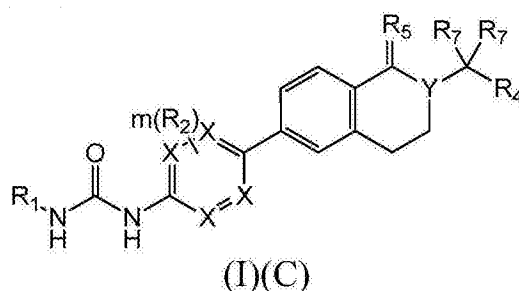
[0043] m为0-3;

[0044] n为0-1,条件是n为0时,Y为CR₃;

[0045] 或其药学上可接受的盐。

[0046] 本发明还涉及式 (I) (C) 的化合物:

[0047]



[0048] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0049] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0050] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

[0051] R₅为氢、羟基或氧代;

[0052] 每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

[0053] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

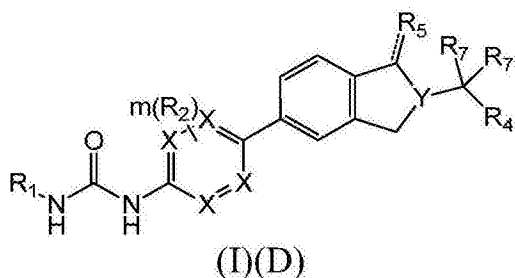
[0054] Y为N或CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0055] m为0-3;

[0056] 或其药学上可接受的盐。

[0057] 本发明还涉及式 (I) (D) 的化合物:

[0058]



[0059] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0060] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0061] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

[0062] R₅为氢、羟基或氧代;

[0063] 每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基;

[0064] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C;

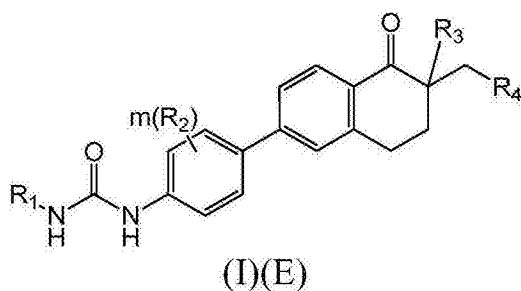
[0065] Y为CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0066] m为0-3;

[0067] 或其药学上可接受的盐。

[0068] 本发明还涉及式 (I) (E) 的化合物:

[0069]



[0070] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0071] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0072] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

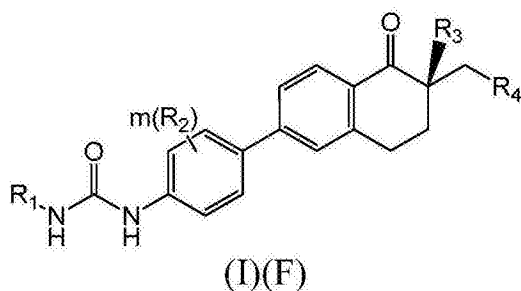
[0073] R₃为C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0074] m为0-3;

[0075] 或其药学上可接受的盐。

[0076] 本发明还涉及式 (I) (F) 的化合物:

[0077]



[0078] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0079] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0080] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

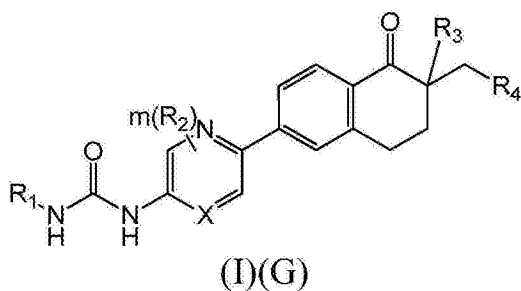
[0081] R₃为C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0082] m为0-3;

[0083] 或其药学上可接受的盐。

[0084] 本发明还涉及式 (I) (G) 的化合物:

[0085]



[0086] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0087] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0088] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

[0089] X独立地为C或N;

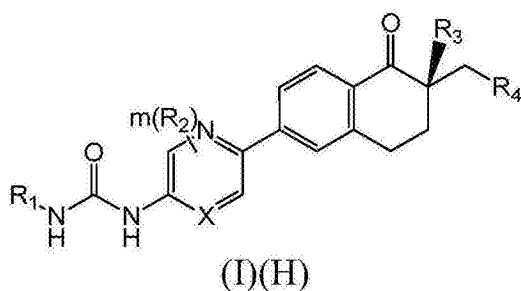
[0090] R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0091] m为0-2;

[0092] 或其药学上可接受的盐。

[0093] 本发明还涉及式 (I) (H) 的化合物:

[0094]



[0095] 其中R₁为C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可经1至3个选自酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基的基团取代;

[0096] R₂选自H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基;

[0097] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺;

[0098] X独立地为C或N;

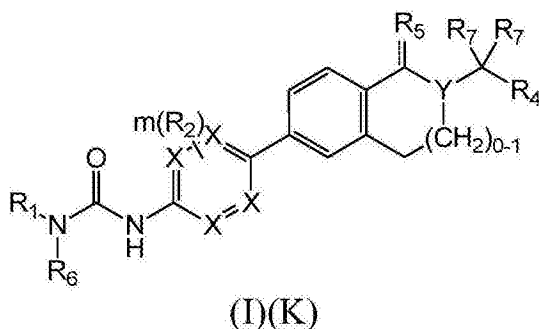
[0099] R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自卤素、羟基、烷氧基、COOH和酯的基团取代;

[0100] m为0-2;

[0101] 或其药学上可接受的盐。

[0102] 本发明涉及式 (I) (K) 的化合物:

[0103]



[0104] 其中R₁为C₃-C₇环烷基、芳基或杂芳基,其可经1至3个选自以下的基团取代:酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、SF₅、氧代和硝基,

[0105] 且R₆为H或C₁-C₃烷基,

[0106] 或R₁和R₆与其所连接的N一起形成单环或双环,该单环或双环可含有0-3个杂原子且可经1至3个卤素、C₁-C₃烷基或烷氧基取代,

[0107] R₂选自:H、C₁-C₆烷基、烷氧基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基,

[0108] R₄为CH₂COOH、COOH、酯或酰胺,

[0109] R₅为氢、羟基或氧代,

[0110] 每个R₇独立地为H或C₁-C₃烷基,

[0111] 每个X独立地为C或N,条件是至少两个X为C,

[0112] Y为N或CR₃,其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基可进一步经1至3个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷氧基、羧酸和酯,

[0113] m为0-3;

[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] 本发明还涉及式 (I) 的化合物, 其中R₅为羟基, 或其药学上可接受的盐。

[0116] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中X为C, 或其药学上可接受的盐。

[0117] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C) 或 (I) (D) 的化合物, 其中X独立地为C或N, 且两个X为N, 或其药学上可接受的盐。

[0118] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中R₁为苯基, 其可经1至3个选自甲基、乙基、OCF₃、-OCF₂H、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、Cl或F的基团取代, 或其药学上可接受的盐。

[0119] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中R₁为C₁-C₆烷基, 或其药学上可接受的盐。

[0120] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中R₂为C₁-C₃烷基、F、Cl或CN, 或其药学上可接受的盐。

[0121] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E) 或 (I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中Y为CR₃, 其中R₃为H、C₁-C₆烷基、羟基、卤素或烷氧基, 或其药学上可接受的盐。

[0122] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C) 或 (I) (D) 的化合物, 其中Y为CR₃, 其中R₃为甲基、CH₂CF₃、CH₂OCH₃或乙基, 或其药学上可接受的盐。

[0123] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C) 或 (I) (D) 的化合物, 其中Y为N, 或其药学上可接受的盐。

[0124] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中m为0。

[0125] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G) 或 (I) (H) 的化合物, 其中R₄为CH₂COOH或COOH, 或其药学上可接受的盐。

[0126] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C) 或 (I) (D) 的化合物, 其中Y为CR₃, 其中R₃为H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基、卤素、烷氧基甲基、羟基烷基或烷氧基, 或其药学上可接受的盐。

[0127] 本发明还涉及在实验部分中例示的化合物。

[0128] 本发明的具体化合物包括:

[0129] 2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

[0130] 2-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

[0131] 2-[6-(4-{{[3-(甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基})-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸;

[0132] 2-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

[0133] 2-{6-[4-({[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸;

[0134] 3-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢

异喹啉-2-基}丙酸;

[0135] 3-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}丙酸;

[0136] 3-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]丙酸;

[0137] 2-{[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]甲基}戊二酸;

[0138] 2-(6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0139] 2-{6-[2-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)嘧啶-5-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0140] 2-[6-(2-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0141] 2-{6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0142] 2-{6-[4-({[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0143] 2-[6-(4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0144] 2-[6-(4-{[(4-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0145] 2-[6-(4-{[(3-氰基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0146] 2-[6-(4-{[(3-硝基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0147] 2-{6-[4-({[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0148] 2-{6-[4-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0149] 2-{6-[4-({[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0150] 2-{6-[4-({[3-(五氟 λ^6 -硫烷基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0151] 2-{6-[4-({[2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0152] 2-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0153] 2-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0154] 2-{6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0155] 2-[6-(4-{[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0156] 2-[6-(4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0157] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

- [0158] 2-{6-[4-({[3-(二氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0159] rel-2-[(2R)-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-1);
- [0160] rel-2-[(2R)-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-2);
- [0161] 2-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0162] 2-{6-[3-氟-4-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0163] 2-[6-(3-氟-4-{{[3-(甲基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0164] 2-[6-(4-{{[3,5-二甲基苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0165] 2-{6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0166] 2-{6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0167] 2-[6-(5-{{[3-(氯苯基)氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0168] 2-{2-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0169] 2-{2-羟基-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0170] 2-{2-乙基-1-氧代-5-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸;
- [0171] 2-{1-氧代-5-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸;
- [0172] 2-{1-氧代-5-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸;
- [0173] 2-[5-(4-{{[3-(甲基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸;
- [0174] 2-[5-(4-{{[3-(氯苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸;
- [0175] 2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0176] 2-{1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0177] 2-{1-氧代-6-[4-({[2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢

萘-2-基}乙酸;

[0178] 2-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0179] 2-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0180] 2-[6-(4-{[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0181] 2-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0182] 2-{1-氧代-6-[4-({[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0183] 2-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0184] 2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0185] 2-(6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0186] 2-[6-(3-氟-4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0187] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0188] 2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0189] 2-[6-(4-{[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0190] 2-[6-(3-氟-4-{[(2-氟-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0191] 2-[6-(4-{[(3-氰基苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0192] 2-{6-[2-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0193] 2-[6-(2-氟-4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0194] 2-(6-{2-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0195] 2-{1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0196] 2-{1-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0197] 3-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢

萘-2-基}丙酸;

[0198] 3-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸;

[0199] 3-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

[0200] 3-[6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

[0201] 3-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸;

[0202] 3-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

[0203] 3-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]丙酸;

[0204] 2-甲基-2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸;

[0205] 2-甲基-2-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸;

[0206] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-甲基丙酸;

[0207] 2-{2-甲基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0208] 2-[2-甲基-6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0209] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0210] 2-(2-甲基-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0211] 2-[6-(4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0212] 2-[6-(4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0213] 2-[6-(2-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0214] 2-[6-(2-氯-4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0215] rel-2-[(2R)-2-甲基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-1);

[0216] rel-2-[(2R)-2-甲基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-2);

[0217] 2-{6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-

1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0218] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0219] 2-(6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0220] 2-[6-(3-氟-4-{[(3-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0221] 2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0222] 2-{6-[3-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0223] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2,5-二氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0224] 2-(6-{2,5-二氟-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0225] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-甲基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0226] 2-(2-甲基-6-{2-甲基-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0227] 2-[2-甲基-6-(2-甲基-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0228] 2-{2-甲基-6-[2-甲基-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0229] 2-{2-甲基-6-[2-甲基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0230] 2-[6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-甲基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0231] 2-{6-[2-氟-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0232] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-氟苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0233] 2-{6-[2-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0234] 2-(6-{2-氯-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0235] 2-(6-{2-氰基-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0236] 2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

- [0237] 2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0238] 2-(2-甲基-1-氧代-6-[5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0239] 2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0240] 2-[6-(5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0241] 2-(2-甲基-1-氧代-6-[5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0242] 2-{2-甲基-1-氧代-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0243] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0244] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0245] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[4-({[2-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0246] 2-(2-乙基-1-氧代-6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0247] 2-[6-(4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0248] 2-[2-乙基-6-(4-({[3-(甲氧基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0249] 2-(6-[4-[(环己基氨基甲酰基)氨基]苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0250] 2-[2-乙基-6-(4-({[3-(甲氧基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0251] 2-[2-乙基-6-(4-({[4-(甲氧基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0252] 2-[6-(4-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0253] 2-[2-乙基-6-(4-({[4-(甲氧基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0254] 2-[2-乙基-6-(4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0255] 2-[6-(4-({[3,5-二甲基苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0256] 2-[2-乙基-6-(4-({[2-(甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基]-1-氧代-1,

2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0257] 2-[(2S)-2-乙基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0258] 2-[(2R)-2-乙基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0259] rel-2-[(2R)-6-(4-{{[4-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸(对映异构体-1);

[0260] rel-2-[(2R)-6-(4-{{[4-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸(对映异构体-2);

[0261] 2-[6-(2-氯-4-{{[3-甲氧基苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0262] 2-[6-(2-氯-4-{{[4-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0263] 2-{6-[2-氯-4-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

[0264] 2-[6-(2-氯-4-{{[2-甲氧基-5-甲基苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0265] 2-[6-(2-氯-4-{{[3,5-二甲基苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0266] 2-{6-[2-氯-4-({[3-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

[0267] 2-[6-(2-氯-4-{{[3-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0268] 2-(6-{2-氯-4-[(苯基氨基甲酰基) 氨基] 苯基}-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

[0269] 2-(2-乙基-6-{3-氟-4-[(苯基氨基甲酰基) 氨基] 苯基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

[0270] 2-(6-{4-[(环己基氨基甲酰基) 氨基]-3-氟苯基}-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸;

[0271] 2-{2-乙基-6-[3-氟-4-({[3-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基} 乙酸;

[0272] 2-[6-(4-{{[3-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0273] 2-[2-乙基-6-(3-氟-4-{{[3-氟苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0274] 2-[6-(4-{{[4-氯苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0275] 2-[6-(4-{{[3,5-二甲基苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-3-氟苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

- [0276] 2-[2-乙基-6-(3-氟-4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0277] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0278] 2-[6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0279] 2-(2-乙基-1-氧代-6-[5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0280] 2-[6-(5-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0281] 2-[2-乙基-6-(5-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0282] 2-(2-乙基-1-氧代-6-[5-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0283] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0284] 2-[6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0285] 2-[6-(5-[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0286] 2-[2-乙基-6-(5-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0287] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[6-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-3-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0288] 2-[6-(6-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-3-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0289] 2-{2-乙基-1-氧代-6-[6-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-3-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;
- [0290] 2-[6-(6-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-3-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0291] 2-(2-乙基-1-氧代-6-[6-[(苯基氨基甲酰基)氨基]吡啶-3-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;
- [0292] 2-[(2S)-6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0293] 2-[(2R)-6-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基)吡啶-2-基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;
- [0294] rel-2-[(2R)-2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-1);
- [0295] rel-2-[(2R)-2-乙基-1-氧代-6-[5-([3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡

嗪-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-2);

[0296] 2-(1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0297] 2-{1-氧代-2-丙基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0298] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0299] 2-{1-氧代-2-丙基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0300] 2-[6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-2-基)-1-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0301] rel-2-[(1R,2S)-2-乙基-1-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0302] rel-2-[(1R,2S)-2-乙基-1-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0303] (2S)-3-甲基-2-(2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酰胺基)丁酸;

[0304] 2-(2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酰胺基)乙酸;

[0305] (2S)-3-甲基-2-(2-{6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酰胺基)丁酸;

[0306] (2S)-3-甲基-2-(2-{6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酰胺基)戊酸;

[0307] (2S)-2-{2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺基}-3-甲基丁酸;

[0308] (2S)-2-{2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸;

[0309] 2-{2-[6-(3-氟-4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺基}乙酸;

[0310] 2-{2-氟-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0311] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-氟-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0312] 2-(2-氟-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0313] 2-{2-羟基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0314] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0315] 2-[6-(4-{[(2-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0316] 2-[6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0317] 2-[2-羟基-6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0318] 2-(2-甲氧基-1-氧代-6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0319] 2-{2-甲氧基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸;

[0320] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0321] 2-[6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0322] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-2);

[0323] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(4-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸(对映异构体-1);

[0324] 2-[6-(4-{[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0325] 2-[2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0326] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-氟苯基)-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0327] 2-[2-(羟基甲基)-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0328] 2-[2-(羟基甲基)-6-(4-{[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0329] 2-(1-氧代-6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0330] 2-(1-羟基-6-[4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基]-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸;

[0331] 2-[6-(4-{[(3,5-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0332] 2-[6-(4-{[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0333] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0334] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)-

1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0335] 2-[6-(4-{[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0336] 2-{2-乙基-1-羟基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]}-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0337] 2-{2-乙基-1-羟基-6-[5-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基]}-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0338] 2-[2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0339] 2-[6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0340] rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0341] rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0342] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0343] rel-2-[(2R)-6-(5-{[(3,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0344] rel-2-[(2R)-6-(5-{[(环己基氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0345] 2-[(2S)-6-(4-{[(3,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0346] rel-2-[(2R)-6-[2-氯-4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0347] rel-2-[(2R)-1-氧代-6-(5-{[(戊-3-基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0348] rel-2-[(2R)-6-(5-{[(4-乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0349] rel-2-[(2R)-6-{4-[(丁基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0350] rel-2-[(2R)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0351] rel-2-[(2R)-6-(5-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0352] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(3,5-二氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0353] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(4-乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基] 乙酸;

[0354] rel-2-[(2R)-6-{4-[(环己基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0355] rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0356] rel-2-[(2R)-2-甲氧基-1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0357] rel-2-[(2R)-6-(4-{[(3-氯苯基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0358] rel-2-[(2R)-6-{5-[(环丁基氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸;

[0359] 或其药学上可接受的盐。

[0360] 本领域普通技术人员认识到,当使用不同命名软件时,本发明化合物可具有替代名称。

[0361] 以下例示的化合物具有如下表所示的替代化学名称。

[0362]

实施例#	化学名称	替代化学名称
1	2-{1-氧代-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基}乙酸	2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸
10	2-(6-{4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]苯基}-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸	2-(6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
40	2-{2-羟基-6-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸

[0363]

42	2-{2-乙基-1-氧代-5-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基}乙酸	2-(2-乙基-1-氧代-5-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸
47	2-{1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
68	2-{1-羟基-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
69	3-{1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸	3-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸
76	2-甲基-2-{1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}丙酸	2-甲基-2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸
79	2-{2-甲基-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-甲基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
115	2-{2-乙基-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
116	2-{2-乙基-1-氧代-6-[4-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
129	2-[(2S)-2-乙基-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	(S)-2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
173	rel-2-[(1R,2S)-2-乙基-1-羟基-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-((2S)-2-乙基-1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
175	(2S)-3-甲基-2-(2-{1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酰胺基)丁酸	(2S)-3-甲基-2-(2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺基)丁酸
182	2-{2-氟-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-氟-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸

[0364]

185	2-{2-羟基-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基}乙酸	2-(2-羟基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
190	2-(2-甲氧基-1-氧代-6-[4-((苯基氨基甲酰基)氨基)苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸	2-(2-甲氧基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
197	2-[2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-[4-({3-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯基]-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
198	2-[6-(4-({(3-氯苯基)氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯基)-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)-3-氟苯基)-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
201	2-(1-氧代-6-[4-((苯基氨基甲酰基)氨基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸	2-(1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
212	rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-({(3-氯苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:
213	rel-2-[(2R)-6-(2-氯-4-({(3-氯苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
214	rel-2-[(2R)-6-(4-({(3-氯苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
215	rel-2-[(2R)-6-(5-({(3,4-二氟苯基)氨基甲酰基}氨基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(5-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
216	rel-2-[(2R)-6-{5-[(环己基氨基甲酰基)氨基]吡嗪-2-基}-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	2-(6-(5-(3-环己基脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸
217	2-[(2S)-6-(4-({(3,4-二氟苯基)氨基甲酰基}氨基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酸	(S)-2-(6-(4-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸

[0365] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G)、(I) (H)、(I) (K) 的化合物或任何例示的化合物,或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0366] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G)、

(I) (H)、(I) (K) 的化合物或任何例示的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗肥胖症。

[0367] 本发明还涉及式 (I)、(I) (A)、(I) (B)、(I) (C)、(I) (D)、(I) (E)、(I) (F)、(I) (G)、(I) (H)、(I) (K) 的化合物或任何例示的化合物,或其药学上可接受的盐,用于制备治疗肥胖症的药物。

[0368] 通常,但不是绝对地,本发明的盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”中涵盖的盐是指本发明化合物的无毒性的盐。含有碱性胺或其它碱性官能团的所公开化合物的盐可通过本领域已知的任何合适方法制备,包括用无机酸或有机酸处理游离碱,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸例如乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如p-甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等。药学上可接受的盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、羟基乙酸盐、酒石酸盐、扁桃酸盐和磺酸盐,例如二甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐和萘-2-磺酸盐。

[0369] 含有羧酸或其它酸性官能团的所公开化合物的盐可通过与合适的碱反应制备。此类药学上可接受的盐可用碱(其提供药学上可接受的阳离子)制备,所述盐包括碱金属盐(特别是钠盐和钾盐)、碱土金属盐(特别是钙盐和镁盐)、铝盐和铵盐,以及由以下生理学上可接受的有机碱制备的盐:如三甲基胺、三乙基胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-羟基乙基胺、双-(2-羟基乙基)胺、三-(2-羟基乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、去氢枞胺、N,N'-双去氢枞胺、葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺、可力丁、胆碱、奎宁、喹啉和碱性氨基酸如赖氨酸和精氨酸。

[0370] 其它非药学上可接受的盐可用于制备本发明化合物,并且这些应视为构成本发明的又一方面。这些盐例如草酸盐或三氟乙酸盐虽然本身不是药学上可接受的,但可用于制备在获得本发明化合物及其药学上可接受的盐中用作中间体的盐。

[0371] 如本文所用,术语“式 (I) 的化合物”是指根据式 (I) 的一个或多个化合物。式 (I) 的化合物可以以固体或液体的形式存在。在固态时,式 (I) 的化合物可以以结晶或非结晶的形式存在,或以它们的混合物的形式存在。本领域技术人员将会理解,对于结晶或非结晶的化合物,可以形成药学上可接受的溶剂合物。在结晶溶剂合物中,溶剂分子在结晶期间掺入到晶格中。溶剂合物可以包括非水溶剂例如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺或乙酸乙酯,或者它们可以包括水作为掺入到晶格中的溶剂。其中水是掺入到晶格中的溶剂的溶剂合物通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。本发明包括所有这些溶剂合物。

[0372] 本领域技术人员将会进一步理解,以结晶形式存在的本发明的某些化合物,包括其各种溶剂合物,可以表现出多晶型现象(即出现不同结晶结构的能力)。这些不同的结晶形式通常被称为“多晶型物”。本发明包括所有这些多晶型物。多晶型物具有相同的化学组

成,但是在结晶固态的堆积、几何排列以及其它描述性性质方面有所不同。因此,多晶型物可以具有不同的物理性质如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性能。多晶型物通常表现出不同的熔点、IR光谱和X-射线粉末衍射图,其可以被用来进行鉴定。本领域技术人员将会理解,不同的多晶型物例如可以通过改变或调节在制备化合物中所使用的反应条件或试剂进行制备。例如,改变温度、压力或溶剂可以产生多晶型物。此外,在某些条件下,一种多晶型物可以自发地转变成另一种多晶型物。

[0373] 式(I)化合物或其盐可以以立体异构的形式存在(例如,其含有一个或多个 不对称碳原子)。各个立体异构体(对映异构体和非对映异构体)以及它们的混合物包括在本发明的范围内。同样,可以理解式(I)的化合物或盐以式中显示的形式之外的互变异构体形式存在,这些也包括在本发明的范围内。可以理解的是,本发明包括上文所定义的具体基团的所有组合和子集。本发明的范围包括立体异构体的混合物以及提纯的对映异构体或对映异构体/非对映异构体富集的混合物。可以理解的是,本发明包括上文所定义的具体基团的所有组合和子集。

[0374] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与那些描述于式(I)和下文的化合物相同,除了一个或多个原子由具有不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子代替。可以并入本发明化合物和其药学上可接受的盐的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,例如 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I 和 125I 。

[0375] 含有上文所述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物和所述化合物的药学上可接受的盐在本发明的范围内。同位素标记的本发明化合物,例如那些并入放射性同位素(例如 3H 、 14C)的化合物,适用于药物和/或底物组织分布测试。特别优选氚标记的即 3H 和碳-14即 14C 同位素,因为它们易于制备和检测。 11C 和 18F 同位素特别适用于PET(正电子发射断层摄影术), 125I 同位素特别适用于SPECT(单光子发射计算机断层摄影术),所有适用于脑成像。此外,采用较重同位素(例如氘,即 2H)的取代由于更好的代谢稳定性可以提供某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,因此在某些情况下可以是优选的。通常可以通过实施下文方案中和/或实施例中公开的操作,采用现成可得同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂,制备本发明同位素标记的式I的化合物和下文的化合物。

[0376] 定义

[0377] 术语以它们被接受的含义使用。下列定义意在澄清而不是限制所定义的术语。

[0378] 除非另有定义,如本文所使用的术语“烷基”(或“亚烷基”)是指直链或支链的烷基,优选具有1至12个碳原子,其可以是未经取代的或经取代的,饱和的或不饱和的且具有本发明范围内的多取代度,优选1、2或3。合适的取代基选自卤素、氨基、经取代的氨基、氰基、羟基、烷氧基、酯、羧酸和烷基硫代(alkylthio)。如本文所使用的“烷基”的实例包括但不限于甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、异戊基、正戊基等,及其经取代的形式。

[0379] 除非另有定义,如本文所使用的术语“环烷基”是指未经取代的或经取代的单环或多环非芳族饱和环,其任选包括连接该环烷基的亚烷基连接基团。示例性的“环烷基”基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,及其未经取代和经取代的形式。

[0380] 除非另有定义,如本文所使用的术语“烷氧基”是指基团 $-\text{OR}^a$,其中 R^a 为如上文所定

义的C₁-C₄烷基或环烷基。

[0381] 如本文所使用的术语“酰胺”是指基团-C(O)NR^cR^d,其中R^c和R^d各自独立地为H、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基,或R^c为天然或非天然氨基酸的剩余部分。

[0382] 如本文所使用的术语“杂环”或“杂环基”是指未经取代的和经取代的单环或多环非芳族环系统,其含有一个或多个杂原子。优选的杂原子包括N、O和S,包括N-氧化物、硫氧化物和二氧化物。优选地,所述环为3至8元的,且可以为完全饱和的或具有一个或多个不饱和度。多取代度包括在本定义内。“杂环”基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、吡喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷酮基、哌嗪酮基、吡唑烷基以及它们的各种互变异构体。

[0383] 除非另有定义,如本文所使用的术语“芳基”是指芳族烃环系统。该环系统可以是单环的或稠多环的(例如,双环的、三环的等),经取代的或未经取代的。在多种实施方案中,单环芳环为C₅-C₁₀或C₅-C₇或C₅-C₆,其中这些碳数是指形成环系统的碳原子的数目。C₆环系统(即苯环)是合适的芳基。在多种实施方案中,多环为双环芳基,其中合适的双环芳基为C₈-C₁₂或C₉-C₁₀。具有10个碳原子的萘环为合适的多环芳基。芳基的合适取代基在下面“任选取代的”的定义中描述。

[0384] 除非另有定义,如本文所使用的术语“杂芳基”是指含有碳和至少一个杂原子的芳族环系统。杂芳基可以是单环的或多环的,经取代的或未经取代的。单环杂芳基可以在环中具有1至4个杂原子,而多环杂芳基可含有1至10个杂原子。多环杂芳基环可含有稠环、螺环或桥环连接,例如,双环杂芳基为多环杂芳基。双环杂芳基环可以含有8至12元原子。单环杂芳基环可以含有5至8元原子(碳和杂原子)。示例性的杂芳基包括但不限于:苯并呋喃、苯并噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、异噻唑、噻唑、吡嗪、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡咯、喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噻唑和噻吩。杂芳基的合适取代基在下面“任选取代的”的定义中描述。

[0385] 如本文所使用的术语“氰基”是指基团-CN。

[0386] 如本文所使用的术语“酰基”是指基团-C(O)R^b,其中R^b为烷基、环烷基或杂环基,如每个在本文中所定义的。

[0387] 如本文所使用的术语“酯”是指基团-C(O)OR^e,其中R^e为C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。

[0388] 如本文所使用的术语“脲”是指基团-NR^cC(O)NR^d,其中R^c和R^d各自独立地为H、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。

[0389] 如本文所使用的术语“任选地”是指随后描述的一个或多个事件可以发生或可以不发生,并且既包括发生的事件也包括未发生的事件。

[0390] 除非另有定义,如本文所使用的短语“任选取代的”或其变化形式是指经一个或多个取代基(优选一个、两个或三个取代基)的任选取代,包括多取代度。该短语不应理解为重复本文中所述和所示的取代基。示例性的任选取代基包括酰基、C₁-C₆烷基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、卤素、脲、酰胺、羟基、氧代和硝基。

[0391] 药物组合物

[0392] 本发明还提供包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种赋形剂(在药学领域也称为载体和/或稀释剂)的药物组合物(也称为药物制剂)。从与该制剂的其它成分相容且对其受体(即患者)无害的意义上来说,该赋形剂式可接受的。

[0393] 根据本发明的另一方面,提供制备药物组合物的方法,该方法包括将式I的化合物

或其盐与至少一种赋形剂混合(或共混)。

[0394] 药物组合物可为每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂量形式。这样的一单位可含有治疗有效剂量的式I化合物或其盐或治疗有效剂量的一部分,从而使得多单位剂量形式可在给定时间给予以达到所需治疗有效剂量。优选的单位剂量制剂为那些含有如上所述的日剂量或分剂量(sub-dose),或其适宜部分的活性成分的制剂。而且,这类药物组合物可通过药学领域公知的任何方法制备。

[0395] 药物组合物可适于通过任何合适的途径给药,例如经口(包括口含或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口含、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)途径给药。此类组合物可通过药学领域中已知的任何方法来制备,例如通过将活性成分与一种或多种赋形剂混合来制备。

[0396] 适于口服给药的药物组合物可以以离散单位存在,如片剂或胶囊;粉剂或颗粒剂;在含水或非水液体中的溶液或悬浮液;可食用泡沫状物(edible foams)或泡沫(whips);水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。本发明的化合物或其盐或者本发明的药物组合物还可以掺入糖果、薄脆饼(wafer)和/或舌贴(tongue tape)制剂中作为“快速溶解”药物给予。

[0397] 例如,对于以片剂或胶囊形式口服给药,活性药物组分可以与口服无毒的药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等混合。粉剂或颗粒剂可以如下制备:将化合物研细成合适的细微尺寸,并与类似研细的药物载体如可食用碳水化合物(例如淀粉或甘露醇)混合。还可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0398] 胶囊可通过制备如上所述的粉末混合物并填充至成型的明胶或非明胶壳中来制备。可以将助流剂和润滑剂如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加至粉末混合物中,然后进行填充操作。还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善摄取胶囊时药物的利用度。

[0399] 此外,当需要或必要时,还可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括,而不限于:淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0400] 片剂例如通过制备粉末混合物、造粒或预压片、加入润滑剂和崩解剂,以及压制成片来配制。粉末混合物通过将适宜粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合,以及任选与粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶液阻滞剂(solution retardant)如石蜡,吸收促进剂(resorption accelerator)如季盐和/或吸收剂(absorption agent)如膨润土、高岭土或磷酸氢二钙(dicalcium phosphate)混合来制备。该粉末混合物可以通过润湿粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆或者纤维素材料或聚合物材料的溶液并施压过筛来造粒。另一种造粒的方法是,粉末混合物可以流经压片机,结果是形成破碎成颗粒的不完美的预压片。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止其粘附至片剂成型模具上。然后将经润滑的混合物压制成片。本发明的化合物或盐还可与自由流动的惰性载体混合,并直接压片而不经造粒或预压片步骤。可提供由虫胶的隔离层,糖衣或聚合物材料衣,以及蜡质抛光层组成的透明或不透明的保护包衣。可以向这些包衣中加入染料以区别不同的剂量。

[0401] 口服流体如溶液、糖浆和酏剂可以以单位剂量形式制备,从而使得给定量含有预定量的活性成分。糖浆可通过将本发明化合物或其盐溶于合适的调味水溶液来制备,而酏剂可通过使用无毒的含醇的载体来制备。悬浮液可通过将本发明化合物或盐分散在无毒的载体中来配制。还可加入助溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、调味添加剂如薄荷油、天然甜味剂、糖精或其它人工甜味剂等。

[0402] 适当时,可以将用于口服给药的剂量单位制剂微囊化。该制剂还可以制备成延长或延缓释放的形式,例如,通过将颗粒原料包被或包埋入聚合物、蜡等中制备。

[0403] 在本发明中,优选片剂和胶囊来递送药物组合物。

[0404] 如本文所使用的术语“治疗”包括预防并涉及在先前经受折磨或已诊断的患者或受试者中缓解特定的病症,消除或减少病症的一种或多种症状,减缓或消除病症的进展,以及预防或延迟病症的复发。预防(或预防或延迟疾病发病)通常通过给予药物完成,给予药物的方式与患有已发展的疾病或病症的患者的给药方式相同或类似。

[0405] 本发明提供在患有肥胖症、糖尿病、高血压、抑郁症、焦虑症、药物成瘾、物质成瘾或其组合的哺乳动物特别是人中的治疗方法。此类治疗包括向所述哺乳动物特别是人给予治疗有效量的式I的化合物或其盐的步骤。治疗还可以包含向所述哺乳动物特别是人类给予含有治疗有效量的式I的化合物或其盐的药物组合物的步骤。

[0406] 如本文所使用的术语“有效量”是指例如由研究人员或临床医生寻求的引起组织、系统、动物或人的生理或医学应答的药物或药剂的量。

[0407] 术语“治疗有效量”是指与未接受此量的相应患者相比,改善疾病、病症或副作用的治疗、痊愈、预防或减轻,或降低疾病或病症的进展速度的任何量。该术语在其范围内还包括有效提高正常生理功能的量。对于在治疗中使用,治疗有效量的式I的化合物及其盐可以以粗化学品(raw chemical)给予。此外,活性成分可以药物组合物的形式存在。

[0408] 对于在治疗中使用,尽管有可能,治疗有效量的式I的化合物或其盐可以以粗化学品施用,但是其通常以药物组合物或制剂的活性成分的形式存在。

[0409] 本发明化合物或其盐的精确的治疗有效量取决于许多因素,其包括但不限于:正在治疗的受试者(患者)的年龄和体重、需要治疗的精确病症和其严重度、药物制剂/组合物的性质和给药途径,并且最终由主治医师或兽医的判断来决定。通常,用于治疗的式I化合物或其盐的范围为每天每千克受者(病人、哺乳动物)体重约0.1至100mg且更通常的范围为每天每千克体重0.1至10mg。可接受的日剂量可为约1至约1000mg/天,且优选为约1至约100mg/天。该量可以每天单次剂量给予或以每天多次(如两次、三次、四次、五次或更多)分剂量给予从而使总日剂量相同。其盐的有效量可根据式I化合物本身的有效量的比例来确定。类似的剂量应当适合用于治疗(包括预防)本文所提及的要治疗的其它病症。一般而言,在医学或药学领域的技术人员可以容易地确定合适的剂量。

[0410] 此外,本发明包含式I的化合物或其盐或其药物组合物联用至少一种其它抗肥胖症药物和/或至少一种抗糖尿病药物。此类抗肥胖症药物可以包括,例如:二甲双胍(Metformin)(或格华止(glucophage))、CB1受体拮抗剂、GLP-1拮抗剂、阿片类拮抗剂和神经递质再摄取抑制剂(neurotransmitter reuptake inhibitor)。当本发明化合物与抗肥胖症药物或抗糖尿病药物组合使用时,本领域技术人员可以理解组合中的各化合物或药物的剂量可以不同于所述药物或化合物单独使用时的剂量。本领域技术人员会容易地理解和

确定合适的剂量。为实现所需的联合治疗效果,可以选择合适剂量的式I的化合物或其盐、其它治疗活性剂和给药的相对时机,并依据主治医师或临床医生的专业知识和判断。

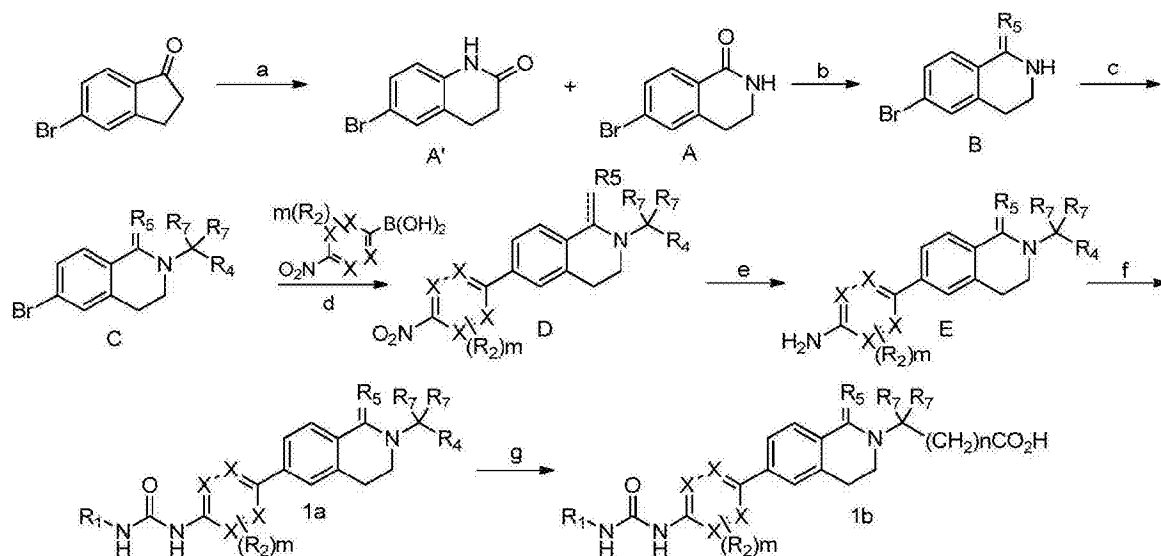
[0411] 化合物制备

[0412] 一般合成方案

[0413] 本发明化合物可以通过各种方法制备,包括熟知的标准合成方法。以下列出了说明性的一般合成方法,然后在操作实施例(working examples)中制备本发明的具体化合物。本领域技术人员将理解,如果本文所述的取代基与本文所述的合成方法不一致,则所述取代基可以用合适的对反应条件稳定的保护基保护。所述保护基可以在反应顺序中在合适的时间点(point)脱除以得到所需中间体或目标化合物。在如下所述的所有方案中,根据合成化学的一般原理,在必要时使用了用于敏感基或反应基的保护基。保护基根据有机合成的标准方法进行操作(T.W.Green和P.G.M.Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, 引入作为关于保护基的参考)。在化合物合成的合适阶段使用本领域技术人员显而易见的方法除去这些基团。方法以及反应条件及其进行顺序的选择应与本发明化合物的制备一致。

[0414] 通式(I)的化合物及其药学上可接受的衍生物和盐的合成可由本领域技术人员根据下文方案1-15中的概述来完成。在下列描述中,除非另有指出,式(I)的化合物的基团如上文所定义。起始原料为市售的或是本领域技术人员使用已知的方法由市售的起始原料制备的。

[0415]

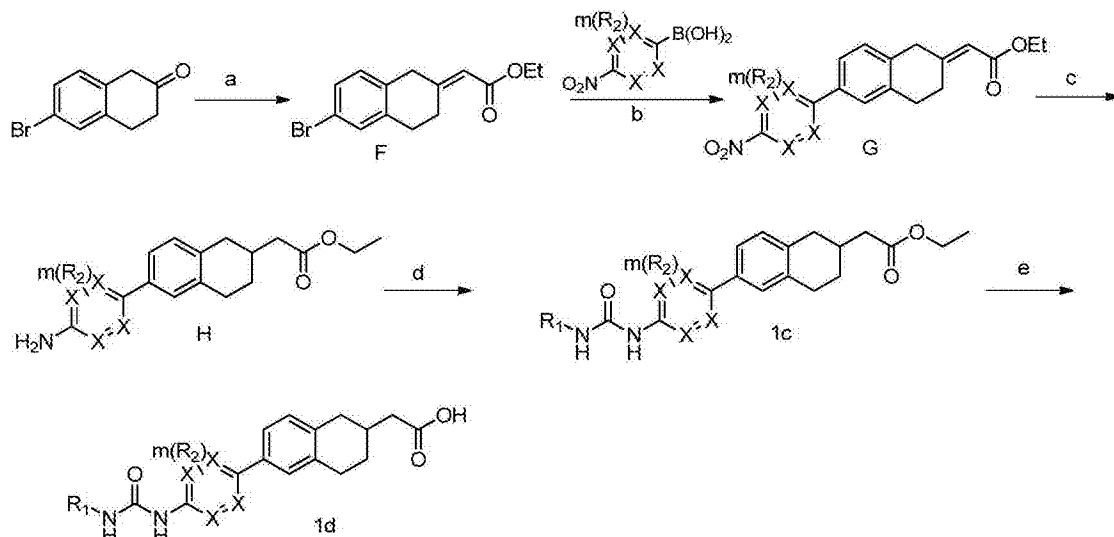


[0416] 方案1. 试剂和条件: a) NaN_3 , MeSO_3H , CH_2Cl_2 , RT; b) BH_3 : SMe_2 , THF, 60°C ; c) $\text{X}-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_7)\text{R}_4$, Et_3N , CH_2Cl_2 , RT; d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C ; e) 10% Pd/C , EtOH , H_2 , RT; f) R_1NCO , Et_3N , THF, RT; g) LiOH , THF- H_2O , RT。

[0417] 式(I)的化合物可如方案1所示制备。可通过5-溴-1-茚酮与 NaN_3 在 MeSO_3H 和溶剂例如 CH_2Cl_2 中的重排反应获得中间体A。用还原剂例如 BH_3 : SMe_2 在溶剂例如THF中将中间体A还原得到中间体B ($\text{R}_5=\text{H}$), 可使用适当取代的烷基卤化物 ($\text{X}-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_7)\text{R}_4$) 和碱例如 Et_3N 在本领域技术人员已知的标准条件下将其烷基化以形成C。还可在类似条件下直接用适当取代的烷基卤化物将中间体A烷基化以形成中间体C, 其中 R_5 为氧代。在碱例如 Cs_2CO_3 存在下在标准

条件下将中间体C与适当取代的硼酸或酯进行钯催化的Suzuki 偶联得到中间体D。在标准氢化还原条件下将D中的硝基官能团还原得到苯胺中间体E。将E与适当取代的异氰酸酯偶联得到式(I)的脲化合物(1a, 其中R₅为H)。在化合物1a中, 其中R₄为-CH₂C(O)OR^e或-C(O)OR^e, 用碱例如LiOH将酯基团水解得到另一种式(I) (1b)的化合物, 其中R₄分别为-CH₂C(O)OH或-C(O)OH。

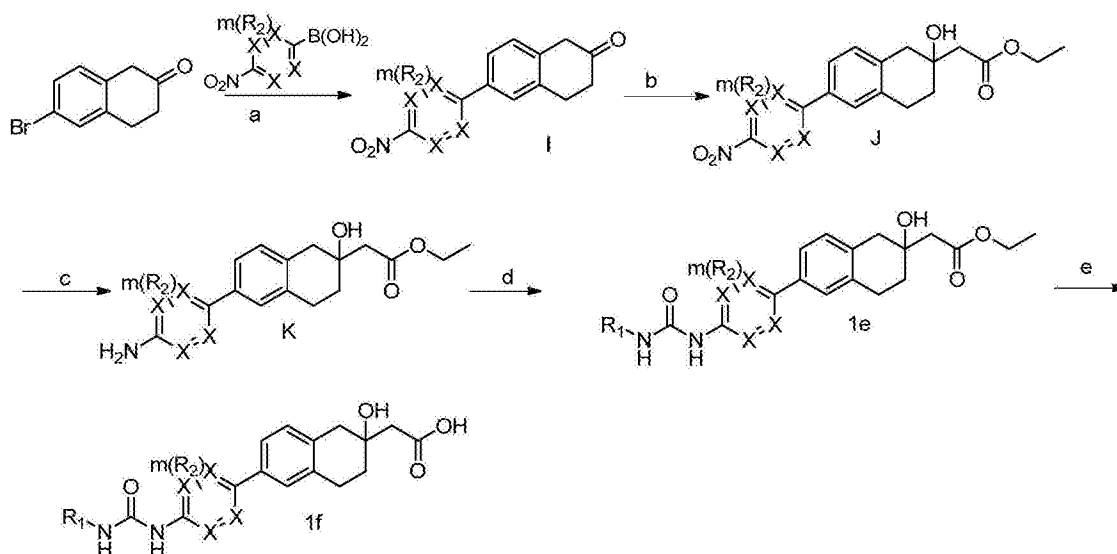
[0418]



[0419] 方案2. 试剂和条件: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, NaH, DMF, RT; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80 °C; c) Pd/C , MeOH, H_2 , RT; d) R_1NCO , Et_3N , THF, RT; e) LiOH, THF- H_2O , RT。

[0420] 式(I)的化合物可如方案2中所示制备。中间体F可由6-溴-2-四氢萘酮使用标准Wittig反应条件例如 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 与碱例如NaH在溶剂例如DMF中制备。在碱例如 Cs_2CO_3 存在下将F与适当取代的硼酸/酯进行钯催化的Suzuki偶联得到硝基中间体G。标准氢化还原反应将G转化为苯胺H, 其可与适当取代的异氰酸酯(R_1NCO)偶联以形成式(I) (1c)的化合物。可在碱性条件例如LiOH下在 THF- H_2O 中将1c中的酯进一步水解成另一种式(I) (1d)的化合物。

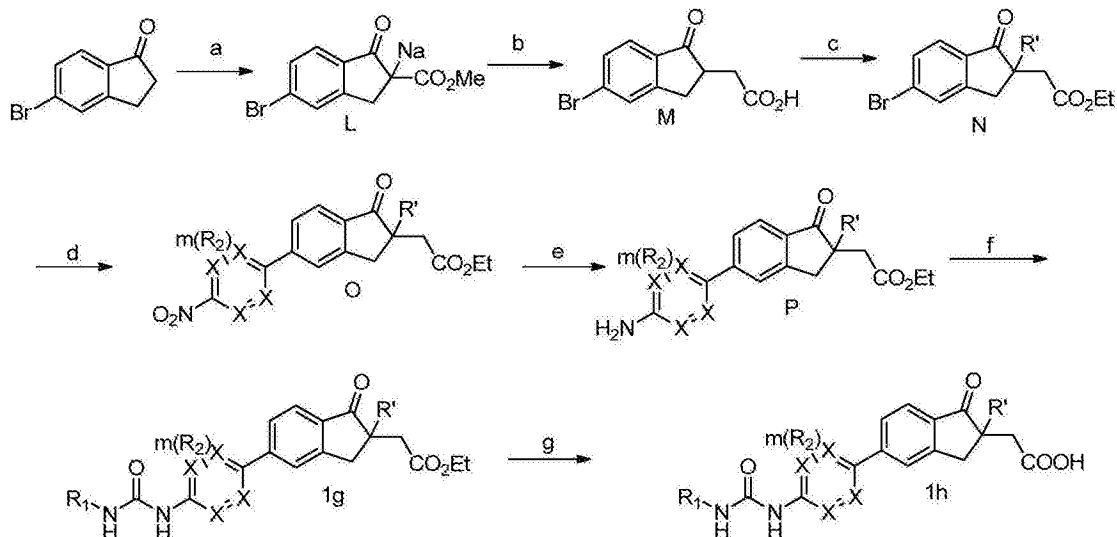
[0421]



[0422] 方案3. 试剂和条件: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C ; b) EtOAc , LiHMDS , THF , -78°C 至 RT ; c) Pd/C , MeOH , H_2 , RT ; d) R_1NCO , Et_3N , THF , RT ; e) NaOH , $\text{MeOH-THF-H}_2\text{O}$, RT 。

[0423] 式(I)的化合物可如方案3中所示制备。将6-溴-2-四氢萘酮与适当取代的硼酸/酯进行钯催化的Suzuki偶联得到中间体I,其可在乙酸乙酯存在下在Li-HMDS于溶剂例如THF中的溶液中转化为中间体J。使用标准氢化条件将J中的硝基还原提供苯胺K,其可与适当取代的异氰酸酯(R₁NCO)偶联以得到式(I) (1e)的化合物。在溶剂例如MeOH-THF-H₂O中用碱例如NaOH将1e中的酯基团进一步水解得到另一种式(I) (1f)的化合物。

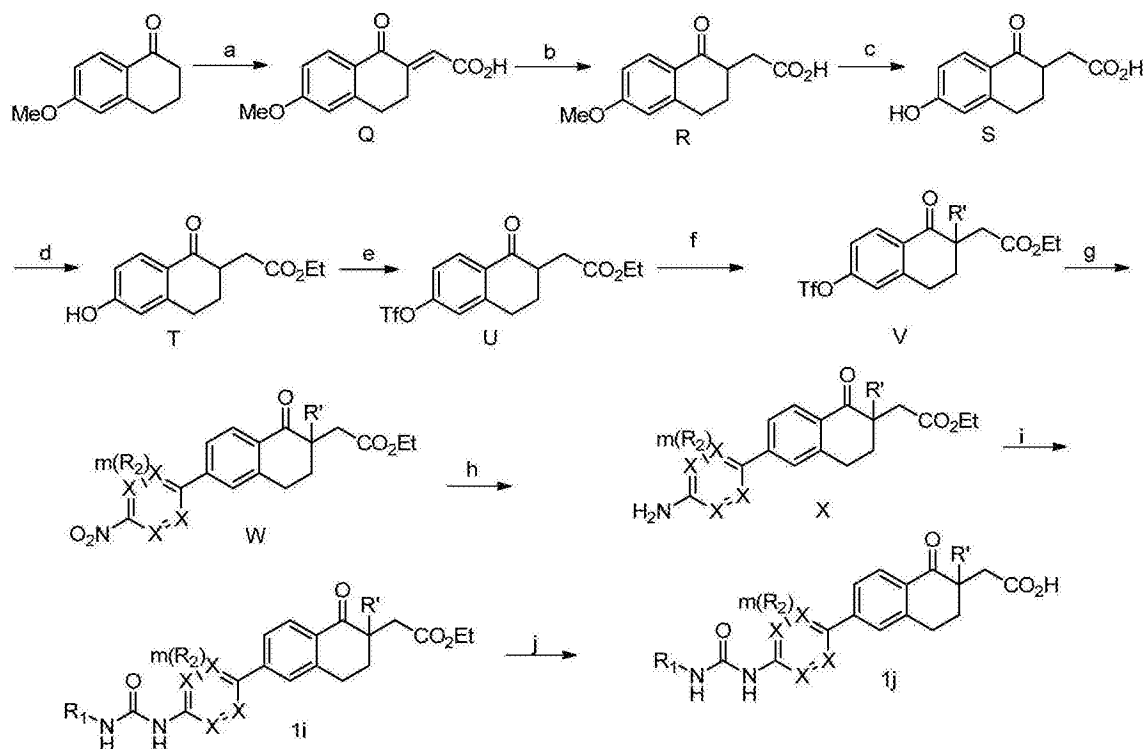
[0424]



[0425] 方案4. 试剂和条件: a) $\text{CO}(\text{OMe})_2$, NaH , THF, 75°C ; b) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, THF, 75°C ; c) NaH , $\text{R}'-\text{X}$, DMF, RT; d) 取代的硼酸/酯, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C ; e) $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, 85°C ; f) R_1NCO , Et_3N , THF, RT; g) LiOH , 二噁烷- H_2O , RT。

[0426] 式(I)的化合物可如方案4中所示制备。在NaH和碳酸二甲酯存在下可将5-溴茚酮转化为中间体L。可用溴乙酸乙酯然后通过脱羧条件将中间体L转化为中间体M。用适当取代的烷基化试剂例如烷基卤化物(例如R'-X,其中R'可以是取代的C₁-C₃烷基,且X可以是卤素例如碘)将M烷基化得到中间体N,可使用如方案1-2所述的Suzuki偶联、硝基还原、脲形成和/或随后的水解条件将其转化为式(I)(1g,1h)的化合物。中间体M还可经历类似的化学转化(Suzuki偶联、硝基还原、脲形成和/或随后的水解条件)以形成式(I)(1g,1h)的化合物,其中R'为H。

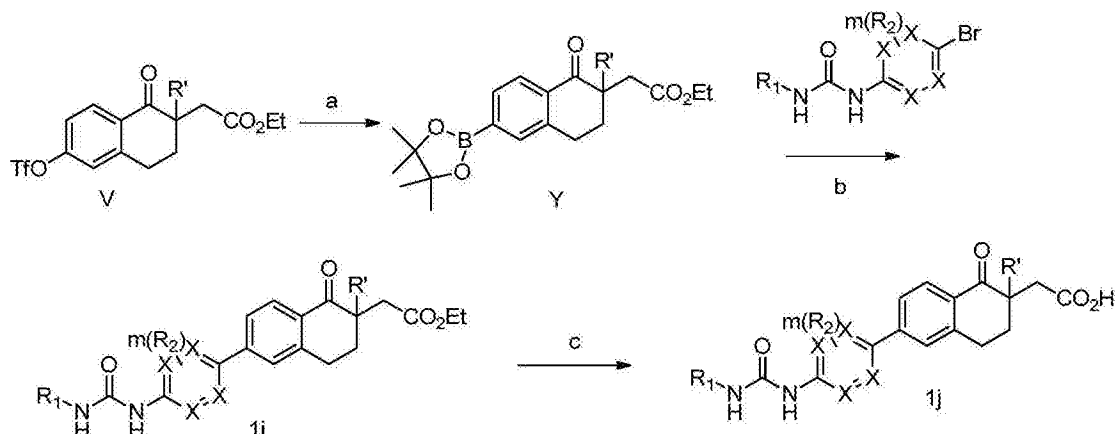
[0427]



[0428] 方案5. 试剂和条件: a) 乙醛酸, H₂SO₄, 二乙二醇二甲醚, 85℃; b) Zn, AcOH, 80℃; c) HBr水溶液, 100℃; d) MeSO₃H, EtOH, RT; e) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, RT; f) R'-X, NaH, DMF, RT; g) 取代的硼酸/酯, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80℃; h) Pd/C, H₂, EtOH, RT; i) R₁NCO, Et₃N, THF, RT; j) LiOH, EtOH-H₂O, RT。

[0429] 式(I)的化合物可如方案5中所示制备。可使用乙醛酸, 然后通过硫酸在二乙二醇二甲醚中在加热条件下将6-甲氧基四氢萘酮转化为中间体Q。在还原条件下例如Zn在AcOH中还原烯烃得到中间体R, 可使用HBr水溶液将其脱甲基化以得到酚化合物S。在标准条件下酯化S得到酯T, 其中可使用三氟甲磺酸酐在碱性条件下将酚官能团保护成三氟甲磺酸酯U。用适当取代的烷基卤化物(R'-X)例如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷或三氟碘乙烷将U烷基化得到中间体V, 可使用如方案1-2所述的Suzuki偶联、硝基还原、脲形成和/或随后的水解条件将其转化为式(I) (1i, 1j)的化合物。中间体U还可经历类似的化学转化(Suzuki偶联、硝基还原、脲形成和/或随后的水解条件)以形成式(I) (1i, 1j)的化合物, 其中R'为H。

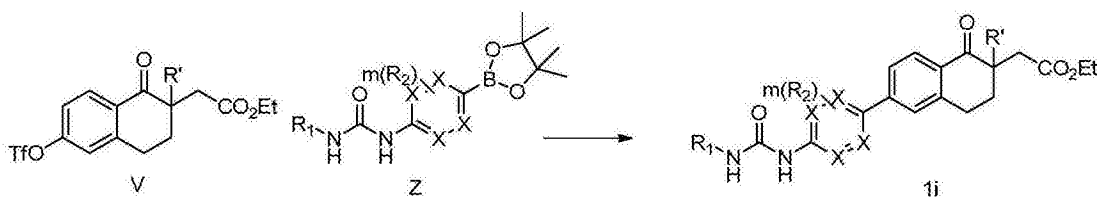
[0430]



[0431] 方案6. 试剂和条件: a) 4,4,4',4'',5,5,5',5''-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, KOAc , 二噁烷, 100°C ; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C ; c) LiOH , $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, RT.

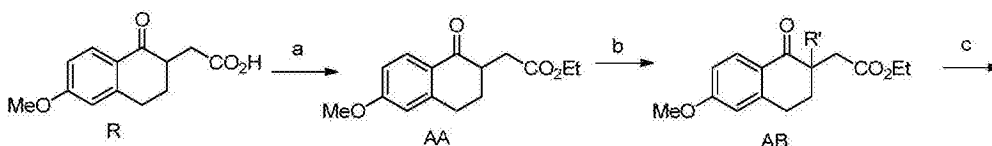
[0432] 或者, 式 (I) 的化合物可如方案6中所示制备。中间体V可转化为硼酸酯, 然后其可与适当取代的芳基卤化物或杂芳基卤化物经钯催化的Suzuki反应以形成式 (I) (1i) 的化合物。适当取代的芳基卤化物或杂芳基卤化物可使用本领域技术人员已知的反应条件制备, 例如, 通过适当取代的胺与适当取代的异氰酸酯的偶联。随后可通过标准水解条件将1i转化为另一式 (I) (1j) 的化合物。

[0433]

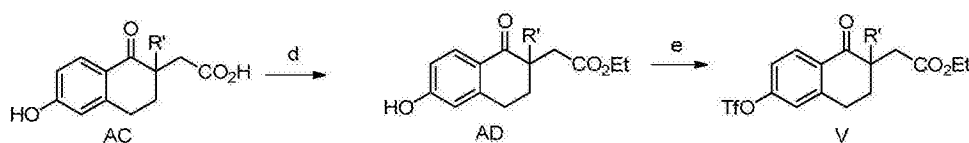


[0434] 方案7.

[0435] 或者, 式 (I) 的化合物可通过颠倒方案6中的偶联配偶体 (partners) 如方案7中所示制备。使用钯催化的Suzuki偶联条件, 将中间体V可与适当取代的硼酸酯Z偶联以形成式 (I) (1i) 的化合物。适当取代的硼酸酯Z可使用本领域技术人员已知的反应条件制备, 例如, 通过使用联硼酸频那醇酯在 KOAc 和催化量的 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 存在下在溶剂例如DMF中在加热条件下将适当取代的芳基卤化物或杂芳基卤化物转化为硼酸酯。



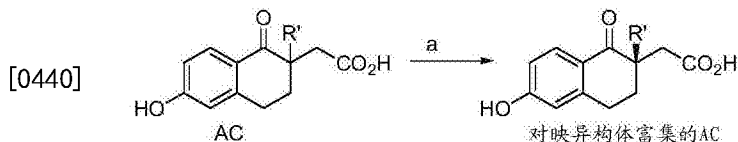
[0436]



[0437] 方案8. 试剂和条件: a) MeSO_3H , EtOH , RT; b) $\text{R}'-\text{X}$, NaH , DMF, RT; c) HBr 水溶液, 100°C ; d) MeSO_3H , EtOH , RT; e) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , RT.

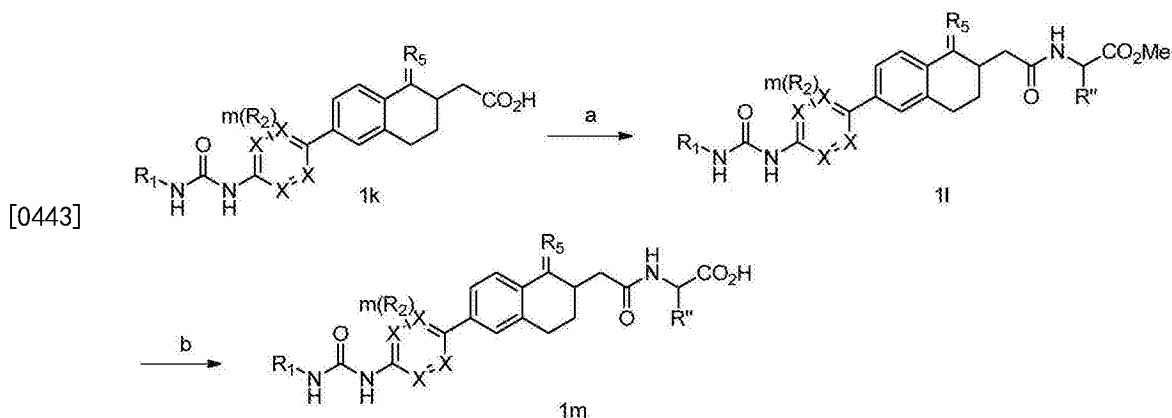
[0438] 中间体V还可如方案8中所示制备。R的酯化得到酯AA,其可经适当取代的烷基卤化物($R'-X$)例如MeI、EtI和三氟碘乙烷烷基化,得到中间体AB。将AB脱甲基化得到酚AC,可将其酯化,得到AD。然后可将酚基团保护成三氟甲磺酸酯以形成中间体V。可使用上述方案5-7将中间体V转化为式(I)的化合物。

[0439] 对映异构体富集的化合物可通过适当的中间体或式(I)的化合物的手性分离而获得。例如,对于化合物1i的外消旋混合物,可在手性柱上使用手性柱例如CHIRAL PAKIA (4.6x250mm) 5 μ 和适当的流动相分离纯对映异构体,得到对映异构体富集的化合物1i。然后对映异构体富集的化合物1i可经历额外的化学转化例如酯水解以得到对映异构体富集的化合物1j。



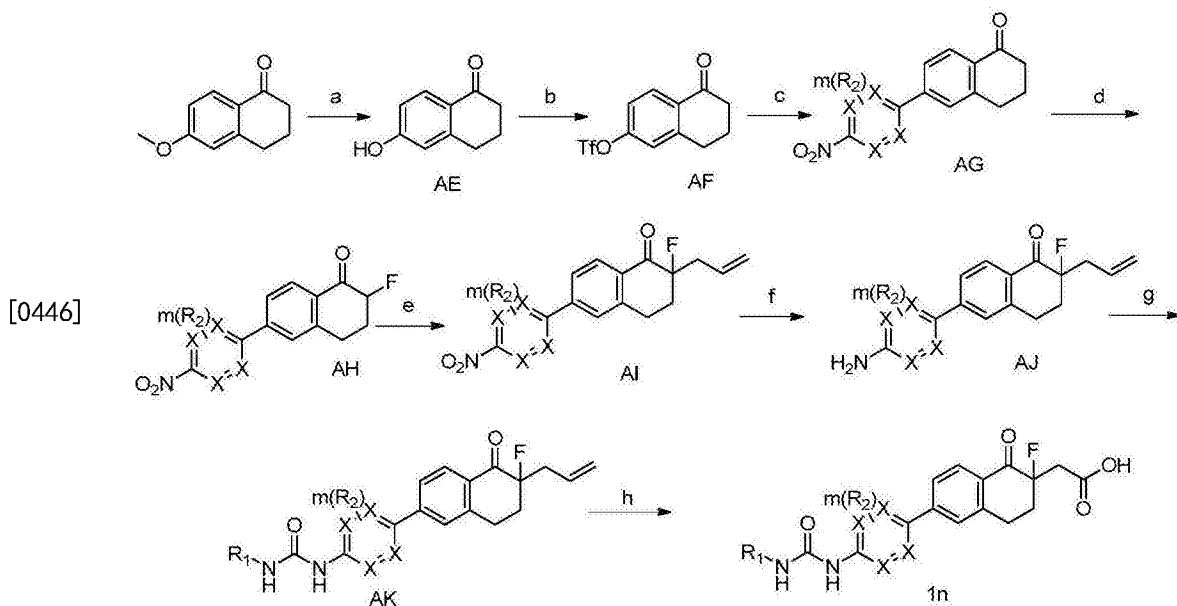
[0441] 方案9. 试剂和条件:a) 辛可尼丁, IPA-H₂O, 80°C-RT, 24h, 然后6N HCl。

[0442] 或者,对映异构体富集的化合物可通过化合物的外消旋混合物的化学拆分来获得。例如,如方案9中所示,可在溶剂例如IPA-H₂O存在下使用辛可尼丁将外消旋中间体AC拆分为对映异构体纯的AC。然后可使用与方案5-8中所述类似的反应将该对映异构体富集的中间体AC转化为对映异构体富集的式(I) (1i, 1j)的化合物。



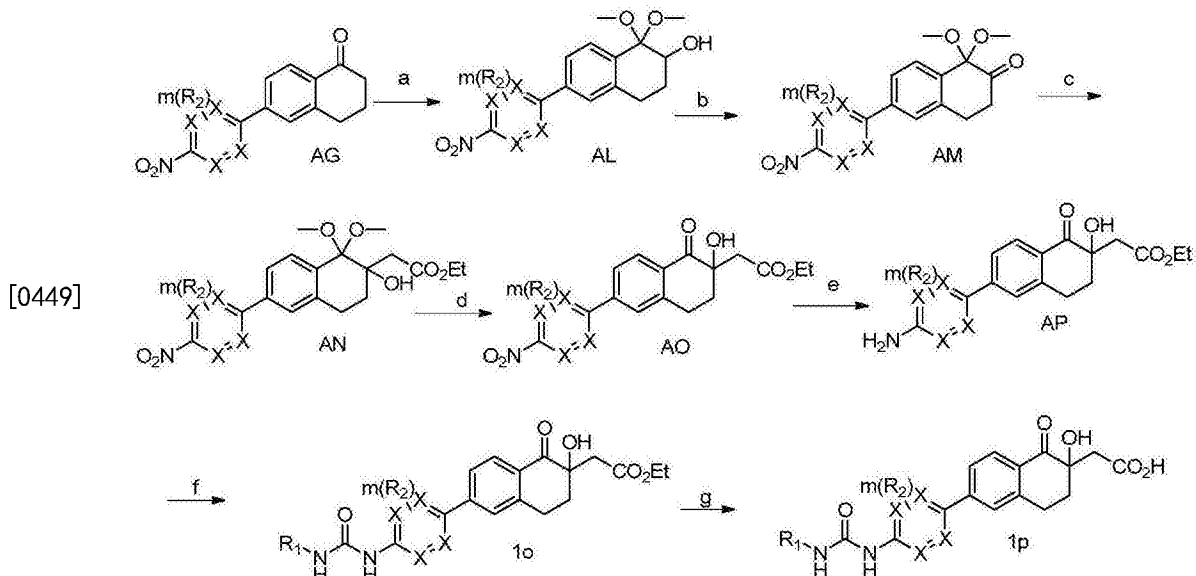
[0444] 方案10. 试剂和条件:a) HATU, THF, 氨基酸甲酯($NH_2-CH(R'')CO_2Me$), RT;b) LiOH, THF-H₂O, RT。

[0445] 可使用本领域技术人员已知的化学转化将式(I)的化合物转化为另一式(I)的化合物。例如,如方案10中所示,式(I) (1k)的化合物可在本领域技术人员已知的偶联条件下与氨基酸甲酯($NH_2-CH(R'')CO_2Me$)偶联成另一式(I) (1l)的化合物,然后可将其水解以形成式(I) (1m)的化合物。



[0447] 方案11. 试剂和条件: a) HBr水溶液回流; b) TiF_2O , DMAP, Py, RT; c) 取代的芳基/杂芳基硼酸或酯, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二氧六环- H_2O , 80°C ; d) select Fluor (一种氟试剂), MeOH, 80°C ; e) 烯丙基溴, TBAI, KOH, RT; f) $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, EtOH, H_2O , 回流; g) R_1NCO , Et_3N , THF, RT; h) KMnO_4 , NaIO_4 , 丙酮- H_2O , RT.

[0448] 式(I)的化合物可如方案11中所示制备。6-甲氧基-1-四氢萘酮可被脱甲基化得到酚AE, 然后将其保护成三氟甲磺酸酯AF。将AF与适当取代的芳基/杂芳基硼酸或酯进行钯催化的Suzuki偶联得到AG, 其可被氟化得到AH。AH经烯丙基溴烷基化得到AI, 可通过氢化条件将其还原以得到AJ。将AJ与适当取代的异氰酸酯偶联得到AK。在溶剂例如丙酮-水中用氧化剂例如 KMnO_4 和 NaIO_4 氧化AK得到式(I) (1n)的化合物。

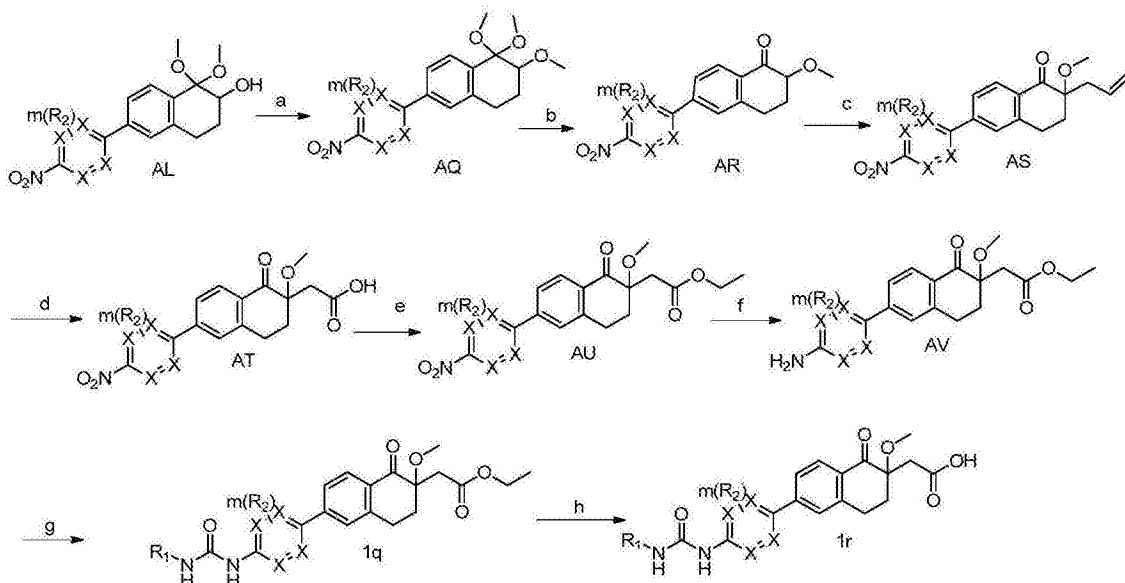


[0450] 方案12. 试剂和条件: a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, KOH, MeOH, RT; b) 重铬酸吡啶盐, AcOH, CH_2Cl_2 , RT; c) LiHMDS , EtOAc, THF, 0°C 至 RT; d) 3N HCl, MeOH, RT; e) Pd/C , H_2 , EtOH, RT; f) R_1NCO , Et_3N , THF, RT; g) LiOH, MeOH-THF- H_2O , RT.

[0451] 式(I)的化合物可如方案12中所示制备。将AG羟基化得到AL, 其可氧化成酮AM。将

LiHMDS于EtOAc中的溶液加入到酮AM中以得到AN,然后将其与3N HCl反应以得到AO。将AO中硝基氢化得到苯胺AP,其可与适当取代的异氰酸酯反应以得到式(I) (1o)的脲化合物。将1o水解得到另一种式(I) (1p)的化合物。

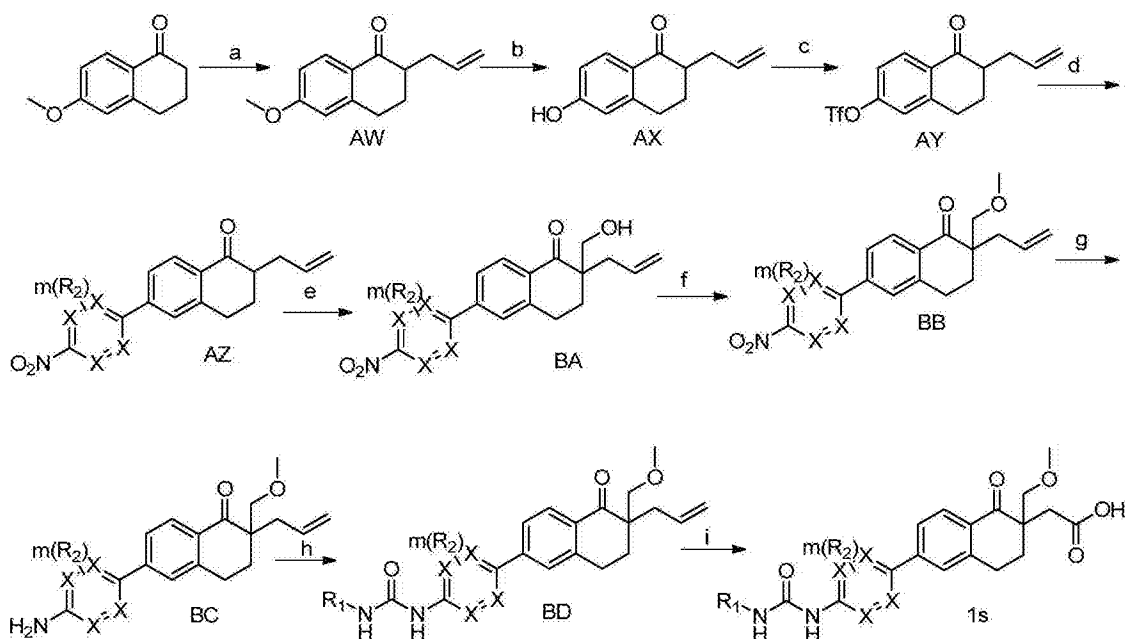
[0452]



[0453] 方案13. 试剂和条件: a) NaH, MeI, THF, RT; b) 3N HCl, EtOH, RT; c) 烯丙基溴, TBAI, KOH, 甲苯, RT; d) KMnO₄, NaIO₄, RT; e) MeSO₃H, EtOH, RT; f) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90 °C; g) R₁NCO, Et₃N, THF, RT; h) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h.

[0454] 式(I)的化合物可如方案13中所示制备。中间体AL经烷基化试剂例如MeI在碱性条件下烷基化得到AQ,然后其与HCl反应以得到酮AR。AR经烯丙基溴烷基化得到AS,其可氧化成酸AT。将AT酯化得到AU,然后其经历还原和脲形成以形成式(I) (1q)的化合物。随后将1q水解得到另一种式(I) (1r)的化合物。

[0455]

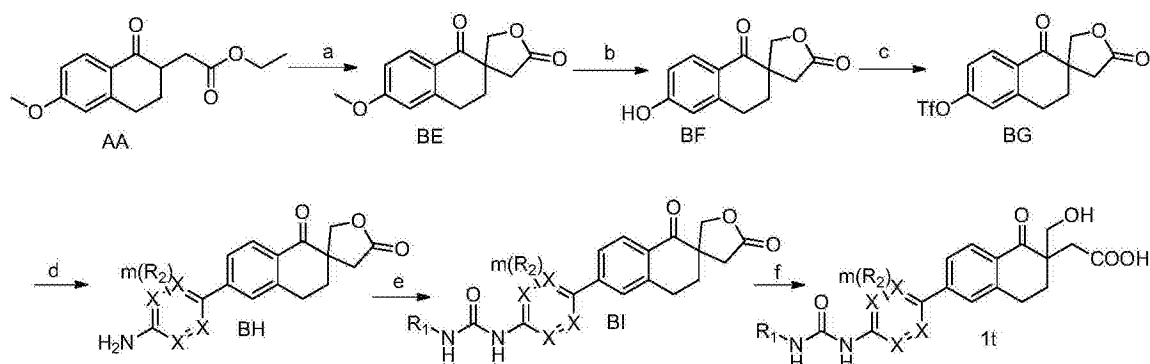


[0456] 方案14. 试剂和条件: a) 烯丙基溴, KOtBu, THF, RT; b) BBr₃, CH₂Cl₂, RT; c) Tf₂O, Py,

CH₂Cl₂, RT; d) 取代的芳基/杂芳基硼酸/酯, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80°C; e) HCHO, 2N NaOH, THF, RT; f) NaH, MeI, THF, RT; g) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90°C; h) R₁NCO, Et₃N, THF, RT; i) KMnO₄, NaIO₄, 丙酮-H₂O, RT。

[0457] 式(I)的化合物可如方案14中所示制备。6-甲氧基-1-四氢萘酮经烯丙基溴在碱性条件下烷基化得到AW。将AW脱甲基化得到酚AX,其使用本领域技术人员已知的标准条件形成三氟甲磺酸酯AY。将AY与适当取代的硼酸或酯进行Suzuki偶联得到硝基中间体AZ,然后其与甲醛反应以形成醇BA。醇经烷基化试剂例如碘甲烷烷基化得到BB。将BB中硝基氢化得到苯胺BC,然后其可与适当取代的异氰酸酯反应以形成脲化合物BD。将BC中烯烃氧化得到式(I) (1s)的化合物。

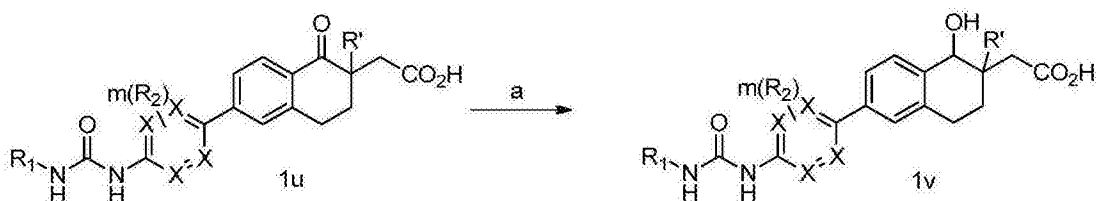
[0458]



[0459] 方案15. 试剂和条件: a) HCHO, 2N NaOH, THF, RT; b) HBr水溶液, 100°C; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, RT; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80°C; e) R₁NCO, Et₃N, THF, RT; f) LiOH, THF-H₂O, RT;

[0460] 式(I)的化合物可如方案15中所示制备。环酯BE可在溶剂NaOH和THF中使用甲醛由中间体AA形成。BE经HBr水溶液脱甲基化得到酚BF,可使用三氟甲磺酸酐和吡啶将其转化为三氟甲磺酸酯BG。将BG与适当取代的硼酸或酯进行Suzuki偶联得到苯胺BH。将BH与适当取代的异氰酸酯偶联得到脲BI,可将其水解以形成式(I) (1t)的化合物。

[0461]



[0462] 方案16. 试剂和条件: a) NaBH₄, MeOH, RT。

[0463] 式(I)的化合物可转化为另一种式(I)的化合物。例如,如方案16中所示,式(I) (1u)的化合物可在本领域技术人员已知的标准还原条件下被还原成如化合物1v中的醇。

[0464] 实验

[0465] 以下实施例对本发明进行解释。这些实施例并不意图限制本发明的范围,而是指导本领域技术人员制备和使用本发明化合物、组合物和方法。虽然描述了本发明的具体实施方案,但是本领域技术人员将会理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种改变和改进。除非另有说明,试剂可为市售的或根据文献中的操作制备的。在方法、方

案和实施例的描述中所用的符号和惯例与同期的科学文献例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry中所用的相一致。

[0466] 在实施例中:

[0467] 化学位移以百万分之一 (ppm) 单位表示。偶合常数 (J) 是以赫兹 (Hz) 为单位。裂分图形描述了表观的峰多重性,并以如下表示:s (单峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、dd (双二重峰)、dt (双三重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)。

[0468] 在硅胶上进行快速柱色谱。

[0469] 使用的命名程序为ACDLABS11.0Namebatch、ACD IUPAC或ChemDraw。

[0470] 缩写

[0471] $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ 硼烷:二甲基硫醚

[0472] CH_2Cl_2 二氯甲烷

[0473] CHCl_3 氯仿

[0474] Cs_2CO_3 碳酸铯

[0475] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶

[0476] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0477] DMSO 二甲亚砜

[0478] Et_3N 三乙胺

[0479] EtOAc 乙酸乙酯

[0480] EtOH 乙醇

[0481] Fe 铁

[0482] h 小时

[0483] H_2 氢气

[0484] H_2O 水

[0485] HATU 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟

磷酸酯

[0486] HBr 氢溴酸

[0487] HCl 盐酸

[0488] KOH 氢氧化钾

[0489] KMnO_4 高锰酸钾

[0490] LiHMDS 六甲基二硅基氨基锂

[0491] LiOH 氢氧化锂

[0492] NaH 氢化钠

[0493] NaIO_4 高碘酸钠

[0494] NaN_3 叠氮化钠

[0495] NH_4Cl 氯化铵

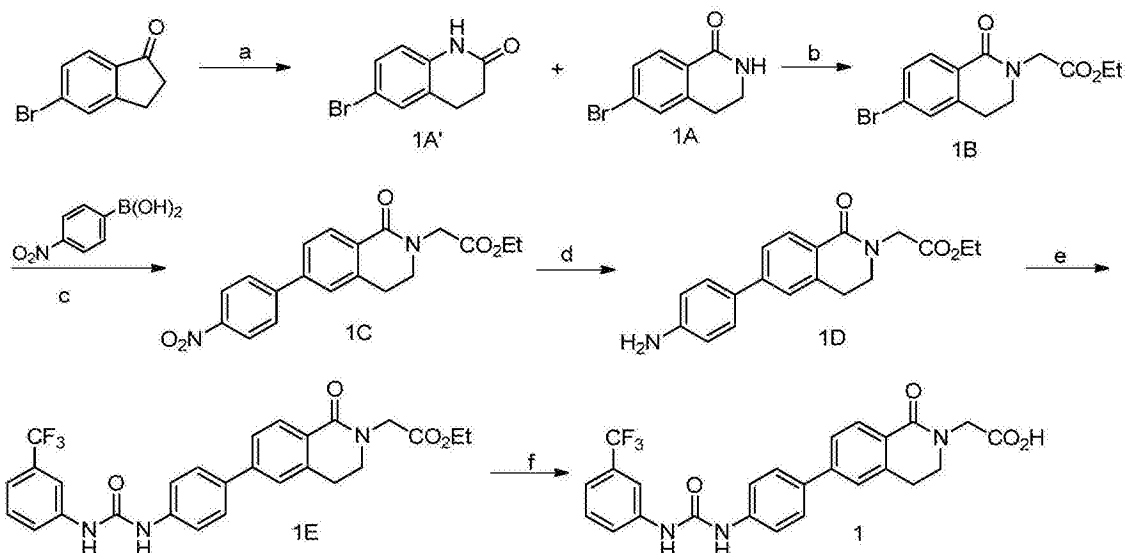
[0496] MeI 碘甲烷

[0497] MeOH 甲醇

[0498] MeSO_3H 甲磺酸

[0499] Pd/C 钯碳

- [0500] Pd(PPh₃)₄ 四(三苯基膦)钯(0)
 [0501] Py 吡啶
 [0502] rt 室温
 [0503] TBAI 四丁基碘化铵
 [0504] THF 四氢呋喃
 [0505] Tf₂O 三氟甲磺酸酐
 [0506] 实施例-1
 [0507]

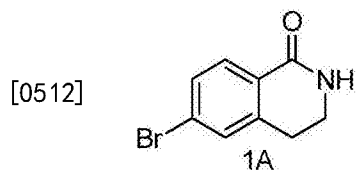


[0508] 试剂和条件: a) NaN₃, MeSO₃H, CH₂Cl₂, RT, 8h; b) BrCH₂CO₂Et, NaH, THF, RT, 3h; c) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80℃, 5h; d) 10%Pd/C, EtOH, H₂, RT, 4h; e) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; f) LiOH, THF-H₂O, RT, 14h。

[0509] 操作:

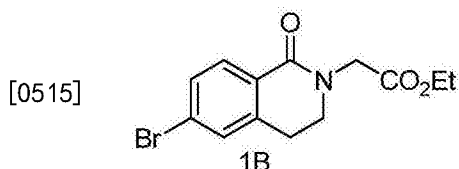
[0510] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸:

[0511] 6-溴-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(1A):



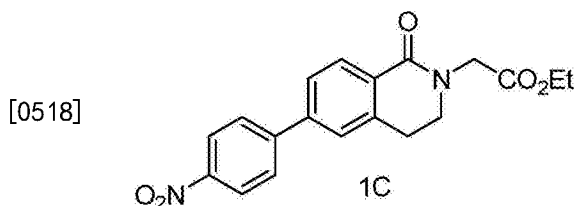
[0513] 在0℃-5℃将NaN₃ (6.2g, 94.78mmol) 分批加入5-溴-1-茚酮(10g, 47.39mmol) 于40mL甲磺酸和二氯甲烷的混合物(1:1)中的溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌8h。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃, 用5%NaOH水溶液中和, 并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取水层。用水和盐水溶液洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩并通过硅胶快速柱色谱使用30%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体(6.4g, 60%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.5(d, J=8.4Hz, 1H), 7.4(s, 1H), 6.1(bs, 1H), 3.6(t, J=6.8Hz, 2H), 3(t, J=6.4Hz, 2H)。

[0514] 2-(6-溴-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯(1B):



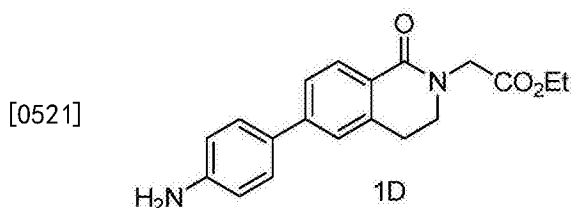
[0516] 将NaH (0.42g, 17.7mmol) 分批加入实施例1A的产物 (2g, 8.8mmol) 于THF (40ml) 中的冰冷溶液中, 并将混合物搅拌15min。然后将溴乙酸乙酯 (2.2g, 13.2mmol) 加入到溶液中, 并将混合物在室温下搅拌3h。用冰冷的水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩, 得到标题化合物的固体 (3.3g, 80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0517] 2-(6-(4-硝基苯基)-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯 (1C):



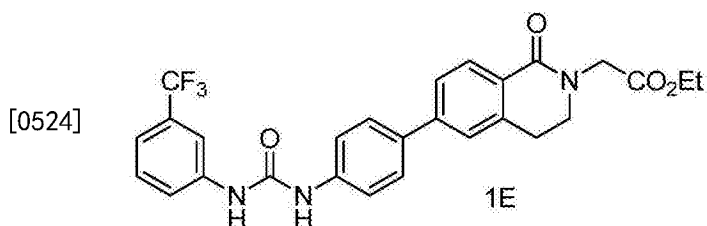
[0519] 在氩气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (0.133g, 0.115mmol) 加入到实施例1B的产物 (3g, 9.6mmol) 于35mL的1,4-二噁烷-H₂O (5:1) 的混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (9.38g, 28.7mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (1.6g, 9.6mmol)。将反应混合物除气10min。然后将反应混合物回流5h, 并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱使用30%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (2g, 64%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.33-8.3 (m, 2H), 8.2 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.72 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.3 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0520] 2-(6-(4-氨基苯基)-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯 (1D):



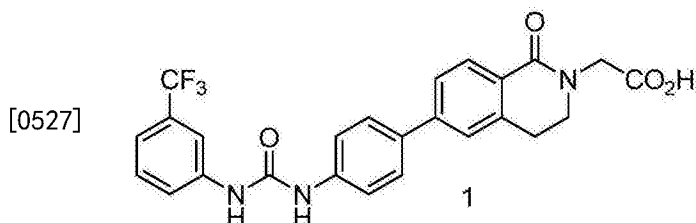
[0522] 将过量的10%Pd/C (0.5g) 加入到实施例1C的产物 (1.1g, 3.09mmol) 于20mL乙醇中的溶液中, 并在H₂气氛下在室温将混合物搅拌4h。反应混合物经硅藻土床 (celite bed) 过滤, 在减压下除去滤液并用乙醚和戊烷研磨, 得到标题化合物的固体 (0.97g, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=8.0Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.61 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0523] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯 (1E):



[0525] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.14g,0.769mmol)加入到实施例1D的产物(0.25g,0.76mmol)和三乙胺(0.23g,2.3mmol)于THF(10mL)中的溶液中,并在室温下将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂,并用乙醚和戊烷研磨产物,得到标题化合物的固体(0.26g,66%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.1(bs,1H),8.97(bs,1H),8.03(s,1H),7.9(d,J=7.5Hz,1H),7.71-7.5(m,8H),7.34(d,J=7.5Hz,1H),4.31(s,2H),4.17(q,J=7.5Hz,2H),3.67(t,J=6.3Hz,2H),3.07(t,J=6.3Hz,2H),1.22(t,J=6.9Hz,3H)。

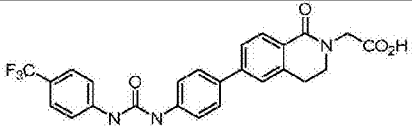
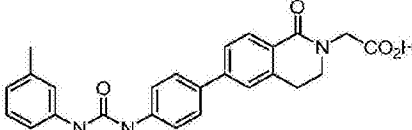
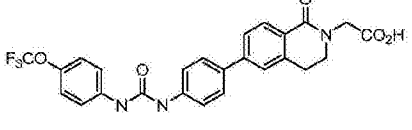
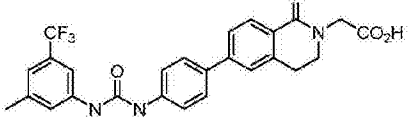
[0526] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸(1):



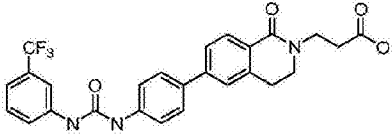
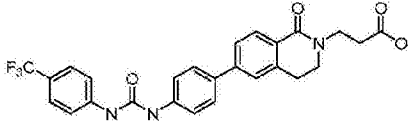
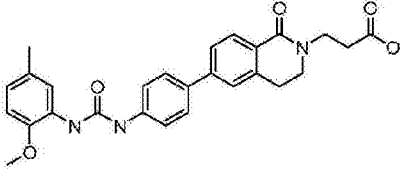
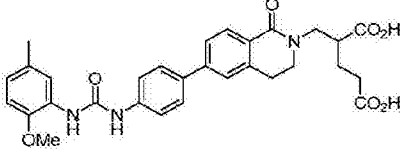
[0528] 将氢氧化锂(0.054g,1.17mmol)加入到实施例1E的产物(0.2g,0.39mmol)于10mL的THF-水(4:1)混合物中的溶液中,并在室温下将混合物搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的固体(0.15g,79%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.2(bs,1H),9.0(bs,1H),8.05(bs,1H),7.9(d,J=8.4Hz,1H),7.68(m,3H),7.64-7.58(m,4H),7.52(m,1H),7.0(m,1H),4.2(s,2H),3.65(m,2H),3.05(m,2H);ESI-MS m/z=482(M-H)⁻;HPLC纯度:96%。

[0529] 使用与实施例1所述类似的操作,用合适的起始原料制备实施例2-9。

[0530]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质量/纯度
2		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.6 (bs, 1H), 7.9-7.78 (m, 4H), 7.6-7.3 (m, 7H), 4.0 (s, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 482 (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 98.5%。
3		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.8 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 6H), 7.36-7.12 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 428 (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 99%。
4		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.7 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.56 (m, 8H), 7.3 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 500 (M+H) ⁺ ; (纯度 97%)。
5		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.8 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 6H), 7.5 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.7 (m,	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 497 (纯度 96%); HPLC 纯度 99%。

[0531]

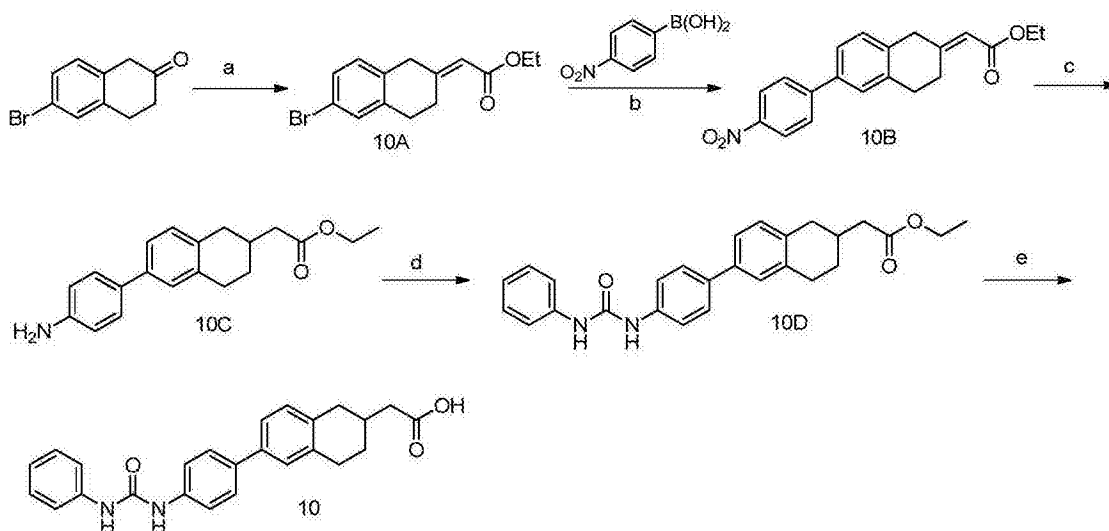
		2H), 3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)。	
6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 7H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.0 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H)。	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 498 (纯度 95%)。HPLC 纯度 93%。
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.57 (m, 10H), 3.69 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.54 (m, 2H)。	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 498 (纯度 95%)；HPLC 纯度 96.6%。
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 6H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.0 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 474 (纯度 98.5%)；HPLC 纯度 98%。
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d,	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 546 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%。

[0532]

		$J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.0 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.4-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.7 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H)。	
--	--	---	--

[0533] 实施例-10

[0534]

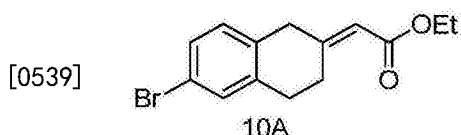


[0535] 试剂和条件: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, NaH, DMF, RT, 18h; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80 °C, 6h; c) Pd/C, MeOH, H_2 , RT, 18h; d) PhNCO , Et_3N , THF, RT, 12h; e) LiOH, THF- H_2O , RT, 12h。

[0536] 操作:

[0537] 2-(6-(4-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

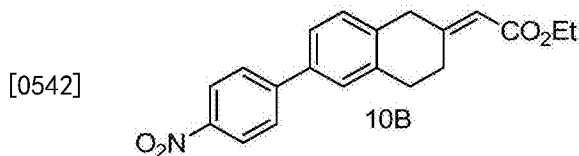
[0538] 2-(6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-亚基)乙酸乙酯(10A):



[0540] 将 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (5g, 22.22mmol) 加入到6-溴-2-四氢萘酮 (5.0g, 22.22mmol) 和NaH (0.69g, 28.88mmol) 于DMF (40mL) 中的冰冷溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18h。用水 (20mL) 稀释反应混合物并用乙醚 (2X100mL) 萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除

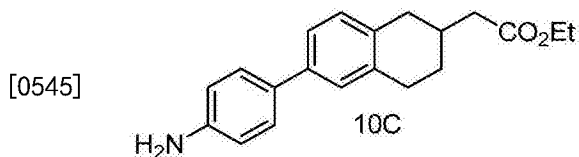
去,得到粗产物,其通过快速色谱使用2%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(4.0g,61%)。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.28 (m,2H),6.96 (d,J=7.8Hz,1H),6.33 (s,1H),4.07 (q,J=7.2Hz,2H),3.22 (s,2H),2.74 (t,J=7.2Hz,2H),2.21 (t,J=7.8Hz,2H),1.17 (t,J=7.2Hz,3H);ESI-MS m/z=297 (M+H)⁺。

[0541] 2-(6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-2(1H)-亚基)乙酸乙酯(10B):



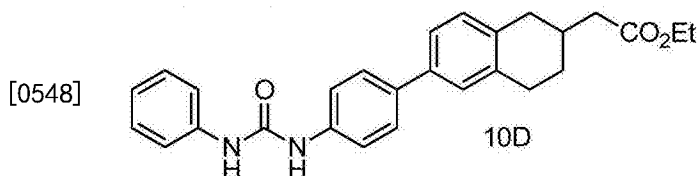
[0543] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄(0.18g,0.16mmol)加入到实施例10A的产物(4.0g,13.55mmol)于80mL的1,4-二噁烷-H₂O(3:1)混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(8.8g,27.11mmol)和4-硝基苯基硼酸(2.25g,13.55mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流6h并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用12%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(4.0g,87%)。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.28 (d,J=9.3Hz,2H),7.73 (d,J=8.4Hz,2H),7.40 (m,2H),7.12 (d,J=7.8Hz,1H),6.41 (s,1H),4.19 (q,J=7.8Hz,2H),3.25 (s,2H),2.93 (t,J=7.5Hz,2H),2.41 (t,J=7.8Hz,2H),1.28 (t,J=6.9Hz,3H)。

[0544] 2-(6-(4-氨基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(10C):



[0546] 将过量的10%Pd/C(1.0g)加入到实施例10B的产物(4.0g,11.86mmol)于30mL乙醇中的溶液中。在H₂气氛下在室温将反应混合物搅拌18h。反应混合物经硅藻土床过滤,在减压下除去滤液,并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去。用乙醚和戊烷洗涤粗产物,得到标题化合物的固体(3.2g,87%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 7.40 (d,J=8.4Hz,2H),7.26 (m,2H),7.05 (d,J=7.6Hz,2H),6.80 (d,J=8.8Hz,1H),4.10 (q,J=7.2Hz,2H),2.86-2.78 (m,3H),2.50-2.35 (m,3H),2.12 (m,1H),1.90 (m,1H),1.42 (m,1H),1.20 (t,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z=310 (M+H)⁺。

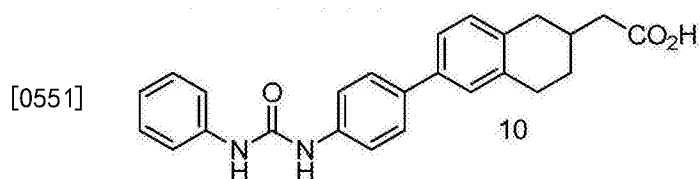
[0547] 2-(6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(10D):



[0549] 将苯基异氰酸酯(0.084g,0.71mmol)加入到实施例10C的产物(0.2g,0.64mmol)和三乙胺(0.098g,0.96mmol)于THF(10mL)中溶液中。在室温下将反应混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂产物,通过快速色谱使用1%甲醇的氯仿溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.14g,50%)。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.75 (bs,1H),8.65 (bs,1H),7.60-7.40 (m,6H),7.3-7.21 (m,4H),7.10 (d,J=8.4Hz,1H),6.95 (m,1H),4.12 (q,J=6.9Hz,2H),2.9 (m,3H),2.45 (m,

3H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.2 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS $m/z=429$ (M+H)⁺。

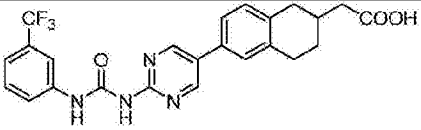
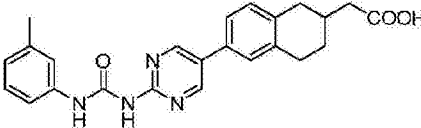
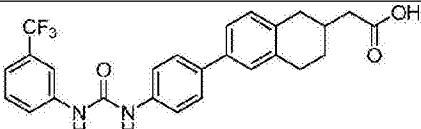
[0550] 2-(6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(10):



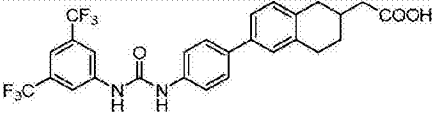
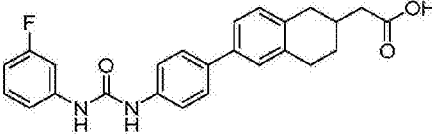
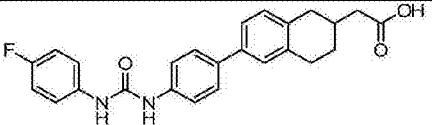
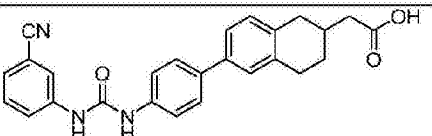
[0552] 将氢氧化锂(0.068g, 1.62mmol)加入到实施例10D的产物(0.14g, 0.327mmol)于10mL的THF-水(3:1)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水中并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.1g, 76%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (bs, 1H), 7.56-7.42 (m, 6H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.0-6.94 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.42 (m, 1H); ESI-MS $m/z=401$ (M+H)⁺; HPLC纯度: 90%。

[0553] 通过与实施例10所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例11-39。使用与实施例129所述类似的操作分离手性化合物。

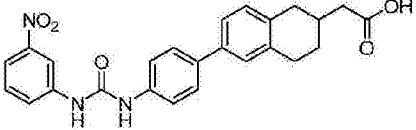
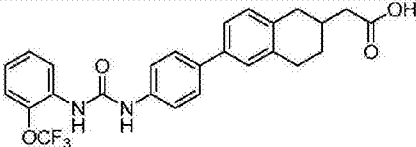
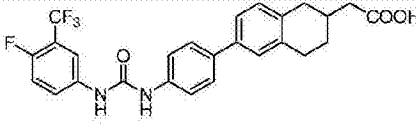
[0554]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.8 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.5-7.45 (m, 3H), 7.2 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.95-2.8 (m, 4H), 2.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 471 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 92%.
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 11.5 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.0 (s, 2H), 7.5-7.4 (m, 4H), 7.3-7.1 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.95-2.8 (m, 4H), 2.3 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 417 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 92%.
13		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 6H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.10 (d,	ESI-MS <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95.96%.

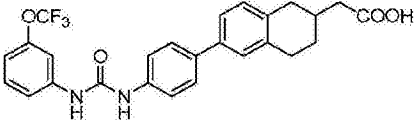
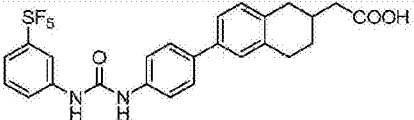
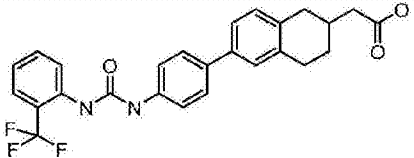
[0555]

		$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)。	
14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.11 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.9-2.80 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 537 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98.4%。
15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.9-2.8 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 419 (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 94.4%。
16		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 8.9 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 6H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 419 (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 96.14%。
17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.28 (bs, 1H), 9.10	ESI-MS m/z = 426 (M+H) $^+$ 。

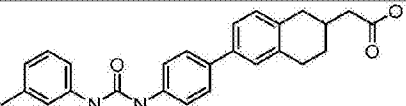
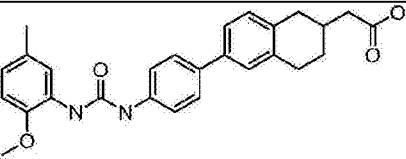
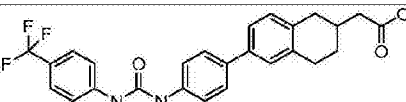
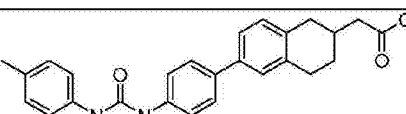
[0556]

		(bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 5H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.9-2.8 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)。	HPLC 纯度: 93.67%
18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.67 (bs, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.33 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 446$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 93.25%。
19		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.89 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.12-7.05 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 484$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 94.0%。
20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 2H),	ESI-MS $m/z = 487$ (M+H) $^+$ ； HPLC 纯度: 90%。

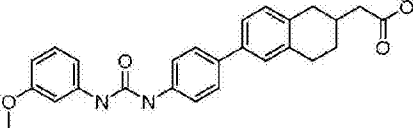
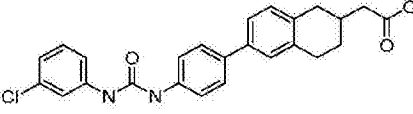
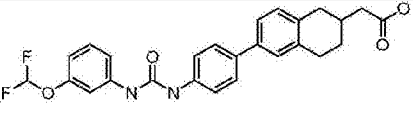
[0557]

		7.1 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.5-2.35 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。	
21		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.45-7.25 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.5-2.35 (m, 1H), 2.3 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 485 (M+H) $^+$ 。 LCMS 纯度: 96%。
22		^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 10.12 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.65-7.45 (m, 9H), 7.1 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.43 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 527 (M+H) $^+$ ； HPLC 纯度: 96%。
23		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.10 (bs, 1H), 9.44 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 469 (M+H) $^+$ ； HPLC 纯度: 92%。

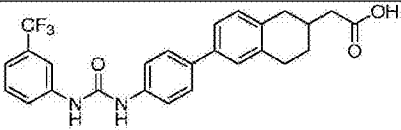
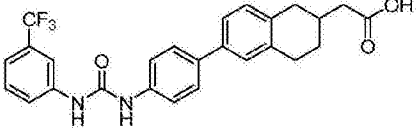
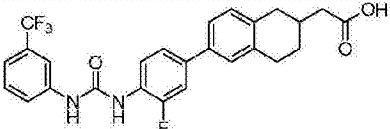
[0558]

24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 8.71 (bs, 4H), 8.58 (bs, 1H), 7.56-7.49 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.24-7.08 (m, 3H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.88 (m, 3 H), 2.82 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.39 (m, 5H), 1.98 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 415 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 92%。
25		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.6 (bs, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.7 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.1 (s, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (s, 1H), 1.4 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 445 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 89%。
26		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.6 (bs, 1H), 12.2 (bs, 1H), 7.8 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 1.45 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 469 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 90%。
27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.10 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.55-7.49 (q, J =	ESI-MS m/z = 415 (M+H) $^+$; HPLC 纯度:

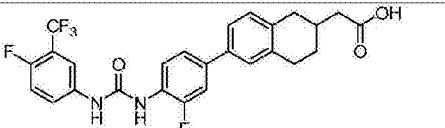
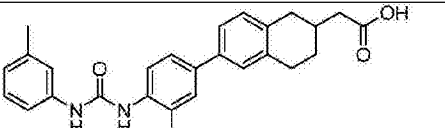
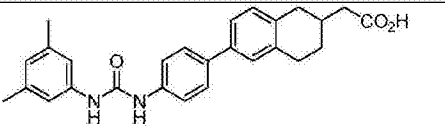
[0559]

		8.8 Hz, 4H), 7.32 (m, 4H), 7.07 (m, 3H), 2.88-2.73 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (m, 1H) 1.92 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	92%。
28		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.0 (bs, 1H), 9.0 (bs, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 431 $(\text{M}+\text{H})^+$; HPLC 纯度: 92%。
29		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.9 (bs, 1H), 10.8 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 435 $(\text{M}+\text{H})^+$; HPLC 纯度: 89%。
30		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.10 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.57-7.48 (m, 5H), 7.40-7.02 (m, 6H), 6.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.45	ESI-MS m/z = 467 $(\text{M}+\text{H})^+$; HPLC 纯度: 91%。

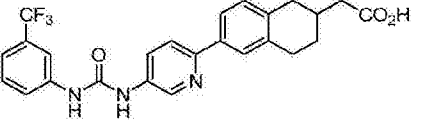
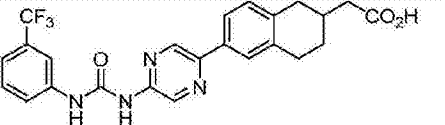
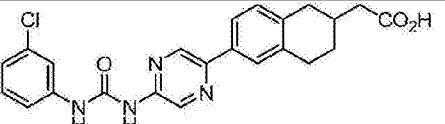
[0560]

		(m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。	
31	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 97%。
32	 手性: 对映异构体-2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 94%。
33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.10 (bs, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 485 (M-H) ⁻ 。 HPLC 纯度: 91%。

[0561]

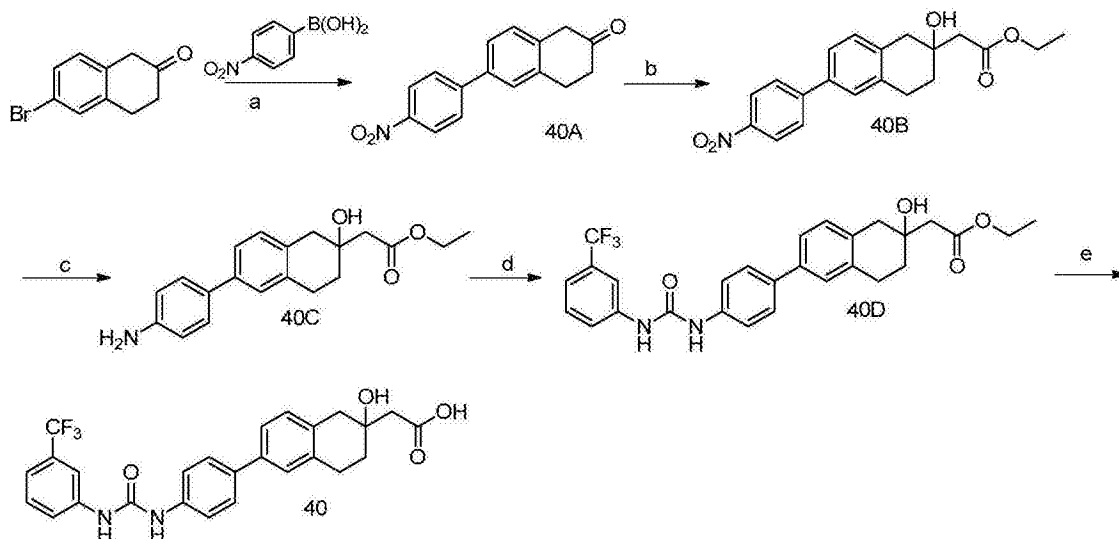
34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.3 Hz, 1H), 7.75-7.30 (m, 6H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 503(M-H) ⁻ . HPLC 纯度: 97%.
35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 5H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 433 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度: 97%.
36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.10 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.86 (bs, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.60 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.42 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 429 (M+1) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%.

[0562]

37		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.5 (m, 1H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 469 纯度: 97%。
38		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (bs, 2H), 9.0 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.4 (m, 1H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 470 纯度: 94%; HPLC 纯度: 94 %
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.9 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.2 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.1 (m, 1H), 3-2.8 (m, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.1 (m, 1H), 2-1.9 (m, 1H), 1.5-1.4 (m, 1H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 437 纯度: 96% HPLC 纯度: 96 %

[0563] 实施例-40

[0564]



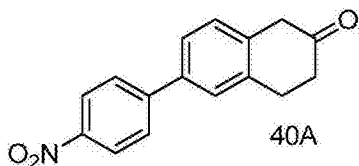
[0565] 试剂和条件: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 4h; b) EtOAc , LiHMDS , THF , -78°C 至 RT , 4h; c) Pd/C , MeOH , H_2 , RT , 3h; d) 3- CF_3PhNCO , Et_3N , THF , RT , 12h; e) NaOH , $\text{MeOH-THF-H}_2\text{O}$, RT , 12h。

[0566] 操作:

[0567] 2-(2-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[0568] 6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-2(1H)-酮 (40A):

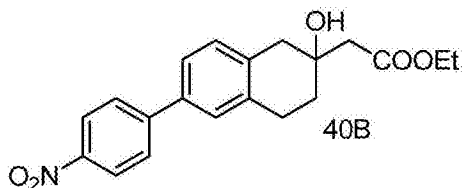
[0569]



[0570] 在氩气氛下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0736g, 0.06mmol) 加入到6-溴-2-四氢萘酮 (1.5g, 6.66mmol) 于50mL的1,4-二噁烷- H_2O (3:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (6.49g, 19.99mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (1.32g, 7.99mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流4h并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用18%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (0.9g, 50%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.16 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H)。

[0571] 2-(2-羟基-6-(4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (40B):

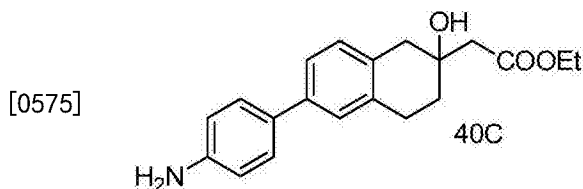
[0572]



[0573] 在 -78°C 将乙酸乙酯 (0.44g, 5.05mmol) 加入到 Li-HMDS (0.83g, 5.05mmol) 于20mL

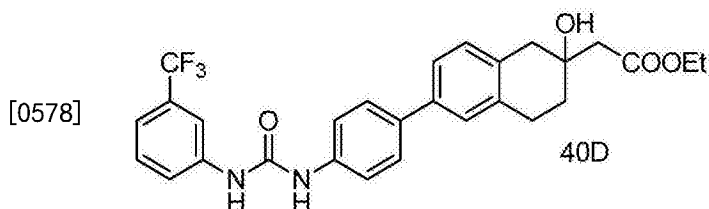
的THF中的溶液中。将混合物搅拌15min,然后加入实施例40A的产物(0.4g,3.37mmol)。然后将反应混合物升至室温并搅拌4h。将反应混合物用1N HCl淬灭。将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用30%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的黄色固体(0.35g,66%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.70(d, J=8.0Hz, 2H), 7.38(m, 2H), 7.18(d, J=8.4Hz, 1H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 3.8(bs, 1H), 3.16(m, 1H), 3.0(d, J=16.8Hz, 1H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.62(s, 2H), 2.04(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.31(t, J=8.0Hz, 3H)。ESI-MS m/z=356(M+H)⁺。

[0574] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-羟基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(40C):



[0576] 将过量的10%Pd/C(0.15g)加入到实施例40B的产物(0.35g,0.98mmol)于10mL乙醇中的溶液中。将反应混合物在H₂气氛和室温搅拌3h。反应混合物经硅藻土床过滤,在减压下除去滤液并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去。用乙醚和戊烷洗涤粗产物,得到标题化合物的固体(0.26g,81%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.38(d, J=7.2Hz, 2H), 7.28(m, 2H), 7.08(d, J=8.0Hz, 1H), 6.74(d, J=8.0Hz, 2H), 4.24(q, J=6.8Hz, 2H), 3.80(bs, 2H), 3.10(m, 1H), 2.99-2.79(m, 3H), 2.62(s, 2H), 2.01(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.29(t, J=6.4Hz, 3H)。ESI-MS m/z=326(M+H)⁺。

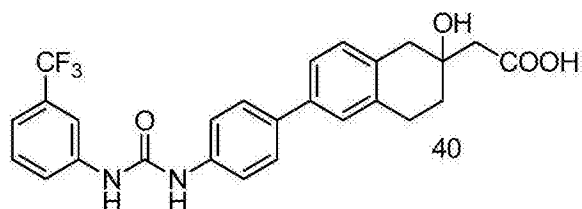
[0577] 2-(2-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-乙酸乙酯(40D):



[0579] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.082g,0.44mmol)加入到实施例40C的产物(0.13g,0.40mmol)和三乙胺(0.12g,1.20mmol)于THF(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的淡黄色固体(0.1g,50%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 9.05(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.62-7.50(m, 6H), 7.35-7.25(m, 3H), 7.08(m, 1H), 4.7(s, 1H), 4.07(q, J=6.9Hz, 2H), 2.90(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.5(s, 2H), 1.86(m, 2H), 1.20(t, J=7.8Hz, 3H)。ESI-MS m/z=513(M+H)⁺。

[0580] 2-(2-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(40):

[0581]



[0582] 将氢氧化钠 (0.023g, 0.58mmol) 加入到实施例40D的产物 (0.1g, 0.19mmol) 于15mL 的THF-甲醇-水 (2:1:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的棕色固体 (0.06g, 63%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65-7.45 (m, 6H), 7.4-7.35 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 1.85 (m, 2H); ESI-MS *m/z*=485 (M+H)⁺。

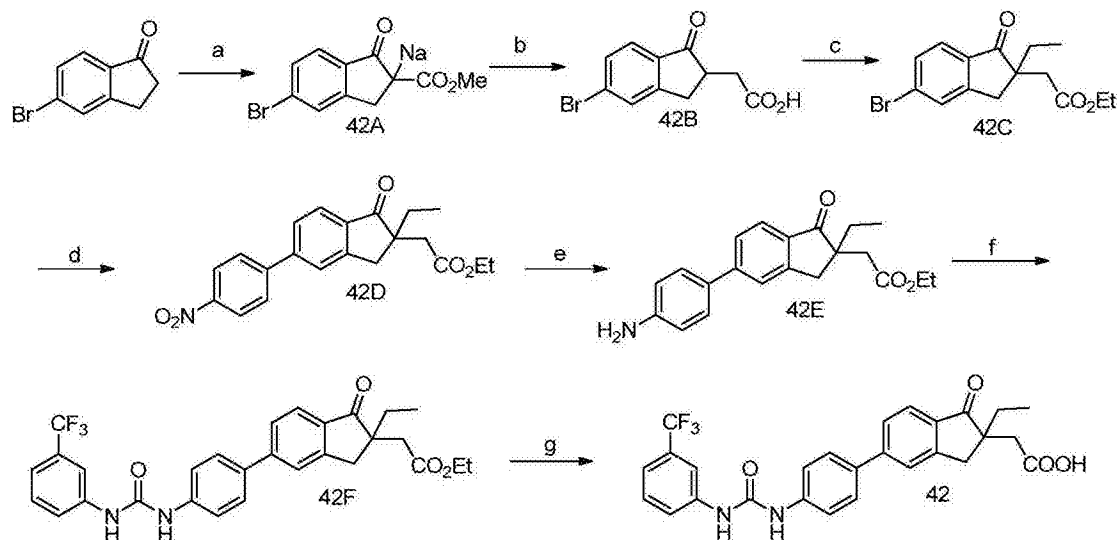
[0583] 通过与实施例40所述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例41。

[0584]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.55 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.7 (bs, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 1.85 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 485 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 96%。

[0585] 实施例42

[0586]

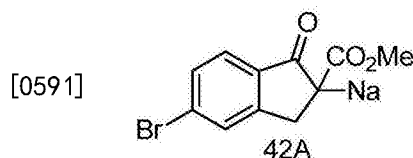


[0587] 试剂和条件: a) $\text{CO}(\text{OMe})_2$, NaH , THF, 75°C , 16h; b) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, THF, 75°C , 5h; c) NaH , EtI , DMF, RT, 4h; d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; e) $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, 85°C , 3h; f) $3-\text{CF}_3\text{PhNCO}$, Et_3N , THF, RT, 12h; g) LiOH , 二噁烷- H_2O , RT, 12h。

[0588] 操作:

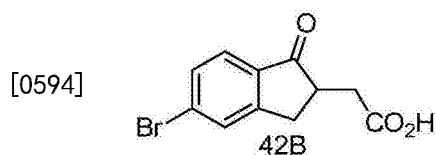
[0589] 2-(2-乙基-1-氧代-5-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸:

[0590] (5-溴-2-(甲氧基羰基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)钠(42A):



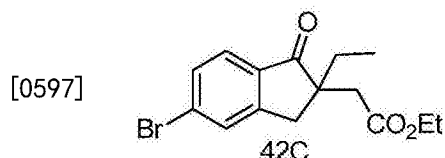
[0592] 将5-溴茚酮(8g, 37.9mmol)加入到氢化钠(2.72g, 113.3mmol)于THF(100mL)中的冰冷溶液中并在室温搅拌30min。然后加入碳酸二甲酯(17.25g, 189.56mmol)并将混合物回流16h。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中。使用饱和 NaOH 水溶液使溶液的pH呈碱性, 用乙酸乙酯萃取两次并在真空下浓缩。将获得的残留物溶于乙醚并冷却至 0°C 。在搅拌下, 加入饱和 NaOH 水溶液(10mL)。通过过滤收集得到的钠盐并在真空下干燥, 得到粗标题化合物的固体(7g)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.34(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.3(s, 2H)。

[0593] 2-(5-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸(42B):



[0595] 将溴乙酸乙酯(10.08g, 60mmol)加入到实施例42A的产物(7g, 24mmol)于THF(50mL)中的溶液中。将反应混合物回流5h。将反应混合物冷却并在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤分离的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将1:1HCl-乙酸混合物(40mL)加入到残留物中并回流16h。将反应混合物冷却至 0°C , 并通过过滤收集固体, 用水洗涤并在真空下干燥, 得到标题化合物的固体(6g, 60%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.84(s, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.0-2.84(m, 2H), 2.8-2.6(m, 2H)。

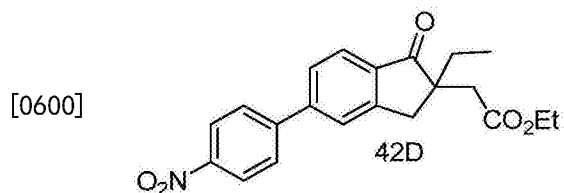
[0596] 2-(5-溴-2-乙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸乙酯(42C):



[0598] 将实施例42B的产物(4.5g, 16.8mmol)于DMF(30mL)中的溶液经30min 加入到 NaH (2g, 50mmol)于DMF(50mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物搅拌10min。然后加入碘乙烷(13.1g, 84.2mmol)并将混合物在室温搅拌4h。然后将反应降至 0°C , 用冰水淬灭过量的 NaH 并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下除去, 得到粗标题化合物的固体(1g, 18%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.6(m, 2H), 7.5(m, 1H),

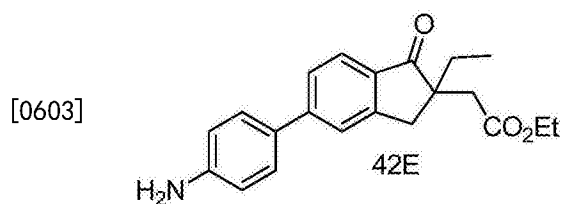
4.0 (m, 2H), 3.18 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.01 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.86 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.66 (d, J=16.8Hz, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.75 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0599] 2-(2-乙基-5-(4-硝基苯基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸乙酯(42D):



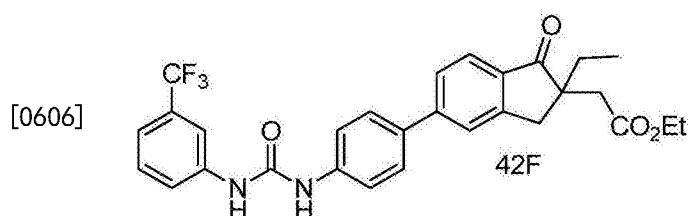
[0601] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (0.037g, 0.032mmol) 加入到实施例42C的产物(0.87g, 2.7mmol)于20mL的1,4-二噁烷-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(2.6g, 8.1mmol)和4-硝基苯基硼酸(0.497g, 2.9mmol)。将反应混合物除气10min。将反应混合物回流5h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱纯化,用20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物的固体(0.8g, 90%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.4-8.3 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 4.0 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.28 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.11 (d, J=17.4Hz, 1H), 2.92 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.7 (d, J=16.8Hz, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.1 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.8 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0602] 2-(5-(4-氨基苯基)-2-乙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸乙酯(42E):



[0604] 将铁粉(0.36g, 6.5mmol)加入到实施例42D的产物(0.8g, 2.17mmol)于15mL乙醇-水混合物(2:1)中的溶液中,然后加入NH₄Cl (0.058g, 1.08mmol)。将反应混合物回流3h。在减压下除去溶剂并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物(0.65g, 88%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.5-7.44 (m, 2H), 6.8-6.76 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.2 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.84 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.66 (d, J=16.8Hz, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.05 (m, 3H), 0.8 (m, 3H)。

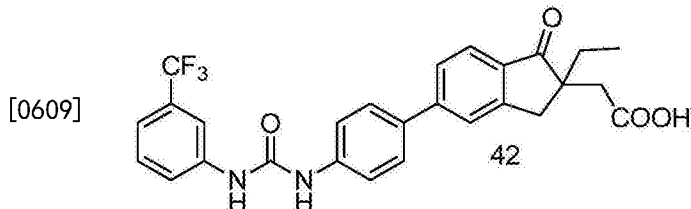
[0605] 2-(2-乙基-1-氧代-5-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸乙酯(42F):



[0607] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.12g, 0.65mmol)加入到实施例42E的产物(0.22g, 0.65mmol)和三乙胺(0.2g, 1.95mmol)于THF (10mL)中的溶液中并在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂并用乙醚和戊烷研磨产物,得到标题化合物的固体(0.21g, 54%)。¹H

NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.78-7.7 (m, 2H) , 7.68-7.62 (m, 1H) , 7.54 (m, 1H) , 7.44-7.36 (m, 4H) , 7.34 (m, 1H) , 7.28 (m, 2H) , 4.0 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H) , 3.2 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H) , 3.1 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H) , 3.0 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H) , 2.7 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H) , 1.7 (m, 2H) , 1.1 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) , 0.8 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H) 。

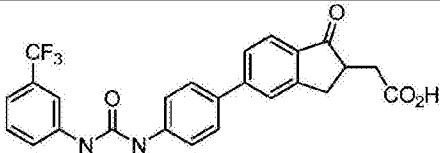
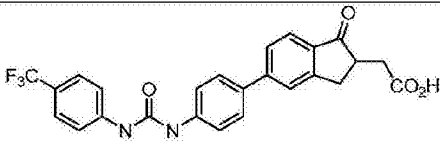
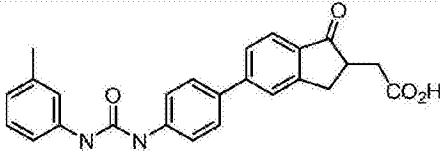
[0608] 2-(2-乙基-1-氧代-5-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸(42) :



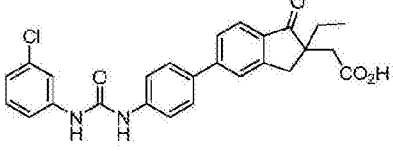
[0610] 将氢氧化锂(0.048g, 1.1mmol)加入到实施例42F的产物(0.2g, 0.38mmol)于4mL的1,4-二噁烷-水(3:1)混合物的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl 水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的固体(0.15g, 79%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.1 (s, 1H) , 7.8-7.6 (m, 4H) , 7.46-7.4 (m, 3H) , 7.3-7.2 (m, 3H) , 3.2 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H) , 3.0 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H) , 2.7 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H) , 2.5 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H) , 1.5 (m, 2H) , 0.7 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ;ESI-MS m/z : 497 (M+H) ;HPLC纯度:95.6%。

[0611] 通过与实施例42所述类似的操作,使用合适的起始原料(除了对于实施例43-45,不进行如实施例42中的在NaH存在下采用碘乙烷的烷基化操作)制备实施例43-46。

[0612]

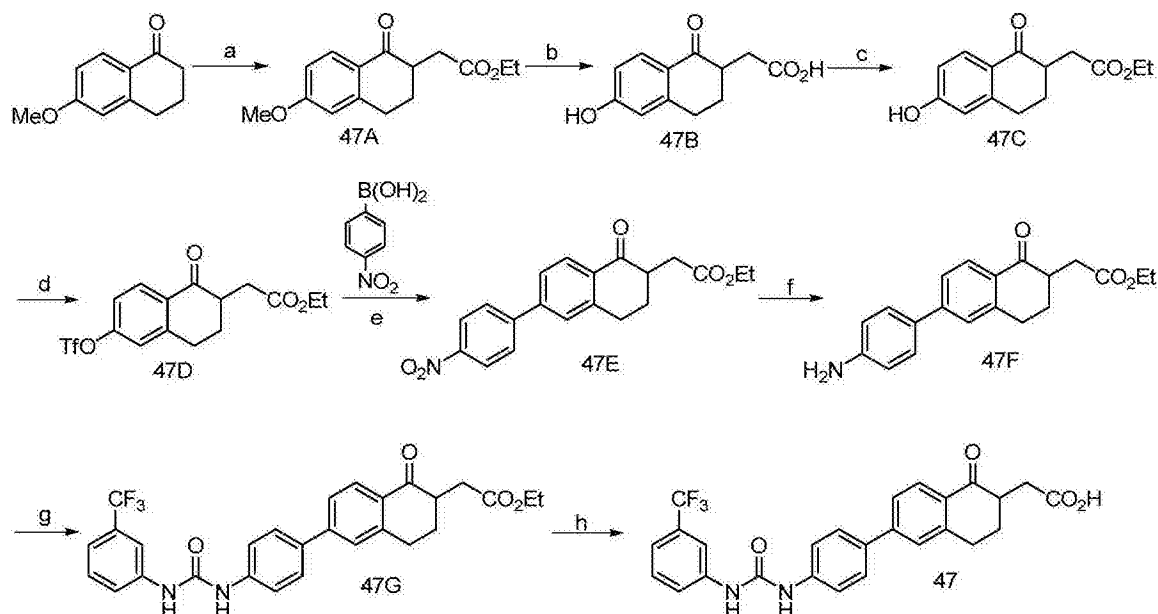
实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
43		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.65-7.5 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8-2.6 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 91.8%。
44		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.3 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 10H), 3.4 (m, 1H), 3.0-2.6 (m, 4H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 93.7%。
45		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.3 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.28-7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.0-2.86 (m, 2H), 2.8-2.6	ESI-MS <i>m/z</i> = 415 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 91%。

[0613]

		(m, 2H), 2.26 (s, 3H)。	
46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.25 (bs, 1H), 7.8-7.5 (m, 8H), 7.3 (bs, 2H), 7.0 (s, 1H), 3.2 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 3.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 2.7 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.5 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.5 (m, 2H), 0.8 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 463 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95%。

[0614] 实施例47

[0615]

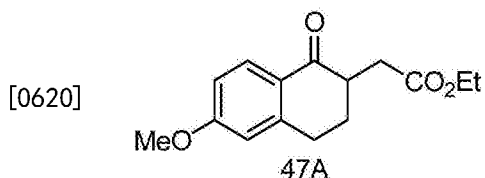


[0616] 试剂和条件: a) $n\text{-BuLi}$, $i\text{-Pr}_2\text{NH}_2$, -60°C , 16h; b) HBr 水溶液, 100°C , 16h; c) MeSO_3H , EtOH , RT, 5h; d) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , RT, 2h; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 2h; f) Pd/C , H_2 , EtOH , RT, 3h; g) $3\text{-CF}_3\text{PhNCO}$, Et_3N , THF , RT, 12h; h) LiOH , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, RT, 12h。

[0617] 操作:

[0618] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

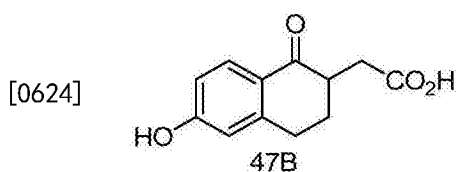
[0619] 2-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (47A):



[0621] 在 -60°C 将正丁基锂 (3.27g, 51.04mmol) 加入到二异丙胺 (6.88g, 68.11mmol) 于 THF (50mL) 中的溶液中, 并将混合物搅拌 0.5h。将 6-甲氧基-1-四氢萘酮 (6g, 34.09mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液缓慢加入到反应混合物中, 将混合物搅拌 45min 并加入溴乙酸乙酯 (11.9g, 71.25mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌 16h 并用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。用 EtOAc (X2) 萃取反应混合物, 用盐水洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 5.3g 标题化合物。

[0622] 或者, 可使用与实施例 79C 所述类似的操作获得实施例 47A。

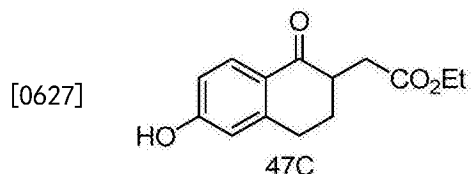
[0623] 2-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (47B):



[0625] 将 HBr 水溶液 (75mL) 加入到实施例 47A 的产物 (5g, 19.08mmol) 中, 并将反应混合物

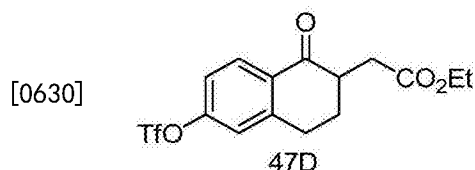
回流16h。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。粗产物通过快速色谱使用25%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(3g,71%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 3.3-2.93 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

[0626] 2-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(47C):



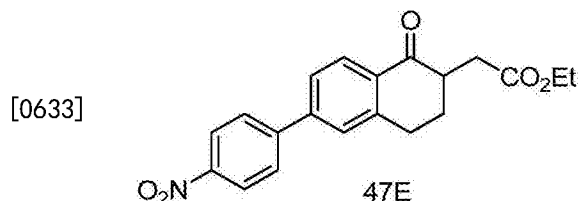
[0628] 将甲磺酸(5mL)加入到实施例47B(2g,9.09mmol)于乙醇(30mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌6h。在减压下从反应混合物中除去乙醇,用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物的固体(2.15g,97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.26 (bs, 1H), 4.2 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.1-2.85 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 0.8 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0629] 2-(1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(47D):



[0631] 将三氟甲磺酸酐(3.41g,12.09mmol)加入到实施例47C的产物(3g,12.09mmol)和吡啶(1.05g,13.29mmol)于二氯甲烷(50mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌2h。用二氯甲烷(50mL)稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(2.8g,62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 4.2 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.2 (t, J=6.8Hz, 3H)。

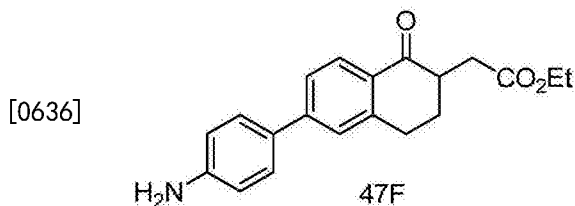
[0632] 2-(6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(47E):



[0634] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄(0.174g,0.15mmol)加入到实施例47D的产物(4.8g,12.6mmol)于26mL的1,4-二噁烷-H₂O(4:1)混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(11.73g,36mmol)和4-硝基苯基硼酸(2.3g,13.8mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流2h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,其通过快速色谱纯化,得到标题化合物的固体

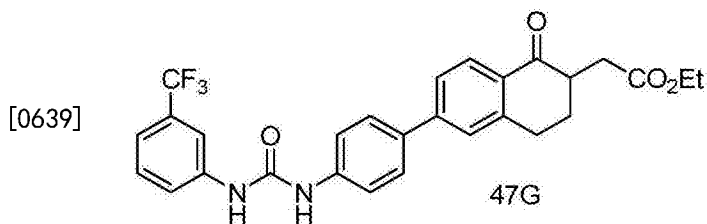
(2.2g, 59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.4 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.2 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.3 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0635] 2-(6-(4-氨基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (47F):



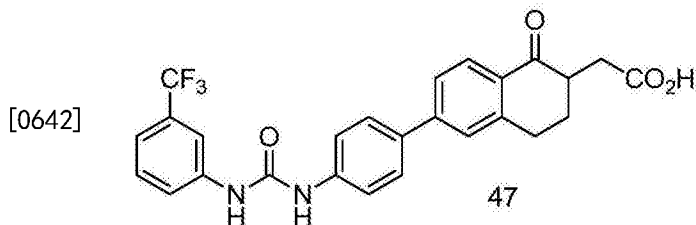
[0637] 将过量的10%Pd/C (0.2g) 加入到实施例47E的产物 (1.1g, 3.11mmol) 于30mL乙醇中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌3h。反应混合物经硅藻土床过滤, 将滤液在减压下浓缩并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。用乙醚和戊烷洗涤粗产物, 得到标题化合物的固体 (0.8g, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.04 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 6.75 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.8 (bs, 2H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.29 (m, 3H)。

[0638] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基) 苯基) 脲基) 苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (47G):



[0640] 将3-(三氟甲基) 苯基异氰酸酯 (0.234g, 0.18mmol) 加入到实施例47F的产物 (0.26g, 0.18mmol) 和三乙胺 (0.656g, 0.55mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.1g, 31%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.3 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.79-7.46 (m, 8H), 7.34 (m, 1H), 4.1 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.2 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0641] 2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基) 苯基) 脲基) 苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸 (47):

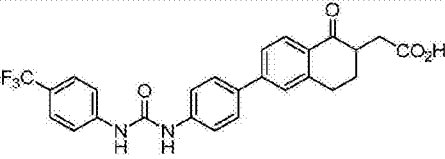


[0643] 将氢氧化锂 (0.015g, 0.35mmol) 加入实施例47H的产物 (0.06g, 0.11mmol) 于4mL乙醇-水 (3:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体 (0.042g,

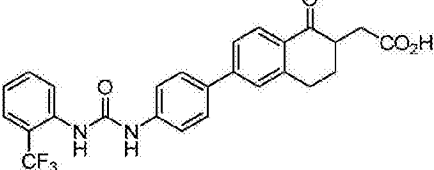
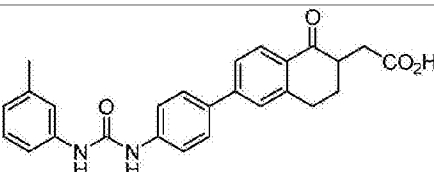
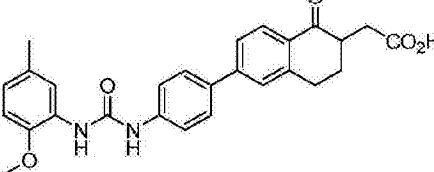
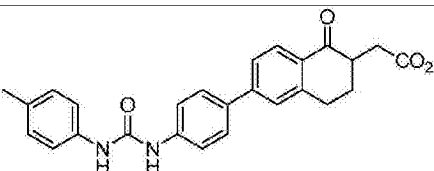
75%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.4–9.0 (bs, 2H), 8.0 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7–7.54 (m, 7H), 7.46 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 3.2–3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H); ESI-MS $m/z=483$ (M+H)⁺; HPLC纯度: 92.5%。

[0644] 通过与实施例47上述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例48–67。本文使用的所需硼酸(及其适当官能团保护的形式)可以购买(如果市售可得)、如文献中所述或通过本领域技术人员已知的其常规修饰合成或通过本领域技术人员已知的替代操作合成。

[0645]

实 施 例	结 构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.9 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75–7.55 (m, 10H), 3.2–2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 483$ (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 90%。

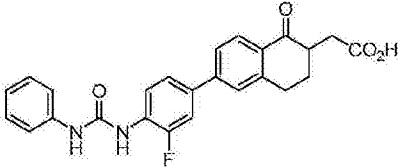
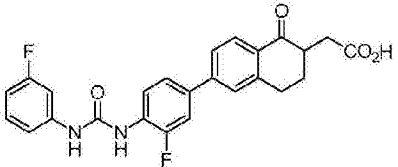
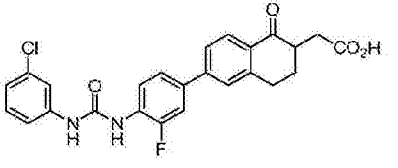
[0646]

49		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.2 (bs, 1H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.8-7.5 (m, 8H), 7.3 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 483 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 95%。
50		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.54 (m, 6H), 7.3 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.8 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 429 (M+H) $^+$; LCMS 纯度: 95%。
51		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.2 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7-7.5 (m, 6H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 459 (M+H) $^+$; LCMS 纯度: 96.7%。
52		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.7-7.5 (m, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.7-2.6 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	HPLC 纯度: 91%。

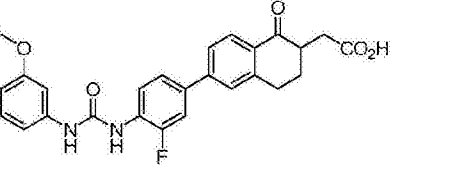
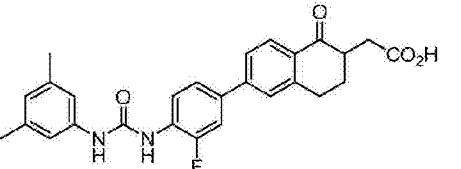
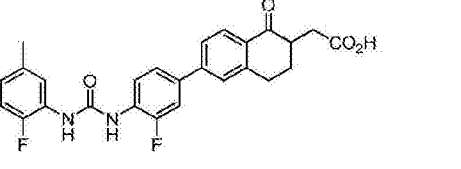
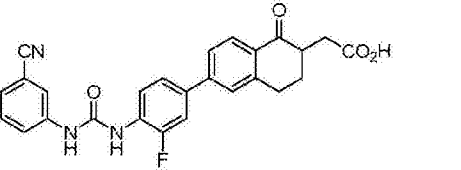
[0647]

53		¹ H NMR (400 MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.7-7.45 (m, 8H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.2-2.85 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	HPLC 纯度: 92%。
54		¹ H NMR (300 MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.6 (bs, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.76 -7.56 (m, 6H), 7.38 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	HPLC 纯度: 94.7%。
55		¹ H NMR (300 MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.05 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.27 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.65-7.5 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	HPLC 纯度: 96.75%。
56		¹ H NMR (400 MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> =	ESI-MS <i>m/z</i> = 447 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 94.65%。

[0648]

		7.2 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	
57		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.5 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 433 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 95.40%。
58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.5 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 449 (M-H) ⁻ 。 LCMS 纯度: 90.46%。
59		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7 (m, 4H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 467 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 96.38%。

[0649]

60		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H) 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.6 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 463 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度 : 97.89%.
61		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.1 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 461 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度 : 93.13%.
62		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H) 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度 : 90.7%.
63		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H),	ESI-MS <i>m/z</i> = 458 (M+H) ⁺ . HPLC 纯

[0650]

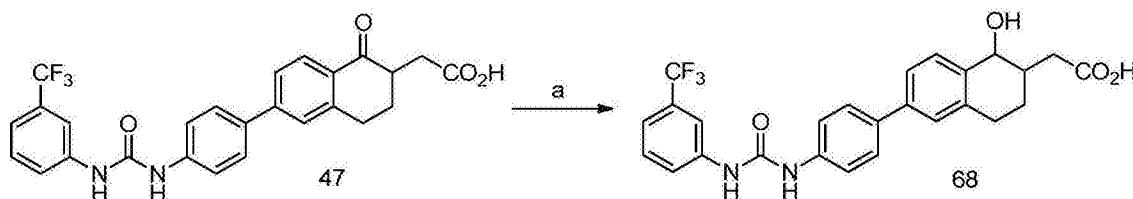
		8.0 (s, 1H), 7.9 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 7.75-7.65 (m, 4H), 7.6 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	度 : 94.94%。
64		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7-7.45 (m, 6H), 7.3 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H), 2.7 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 499$ (M-H) $^-$; LCMS 纯度: 90%。
65		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.7 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 477$ (M+H) $^+$; LCMS 纯度: 93%。
66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.9 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.3 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	HPLC 纯度: 91%。
67		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.7 (bs, 1H), 9.0 (2s, 2H), 8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1	ESI-LCMS $m/z : 486$ (纯度 89 %); HPLC

[0651]

	(m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.5 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H)。	纯度 96 %。
--	---	----------

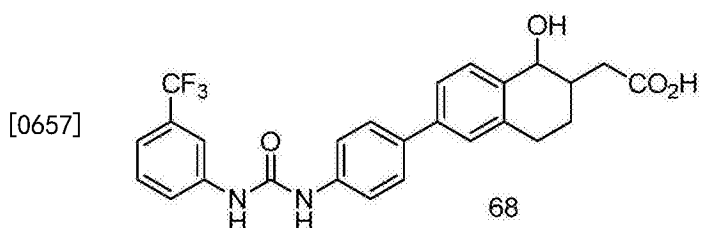
[0652] 实施例-68

[0653]

[0654] 试剂和条件:a) NaBH_4 , MeOH, RT, 16h。

[0655] 操作:

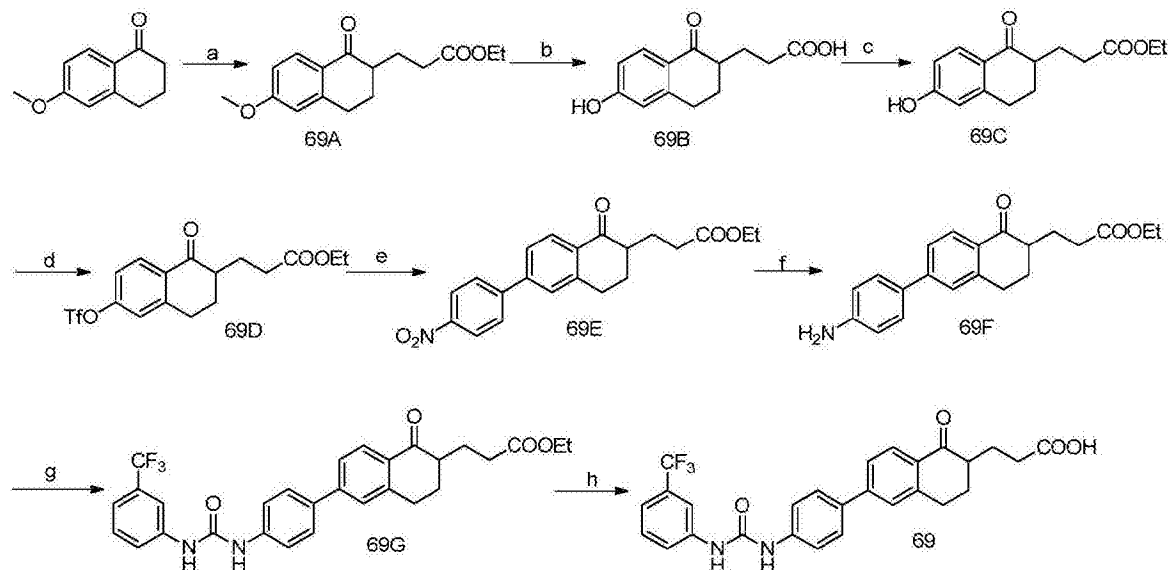
[0656] 2-(1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(68):



[0657] 将硼氢化钠(0.025g, 0.66mmol)分批加入到实施例47的产物(0.08g, 0.16mmol)于甲醇(5mL)中的冰冷溶液中,并将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并用水稀释。将得到的固体过滤并用乙醚和正戊烷研磨,得到标题化合物的固体(0.068g, 85%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.0 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6-7.44 (m, 6H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.2 (m, 1H)。

[0659] 实施例-69

[0660]

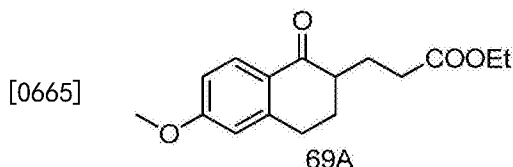


[0661] 试剂和条件: a) LDA, 溴丙酸乙酯, THF, -78°C –RT, 10h; b) HBr水溶液, 100°C , 12h; c) MeSO_3H , EtOH, RT, 18h; d) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Py, RT, 2h; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷– H_2O , 80°C , 3h; f) Pd/C , H_2 , EtOH, RT, 1h; g) 3- CF_3PhNCO , Et_3N , THF, RT, 12h; h) LiOH , THF– H_2O , RT, 12h。

[0662] 操作:

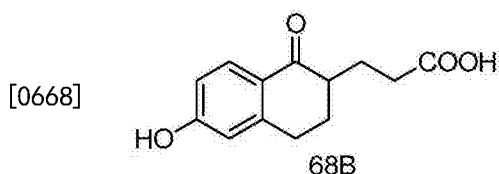
[0663] 3-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸:

[0664] 3-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸乙酯 (69A):



[0666] 在 -78°C 将新鲜配制的1.8M LDA (24.4mL, 44.0mmol) 经15min加入到6-甲氧基-1-四氢萘酮 (4g, 22.0mmol) 于THF (30mL) 中的预冷溶液中。将反应混合物在 -78°C 搅拌1h。在 -78°C 经10min加入溴丙酸乙酯 (4.4mL, 39.37mmol), 并将混合物在室温搅拌10h。然后将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl (100mL) 溶液中并用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。先后用水和盐水溶液洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到粗标题产物的液体 (4.5g, 69%)。

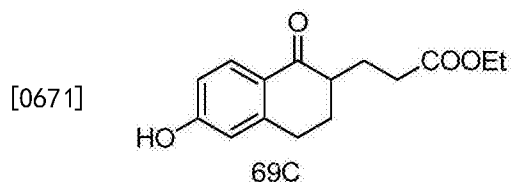
[0667] 3-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸 (69B):



[0669] 将HBr水溶液 (50mL) 加入到实施例69A的产物 (4.5g, 16.0mmol) 中, 并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下除去。产物通过快速色谱使用40%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物

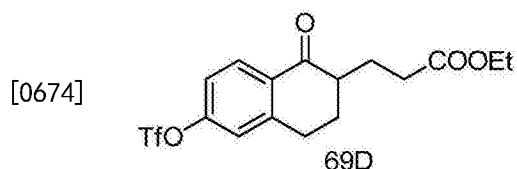
的固体 (0.85g, 24%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 12.01 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)。

[0670] 3-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (69C) :



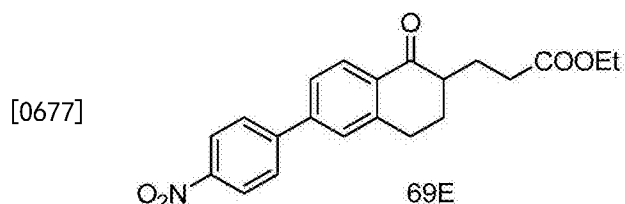
[0672] 将甲磺酸 (0.3mL) 加入到实施例69B的产物 (0.85g, 3.63mmol) 于乙醇 (20mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌18h。在减压下从反应混合物中除去乙醇, 用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.9g, 24%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.27 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.70 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=9.0Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.17 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0673] 3-(1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (69D) :



[0675] 将三氟甲磺酸酐 (1.16g, 4.12mmol) 加入到实施例69C的产物 (0.9g, 3.43mmol) 和吡啶 (0.325g, 4.12mmol) 于二氯甲烷 (30mL) 中的冰冷溶液中, 并将混合物在室温搅拌2h。用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.95g, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.42 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.18 (t, J=6.8Hz, 3H)。

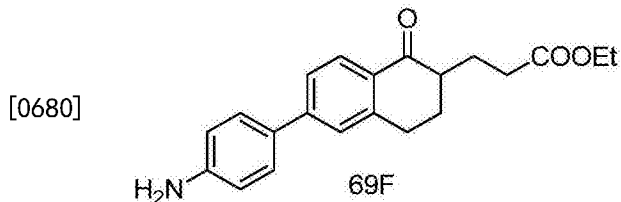
[0676] 3-(6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (69E) :



[0678] 在氩气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (0.034g, 0.028mmol) 加入到实施例69D的产物 (0.95g, 2.41mmol) 于30mL的1,4-二氧六环-H₂O (4:1) 混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (1.95g, 6.02mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (0.48g, 2.89mmol)。将反应混合物除气15min。然后将反应混合物回流3h, 并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标

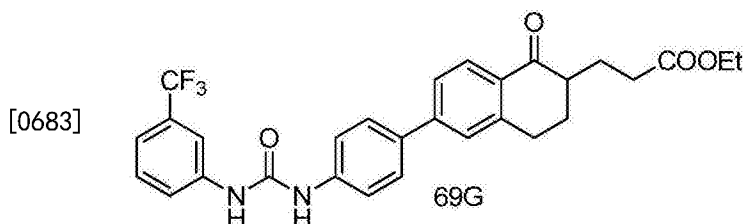
题化合物的固体 (0.7g, 79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 4.05 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.43 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.11-1.81 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0679] 2-(6-(4-氨基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (69F) :



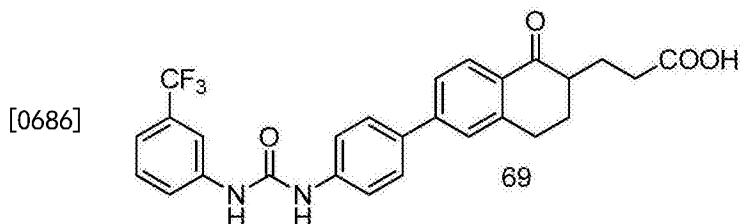
[0681] 将过量的10%Pd/C (0.2g) 加入到实施例69E的产物 (0.7g, 1.90mmol) 于20mL乙醇中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌1h。反应混合物经硅藻土床过滤, 在减压下除去滤液, 并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下除去。用Et₂O和戊烷洗涤粗产物, 得到标题化合物的黄色固体 (0.61g, 95%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 4H), 6.64 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.41 (bs, 2H), 4.06 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.44 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H), 1.18 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0682] 3-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基) 苯基) 脲基) 苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (69G) :



[0684] 将3-(三氟甲基) 苯基异氰酸酯 (0.1g, 0.534mmol) 加入到实施例69F的产物 (0.18g, 0.534mmol) 和三乙胺 (0.065g, 0.64mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.1g, 35%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 9.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 6H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.06 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.8Hz, 3H)。

[0685] 3-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基) 苯基) 脲基) 苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸 (69) :

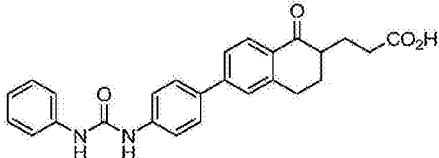


[0687] 将氢氧化锂 (0.024g, 0.572mmol) 加入到实施例69G的产物 (0.1g, 0.19mmol) 于

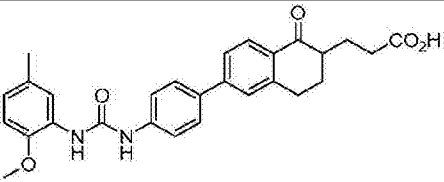
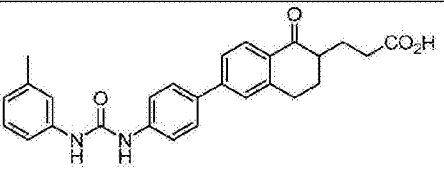
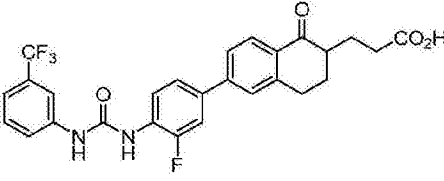
20mL的THF-水(2:1)混合物中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.060g,63%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.0(bs,1H),9.20(bs,1H),9.12(bs,1H),8.02(s,1H),7.91(d,J=9.0Hz,1H)7.72-7.68(m,2H),7.65-7.49(m,6H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),3.06-3.02(m,2H),2.56-2.50(m,1H),2.35(t,J=7.5Hz,2H)2.27-2.08(m,2H),1.82-1.63(m,2H)。ESI-MS m/z=496(M+H)⁺;HPLC纯度:99.22%。

[0688] 通过与实施例69所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例70-75。本文使用的所需硼酸(及其适当官能团保护的形式)可以购买(如果市售可得)、如文献中所述或通过本领域技术人员已知的其常规修饰合成或通过本领域技术人员已知的替代操作合成。

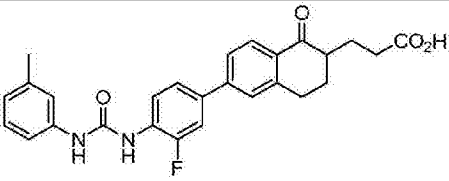
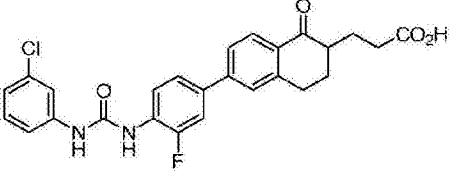
[0689]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
70		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H) 7.64-7.56 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) 6.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.35	ESI-MS <i>m/z</i> = 429 (M+H) ⁺ . LCMS 纯度: 95.03%.

[0690]

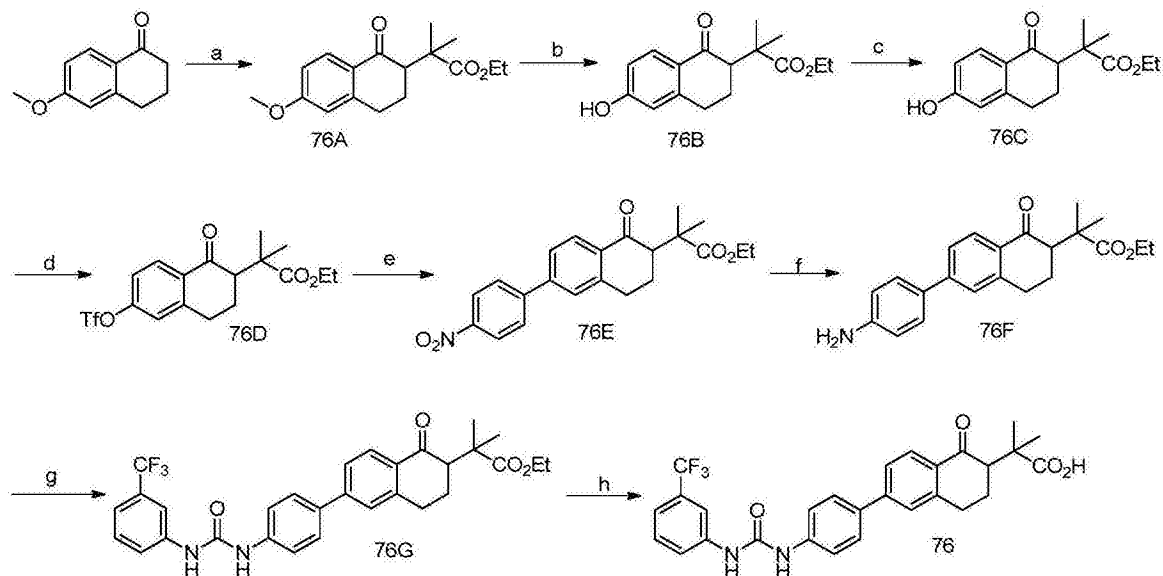
		(t, $J = 7.6$ Hz, 2H) 2.22-2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)。	
71		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64-7.56 (m, 4H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。	ESI-MS $m/z = 473$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 94.49 %。
72		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 6H), 7.33-7.14 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40-2.05 (m, 7H), 1.83-1.65 (m, 2H)。	HPLC 纯度: 94.84 %。
73		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)	HPLC 纯度: 90.44 %。

[0691]

		2.28-2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)。	
74		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 7.72-7.56 (m, 4H), 7.32-7.14 (m, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 459 (M-H) ⁻ 。HPLC 纯度: 96.45 %。
75		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H) 7.76-7.66 (m, 4H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H) 3.05 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 480 (M-H) ⁻ 。LCMS 纯度: 98.96 %。

[0692] 实施例-76

[0693]

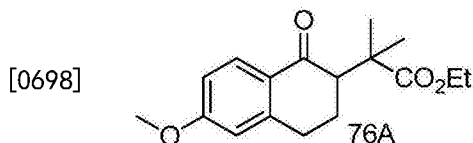


[0694] 试剂和条件: a) α -溴异丁酸乙酯, NaH , THF, RT; b) HBr 水溶液, 100°C ; c) MeSO_3H , EtOH , RT; d) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , RT; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二甲苯- H_2O , 80°C ; f) Pd/C , H_2 , EtOH , RT; g) 3- CF_3PhNCO , Et_3N , THF, RT; h) LiOH , THF- H_2O , RT。

[0695] 操作:

[0696] 2-甲基-2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸(76):

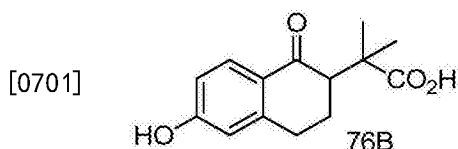
[0697] 2-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-2-甲基丙酸乙酯(76A):



[0698]

[0699] 将氢化钠(2.18g, 90.9mmol)加入到6-甲氧基-1-四氢萘酮(8g, 136mmol)于THF(90mL)中的冰冷溶液中,并将混合物搅拌10min。加入 α -溴异丁酸乙酯(17.7g, 90.9mmol),并将混合物搅拌3h。用冰冷的水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩,得到标题化合物的固体(13g)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.96(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.8(m, 1H), 6.68(m, 1H), 4.2(m, 2H), 3.8(s, 3H), 3.15-3.0(m, 3H), 2.2(m, 1H), 1.9(m, 1H), 1.25(m, 6H), 1.2(s, 3H)。

[0700] 2-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-2-甲基丙酸(76B):

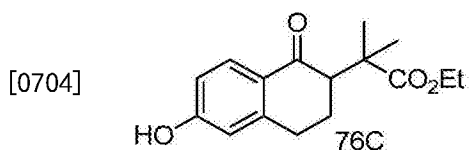


[0701]

[0702] 将 HBr 水溶液(190mL)加入到实施例76A的产物(13g, 44.8mmol)中,并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯($2 \times 100\text{mL}$)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物的固体(11g)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.2(bs, 1H), 7.7(m, 1H), 6.7(m, 1H), 6.6(s, 1H), 3.1-2.8(m, 3H), 2.15(m, 1H), 1.7(m, 1H),

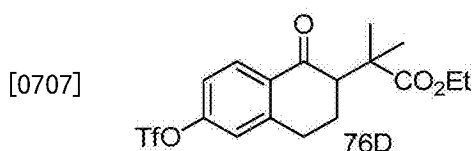
1.15 (s, 3H), 1.0 (s, 3H)。

[0703] 2-(6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-2-甲基丙酸乙酯 (76C) :



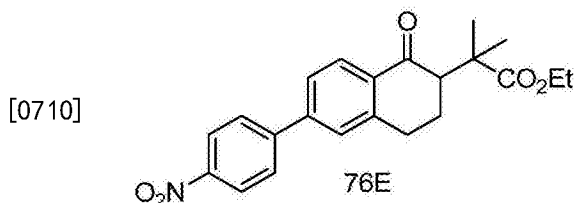
[0705] 将甲磺酸 (20mL) 加入到实施例76B的产物 (11g, 44.3mmol) 于乙醇 (150mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌5h。在减压下从反应混合物中除去乙醇, 并用乙酸乙酯和水稀释残留物。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩, 得到标题化合物的固体 (6.4g, 51%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.84 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.66 (bs, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.3 (m, 6H), 1.15 (s, 3H)。

[0706] 2-甲基-2-(1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (76D) :



[0708] 将三氟甲磺酸酐 (6.53g, 23.15mmol) 加入到实施例76C的产物 (6.4g, 23.1mmol) 和吡啶 (2.01g, 25.44mmol) 于二氯甲烷 (75mL) 中的冰冷溶液中, 并将混合物在室温搅拌1h。用二氯甲烷 (100mL) 稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液 (75mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (3.8g, 40%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ8.08 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.25 (m, 6H), 1.2 (s, 3H)。

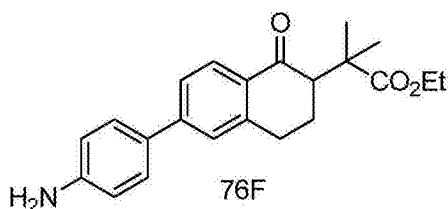
[0709] 2-甲基-2-(6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 丙酸乙酯 (76E) :



[0711] 在氩气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (0.129g, 0.11mmol) 加入到实施例76D的产物 (3.8g, 9.3mmol) 于35mL的1,4-二噁烷-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (9.1g, 27.9mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (1.71g, 10.23mmol)。将反应混合物除气5min。然后将反应混合物回流5h, 并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱纯化, 得到标题化合物的固体 (2.5g, 71%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ8.0 (m, 1H), 7.5-7.3 (m, 4H), 6.75 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.25 (m, 6H), 1.2 (s, 3H)。

[0712] 2-(6-(4-氨基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-2-甲基丙酸乙酯 (76F) :

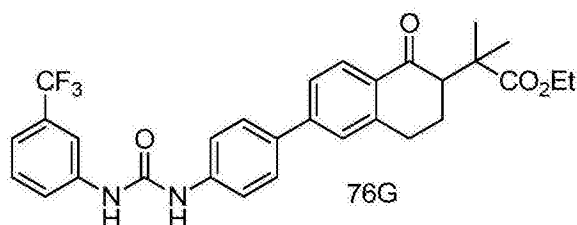
[0713]



[0714] 将铁粉 (0.66g, 11.81mmol) 加入到实施例76E的产物 (1.5g, 3.93mmol) 于15mL乙醇-水混合物 (2:1) 中的溶液中, 然后加入NH₄Cl (0.106g, 1.96mmol)。将混合物回流3h。在减压下除去溶剂, 并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下除去, 得到标题化合物 (1.3g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.6 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.25 (m, 6H), 1.2 (s, 3H)。

[0715] 2-甲基-2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸乙酯 (76G):

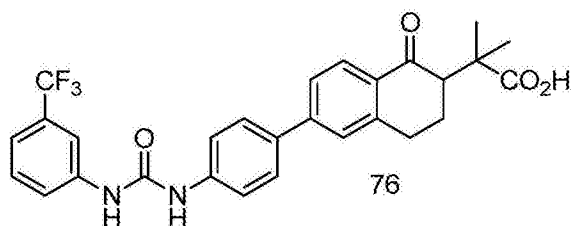
[0716]



[0717] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯 (0.18g, 0.997mmol) 加入到实施例76F的产物 (0.25g, 0.71mmol) 和三乙胺 (0.28g, 2.85mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 并用乙醚和戊烷研磨产物, 得到标题化合物的固体 (0.2g, 59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.86 (m, 1H), 7.74-7.6 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 8H), 4.2 (m, 2H), 3.15-3.0 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (m, 6H), 1.2 (s, 3H)。

[0718] 2-甲基-2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙酸 (76):

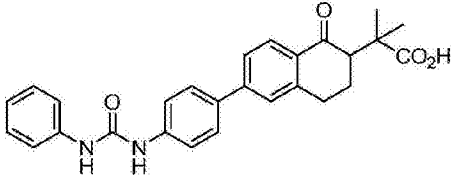
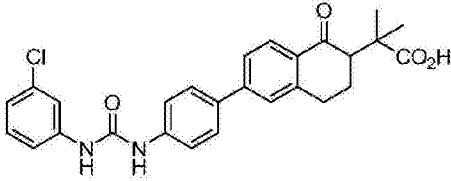
[0719]



[0720] 将氢氧化锂 (0.062g, 1.48mmol) 加入到实施例76G的产物 (0.2g, 0.37mmol) 于4mL二噁烷-水 (3:1) 混合物中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2NH₄Cl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃, 通过过滤收集固体, 并在真空下干燥, 得到标题化合物的固体 (0.075g, 40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.1 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 5H), 7.52 (t, J=8Hz, 1H), 7.3 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z=511 (M+H)⁺; HPLC 纯度: 90%。

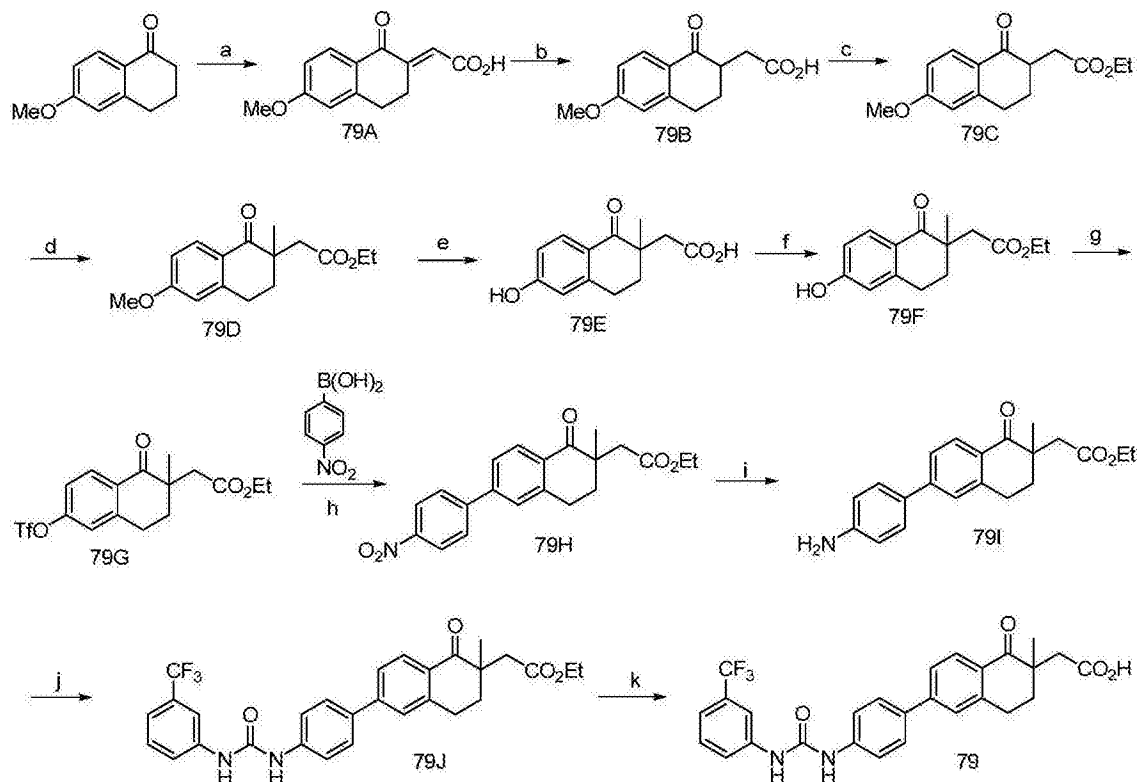
[0721] 通过与实施例76上述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例77-78。

[0722]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
77		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.9 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.7 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 7.64-7.56 (m, 5H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.2-3.02 (m, 3H), 2.28-2.2 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 443 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97%。
78		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.0 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95%。

[0723] 实施例-79

[0724]

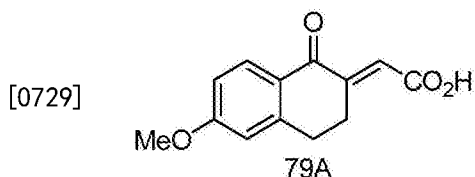


[0725] 试剂和条件: a) 乙醛酸, H_2SO_4 , 二乙二醇二甲醚, 85°C , 12h; b) Zn , AcOH , 80°C , 2h; c) MeSO_3H , EtOH , RT, 5h; d) MeI , NaH , DMF , RT, 4h; e) HBr 水溶液, 100°C , 12h; f) MeSO_3H , EtOH , RT, 5h; g) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , RT, 1h; h) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; i) $\text{Fe-NH}_4\text{Cl}$, $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, 85°C , 3h; j) $3\text{-CF}_3\text{PhNCO}$, Et_3N , THF , RT, 12h; k) LiOH , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, RT, 12h.

[0726] 操作:

[0727] 2-(2-甲基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

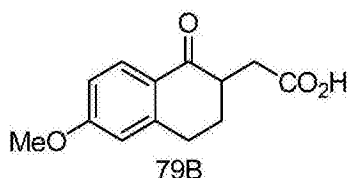
[0728] 2-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢萘-2(1H)-亚基)乙酸 (79A):



[0730] 将乙醛酸 (30mL, 303mmol) 和水 (14mL) 加入到6-甲氧基四氢萘酮 (25g, 141mmol) 于二乙二醇二甲醚 (50mL) 中的搅拌溶液中, 然后加入硫酸 (6.5mL, 35mmol)。将反应混合物加热至 85°C 过夜。将反应混合物冷却至 0°C , 滤除得到的固体并用水 (3x25mL) 洗涤, 在减压下干燥, 得到标题化合物的固体 (28g, 85%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 12.9 (bs, 1H), 7.9 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)。ESI-MS m/z : 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0731] 2-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (79B):

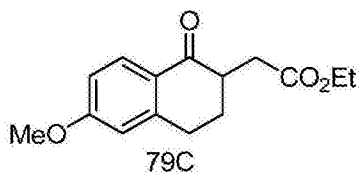
[0732]



[0733] 将锌(19.6g, 300mmol)加入到实施例79A的产物(28g, 120mmol)于乙酸-水混合物(224mL+84mL)中的溶液中,并将混合物在80℃搅拌2h。然后通过硅藻土床过滤反应混合物,并在减压下除去有机层。将水(50mL)加入到残留物中。通过过滤收集得到的固体并在真空下干燥,得到标题化合物的固体(27g, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.2 (bs, 1H), 7.8 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H)。

[0734] 2-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(79C):

[0735]



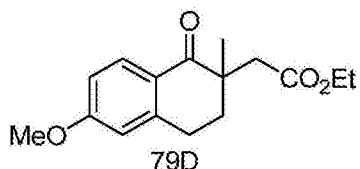
[0736] 将甲磺酸(20mL)加入到实施例79B的产物(20g, 47mmol)于乙醇(150mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5h。在减压下从反应混合物中除去乙醇,用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物的固体(10g, 71%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.12-2.89 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0737] 替代途径:

[0738] 在-60℃向LDA(4.5g, 42.6mmol)于THF(45mL)中的溶液中,缓慢加入6-甲氧基-1-四氢萘酮(5g, 28.4mmol)。将反应混合物搅拌40min。然后加入溴乙酸乙酯(5.69g, 34.09mmol),并将反应混合物在室温搅拌5h。然后用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物并用EtOAc萃取数次。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到7g标题化合物。

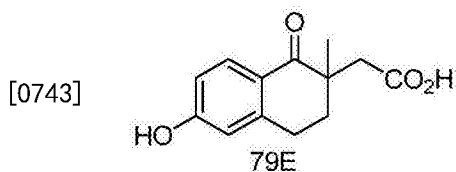
[0739] 2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(79D):

[0740]



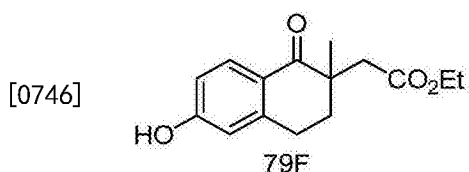
[0741] 将实施例79C的产物(10g, 38mmol)于DMF(50mL)中的溶液经30min加入到NaH(4.58g, 114mmol)于DMF(100mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物搅拌10min。然后加入碘甲烷(27.08g, 191mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。然后将反应降至0℃,用冰水淬灭过量的NaH并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在真空下除去,得到粗标题化合物的固体(12g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.7 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.0-2.7 (m, 3H), 2.4 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.15 (m, 3H), 1.1 (s, 3H)。

[0742] 2-(6-羟基-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(79E):



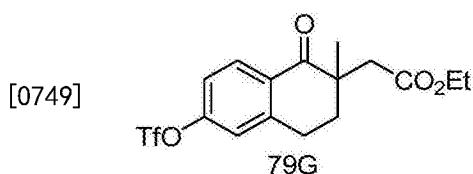
[0744] 将HBr水溶液(180mL)加入到实施例79D的产物(12g,43.47mmol)中,并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到粗产物,其通过快速色谱使用40%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(8.2g,80.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.08(bs,1H),10.29(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),6.7(m,1H),6.62(m,1H),3.0-2.71(m,3H),2.49-2.33(m,2H),1.8(m,1H),1.1(s,3H)。

[0745] 2-(6-羟基-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(79F):



[0747] 将甲磺酸(15mL)加入到实施例79E的产物(8.2g,35mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5h。在减压下从反应混合物中除去乙醇,用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物的固体(7.1g,77%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.92(d,J=9.0Hz,1H),6.72(dd,J₁=2.1Hz,J₂=8.4Hz,1H),6.63(s,1H),4.1(q,J=6.9Hz,2H),3.06-2.8(m,3H),2.5-2.33(m,2H),1.9(m,1H),1.3-1.18(m,6H)。

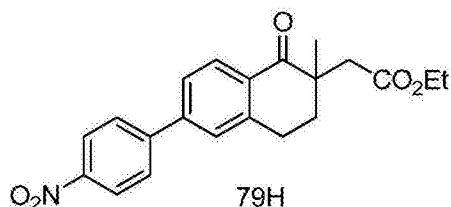
[0748] 2-(2-甲基-1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(79G):



[0750] 将三氟甲磺酸酐(5.38g,19.08mmol)加入到实施例79F的产物(5g,19.08mmol)和吡啶(1.65g,20.88mmol)于二氯甲烷(40mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌1h。用二氯甲烷(100mL)稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液(75mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的糖浆(4g,53%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.2(dd,J₁=2.7Hz,J₂=9.0Hz,1H),7.16(s,1H),4.1(q,J=7.8Hz,2H),3.2-2.9(m,3H),2.52-2.4(m,2H),1.95(m,1H),1.3(s,3H),1.2(t,J=7.2Hz,3H)。

[0751] 2-(2-甲基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(79H):

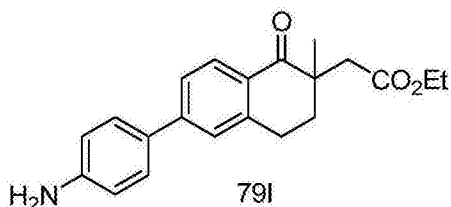
[0752]



[0753] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (0.09g, 0.077mmol) 加入到实施例79G的产物(2.6g, 6.59mmol)于20mL的1,4-二噁烷-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(6.45g, 19.78mmol)和4-硝基苯基硼酸(1.21g, 7.24mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流5h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱纯化,得到标题化合物的固体(1.6g, 69%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.2-2.95 (m, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (s, 3H), 1.25 (m, 3H)。

[0754] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (79I):

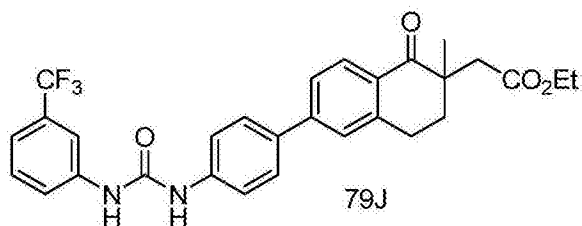
[0755]



[0756] 将铁粉(0.73g, 13mmol) 加入到实施例79H的产物(1.6g, 4.35mmol)于45mL乙醇-水混合物(2:1)中的溶液中,然后加入NH₄Cl (0.117g, 2.16mmol)。将混合物回流3h。在减压下除去溶剂,并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物(1.3g, 88%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.8 (bs, 2H), 3.11-2.9 (m, 3H), 2.5-2.39 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.2 (m, 3H)。

[0757] 2-(2-甲基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (79J):

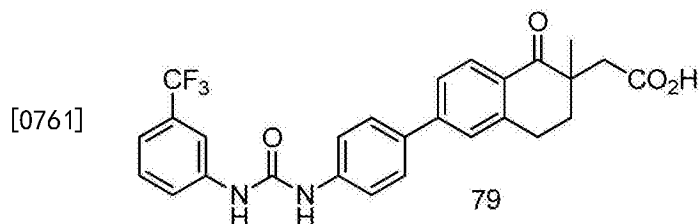
[0758]



[0759] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.45g, 2.44mmol) 加入到实施例79I的产物(0.55g, 1.63mmol)和三乙胺(0.49g, 4.89mmol)于THF (20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.45g, 53%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.5-7.42 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 6H), 7.1 (m, 1H), 4.1 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.3 (s, 3H), 1.2 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0760] 2-(2-甲基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-

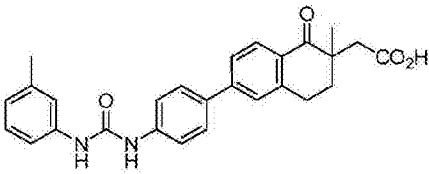
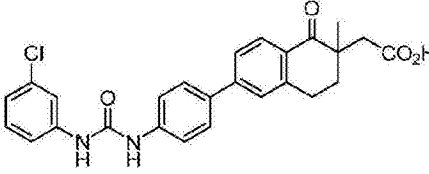
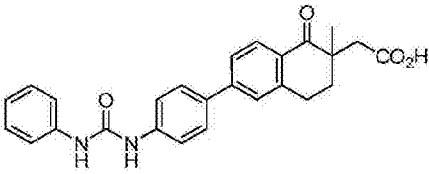
2-基) 乙酸 (79) :



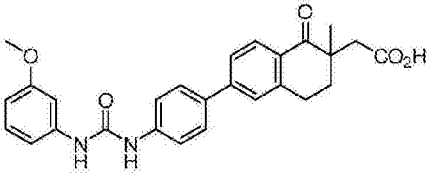
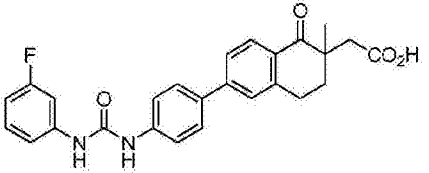
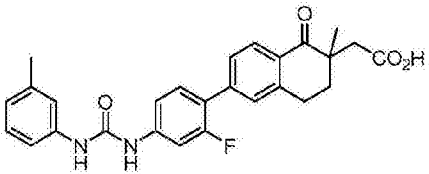
[0762] 将氢氧化锂 (0.026g, 0.66mmol) 加入到实施例79J的产物 (0.12g, 0.22mmol) 于 10mL 乙醇-水 (4:1) 混合物中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入 2N HCl 水溶液使水层酸化直至达到 pH2。将得到的溶液冷却至 0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体 (0.06g, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.16 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.7 (d, J=8Hz, 2H), 7.66-7.56 (m, 5H), 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.6 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H); ESI-MS m/z=497 (M+H)⁺; LCMS 纯度: 98%。

[0763] 通过与实施例79所述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例 80-114。本文使用的所需硼酸 (及其适当官能团保护的形式) 可以购买 (如果市售可得)、如文献中所述或通过本领域技术人员已知的其常规修饰合成或通过本领域技术人员已知的替代操作合成。使用与实施例129所述类似的操作获得手性化合物。

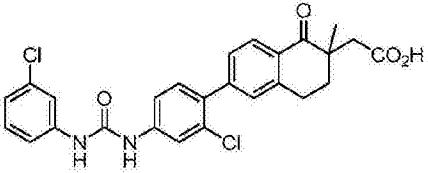
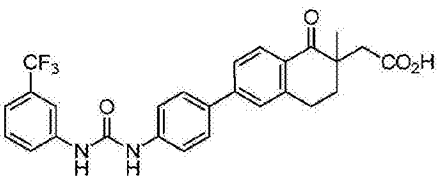
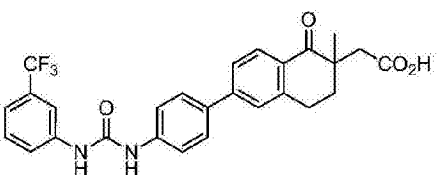
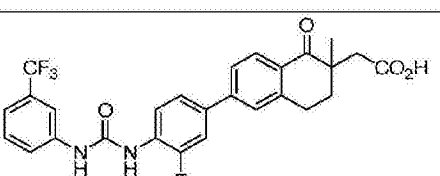
[0764]

实施 例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
80		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.7-7.5 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 441 (M-H) ⁻ ; LCMS 纯度: 92%。
81		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.25 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.2 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 1.2 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 463 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%
82		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.54 (m, 6H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz,	ESI-MS <i>m/z</i> = 429 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97%。

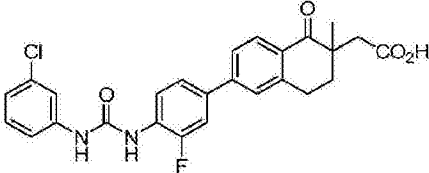
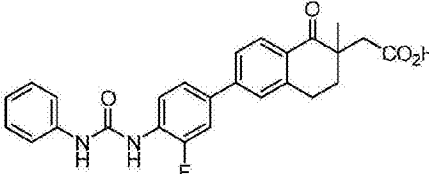
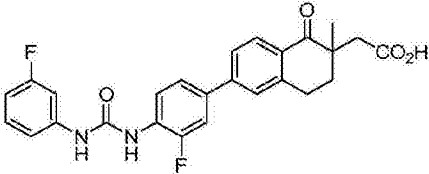
[0765]

		2H), 7.3 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J=16$ Hz, 1H), 2.4 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	
83		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.8 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.75-7.55 (m, 5H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS $m/z = 459$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 97%。
84		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 7.8 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.7 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.5 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.3 (q, $J=8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.8 (m, 1H), 3.2-2.85 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS $m/z = 447$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98%。
85		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (s, 1H), 7.9 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.8-7.7 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 7.58-7.3 (m, 6H), 7.18-7.08 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.3 (s,	HPLC 纯度: 98%

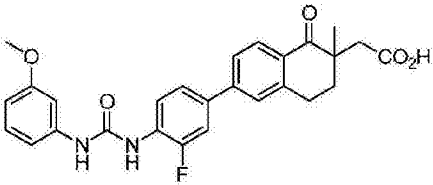
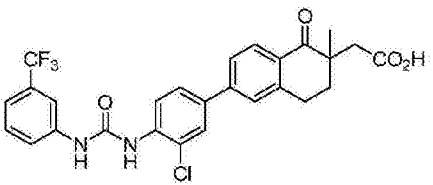
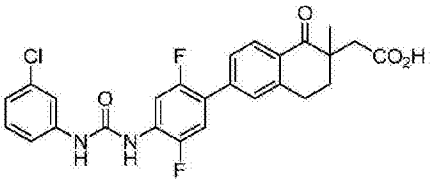
[0766]

		3H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	
86		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.2 (2s, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.48-7.26 (m, 6H), 7.05 (m, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.25 (s, 3H)。	HPLC 纯度: 95%
87	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (s, 1H), 9.12 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.5 (m, 8H), 7.3 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.4 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	HPLC 纯度: 98%; 手性 HPLC 纯度: 99%
88	 手性: 对映异构体-2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (s, 1H), 9.12 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.5 (m, 8H), 7.3 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.4 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	HPLC 纯度: 98.7%; 手性 HPLC 纯度: 97.5%
89		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H)	ESI-MS <i>m/z</i> = 513 (M-H) ⁻ 。 HPLC 纯度: 97.11%。

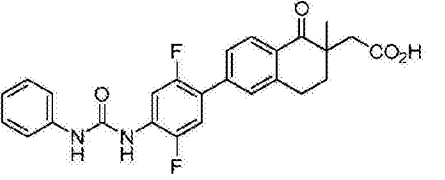
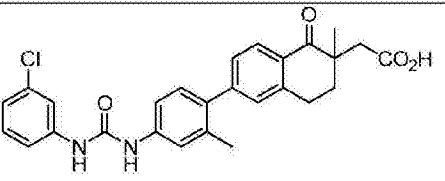
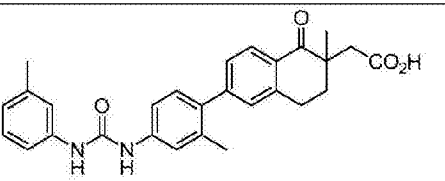
[0767]

		7.75-7.65 (m, 3H), 7.62-7.5 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	
90		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H) 7.75-7.65 (m, 4H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 481 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度 : 97.55%。
91		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.27 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H) 7.75-7.65 (m, 3H), 7.6 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 445 (M-H) ⁻ 。 HPLC 纯度 : 95.51%。
92		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H) 7.7 (m, 3H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.1 (d, <i>J</i> = 7.6	ESI-MS <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度 : 92.08%。

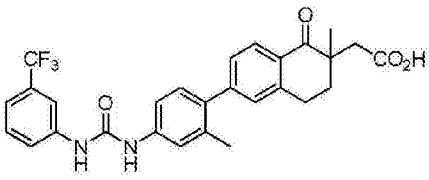
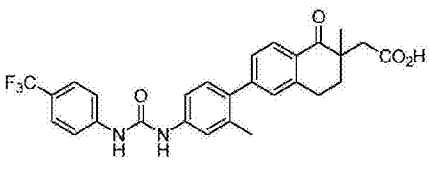
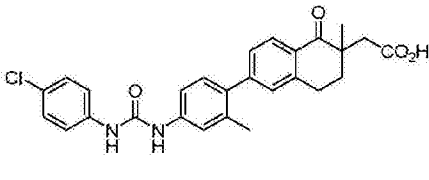
[0768]

		Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	
93		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H) 7.7 (m, 3H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.6 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ 。 LCMS 纯度: 99.34%。
94		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.95 (bs, 1), 8.65 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.95 -7.85 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (s, 3H)。	HPLC 纯度: 95%。
95		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H),	ESI-MS <i>m/z</i> = 499 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95.4%

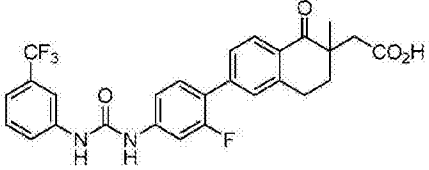
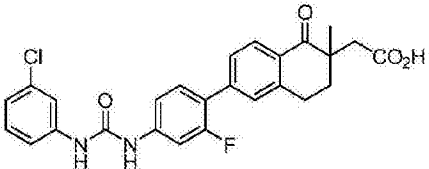
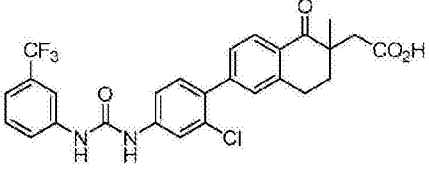
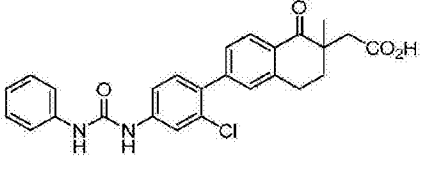
[0769]

96		1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	HPLC 纯度: 93.4%
97		¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.0 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45-7.3 (m, 6H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98.7%。
98		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.0 (s, 1H), 8.9 (2s, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.5-7.28 (m, 8H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95%。
99		¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.6-9.0 (bs, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H),	ESI-MS <i>m/z</i> = 456 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯

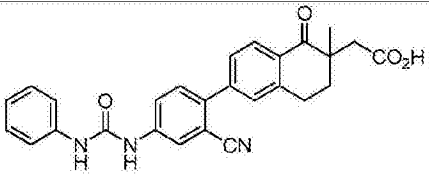
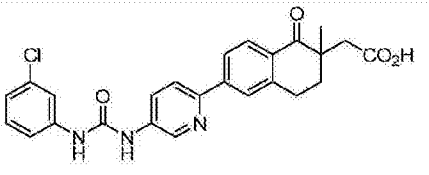
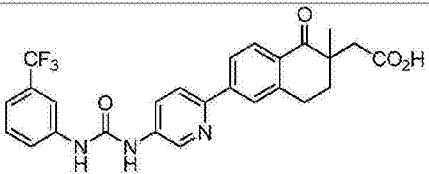
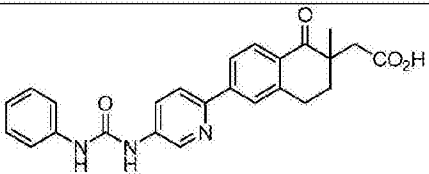
[0770]

		7.56 (s, 1H), 7.4-7.25 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.0 (bs, 1H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H);	度: 95%。
100		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.6-9.0 (bs, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.4 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.2 (s, 3H);	ESI-MS $m/z = 510$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 96%。
101		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H);	ESI-MS $m/z = 510$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 96.5%。
102		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.32-7.2 (m, 5H), 7.0 (bs, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-MS $m/z = 477$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 92%。

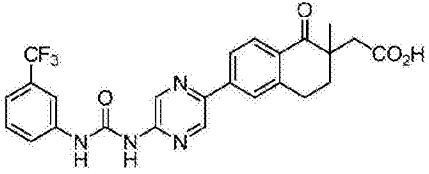
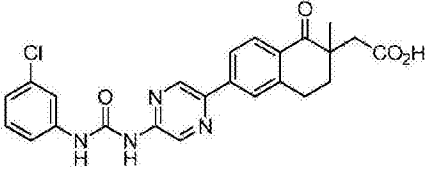
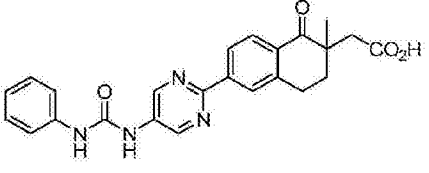
[0771]

103		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (s, 1H), 9.2 (bs, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 6H), 7.38-7.24 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 515 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97%
104		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.2 (bs, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 2.4 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 481 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%
105		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.5 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 6H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).	HPLC 纯度: 94%。
106		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 6H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.8 (m,	HPLC 纯度: 95%。

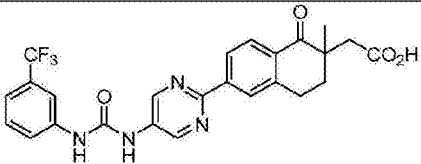
[0772]

107		1H), 1.2 (s, 3H). ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 6H), 7.3 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 453 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 92%。
108		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.17 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 464 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96.3%。
109		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.48-9.45 (2bs, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.2-7.95 (m, 6H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.84 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.18 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 498 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 93.9%。
110		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.6 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.2-7.95 (m, 5H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz,	ESI-MS <i>m/z</i> = 430 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97.4%。

[0773]

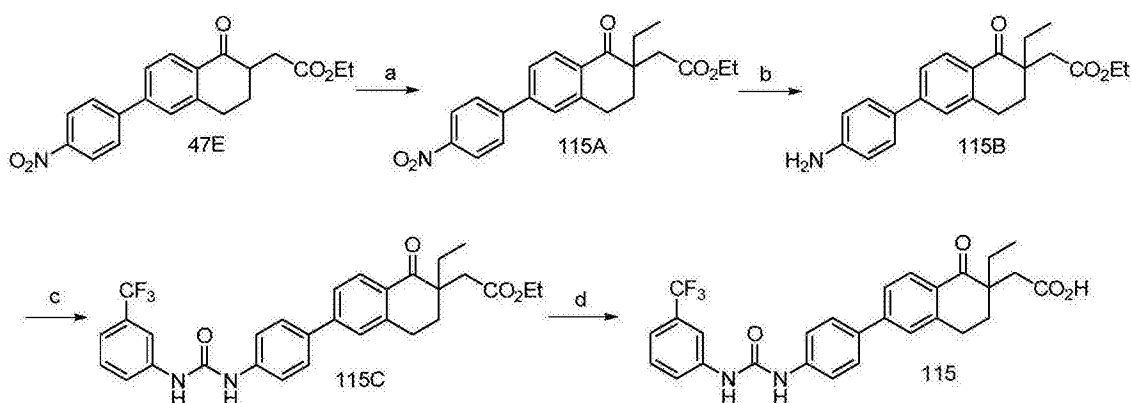
		1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。	
111		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.1-7.95 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.5-2.35 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。	ESI-MS $m/z = 497$ (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 95.7%。
112		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.98 (bs, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.1-7.95 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.5-2.35 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。	ESI-MS $m/z = 465$ (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97.5%。
113		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 9.0 (s, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.0 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.3 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.0 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.3 (m,	ESI-LCMS m/z : 431 (纯度 91.3 %); HPLC 纯度 98 %。

[0774]

		2H), 2.8 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (s, 3H)。	
114		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 10.0 (bs, 2H), 9.0 (s, 2H), 8.4 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 7.7 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.5 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.9 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.2 (s, 3H)。	ESI-LCMS m/z : 498 (纯度 98%)。HPLC 纯度 98%。

[0775] 实施例-115

[0776]



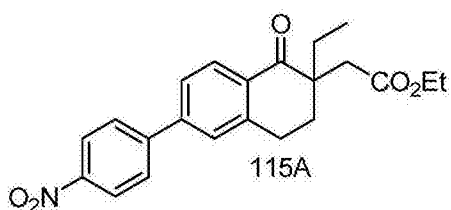
[0777] 试剂和条件: a) EtI, KOH, 丙酮, RT, 12h; b) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 2h; c) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; d) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[0778] 操作:

[0779] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[0780] 2-(2-乙基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (115A):

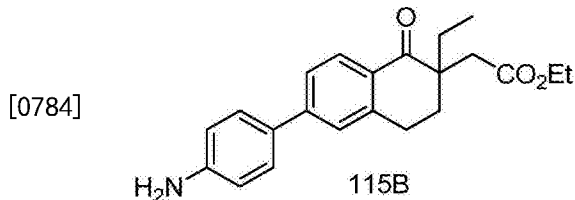
[0781]



[0782] 将氢氧化钾 (0.57g, 10.17mmol) 加入到实施例47E的产物 (1.2g, 3.39mmol) 于丙酮 (20mL) 中的溶液中, 然后加入碘乙烷 (2.57g, 16.5mmol), 并将反应混合物在室温搅拌12h。在减压下除去丙酮, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减

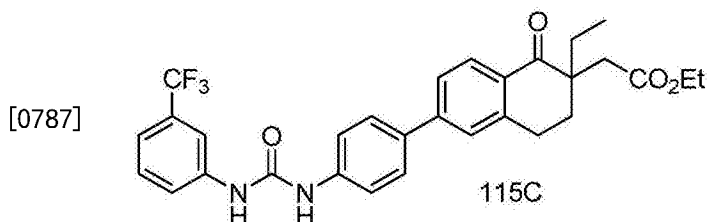
压下浓缩。粗产物通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.43g,33%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ 8.4(d,J=9.0Hz,2H),8.2(d,J=8.4Hz,1H),7.8(d,J=8.4Hz,2H),7.6(d,J=7.6Hz,1H),7.5(s,1H),4.1(m,2H),3.2-2.9(m,3H),2.5(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.2(t,J=7.2Hz,3H),0.9(t,J=7.6Hz,3H)。

[0783] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(115B):



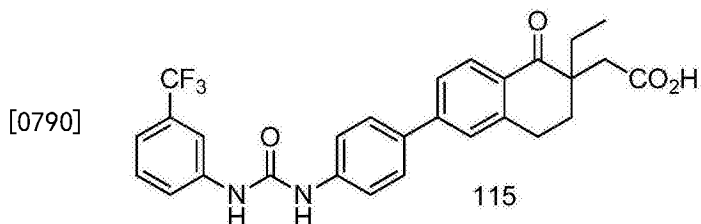
[0785] 将铁粉(0.189g,3.37mmol)加入到实施例115A的产物(0.43g,1.12mmol)于22mL乙醇-水混合物(2:1)中的溶液中,然后加入NH₄Cl(0.030g,0.55mmol),并将混合物回流2h。在减压下除去溶剂,并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩并用正戊烷研磨,得到标题化合物(0.35g,89%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ 8.1(d,J=8.4Hz,1H),7.8(d,J=8.4Hz,2H),7.6-7.3(m,4H),4.1(m,2H),3.8(bs,2H),3.1(m,1H),3.0-2.8(m,2H),2.6-2.4(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.3(t,J=7.6Hz,3H),0.9(t,J=7.2Hz,3H)。

[0786] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(115C):



[0788] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.084mL,0.56mmol)加入到实施例115B的产物(0.2g,0.56mmol)和三乙胺(0.234mL,1.70mmol)于THF(4mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌12h。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用25-30%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.25g,81%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ 8.1(d,8.4Hz,1H),7.7(m,1H),7.6(m,1H),7.5-7.3(m,9H),7.1(s,1H),4.1(q,J=6.9Hz,2H),3.2-2.8(m,3H),2.5(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.4-1.2(m,5H),0.9(t,J=7.2Hz,3H)。

[0789] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(115):

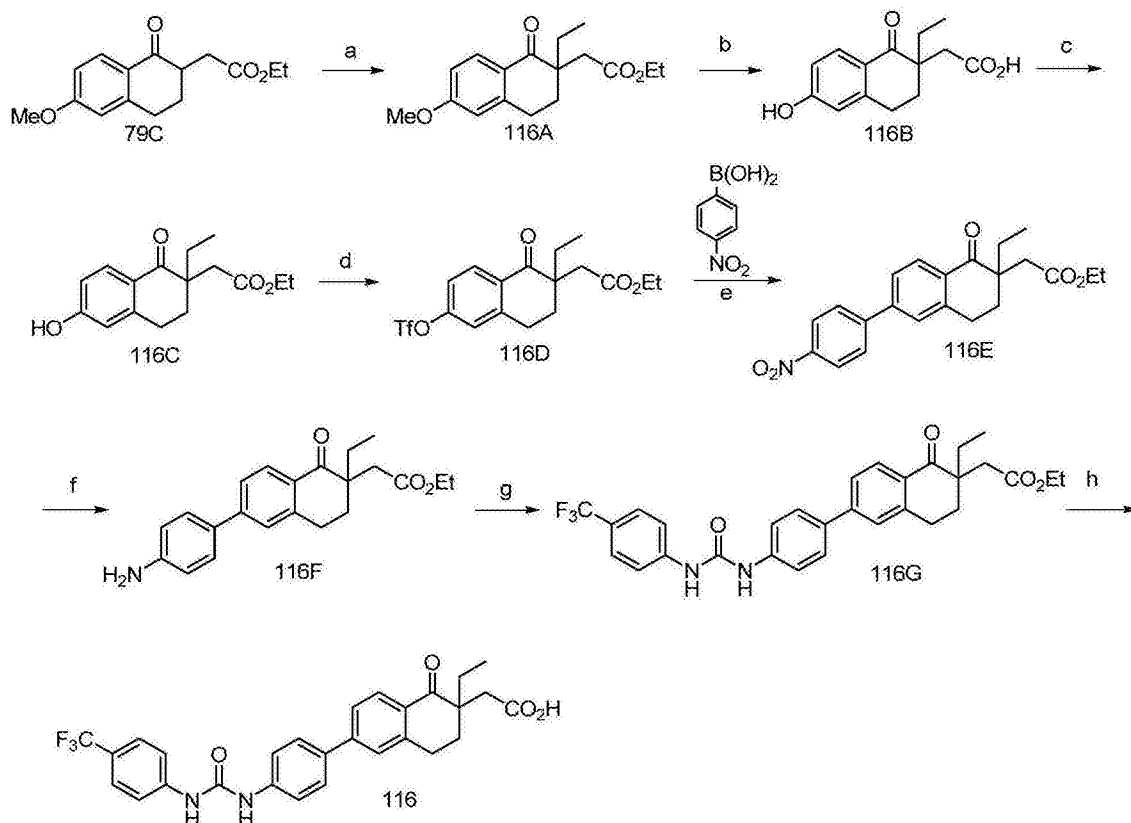


[0791] 将氢氧化锂(0.054g,1.38mmol)加入到实施例115C的产物(0.25g,0.46mmol)于3mL乙醇-水(2:1)混合物中的溶液中。将混合物在室温搅拌12h。在真空下除去溶剂后,将残

留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。通过过滤收集得到的固体,用正戊烷和乙醚研磨并在真空中干燥,得到标题化合物的白色固体(0.15g, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.7-7.5 (m, 8H), 7.3 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.9 (t, J=7.8Hz, 3H); ESI-MS m/z: 511 (M+H)⁺; HPLC纯度: 95%。

[0792] 实施例-116

[0793]

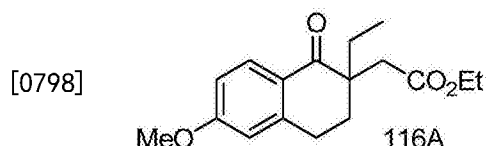


[0794] 试剂和条件: a) EtI, NaH, DMF, RT, 5h; b) HBr水溶液, 100°C, 3h; c) MeSO₃H, EtOH, RT, 16h; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, RT, 2h; e) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80°C, 4h; f) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85°C, 4h; g) 4-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; h) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[0795] 操作:

[0796] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

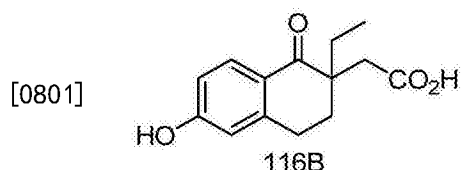
[0797] 2-(2-乙基-6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116A):



[0799] 向实施例79C的产物(7g, 26.8mmol)于DMF(80mL)中的冰冷溶液中分批加入NaH(1.93g, 80.4mmol),并将反应混合物搅拌10min。然后加入碘乙烷(20.91g, 134.03mmol),并将混合物在室温搅拌5h。将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层

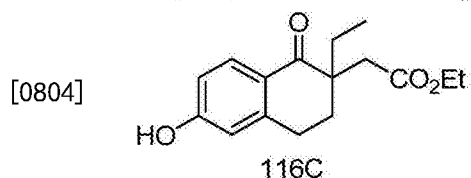
经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到标题化合物的固体(7.8g)。

[0800] 2-(2-乙基-6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(116B):



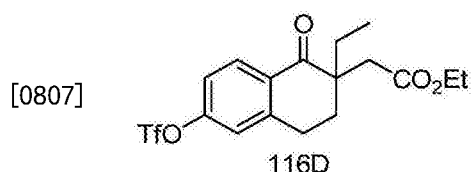
[0802] 将HBr水溶液(120mL)加入到实施例116A的产物(7.8g,26.9mmol)中,并将反应混合物回流3h。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到粗产物,其通过快速色谱使用30%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(3.5g,53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.0(s,1H),10.3(s,1H),7.8(d,J=8.4Hz,1H),6.7(d,J=7.4Hz,1H),6.6(s,1H),3.0(m,1H),2.7(m,2H),2.4(m,2H),1.9(m,1H),1.7-1.5(m,2H),0.9(t,J=7.6Hz,3H)。

[0803] 2-(2-乙基-6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116C):



[0805] 将甲磺酸(6mL)加入到实施例116B的产物(3.5g,14.17mmol)于乙醇(50mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌16h。在减压下从反应混合物中除去乙醇,用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到粗产物,其通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(3.2g,82%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 10.2(s,1H),8.0(d,J=8.4Hz,1H),6.7(d,J=7.4Hz,1H),6.6(s,1H),4.0(m,2H),3.2-2.7(m,3H),2.5-2.3(m,2H),2.2-1.9(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.2(t,J=7.2Hz,3H),0.8(t,J=7.6Hz,3H)。

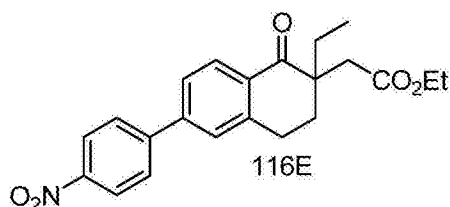
[0806] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116D):



[0808] 将三氟甲磺酸酐(3.28g,11.6mmol)加入到实施例116C的产物(3.2g,11.6mmol)和吡啶(1.01g,12.7mmol)于二氯甲烷(40mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌2h。用二氯甲烷稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的糖浆(3g,63%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 8.2(d,J=8.4Hz,1H),7.3-7.2(m,2H),4.2(m,2H),3.2-2.8(m,3H),2.5(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.2(t,J=7.2Hz,3H),1.0(t,J=7.6Hz,3H)。

[0809] 2-(2-乙基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116E):

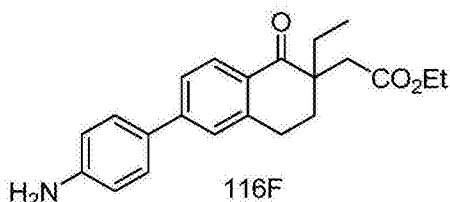
[0810]



[0811] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄(0.02g,0.017mmol)加入到实施例116D的产物(0.6g,1.47mmol)的14mL的1,4-二噁烷-H₂O(2:1)混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(1.44g,4.41mmol)和4-硝基苯基硼酸(0.246g,1.47mmol)。将反应混合物除气5min并回流4h。然后在减压下除去溶剂并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.5g,89%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.4(d,J=9.0Hz,2H),8.2(d,J=8.4Hz,1H),7.8(d,J=8.4Hz,2H),7.6(d,J=7.6Hz,1H),7.5(s,1H),4.1(m,2H),3.2-2.9(m,3H),2.5(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.2(t,J=7.2Hz,3H),0.9(t,J=7.6Hz,3H)。

[0812] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116F):

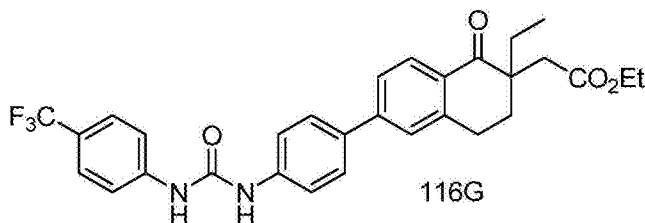
[0813]



[0814] 将铁粉(0.24g,4.3mmol)加入到实施例116E的产物(0.55g,1.44mmol)于30mL乙醇-水混合物(2:1)中的溶液中,然后加入NH₄Cl(0.039g,0.72mmol)。将反应混合物搅拌并回流4h。在减压下除去溶剂,并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,用正戊烷研磨,得到标题化合物(0.3g,60%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.1(d,J=8.4Hz,1H),7.8(d,J=8.4Hz,2H),7.6-7.3(m,4H),4.1(m,2H),3.8(bs,2H),3.1(m,1H),3.0-2.8(m,2H),2.6-2.4(m,2H),2.1(m,1H),1.8-1.6(m,2H),1.3(t,J=7.6Hz,3H),0.9(t,J=7.2Hz,3H)。

[0815] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(116G):

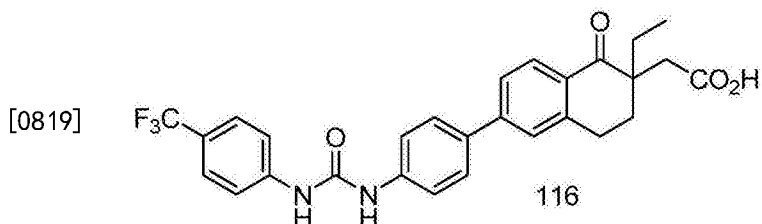
[0816]



[0817] 将4-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.106g,0.57mmol)加入到实施例116F的产物(0.2g,0.56mmol)和三乙胺(0.17g,1.68mmol)于THF(5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌12h。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用25%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.18g,58%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ8.0(d,8.4Hz,1H),7.7(bs,1H),7.52-7.42(m,5H),7.38-7.32(m,2H),7.28-7.20(m,4H),4.1(q,J=7.2Hz,2H),3.14-2.8(m,3H),2.55-2.4(m,2H),2.05(m,1H),1.8-1.64(m,2H),1.2(t,J=7.2Hz,3H),0.94(t,J=

7.5Hz, 3H)。

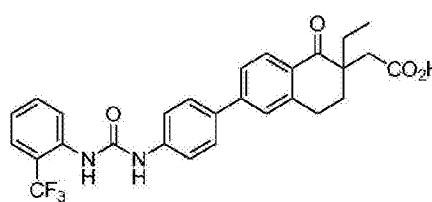
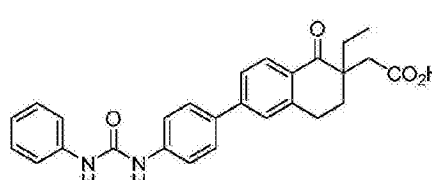
[0818] 2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(116)：



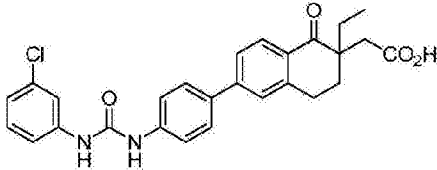
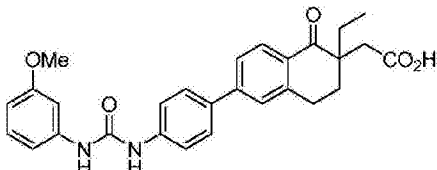
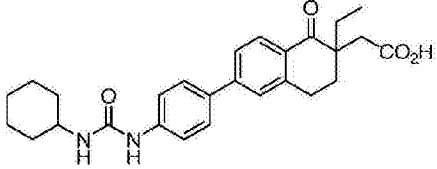
[0820] 将氢氧化锂(0.128g, 2.28mmol)加入到实施例116G的产物(0.18g, 0.76mmol)于6mL乙醇-水(2:1)混合物中的溶液中。将混合物在室温搅拌12h。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。通过过滤收集得到的固体,用正戊烷研磨并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.1g, 59%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 7.9 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.8-7.5 (m, 10H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.85-2.7 (d, *J*=15.9Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.45 (m, 2H), 0.95 (m, 3H); ESI-MS *m/z*: 511 (M+H)⁺; HPLC纯度: 94%。

[0821] 通过与实施例116所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例117-128。

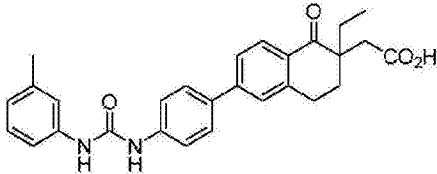
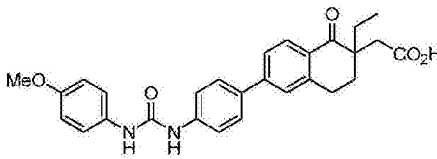
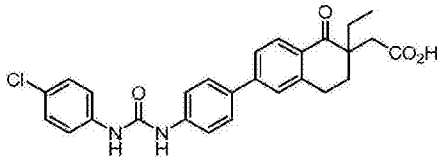
[0822]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
117		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.7-7.5 (m, 8H), 7.3 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.9 (m, 3H)。	HPLC 纯度: 92%
118		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.2-8.8 (m, 2H), 7.8 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7-7.55 (m, 6H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz,	HPLC 纯度: 91%

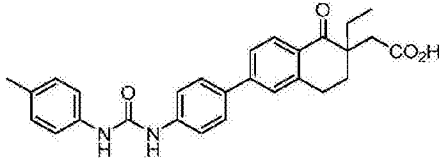
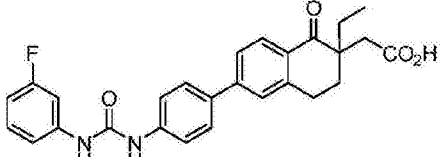
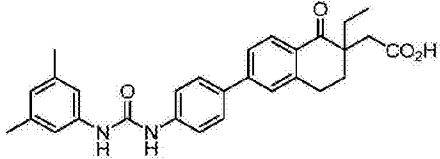
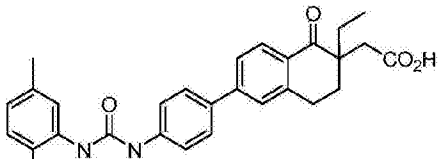
[0823]

		2H), 7.3 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.2-2.6 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。	
119		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (s, 1H), 9.0 (bs, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.56 (m, 6H), 7.3 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 3.2-2.7 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。	HPLC 纯度: 92%
120		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 9.6-9.0 (bs, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66-7.48 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.78-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 473$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 90%。
121		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (s, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.4 (bs, 1H), 3.5 (s, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.6 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.9-1.5 (m, 8H), 1.4-1.0 (m, 5H), 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz,	HPLC 纯度: 90%。

[0824]

122		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7-7.5 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 7.28-7.1 (m, 2H), 6.8 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 457 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98%。
123		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 8.8 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.7-7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.6 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.9 (m, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。
124		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (s, 1H), 8.95 (2s, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.5 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.3 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98%。

[0825]

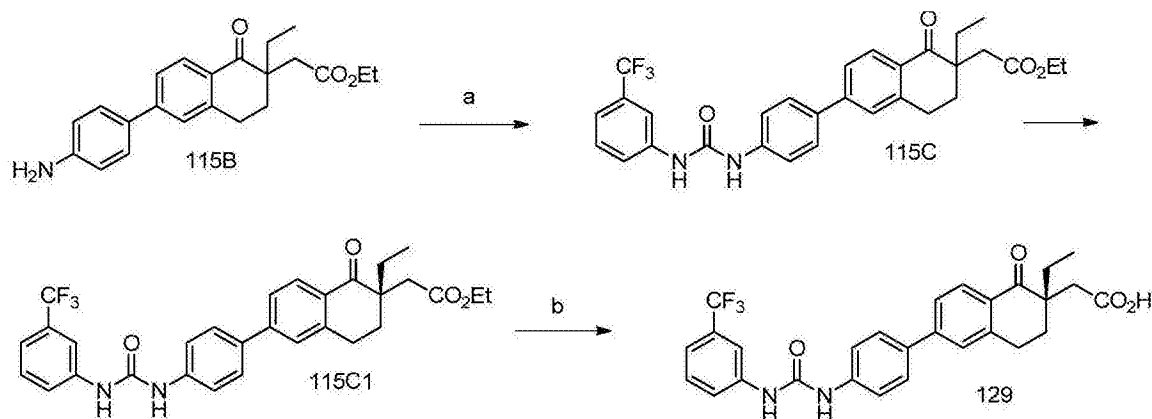
125		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.0-8.6 (bs, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 5H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	HPLC 纯度: 98%
126		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7-7.4 (m, 7H), 7.3 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.8 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	HPLC 纯度: 91%
127		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.7-7.5 (m, 6H), 7.1 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.6 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 470 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 90%
128		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.6 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 5H), 6.9 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz,	HPLC 纯度: 90%

[0826]

		1H), 3.8 (s, 3H), 3.0-2.6 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.9 (m, 3H)。	
--	--	--	--

[0827] 实施例-129

[0828]

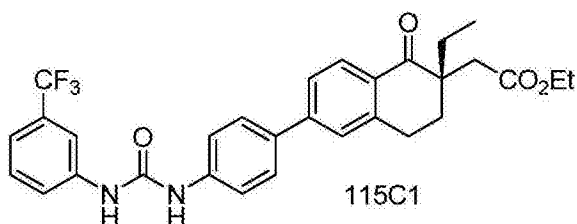
[0829] 试剂和条件:a) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 6h; b) LiOH, 二~~恶~~烷-H₂O, RT, 12h。

[0830] 操作:

[0831] (S)-2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[0832] (S)-2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (115C1):

[0833]



[0834] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.185g, 0.98mmol)加入到实施例115B的产物(0.29g, 0.82mmol)和三乙胺(0.25g, 2.47mmol)于THF(10mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌6h。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化, 得到实施例115C的固体(0.34g, 77%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.1(d, 8.4Hz, 1H), 7.7(m, 1H), 7.6(m, 1H), 7.5-7.3(m, 9H), 7.1(s, 1H), 4.1(q, J=6.9Hz, 2H), 3.2-2.8(m, 3H), 2.5(m, 2H), 2.1(m, 1H), 1.8-1.6(m, 2H), 1.4-1.2(m, 5H), 0.9(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0835] 实施例115C(0.5g, 其来自上述获得的0.32g和使用与实施例115C所述类似的操作的另一批次180mg)为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物, 通过手性柱使用以下条件分离以获得115C1(Rt15.67min)和115C2(Rt20.16min)的单一对映异构体。

[0836] 柱: CHIRAL PAK ODH(4.6x250mm) 5μ

[0837] 流动相:A:己烷,B:乙醇

[0838] A:B(等梯度) 85:15;流速:0.8mL/min

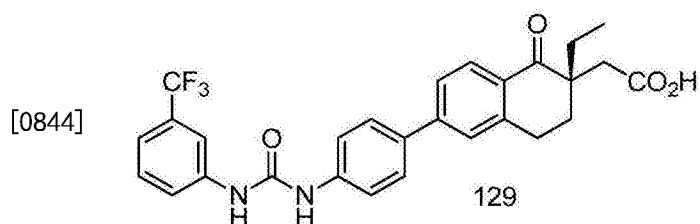
[0839] 115C1:0.17g,15.67min RT,旋光度+22(c1CHCl₃)

[0840] 115C2:0.168g,20.16min RT,旋光度-22(c1CHCl₃)

[0841] 通过VCD研究确定绝对构型:

[0842] 115C1的绝对构型为S且115C2的绝对构型为R。

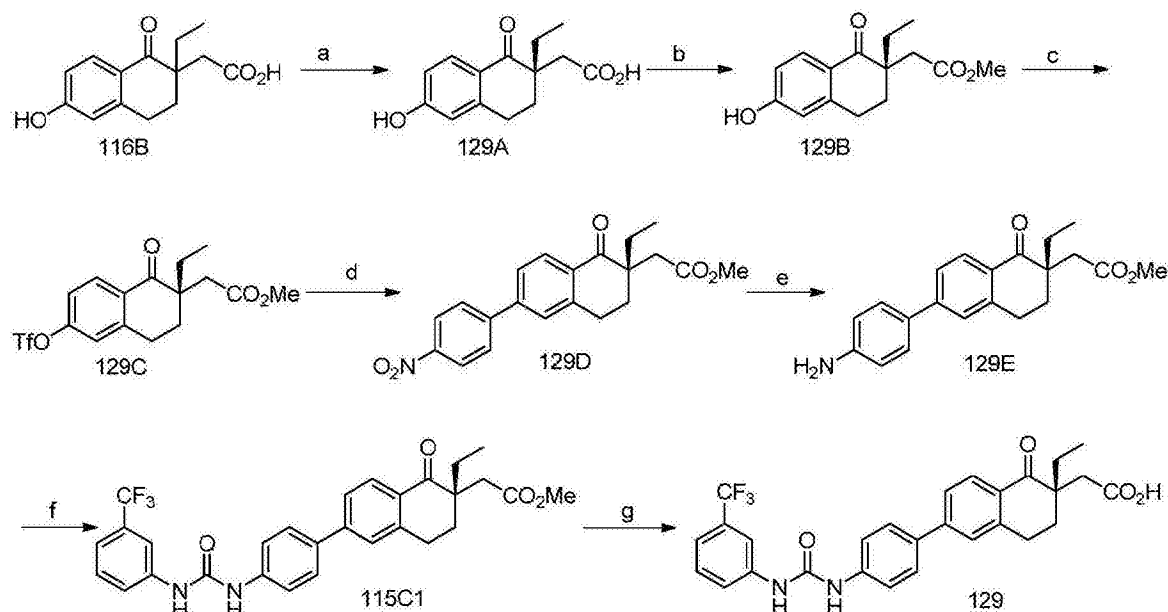
[0843] (S)-2-(2-乙基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(129):



[0845] 将氢氧化锂(0.028g,0.67mmol)加入到实施例115C1的产物(0.12g,0.22mmol)于4mL乙醇-水(3:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌16h。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,并通过过滤收集固体,用正戊烷研磨并在真空下干燥,得到标题化合物的固体(0.08g,72%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.0(s,1H),9.22(bs,1H),9.09(bs,1H),8.05(s,1H),7.9(d,J=8.4Hz,1H),7.6-7.4(m,8H),7.3(d,J=6.9Hz,1H),3.2-2.9(m,2H),2.8(d,J=16.8Hz,1H),2.4(m,2H),2.0(m,1H),1.8-1.5(m,2H),0.9(t,J=5.7Hz,3H);ESI-MS m/z:511(M+H)⁺。

[0846] 实施例129的替代合成:

[0847]

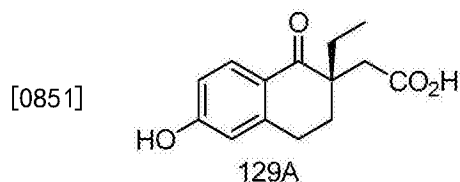


[0848] 试剂和条件:a)辛可尼丁,IPA-H₂O,80℃-RT,24h,然后6N HCl,RT;b)H₂SO₄,MeOH,70℃,12h;c)Tf₂O,CH₂Cl₂,Et₃N,RT,1h;d)4-硝基苯基硼酸,Pd(PPh₃)₄,Cs₂CO₃,二噁烷-H₂O,

80℃, 5h; e) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85℃, 3h; f) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; g) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[0849] 操作:

[0850] (S)-2-(2-乙基-6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (129A):

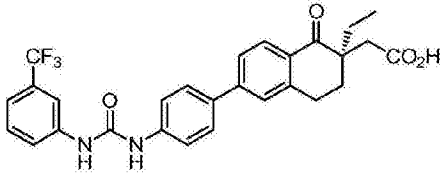
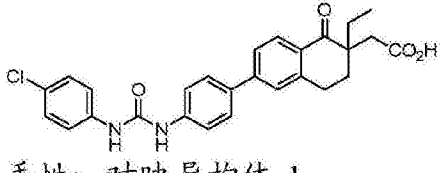


[0852] 将辛可尼丁 (11.85g, 40.3mmol) 加入到实施例116B的产物 (10g, 40.3mmol) 于异丙醇 (64mL) 和水 (16mL) 中的溶液中, 并将混合物加热至80℃, 保持4h。将得到的溶液在室温搅拌16h, 过滤盐并用异丙醇 (10mL) 和水 (10mL) 的混合物洗涤。将盐溶于6N HCl (40mL) 并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。用水、盐水溶液洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到标题化合物的白色固体 (1.3g, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (bs, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.60 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.0-2.88 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.7 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.31 (d, J=16.4Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 0.8 (t, J=7.2Hz, 3H)。

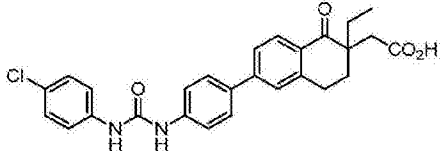
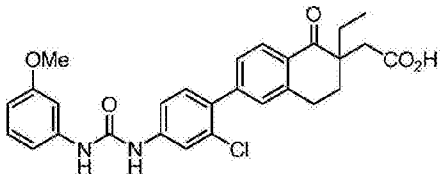
[0853] 使用与实施例-116所述类似的操作, 从手性129A化合物合成实施例129B、129C、129D、129E和115C1。

[0854] 通过与实施例116和129所述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例130-172。本文使用的所需硼酸 (及其适当官能团保护的形式) 可以购买 (如果市售可得)、如文献中所述或通过本领域技术人员已知的其常规修饰合成或通过本领域技术人员已知的替代操作合成。

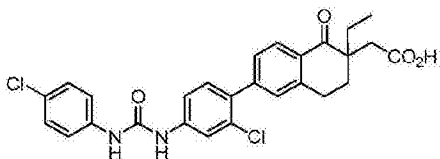
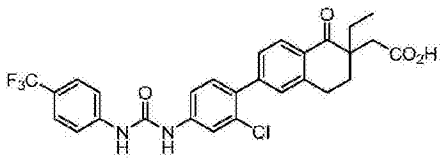
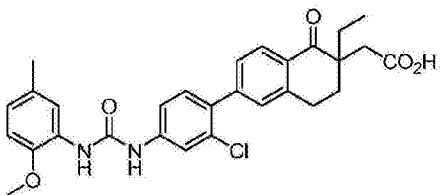
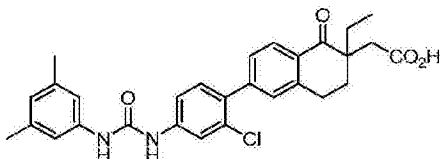
[0855]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
130	 手性	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.22 (bs, 1H), 9.09 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 8H), 7.3 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H)。	HPLC 纯度: 97%
131	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.1 (bs, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.7-7.54 (m, 6H), 7.5 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H),	HPLC 纯度: 99%

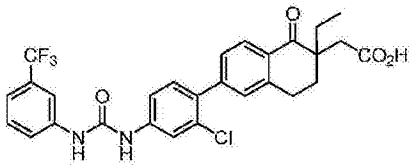
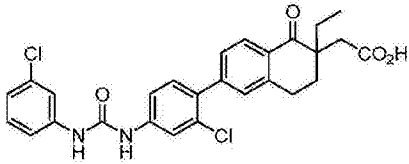
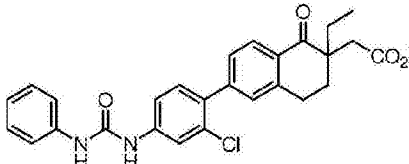
[0856]

		7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.8 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	
132	 手性: 对映异构体-2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (s, 1H), 9.1 (bs, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.7-7.54 (m, 6H), 7.5 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.8 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	HPLC 纯度: 97%
133		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45-7.3 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.6 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.8 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 507$ (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%

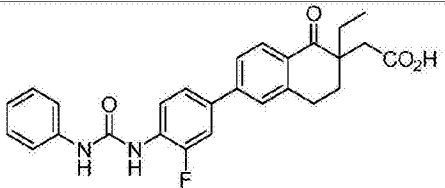
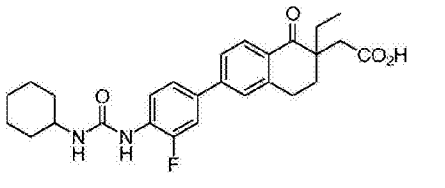
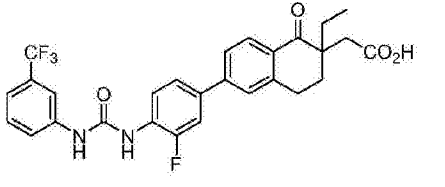
[0857]

134		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.29-2.73 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.7-1.45 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).	HPLC 纯度: 98.89%。
135		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 3.2-2.96 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7-1.45 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 545$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 97.6%。
136		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 8.0-7.85 (m, 3H), 7.42-7.3 (m, 4H), 6.9 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.9 (m, 3H).	ESI-MS $m/z = 521$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 95.8%。
137		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1), 8.7 (bs, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$	ESI-MS $m/z = 505$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 97%。

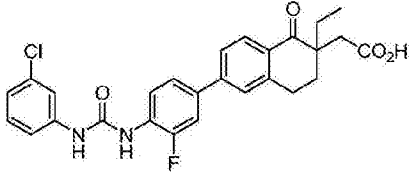
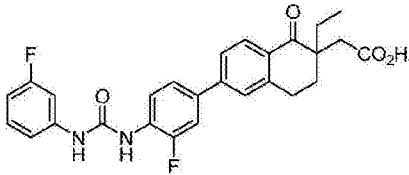
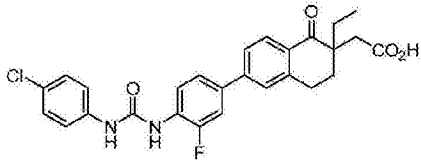
[0858]

		Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45-7.3 (m, 3H), 7.0 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
138		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.3 (bs, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.6-7.0 (m, 7H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 2H), 0.85 (m, 3H)。	HPLC 纯度: 90%。
139		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1), 9.15 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 6H), 7.0 (s, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 510$ ($M+H$) $^+$; HPLC 纯度: 90%。
140		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.95 (bs, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 8H), 7.0 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.2-2.8 (m, 2H), 2.6 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 6.9$ Hz,	HPLC 纯度: 97%。

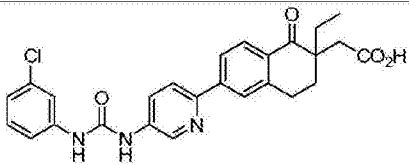
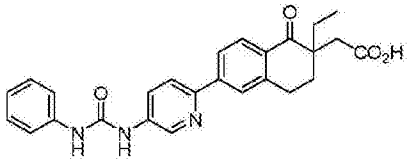
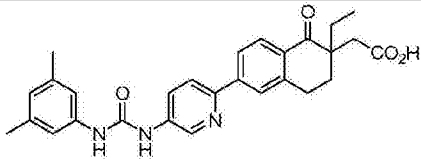
[0859]

141		3H)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.7-7.4 (m, 6H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.9 (m, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 461 (M+H)⁺; HPLC 纯度: 90%。
142		¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.36 (s, 1H), 8.28 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.5 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.7 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.2-2.8 (m, 3H), 2.57 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 7H), 0.85 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	HPLC 纯度: 97%。
143		¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.72-7.5 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 528 (M+H)⁺; HPLC 纯度: 95%。

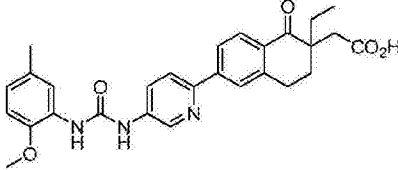
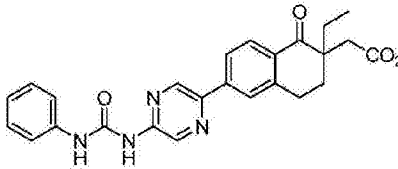
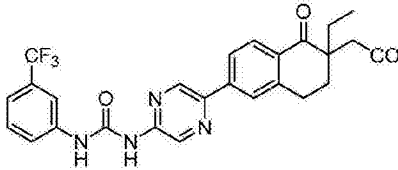
[0860]

144		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.8 -7.55 (m, 5H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.1 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 494 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 90%
145		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.8 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.29-7.13 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 3.2-2.7 (m, 3H), 2.6 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	HPLC 纯度: 92%。
146		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.26 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.27 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.74 -7.56 (m, 4H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.3 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.75-1.5 (m, 2H), 0.8 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H).	HPLC 纯度: 96%。

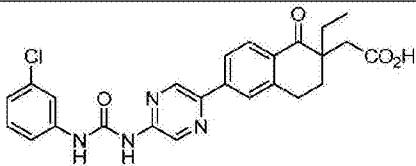
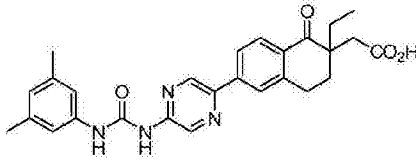
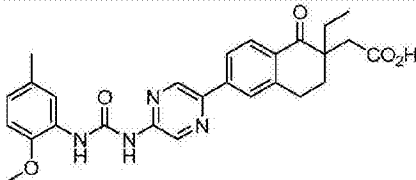
[0862]

		(m, 3H)。	
150		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.78 (bs, 1H), 9.64 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 8.0-7.95 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度: 95.66 %。
151		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.2 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12-7.96 (m, 5H), 7.4 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.0 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 444 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度: 91.6 %。
152		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.4 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 5H), 7.1 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H)。	HPLC 纯度: 94.4 %。

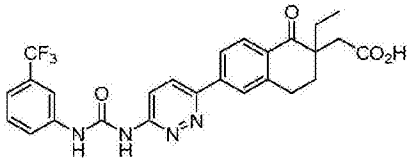
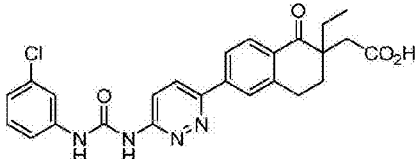
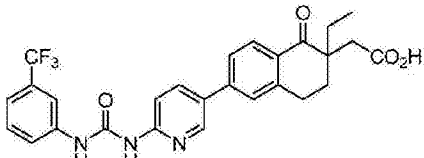
[0863]

153		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.78 (bs, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 6H), 6.9 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₁ = 1.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	HPLC 纯度: 98.67 %。
154		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.83 (bs, 1H), 9.81 (bs, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.0 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 90 %。
155		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H), 9.87 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.05-7.9 (m, 4H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.4 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.5-2.3 (m,	ESI-MS <i>m/z</i> = 513 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 91.59%。

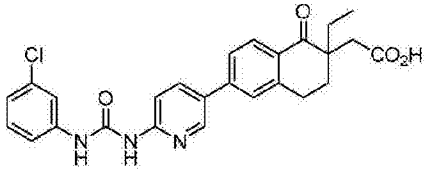
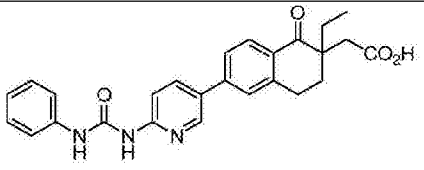
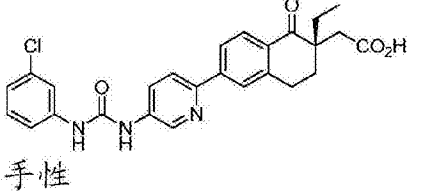
[0864]

		2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.8$ Hz, 3H)。	
156		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (s, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.04-7.89 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 479$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 91.12 %。
157		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.05 (s, 1), 9.79 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)。	HPLC 纯度: 91.88%。
158		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.05 (s, 1H), 10.29 (bs, 1H), 9.94 (bs, 1H), 9.0 (s, 2H), 8.04-7.98 (m, 4H), 6.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, $J=16.2$ Hz, 1H),	HPLC 纯度: 95.39%。

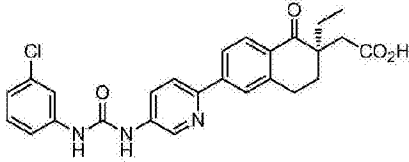
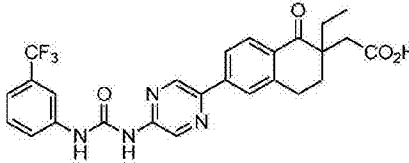
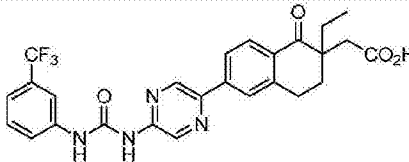
[0865]

		2.5-2.3 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。	
159		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.29 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 4H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。	ESI-MS m/z = 513 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98.83%。
160		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H), 8.38-8.20 (m, 2H), 8.18-8.0 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。	ESI-MS m/z = 479(M+H) $^+$; HPLC 纯度: 93.4%
161		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (bs, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.56 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38	ESI-MS m/z = 512 (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 95.8%。

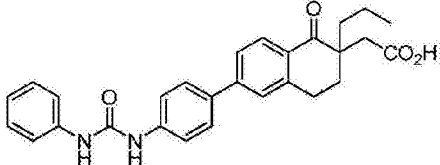
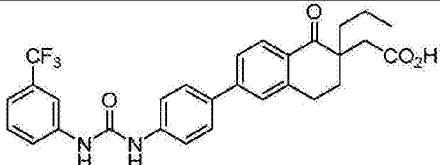
[0866]

		(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)。	
162		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (bs, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88-7.8 (m, 2H), 7.65-7.5 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.15-2.75 (m, 4H), 2.1 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.7-1.45 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 478$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 96.3%。
163		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.8-7.65 (m, 3H), 7.5 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 444$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 92.7%。
164	 手性	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.74 (s,	ESI-MS $m/z = 478$ (M+H) $^+$ 。 HPLC 纯度: 96.32 %。

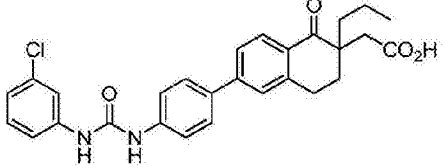
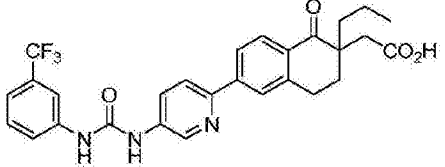
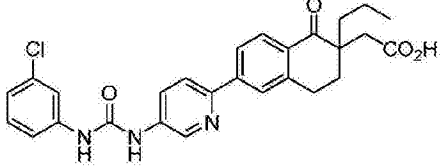
[0867]

		1H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.5-2.35 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	
165	 手性	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.26 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.5-2.35 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	ESI-MS $m/z = 478$ (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 99.17 %。
166	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.08 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H), 9.93 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.8 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)。	ESI-MS $m/z = 513$ (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98%。
167	 手性: 对映异构体-2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.08 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H), 9.93 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 7.5$	ESI-MS $m/z = 513$ (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97.5%。

[0868]

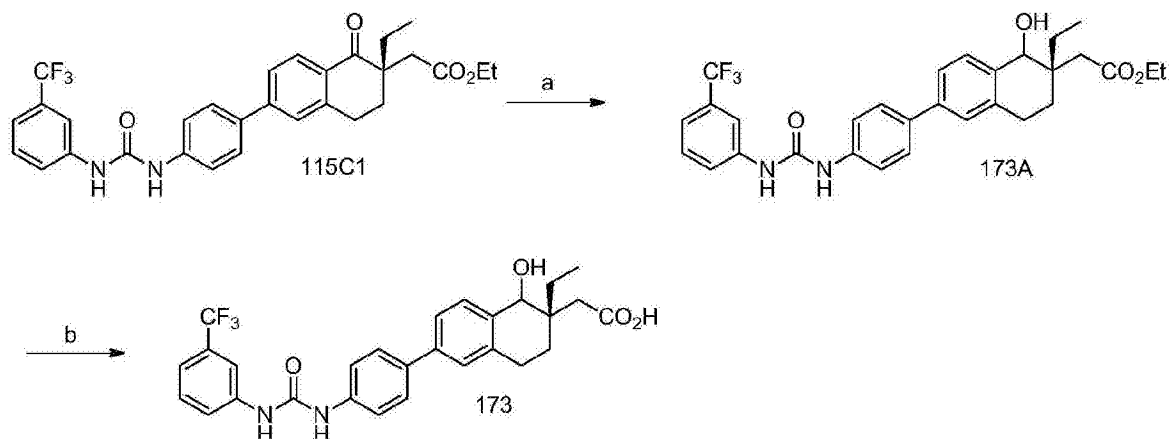
		Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.8 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)。	
168		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.07 (bs, 1H), 9.1-8.9 (s, 2H), 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 6H), 7.48-7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.80 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 4H), 0.84 (m, 3H)。	ESI-LCMS m/z : 457 (98%); HPLC 纯度: 98%。
169		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (s, 1H), 9.8 (bs, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.6 (m, 8H), 7.3 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.35 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.0 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 4H), 0.8 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。	ESI-LCMS m/z : 523 (纯度 96%); HPLC 纯度: 94%。

[0869]

170		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (s, 1H), 9.35 (bs, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6 (m, 6H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (d, <i>J</i> = 16.2, 1H), 2.0 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.5-1.2 (m, 4H), 0.8 (m, 3H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 491 (纯度 95%); HPLC 纯度: 96%。
171		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.5 (bs, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8 (m, 5H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.5 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 3H), 0.8 (m, 3H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 526 (纯度 92%); HPLC 纯度: 92.5%。
172		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.4 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.1 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.0 (m, 4H), 7.7 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 3H), 2.8 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.8 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	ESI-LCMS <i>m/z</i> : 492 (纯度 97%); HPLC 纯度: 98%。

[0870] 实施例-173

[0871]

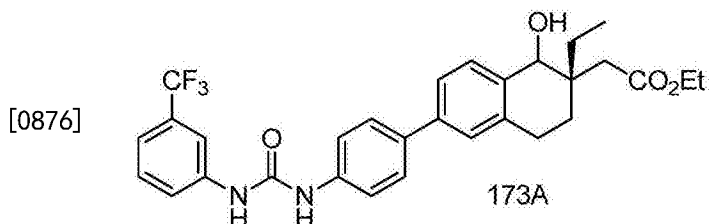


[0872] 试剂和条件: a) NaBH_4 , EtOH, RT, 5h; b) LiOH, 二噁烷- H_2O , RT, 8h。

[0873] 操作:

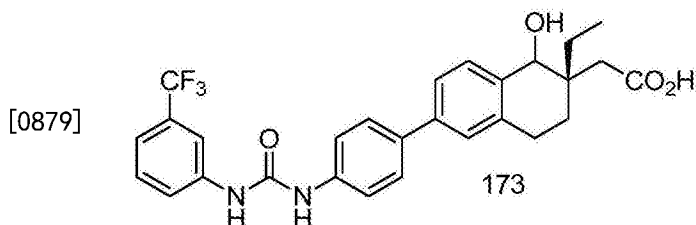
[0874] 2-((2S)-2-乙基-1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[0875] 2-((2S)-2-乙基-1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(173A):



[0877] 将硼氢化钠(0.197g, 5.18mmol)分批加入到实施例115C1的产物(0.4g, 0.74mmol)于乙醇(10mL)中的冰冷溶液中, 并将混合物在室温搅拌5h。将乙醇在减压下浓缩并用水稀释。将得到的固体过滤, 粗产物通过快速色谱纯化, 得到标题化合物的固体(0.22g, 55%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.68 (bs, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.5 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.09–7.02 (m, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.15 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.8 (bs, 1H), 2.78 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.36 (q, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.67–1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.29 (m, 3H), 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0878] 2-((2S)-2-乙基-1-羟基-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(173):

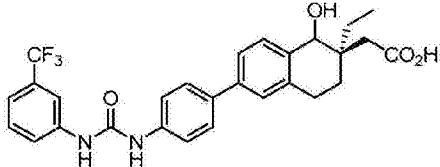


[0880] 将氢氧化锂(0.046g, 1.09mmol)加入到实施例173A的产物(0.15g, 0.27mmol)于4mL二噁烷-水(3:1)混合物中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌8h。在真空下除去溶

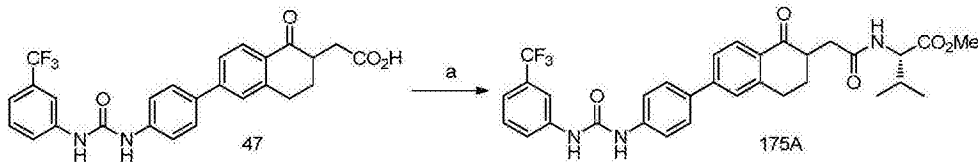
剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.05g,36%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ9.7 (bs,1H),9.46 (bs,1H),8.05 (s,1H),7.63 (m,3H),7.54-7.4 (m,4H),7.36-7.26 (m,3H),4.5 (s,1H),2.6 (m,2H),2.2 (m,2H),1.8-1.55 (m,3H),1.3 (m,1H),1.0-0.8 (m,3H)。HPLC纯度:98%。

[0881] 通过与实施例173所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例174。

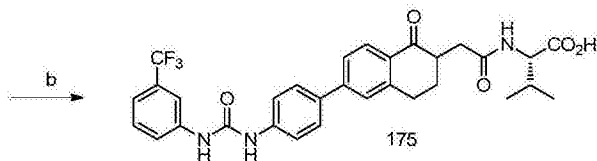
[0882]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
174		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.7 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.54-7.4 (m, 4H), 7.36-7.26 (m, 3H), 4.5 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.8-1.55 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.0-0.8 (m, 3H).	HPLC 纯度: 99.8%

[0883] 实施例-175



[0884]

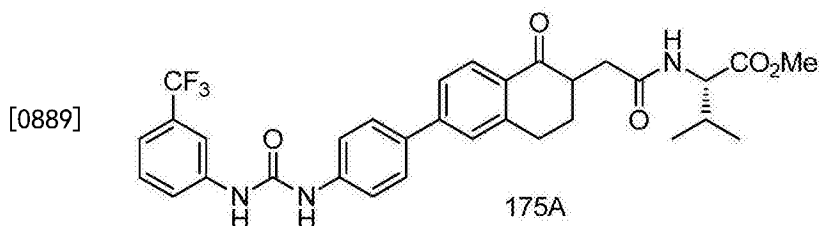


[0885] 试剂和条件: a) HATU, THF, 缬氨酸甲酯, RT, 8h; b) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[0886] 操作:

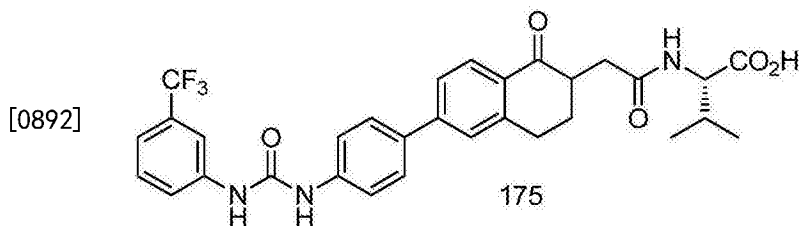
[0887] (2S)-3-甲基-2-(2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺基)丁酸:

[0888] (2S)-3-甲基-2-(2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(175A)；



[0890] 将HATU (0.19g, 0.497mmol) 加入到实施例47A的产物 (0.2g, 0.414mmol) 和N-乙基二异丙胺 (0.16g, 1.24mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中, 然后加入缬氨酸甲酯 (0.07g, 0.413mmol)。将反应混合物在室温搅拌8h。然后将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机层, 用饱和NaCl溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。获得的残留物通过柱色谱使用25%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.12g, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.65-7.58 (m, 5H), 7.5 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.2-1.8 (m, 4H), 0.9 (s, 6H)。

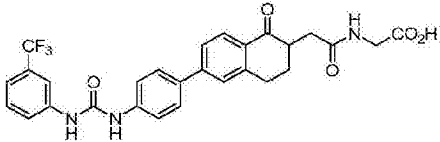
[0891] (2S)-3-甲基-2-(2-(1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺基)丁酸 (175):



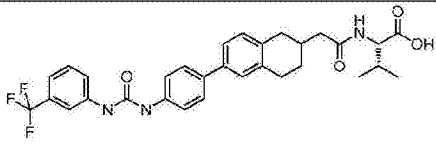
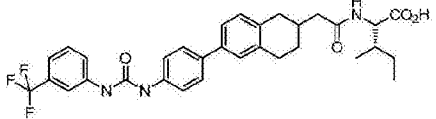
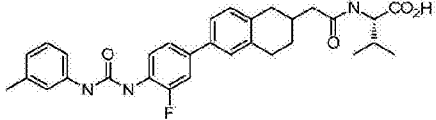
[0893] 将氢氧化锂 (0.02g, 0.5mmol) 加入到实施例175A的产物 (0.1g, 0.16mmol) 于4mL的THF-水 (3:1) 混合物中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的固体 (0.05g, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.5 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.9 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66-7.5 (m, 6H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (m, 6H); HPLC纯度: 94.8%。

[0894] 通过与实施例175所述类似的操作或其常规变化, 由所需四氢萘酮-2-乙酸 (例如, 实施例47) 和氨基酸开始, 或其适当官能团保护的形式, 然后通过本领域技术人员熟知的操作脱保护来制备实施例176-181。

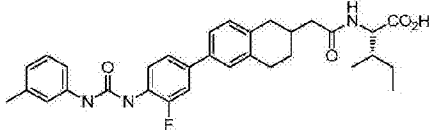
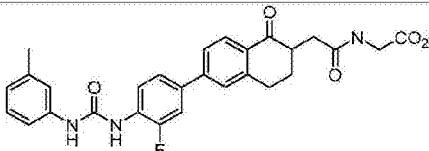
[0895]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
176		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.5 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.4 (m,	HPLC 纯度: 96.06%.

[0896]

		1H), 3.1-2.8 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。	
177		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.51 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 6H), 7.30 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.9 (m, 6H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 567 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 92%。
178		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.40 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 6H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.89 (m, 6H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 582 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 90%。
179		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.40 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.20 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.15 (m,	ESI-MS <i>m/z</i> = 532 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95%。

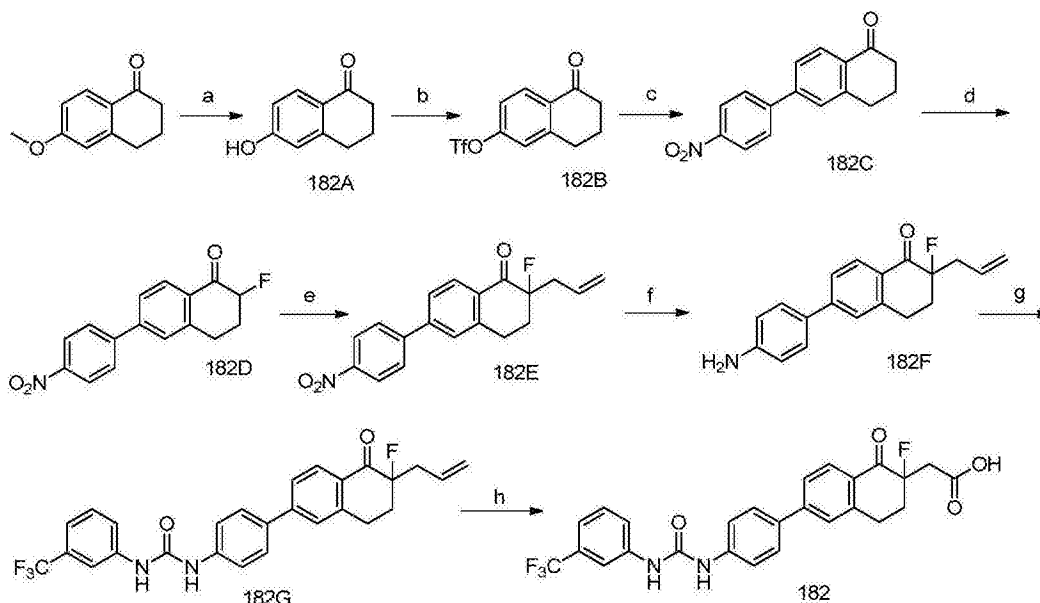
[0897]

		2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 3 H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 7.2$ Hz 2H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.85 (m, 6H)。	
180		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.52 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 3H) 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.86 (m, 6H)。	ESI-MS m/z = 546(M+H) $^+$; HPLC 纯度: 91%。
181		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.4 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.34-8.24 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.1-2.9 (m, 3H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.87 (m,	HPLC 纯度: 94%

[0898]

		1H)。	
--	--	------	--

[0899] 实施例-182



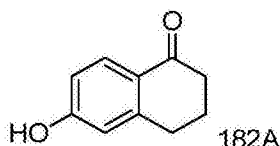
[0901] 试剂和条件: a) HBr水溶液, 回流, 12h; b) TiF_2O , DMAP, Py, RT, 1h; c) 4- NO_2 苯基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; d) select Fluor, MeOH, 80°C , 4h; e) 烯丙基溴, TBAI, KOH, RT, 18h; f) $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, EtOH, H_2O , 回流, 2h; g) 3- CF_3 - PhNCO , Et_3N , THF, RT, 12h; h) LiOH , THF- H_2O , RT, 12h。

[0902] 操作:

[0903] 2-(2-氟-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[0904] 6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(182A):

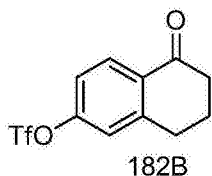
[0905]



[0906] 将HBr水溶液(100mL)加入到6-甲氧基-1-四氢萘酮(10.0g, 56.8mmol)中, 并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去。粗产物通过快速色谱使用40%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体(8.0g, 86%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.99(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.69(s, 1H), 6.23(bs, 1H), 2.9(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.62(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.11(m, 2H); ESI-MS $m/z=163(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0907] 5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲磺酸酯(182B):

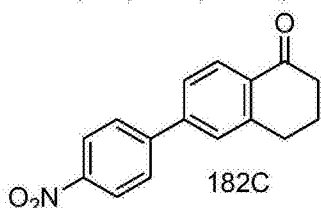
[0908]



[0909] 将三氟甲磺酸酐 (16.7g, 59.2mmol) 加入到实施例182A的产物 (8.0g, 49.3mmol)、DMAP (1.20g, 9.83mmol) 和2,6-二甲基吡啶 (5.20g, 49.3mmol) 于二氯甲烷 (15mL) 中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌1h。然后用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (12g, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 3.01 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.18 (m, 2H); ESI-MS m/z=295 (M+H)⁺。

[0910] 6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (182C):

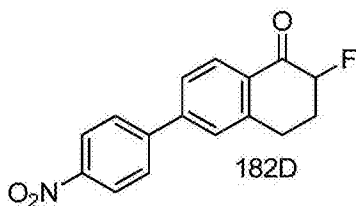
[0911]



[0912] 在氩气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (0.023g, 0.19mmol) 加入到实施例182B的产物 (5.0g, 16.8mmol) 于60mL的1,4-二氧六环-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (13.7g, 42.0mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (2.81g, 16.8mmol)。将反应混合物除气5min。然后将反应混合物回流5h, 并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱纯化, 得到标题化合物的固体 (3.5g, 77%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.34-8.30 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 3.06 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H); ESI-MS m/z=268 (M+H)⁺。

[0913] 2-氟-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (182D):

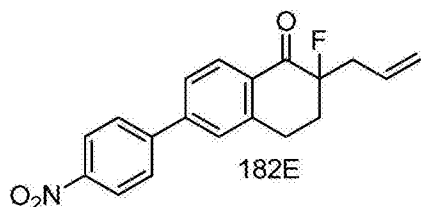
[0914]



[0915] 将Selectfluor (1.27g, 3.58mmol) 加入到实施例182C的产物 (0.8g, 2.99mmol) 于20mL甲醇中的溶液中。将反应混合物回流4h, 然后在真空下除去溶剂, 获得残留物。将残留物溶于二氯甲烷。将不溶物滤除, 并先后用水和盐水溶液洗涤滤液。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物的固体 (0.6g, 70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.35 (m, 2H), 8.20 (d, J=Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (m, 1H); ESI-MS m/z=286 (M+H)⁺。

[0916] 2-烯丙基-2-氟-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (182E):

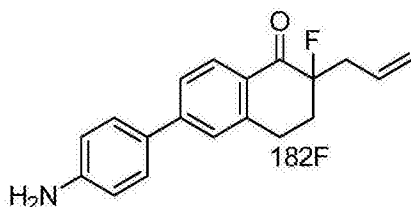
[0917]



[0918] 在0℃将烯丙基溴 (1.89g, 15.7mmol) 加入到实施例182D的产物 (3.0g, 10.5mmol)、KOH (1.17g, 21.0mmol) 和TBAI (0.77g, 2.00mmol) 于甲苯 (120mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。然后用水和乙酸乙酯稀释反应混合物。用水、盐水溶液洗涤分离的有机层，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。产物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化，得到标题化合物的固体 (2.5g, 73%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.38–8.32 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80–7.75 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.25–3.09 (m, 2H), 2.77–2.25 (m, 4H); ESI-MS m/z=326 (M+H)⁺。

[0919] 2-烯丙基-6-(4-氨基苯基)-2-氟-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (182F):

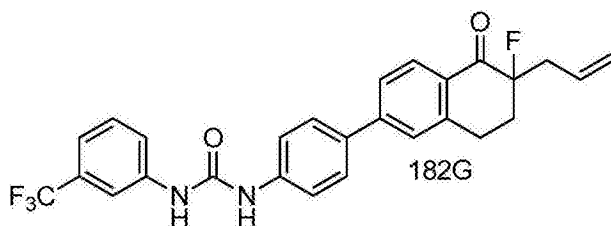
[0920]



[0921] 将铁粉 (0.214g, 3.86mmol) 和NH₄Cl (0.040g, 0.74mmol) 加入到实施例182E的产物 (0.51g, 1.53mmol) 于25mL乙醇-水 (2:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物回流2h，并在减压下除去溶剂。粗产物通过快速色谱使用2%甲醇的氯仿溶液纯化，得到标题化合物的固体 (0.3g, 66%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.07 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=8.1Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.98–5.84 (m, 1H), 5.29–5.20 (m, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.16–2.97 (m, 2H), 2.80–2.54 (m, 2H), 2.46–2.33 (m, 2H); ESI-MS m/z=296 (M+H)⁺。

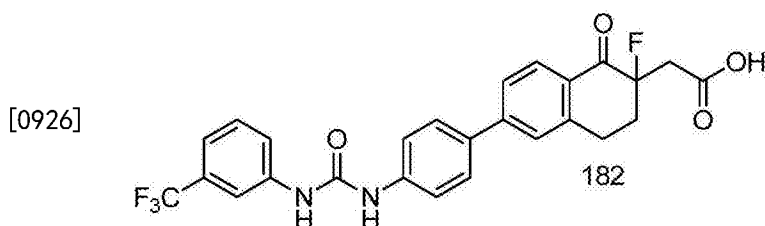
[0922] 1-(4-(6-烯丙基-6-氟-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基)苯基)-3-((三氟甲基)苯基)脲 (182G):

[0923]



[0924] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯 (0.158g, 0.84mmol) 加入到实施例182F的产物 (0.25g, 0.84mmol) 和三乙胺 (0.128g, 1.26mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下除去溶剂，粗产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化，得到标题化合物的固体 (0.2g, 50%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.07 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.54–7.44 (m, 5H), 7.40–7.28 (m, 4H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.29–5.20 (m, 2H), 3.40–2.98 (m, 2H), 2.60–2.50 (m, 2H), 2.48–2.30 (m, 2H); ESI-MS m/z=483 (M+H)⁺。

[0925] 2-(2-氟-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(182):



[0927] 将KMnO₄ (0.196g, 1.24mmol) 加入到实施例182G的产物 (0.30g, 0.62mmol) 和NaIO₄ (1.33g, 6.2mmol) 于30mL丙酮-水 (2:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去, 获得粗产物, 其通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物的固体 (0.075g, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.5 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.72 (t, *J*=8.4Hz, 4H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.32 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.66 (m, 1H); ESI-MS *m/z*=501 (M+H)⁺; HPLC纯度: 96%。

[0928] 通过与实施例182上述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例183-184。

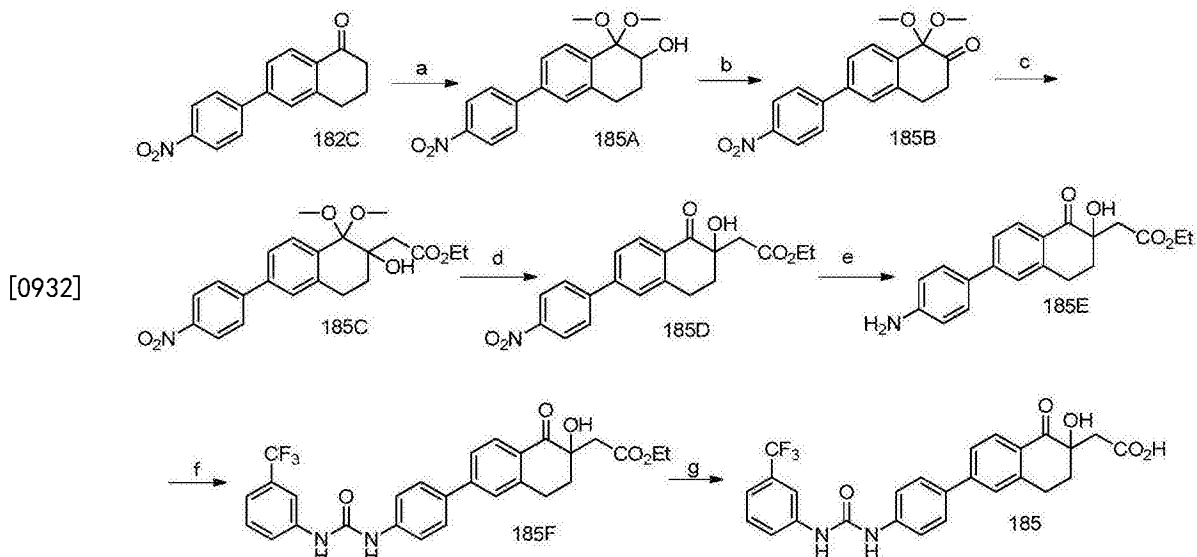
[0929]

实 施 例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
183		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.50 (bs, 1H), 8.96 (2s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 5H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)。	MS <i>m/z</i> = 467 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98%。
184		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.60 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz,	ESI-MS <i>m/z</i> = 432 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 93%。

[0930]

	2H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.89 (m, 1H)。	
--	---	--

[0931] 实施例-185

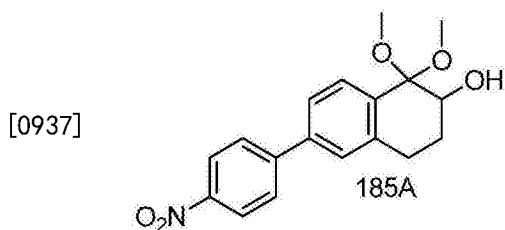


[0933] 试剂和条件: a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, AcOH , RT, 16h; b) 重铬酸吡啶盐, 丙酮, RT, 18h; c) LiHMDS , EtOAc , THF , 0°C 至 RT, 4h; d) 3N HCl , MeOH , RT, 18h; e) Pd/C , H_2 , EtOH , RT, 3h; f) 3- CF_3PhNCO , Et_3N , THF , RT, 12h; g) NaOH , $\text{MeOH-THF-H}_2\text{O}$, RT, 18h。

[0934] 操作:

[0935] 2-(2-羟基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

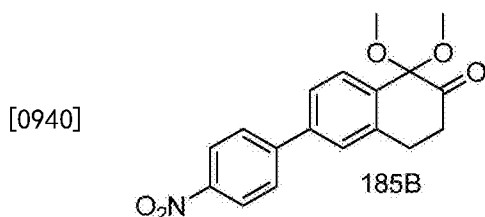
[0936] 1,1-二甲氧基-6-(4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (185A):



[0938] 将 KOH (4.40g, 78.6mmol) 加入到实施例 182C 的产物 (7.0g, 26.2mmol) 和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (8.44g, 26.2mmol) 于甲醇 (180ml) 中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。在真空下除去反应溶剂, 并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用戊烷洗涤产物, 得到标题化合物的固体 (7.0g, 81%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.28 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.45 (dd, $J_1 = 2.0\text{Hz}$, $J_2 = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 2.83 (m, 1H),

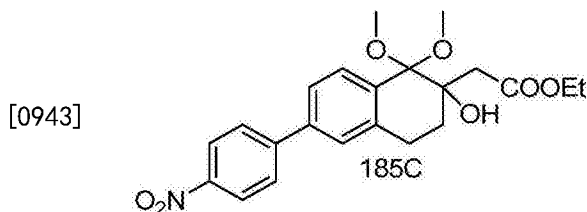
2.27-2.22 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.56 (m, 1H); ESI-MS $m/z=330$ (M+H)⁺。

[0939] 1,1-二甲氧基-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-2(1H)-酮 (185B):



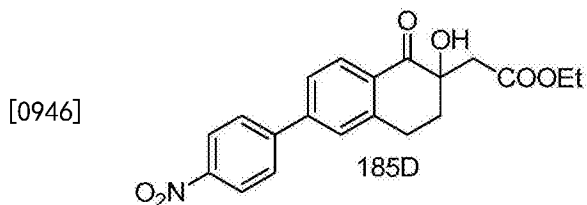
[0941] 在氩气氛下,将重铬酸吡啶盐 (0.36g, 0.97mmol) 加入到实施例185A的产物 (0.2g, 0.6mmol) 和分子筛 (3A, 0.5g) 于10mL二氯甲烷中的溶液中,然后加入乙酸酐 (0.1mL)。将反应混合物在室温搅拌18h。然后将反应混合物过滤,并用水洗涤滤液。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (0.12g, 63%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.54 (dd, J₁=1.5Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.25 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.9Hz, 2H)。ESI-MS $m/z=328$ (M+H)⁺。

[0942] 2-(2-羟基-1,1-二甲氧基-6-(4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (185C):



[0944] 在-78℃下,将乙酸乙酯 (0.2g, 2.29mmol) 加入到LiHMDS (0.63g, 3.82 mmol) 于10mL的THF中的溶液中,并将混合物搅拌15min。然后加入实施例185B的产物 (0.25g, 0.76mmol)。将反应混合物在-78℃至室温进行4h,然后用1N HCl淬灭。将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的米白色固体 (0.15g, 48%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.2 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.75 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.4 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.3-2.1 (m, 2H), 1.3 (m, 3H)。ESI-MS $m/z=416$ (M+H)⁺。

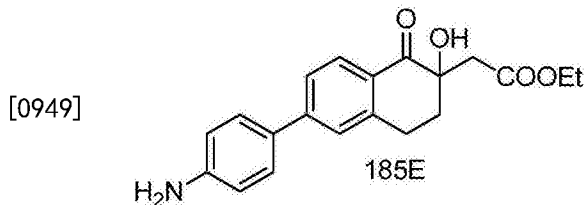
[0945] 2-(2-羟基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (185D):



[0947] 在0℃将3N HCl (2mL) 加入到实施例185C的产物 (0.15g, 0.36mmol) 于5mL乙醇中的溶液中并在室温搅拌18h。用水淬灭反应混合物,并通过过滤收集固体,得到标题化合物的白色固体 (0.08g, 61%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J=9.3Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 5.76 (bs, 1H), 4.02 (q, J=7.8Hz, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.0-2.95

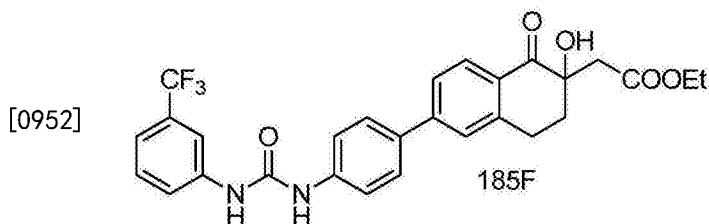
(m, 2H), 2.65 (d, J=15.3Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.15 (t, J=6.9Hz, 3H); ESI-MS m/z =370 (M+H)⁺。

[0948] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(185E):



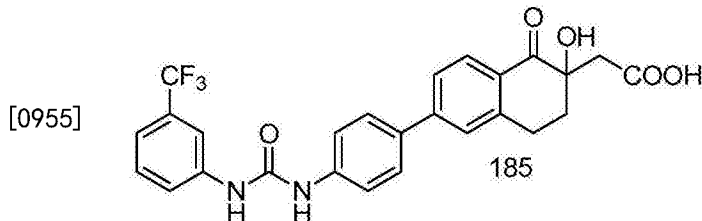
[0950] 将过量的10%Pd/C(0.04g)加入到实施例185D的产物(0.08g, 0.21mmol)于5mL乙醇中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌3h。反应混合物经硅藻土床过滤,并在减压下除去滤液。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去。用Et₂O和戊烷洗涤粗产物,得到标题化合物的米白色固体(0.05g, 68%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.03 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 6.75 (m, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.28 (t, J=6.9Hz, 3H); ESI-MS m/z =340 (M+H)⁺。

[0951] 2-(2-羟基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(185F):



[0953] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.12g, 0.64mmol)加入到实施例185E的产物(0.2g, 0.58mmol)和三乙胺(0.17g, 1.76mmol)于THF(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用1%甲醇的氯仿溶液纯化,得到标题化合物的白色固体(0.14g, 45%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.2 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75-7.45 (m, 8H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.0 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.7 (d, J=15.3Hz, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.2 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS m/z =527 (M+H)⁺。

[0954] 2-(2-羟基-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(185):

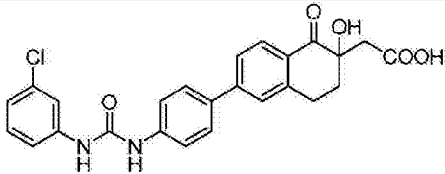
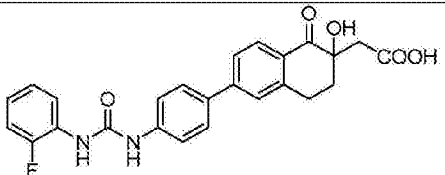
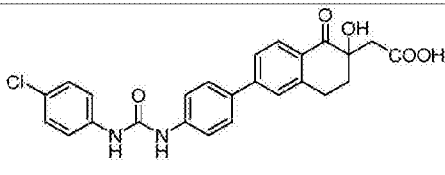


[0956] 将2N NaOH(0.031g, 0.79mmol)加入到实施例185F的产物(0.14g, 0.26mmol)于15mL的THF-甲醇(2:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌18h。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。用2NHCl水溶液中和水层。将得到的溶液冷却

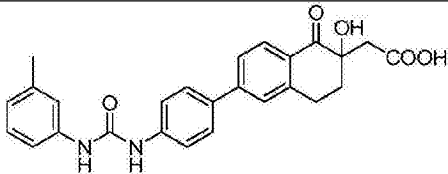
至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.09g,69%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.4 (bs, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.5-7.35 (m, 6H), 7.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.0 (bs, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.0 (m, 1H); ESI-MS m/z=449 (M+H)⁺。HPLC纯度:96.49%。

[0957] 通过与实施例185所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例186-189。

[0958]

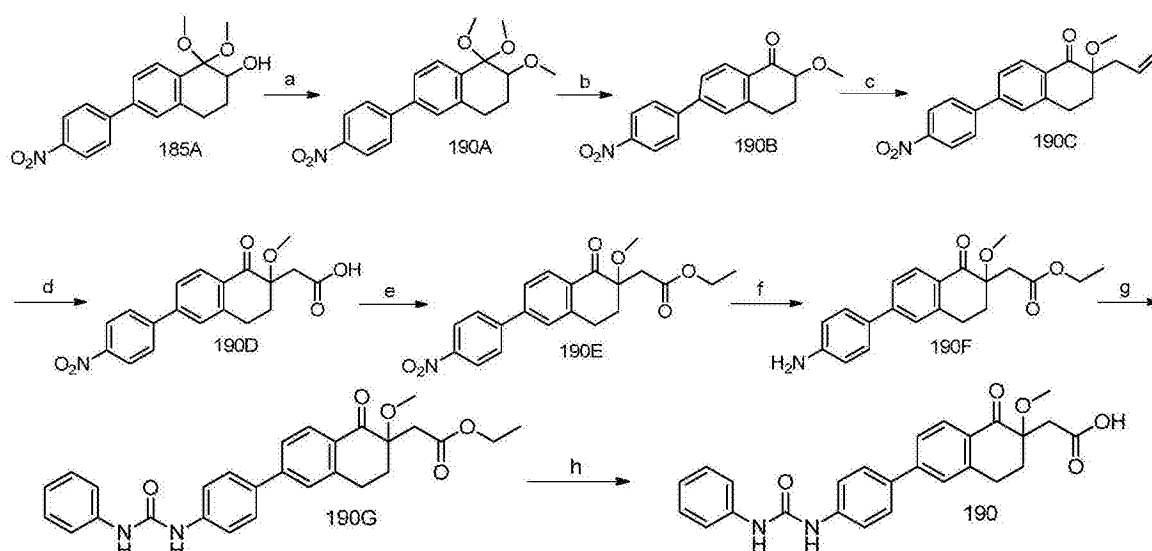
实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
186		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 7H), 7.31 (m, 2H), 7.03 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.63 (bs, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 465 (M+H) ⁺ 。HPLC 纯度: 97.5%。
187		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.36 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.5-2.35 (m, 2H), 2.1 (m, 1H)。	ESI-MS m/z = 449 (M+H) ⁺ 。HPLC 纯度: 93.3%。
188		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.49 (bs, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.7-7.45 (m, 8H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.95-2.8 (m, 2H),	ESI-MS m/z = 465 (M+H) ⁺ 。LCMS 纯度: 92%。

[0959]

		2.5-2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H)。	
189		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.16 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ 。LCMS 纯度: 91.88%。

[0960] 实施例190

[0961]



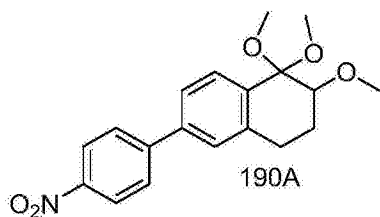
[0962] 试剂和条件: a) NaH, MeI, THF, RT, 16h; b) 3N HCl, EtOH, RT, 3h; c) 烯丙基溴, TBAI, KOH, 甲苯, RT, 16h; d) KMnO₄, NaIO₄, RT, 16h; e) MeSO₃H, EtOH, RT, 12h; f) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90°C, 2h; g) PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; h) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[0963] 操作:

[0964] 2-(2-甲氧基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

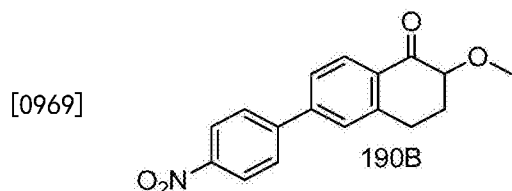
[0965] 1,1,2-三甲氧基-6-(4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢萘(190A):

[0966]



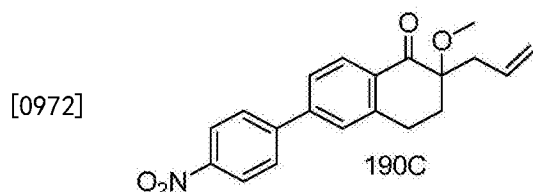
[0967] 将碘甲烷 (15.1g, 106.1mmol) 加入到实施例185A的产物 (2.0g, 6.1mmol) 和NaH (0.76g, 31.91mmol) 于THF (120mL) 中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌16h。然后用冰冷的水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下除去, 得到标题化合物的固体 (6.0g, 83%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.29–8.25 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73–7.69 (m, 2H), 7.45 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 2H); ESI-MS m/z=344 (M+H)⁺。

[0968] 2-甲氧基-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (190B):



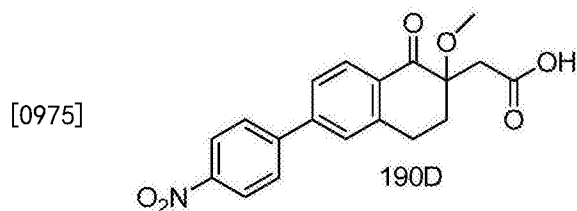
[0970] 将3N HCl (60mL) 加入到实施例190A的产物 (6.0g, 17.4mmol) 于乙醇 (150mL) 中的冰冷溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌3h。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。在减压下除去溶剂, 并加入水直至沉淀出化合物。通过过滤收集固体并干燥。用戊烷洗涤产物, 得到标题化合物的固体 (5.0g, 96%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.35 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H); ESI-MS m/z=298 (M+H)⁺。

[0971] 2-烯丙基-2-甲氧基-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (190C):



[0973] 将烯丙基溴 (3.63g, 30.6mmol) 加入到实施例190B的产物 (6.0g, 20.2mmol)、KOH (2.82g, 50.5mmol) 和TBAI (2.98g, 8.0mmol) 于甲苯 (120mL) 中的冰冷溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌16h。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (4.46g, 64%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.35 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.16 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95–2.79 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.52–2.42 (m, 2H), 2.35–2.06 (m, 1H); ESI-MS m/z=338 (M+H)⁺。

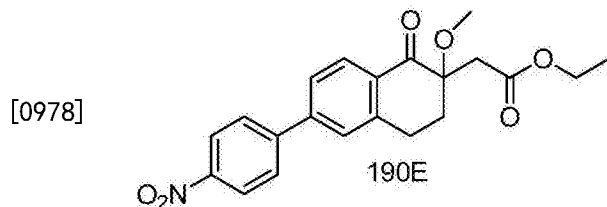
[0974] 2-(2-甲氧基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸 (190D):



[0976] 将KMnO₄ (0.187 g, 1.18 mmol) 加入到实施例190C的产物 (0.20 g, 0.59mmol) 和

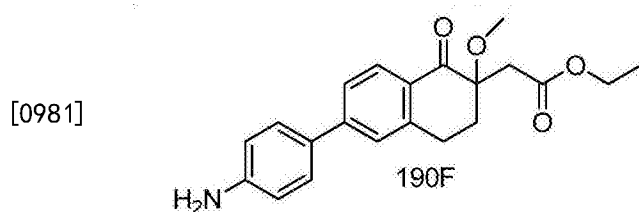
NaIO₄ (1.26g, 5.90mmol) 于丙酮-水 (2:1) 混合物中的冰冷溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16 h。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下除去, 得到标题化合物的固体 (0.14g, 69%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (bs, 1H), 8.35-8.31 (m, 3H), 8-16-7.99 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.73 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.45 (m, 2H); ESI-MSm/z=356 (M+H)⁺。

[0977] 2-(2-甲氧基-6-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (190E):



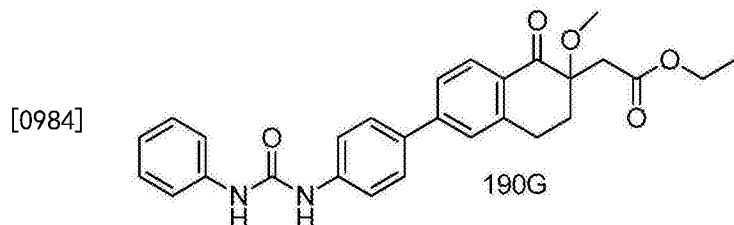
[0979] 将甲磺酸 (0.5ml) 加入到实施例 190D 的产物 (0.26g, 0.18mmol) 于乙醇 (15mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.07g, 46%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.38-8.31 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.2 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.95-2.73 (m, 3H), 2.5 (m, 2H), 1.25 (t, J=6.9Hz, 3H); ESI-MSm/z=384 (M+H)⁺。

[0980] 2-(6-(4-氨基苯基)-2-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (190F):



[0982] 将铁粉 (0.182g, 3.26mmol) 和 NH₄Cl (0.034g, 0.65mmol) 加入到实施例 190E 的产物 (0.5g, 1.30mmol) 于 30mL 乙醇-水 (2:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物回流 2h。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用 2% 甲醇的氯仿溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.4g, 86%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.80 (bs, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.94-2.79 (m, 3H), 2.53-2.36 (m, 2H), 1.2 (t, J=6.9Hz, 3H); ESI-MSm/z=354 (M+H)⁺。

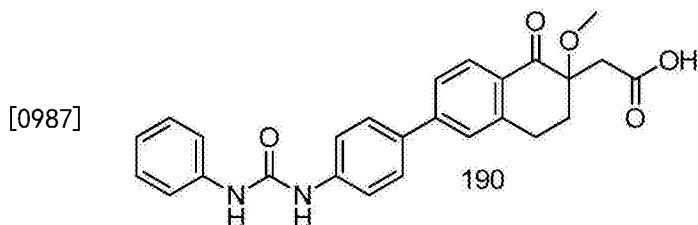
[0983] 2-(2-甲氧基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (190G):



[0985] 将苯基异氰酸酯 (0.067g, 0.56mmol) 加入到实施例 190F 的产物 (0.200g, 0.56mmol) 和三乙胺 (0.178g, 1.68mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用 10% 的己烷溶液纯化, 得到标题化合物

的固体 (0.2g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.64–7.57 (m, 4H), 7.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.07 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.86 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H); ESI-MS $m/z=473$ (M+H) $^+$ 。

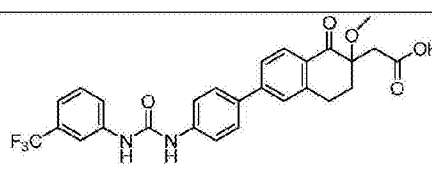
[0986] 2-(2-甲氧基-1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (190):



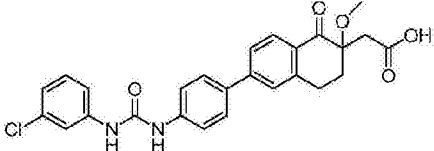
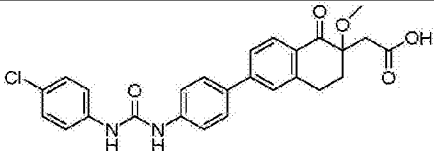
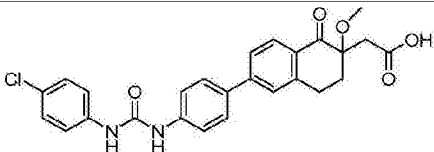
[0988] 将氢氧化锂 (0.088g, 2.11mmol) 加入到实施例190G的产物 (0.2g, 0.42mmol) 于 12mL 的 THF-水 (3:1) 混合物中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入 2N HCl 水溶液使水层酸化直至达到 pH2。将得到的溶液冷却至 0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体 (0.05g, 26%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12.0 (bs, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 7.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.98 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.23–3.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.46 (m, 2H); ESI-MS $m/z=445$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 90%。

[0989] 通过与实施例190所述类似的操作, 使用适当的起始原料制备实施例191–196。使用与实施例129所述类似的操作从外消旋混合物中分离对映异构体。

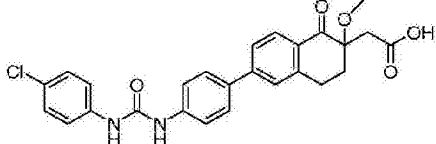
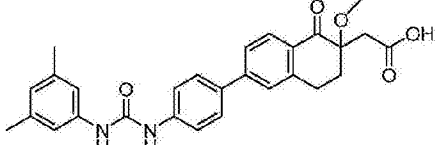
[0990]

实施例	结构	^1H NMR 数据	质谱 / 纯度
191		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),	ESI-MS $m/z = 513$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98%。

[0991]

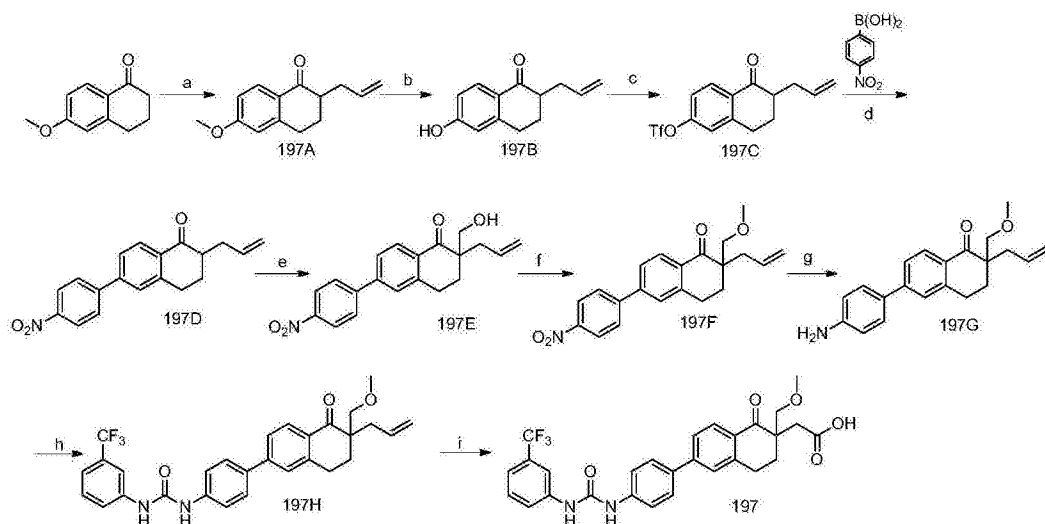
		7.60 (m, 4H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H)。	
192		^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.20 (bs, 1H), 8.94 (bs, 2H), 7.94 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=11.3$ Hz, 3H), 7.66-7.57 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.44 (m, 2H)。	ESI-MS $m/z = 479$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98%。
193		^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.20 (bs, 1H), 8.92 (2s, 2H), 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.90 (d, $J=15.3$ Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.43 (m, 2H)。	ESI-MS $m/z = 479$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 90%。
194	 手性: 对映异构体-2	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.10 (bs, 1H), 8.90 (2s, 2H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 6H), 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.44 (m, 2H)。	ESI-MS $m/z = 479$ (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 96%。

[0992]

195	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.20 (bs, 1H), 8.90 (2s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 6H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.44 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 479 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%
196		¹ H NMR (300 MHz , DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.10 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.09 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 6H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%

[0993] 实施例-197

[0994]



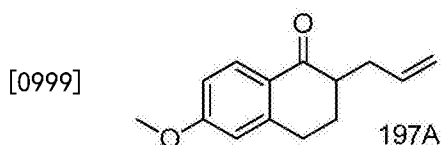
[0995] 试剂和条件: a) 烯丙基溴, K₂CO₃, THF, RT, 18h; b) BBr₃, CH₂Cl₂, RT, 12h; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, RT, 3h; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二氧六环-H₂O, 80 °C, 3h; e) HCHO, 2N NaOH, THF, RT, 3h; f) NaH, MeI, THF, RT, 18h; g) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90 °C, 2h; h) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; i) KMnO₄, NaIO₄, 丙酮-H₂O, RT, 18h。

[0996] 操作:

[0997] 2-(2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,

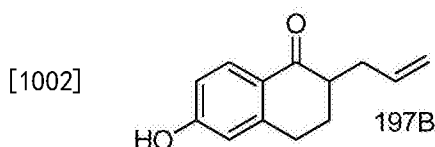
4-四氢萘-2-基) 乙酸:

[0998] 2-烯丙基-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(197A):



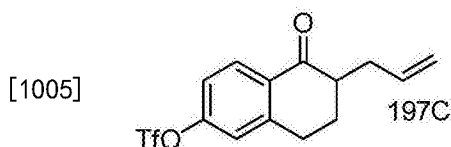
[1000] 将烯丙基溴(5.4g, 45.0mmol)加入到6-甲氧基-1-四氢萘酮(10.0g, 56.0mmol)和叔丁醇钾于THF(50mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌18h。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物。用水、盐酸洗涤分离的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用4%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(2.0g, 15%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 6.80(dd, J₁=2.8Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.68(m, 1H), 5.89-5.79(m, 1H), 5.12(t, J=17.2Hz, 2H) 3.85(s, 3H), 2.95(m, 2H), 2.93-2.72(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.29-2.17(m, 2H), 1.89-1.79(m, 1H)。

[1001] 2-烯丙基-6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(197B):



[1003] 在-78℃将BBr₃缓慢滴加到实施例197A的产物(2.0g, 9.00mmol)于二氯甲烷(75mL)中的溶液中,并将反应混合物搅拌过夜。然后用冰冷的水淬灭反应混合物并用二氯甲烷(2X100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去。残留物通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的液体(0.9g, 60%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.98(d, J=8.4Hz, 1H), 6.76(dd, J₁=2.1Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.66(m, 1H), 5.90-5.77(m, 1H), 5.12-5.04(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.78-2.70(m, 1H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.31-2.15(m, 2H), 1.91-1.78(m, 1H)。

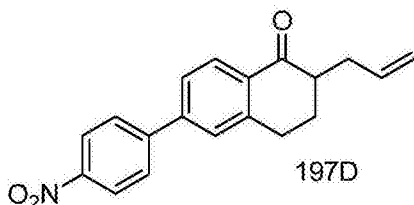
[1004] 6-烯丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲磺酸酯(197C):



[1006] 将三氟甲磺酸酐(1.5g, 5.34mmol)加入到实施例197B的产物(0.9g, 4.45mmol)和吡啶(0.421g, 5.34mmol)于二氯甲烷(20mL)中的冰冷溶液中,并将反应混合物在室温搅拌3h。然后用二氯甲烷(50mL)稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去。残留物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(1.1g, 61%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ8.12(d, J=8.1Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 2H), 5.90-5.75(m, 1H), 5.14-5.07(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.79-2.70(m, 1H), 2.62-2.52(m, 1H), 2.32-2.22(m, 2H), 1.96-1.82(m, 1H)。

[1007] 2-烯丙基-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(197D):

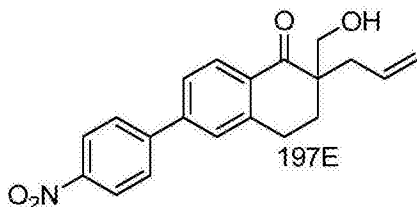
[1008]



[1009] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (0.04g, 0.035mmol) 加入到实施例197C的产物 (1.0g, 2.99mmol) 于20mL的1,4-二噁烷-H₂O (4:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (2.42g, 7.48mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (0.6g, 3.59mmol)。将反应混合物除气5min。然后将反应混合物回流3h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (0.9g, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.32 (m, 2H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.10 (t, J=16.0Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H)。

[1010] 2-烯丙基-2-(羟基甲基)-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (197E):

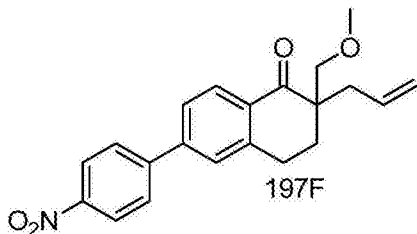
[1011]



[1012] 在氩气氛下,将37%甲醛溶液 (5mL) 加入到实施例197D的产物 (0.9g, 2.92mmol) 于7mL的THF中的溶液中,然后在室温加入2N NaOH溶液 (2mL)。将反应混合物搅拌3h,并在减压下除去溶剂。将残留物用2N HCl酸化并在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下除去,得到粗产物,其通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (0.62g, 61%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.06-7.93 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 2H), 5.79-5.65 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 3.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.50 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H)。

[1013] 2-烯丙基-2-(甲氧基甲基)-6-(4-硝基苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (197F):

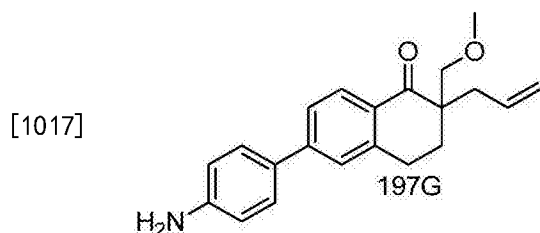
[1014]



[1015] 将碘甲烷 (1.29g, 9.15mmol) 加入到实施例197E的产物 (0.6g, 1.83mmol) 和NaH (0.146g, 3.67mmol) 于THF (20mL) 中的冰冷溶液中,并将反应混合物在室温搅拌18h。然后用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (60mL) 萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的白色固体 (0.3g, %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=

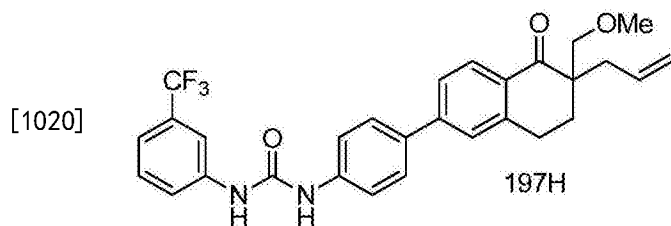
8.4Hz, 2H), 7.55 (dd, $J_1=1.2\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.80–5.71 (m, 1H), 5.13–5.07 (m, 2H), 3.74 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.11–3.05 (m, 2H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.16–2.10 (m, 1H)。

[1016] 2-烯丙基-6-(4-氨基苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(197G) :



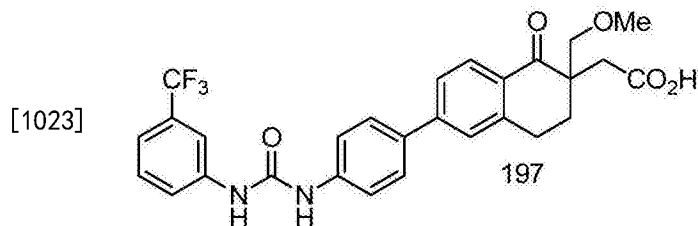
[1018] 将铁粉(0.09g, 1.7mmol)和 NH_4Cl (0.023g, 0.427mmol)加入到197F(0.3g, 0.847mmol)于25mL乙醇-水(2:1)混合物中的溶液中。将反应混合物回流2h,在减压下除去溶剂并用乙酸乙酯(40mL)萃取。用水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到标题化合物的黄色固体(0.22g, %)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53–7.44 (m, 4H), 6.64 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.75–5.65 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.09–5.03 (m, 2H), 3.62 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.99–2.5 (m, 2H), 2.44–2.27 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 2H), 2.00–1.94 (m, 2H)。

[1019] 1-(4-(6-烯丙基-6-(甲氧基甲基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(197H) :



[1021] 将3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.256g, 1.37mmol)加入到实施例197G的产物(0.26g, 1.21mmol)和三乙胺(0.138g, 1.37mmol)于THF(5mL)中溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用1%甲醇的氯仿溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.46g, 31%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.64–7.43 (m, 6H), 7.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.77–5.68 (m, 1H), 5.09–5.04 (m, 2H), 3.63 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.3–2.15 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 1H)。

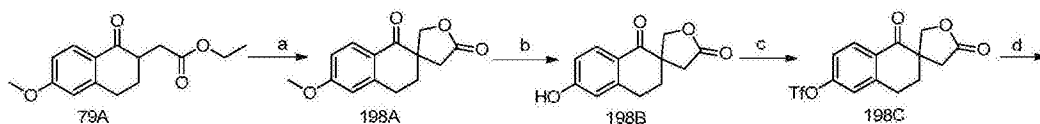
[1022] 2-(2-(甲氧基甲基)-1-氧代-6-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(197) :



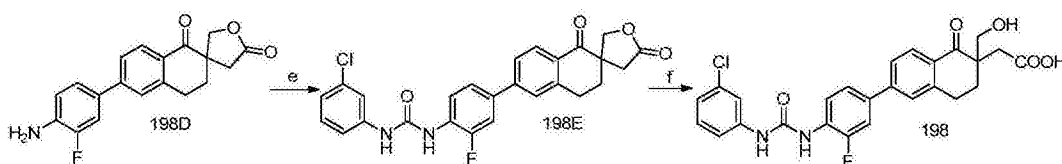
[1024] 将 KMnO_4 (0.015g, 0.35mmol)加入到实施例197H的产物(0.45g, 0.11mmol)和 NaIO_4

于15mL丙酮-水(3:1)混合物中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。残留物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(30mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.0(bs,1H),9.12(s,1H),9.00(s,1H),8.03(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.68(m,2H),7.61-7.49(m,6H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),3.61(d,J=9.0Hz,1H),3.36(d,J=9.0Hz,1H),3.22(s,3H),3.11(m,1H),2.99(m,1H),2.88-2.82(m,1H),2.44(m,2H),2.27-2.18(m,1H);ESI-MS m/z=527(M+H)⁺;HPLC纯度:98.63%。

[1025] 实施例198



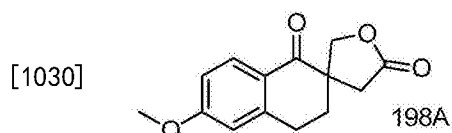
[1026]



[1027] 试剂和条件:a) HCHO, 2N NaOH, THF, RT, 3h; b) HBr水溶液, 100℃, 1h; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, RT, 3h; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80℃, 3h; e) 3-ClPhNCO, Et₃N, THF, RT, 4h; f) LiOH, THF-H₂O, RT, 4h。

[1028] 2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)-3-氟苯基)-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

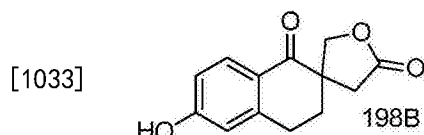
[1029] 6'-甲氧基-3',4'-二氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-萘]-1',5(4H)-二酮(198A):



[1030]

[1031] 在氩气氛下,将37%甲醛溶液(15mL)加入到实施例79A的产物(2.0g,7.0mmol)于20mL的THF中的溶液中,然后在室温加入2N NaOH水溶液(0.06g,15.0mmol)。将反应混合物搅拌3h,在真空下除去溶剂,将残留物用2N HCl酸化。用乙酸乙酯萃取水层,分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗标题化合物的胶状物(0.6g,31%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.87(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),6.89(s,1H),4.45(d,J=8.8Hz,1H),4.25(d,J=8.8Hz,1H),3.83(s,3H),2.98-2.91(m,2H),2.70(m,2H),2.22(m,2H)。

[1032] 6'-羟基-3',4'-二氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-萘]-1',5(4H)-二酮(198B):

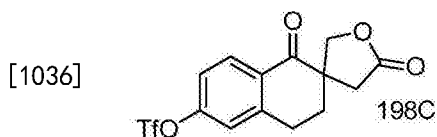


[1033]

[1034] 将HBr水溶液(20mL)加入到实施例198A的产物(0.6g,2.43mmol)中,并将反应混合物回流1h。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到标题化合物的固体(0.37g,65%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.01(d,J=8.4Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.67(s,1H),5.51(s,1H),4.58(d,J=

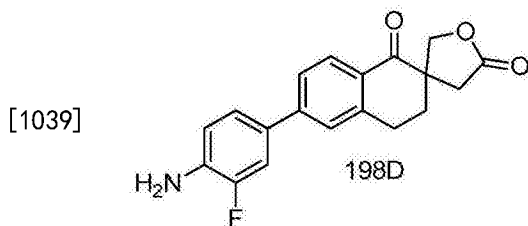
8.8Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.1-2.98 (m, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.26 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[1035] 1',5-二氧代-3',4,4',5-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-萘]-6'-基三氟甲磺酸酯 (198C) :



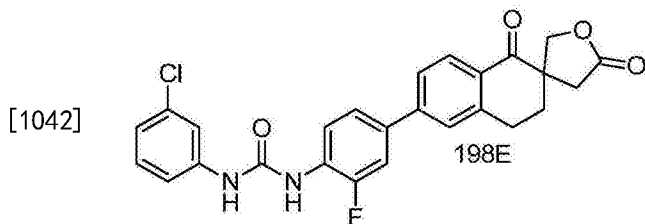
[1037] 将三氟甲磺酸酐 (0.493g, 1.75mmol) 加入到实施例198B的产物 (0.37g, 1.59mmol) 和吡啶 (0.138g, 1.75mmol) 于二氯甲烷 (15mL) 中的冰冷溶液中, 并将混合物在室温搅拌3h。用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液 (50mL) 萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.46g, 79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.08 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.25 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.05 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.75 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.29 (m, 2H)。

[1038] 6'-(4-氨基-3-氟苯基)-3',4'-二氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-萘]-1',5(4H)-二酮 (198D) :



[1040] 在氩气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (0.011g, 0.009mmol) 加入到实施例198C的产物 (0.3g, 0.824mmol) 于12mL的1,4-二氧六环-H₂O (4:1) 混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (0.67g, 2.06mmol) 和4-氨基-2-氟苯基硼酸 (0.234g, 0.989mmol)。将反应混合物除气15min。然后将反应混合物回流3h, 并在真空下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去。粗产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (1.3g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.48 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=16.4Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.50 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (d, J=9.6Hz, 2H), 2.26 (m, 2H)。

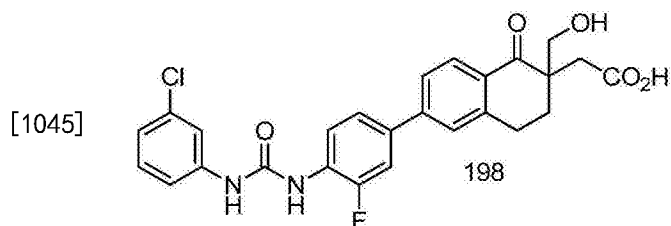
[1041] N'-(3-氯苯基)-N-(4-(1',5-二氧代-3',4,4',5-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-萘]-6'-基)-2-氟苯基)脲 (198E) :



[1043] 将3-氯苯基异氰酸酯 (0.052g, 0.338mmol) 加入到实施例198D的产物 (0.1g,

0.307mmol) 和三乙胺 (0.034g, 0.338mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌 4h。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用 40% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (0.09g, 31%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.31 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.28 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.3 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.16 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.75 (d, J=4.2Hz, 2H), 2.28 (t, J=5.7Hz, 2H)。

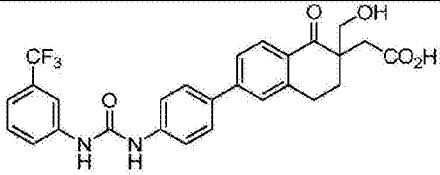
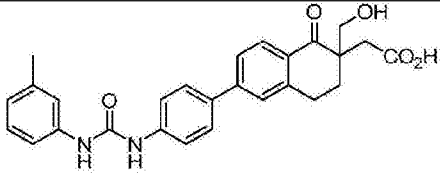
[1044] 2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)-3-氟苯基)-2-(羟基甲基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(198):



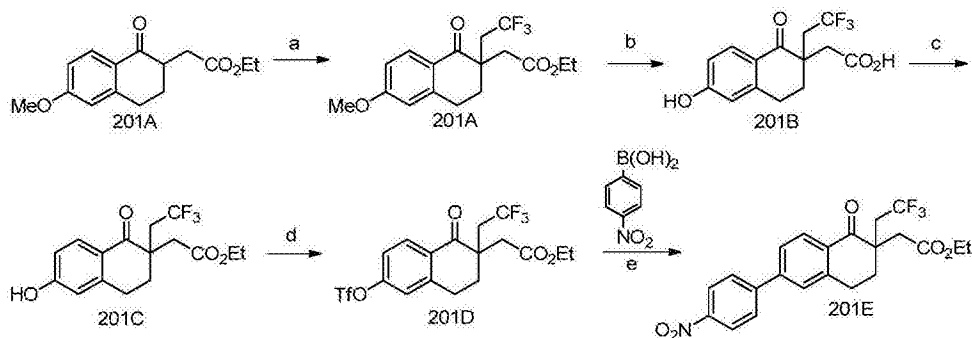
[1046] 将氢氧化锂 (0.023g, 0.564mmol) 加入到实施例 198E 的产物 (0.09g, 0.188mmol) 于 15mL 的 THF-水 (2:1) 混合物中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 4h。在真空下除去溶剂后, 将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入 2N HCl 水溶液使水层酸化直至达到 pH2。将得到的溶液冷却至 0℃, 通过过滤收集固体并在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体 (0.05g, 53%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.20 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.57 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); ESI-MS m/z=466 (M-CH₂OH)。

[1047] 通过与实施例 198 所述类似的操作, 使用合适的起始原料制备实施例 199-200。

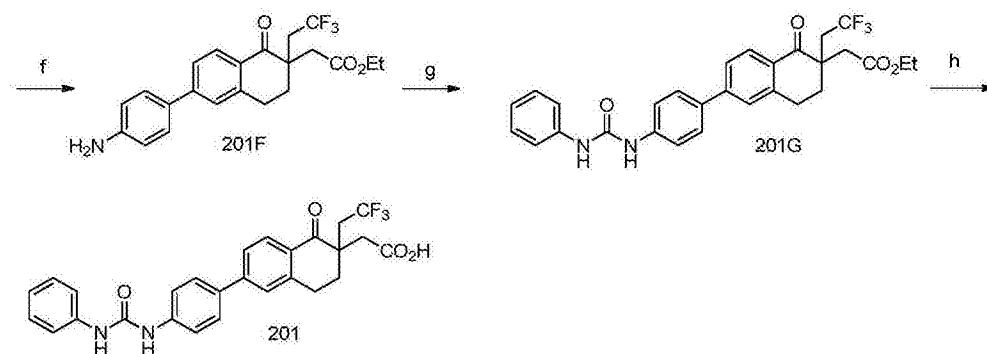
[1048]

实施例	结构	¹ H NMR 数据	质谱/纯度
199		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.66 (m, 1H) 7.47-7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.02 (m, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 481 (M-CH ₂ OH); HPLC 纯度: 95.09 %.
200		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 9.12 (bs, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.70 (m, 2H) 2.30 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 429 (M-CH ₂ OH); HPLC 纯度: 95.33 %.

[1049] 实施例-201



[1050]



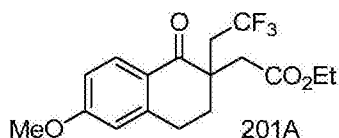
[1051] 试剂和条件：a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, NaH, DMF, RT, 4h; b) HBr水溶液, 100°C , 12h; c) MeSO_3H , EtOH, RT, 5h; d) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , RT, 1h; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; f) $\text{Fe-NH}_4\text{Cl}$, EtOH- H_2O , 80°C , 3h; g) PhNCO , Et_3N , THF, RT, 12h; h) LiOH, THF- H_2O , RT, 12h。

[1052] 操作：

[1053] 2-(1-氧代-6-(4-(3-苯基脒基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸：

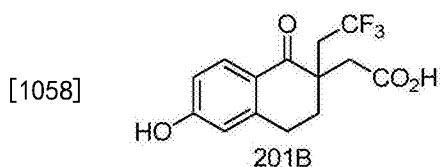
[1054] 2-(6-甲氧基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (201A)：

[1055]



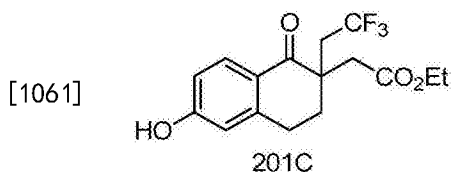
[1056] 将2-(6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (3g, 11.4mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液经30min加入到NaH (1.14g, 28.5mmol) 于DMF (20mL) 中的冰冷溶液中, 并将反应混合物搅拌10min。然后加入三氟碘乙烷 (5.9g, 28.22mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。然后将反应降至 0°C , 用冰水淬灭过量的NaH并用乙酸乙酯 (2X50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下除去, 得到标题化合物的固体 (1.5g, 38%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J_1=2.7\text{Hz}$, $J_2=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.1 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05-2.9 (m, 4H), 2.6-2.4 (m, 4H), 1.23 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); ESI-MS m/z : 345 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1057] 2-(6-羟基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (201B)：



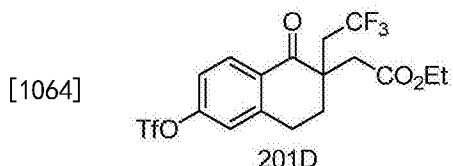
[1059] 将HBr水溶液(15mL)加入到实施例201A的产物(1.5g, 4.36mmol)中,并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去,得到粗化合物的固体(1.2g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1060] 2-(6-羟基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(201C):



[1062] 将甲磺酸(2mL)加入到实施例201B的产物(1.2g, 3.97mmol)于乙醇(15mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌12h。在减压下从反应混合物中除去乙醇,用乙酸乙酯稀释残留物并用盐水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。粗产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的糖浆(0.9g, 62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.75 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.1 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.62-2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS m/z: 329 (M-H)⁻。

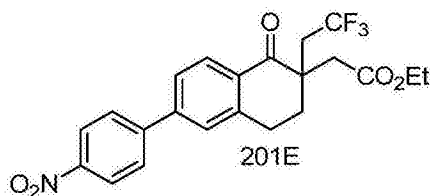
[1063] 2-(1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(201D):



[1065] 将三氟甲磺酸酐(1.33g, 4.71mmol)加入到实施例201C的产物(1.3g, 3.93mmol)和吡啶(0.34g, 4.72mmol)于二氯甲烷(15mL)中的冰冷溶液中,并将反应混合物在室温搅拌2h。用二氯甲烷(100mL)稀释反应混合物并用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱使用5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的糖浆(1.1g, 61%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.66-2.45 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.24 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[1066] 2-(6-(4-硝基苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(201E):

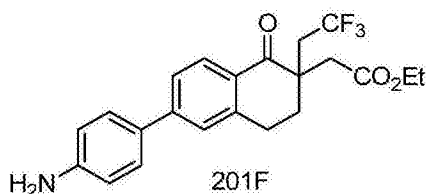
[1067]



[1068] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (0.022g, 0.02mmol) 加入到实施例201D的产物 (0.9g, 1.94mmol) 于13mL的1,4-二噁烷-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (1.9g, 5.8mmol) 和4-硝基苯基硼酸 (0.35g, 2.09mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流4h,然后在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱纯化,得到标题化合物的固体 (0.4g, 47%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.14 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.7-2.58 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 436 (M+H)⁺。

[1069] 2-(6-(4-氨基苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (201F):

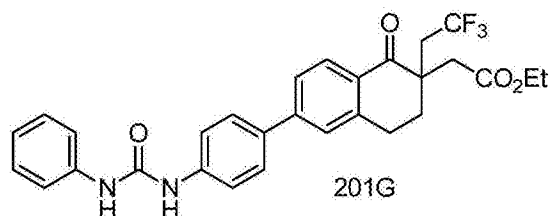
[1070]



[1071] 将铁粉 (0.12g, 2.3mmol) 加入到实施例201E的产物 (0.4g, 0.9mmol) 于15mL乙醇-水混合物 (2:1) 中的溶液中,然后加入NH₄Cl (0.024g, 0.45mmol), 并将反应混合物回流4h。在减压下除去溶剂,并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中除去,得到标题化合物 (0.2g, 50%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.6-7.45 (m, 4H), 6.65 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.44 (bs, 2H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.1-2.8 (m, 4H), 2.75-2.6 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 406 (M+H)⁺。

[1072] 2-(1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酸乙酯 (201G):

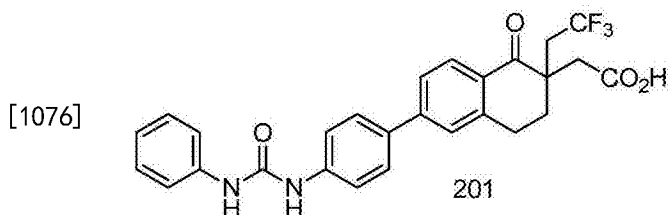
[1073]



[1074] 将苯基异氰酸酯 (0.035g, 0.3mmol) 加入到实施例201F的产物 (0.12g, 0.3mmol) 和三乙胺 (0.06g, 0.6mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (0.08g, 66%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.1 (d, 8.4Hz, 1H), 7.6-7.45 (m, 5H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.1 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.63

(m, 2H), 2.5–2.3 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ESI-MS m/z : 526 (M+H)⁺。

[1075] 2-(1-氧代-6-(4-(3-苯基脲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(201):



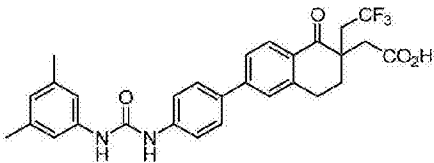
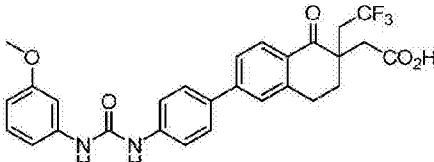
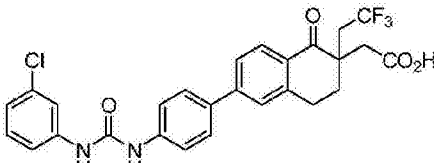
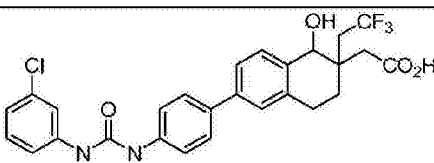
[1077] 将氢氧化锂(0.025g, 0.61mmol)加入到实施例201G的产物(0.08g, 0.15mmol)于4mL的THF-水(3:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.05g, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.95 (bs, 1H), 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.7–7.62 (m, 4H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.2–2.9 (m, 3H), 2.83–2.67 (m, 2H), 2.6–2.45 (m, 2H), 2.15 (m, 1H); ESI-MS m/z : 495 (M-H)⁻; HPLC纯度: 95%。

[1078] 通过与实施例173、197和201所述类似的操作,使用合适的起始原料制备实施例202–211。

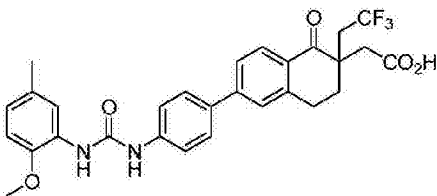
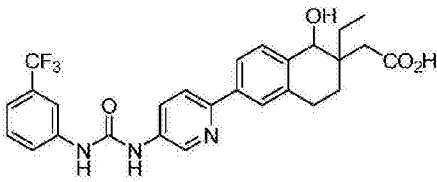
[1079]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
202		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.6–7.52 (m, 4H), 7.5–7.4 (m, 3H), 7.38–7.26 (m, 4H), 6.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.5 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.5 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.9–2.55 (m, 4H), 2.4–2.2 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。	ESI-MS m/z : 499 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。

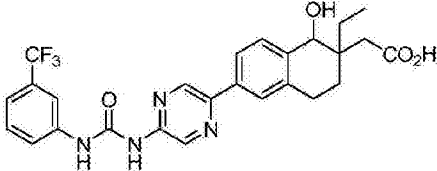
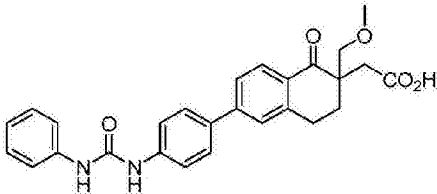
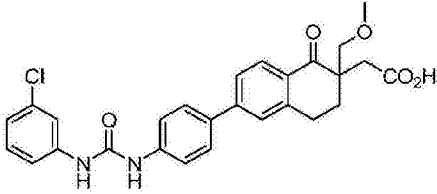
[1080]

203		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.16 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.7-7.55 (m, 6H), 7.1 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.84-2.7 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.16 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 525 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 97%。
204		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 525 (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 98%。
205		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.2 (bs, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 5H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 529 (M-H) ⁻ ; LCMS 纯度: 98%。
206		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.32 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.52 (m,	ESI-MS <i>m/z</i> : 531 (M-H) ⁻ ; LCMS 纯

[1081]

		4H), 7.5-7.35 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 2.95-2.8 (m, 4H), 2.5-2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)。	度: 93%。
207		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 541 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 93%。
208		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.39 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.1 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.9 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 512 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 96%。

[1082]

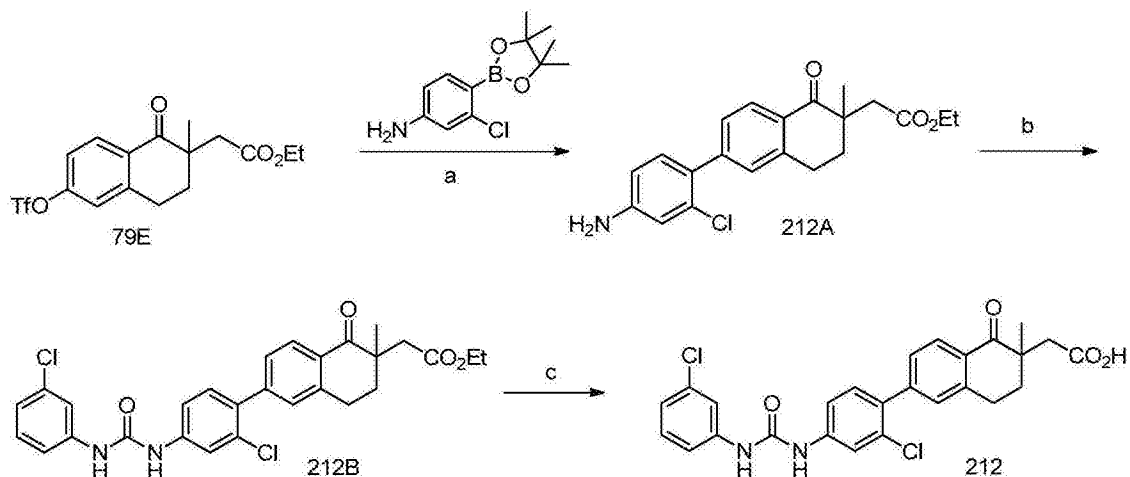
209		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.0 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.5 (s, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.9 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 513 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 90%。
210		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.05 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.7 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.0 (m, 1H), 3.6 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.12-2.89 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.18 (m, 1H).	HPLC 纯度: 92%。
211		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.05 (bs, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.9 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.7 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.6 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 9.9	ESI-MS <i>m/z</i> : 491 (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 91%。

[1083]

		Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18-2.9 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.15 (m, 1H)。	
--	--	--	--

[1084] 实施例-212

[1085]



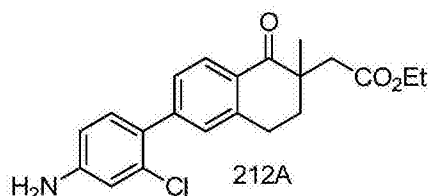
[1086] 试剂和条件: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; b) 3-ClPhNCO, Et_3N , THF, RT, 12h; c) LiOH, THF- H_2O , RT, 12h。

[1087] 操作:

[1088] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

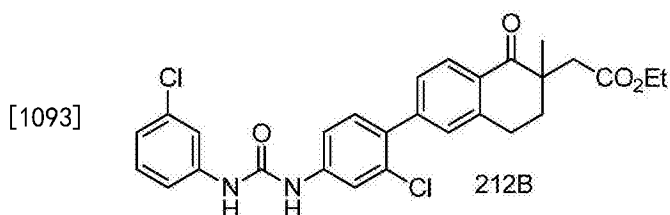
[1089] 2-(6-(4-氨基-2-氯苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (212A):

[1090]



[1091] 在氩气氛下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.088g, 0.076mmol) 加入到实施例79E的产物 (2.5g, 6.34mmol) 于35mL的1,4-二噁烷- H_2O (5:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (6.2g, 19.02mmol) 和4-氨基-2-氯苯基硼酸频哪醇酯 (1.607g, 6.34mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流5h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去。产物通过快速色谱纯化,得到标题化合物的固体 (2g, 85%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.36 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.64-6.61 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.1 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.8 (bs, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.3 (s, 3H), 1.25 (m, 3H)。

[1092] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(212B):



[1094] 将1-氯-3-苯基异氰酸酯(0.892g, 5.81mmol)加入到实施例212A的产物(1.8g, 4.84mmol)和三乙胺(2.024g, 14.52mmol)于THF(25mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用12%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(1.2g, 47.2%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 5H), 4.11 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.12-2.89 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.3 (s, 3H), 1.2 (t, J=7.2Hz, 3H)。

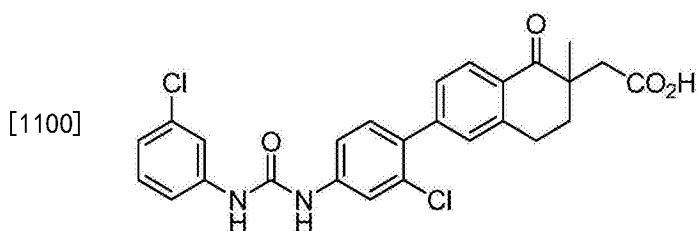
[1095] 化合物212B(0.88g)为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物,通过手性柱使用以下条件获得212B1(Rt17.32min)和212B2(Rt19.06min)的单一对映异构体:

[1096] 柱:CHIRAL PAK IA4.6X250mm, 5μ

[1097] 柱ID:ANL_CHIRAL IA_141

[1098] 流动相:A=正己烷,C=乙醇;等梯度:90:10;流速:1.0mL/min

[1099] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(212):

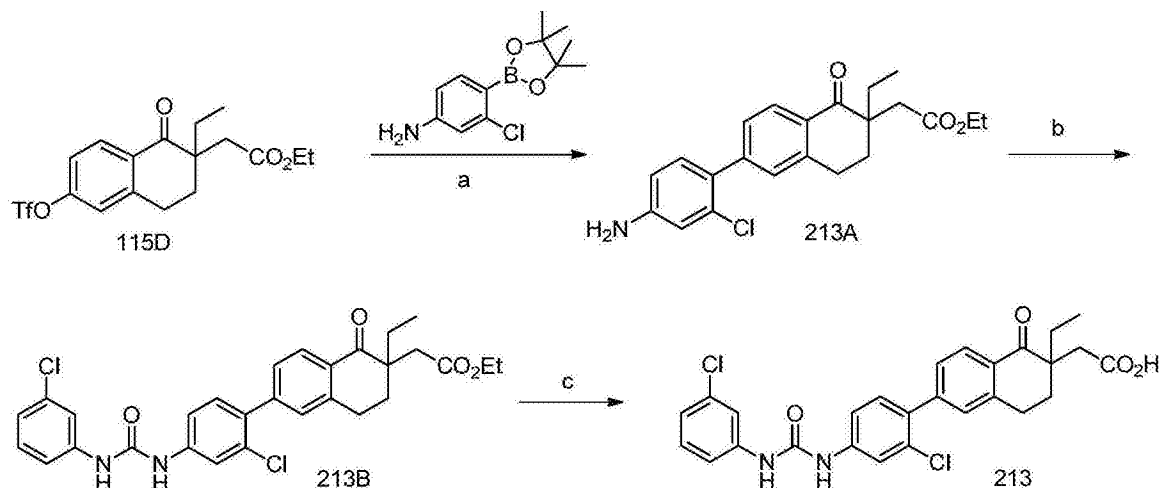


[1101] 手性:对映异构体-1

[1102] 将氢氧化锂(0.08g, 1.903mmol)加入到实施例212B1的产物(0.25g, 0.476mmol)于10mL二噁烷-水(4:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2NHCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.19g, 80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.94 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.8 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.32-7.3 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.87 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (d, J=16.5Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.2 (s, 3H); ESI-MS m/z=495 (M-H)⁻; HPLC纯度:95%。

[1103] 实施例213

[1104]



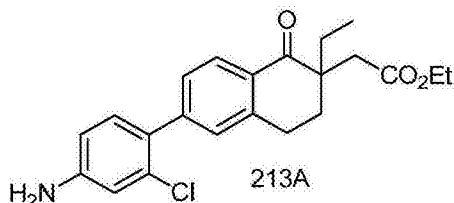
[1105] 试剂和条件:a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h;b) 3-ClPhNCO, Et_3N , THF, RT, 12h;c) LiOH , THF- H_2O , RT, 12h。

[1106] 操作:

[1107] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

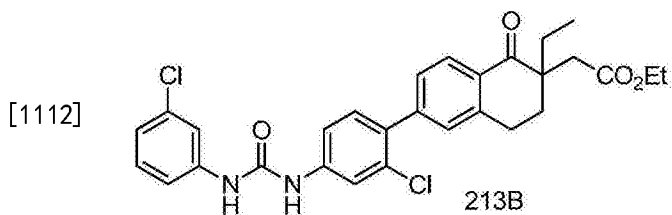
[1108] 2-(6-(4-氨基-2-氯苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (213A):

[1109]



[1110] 在氩气氛下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.085g, 0.073mmol) 加入到实施例115D的产物 (3g, 7.35mmol) 于40mL的1,4-二噁烷- H_2O (3:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (7.18g, 22.04mmol) 和3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (1.862g, 7.35mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流3h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,其通过快速色谱纯化,得到标题化合物的固体 (3g, 58%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.07 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.82-1.6 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.92 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。

[1111] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (213B):



[1113] 将3-氯-3-苯基异氰酸酯(0.944mL, 7.77mmol)加入到实施例213A的产物(3g, 7.77mmol)和三乙胺(2.18mL, 15.55mmol)于THF(10mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的黄色固体(1g, 14%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ9.13(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.93(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.84(d, J=2.1Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46-7.28(m, 6H), 7.06-7.02(m, 1H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 3.31-2.8(m, 3H), 2.5-2.34(m, 2H), 2.03-1.99(m, 1H), 1.73-1.53(m, 2H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 0.84(t, J=7.5Hz, 3H)。

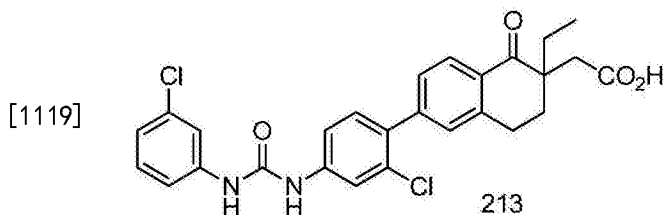
[1114] 化合物213B(1g)为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物,通过手性柱使用以下条件分离获得213B1(Rt15.15min)和213B2(Rt16.97min)的单一对映异构体:

[1115] 柱:CHIRAL PAK IA4.6X250mm, 5μ

[1116] 柱ID:ANL_CHIRAL IA_141

[1117] 流动相:D=正己烷(0.1%DEA), C=乙醇;等梯度:90:10;流速:1.0mL/min。

[1118] 2-(6-(2-氯-4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(213):

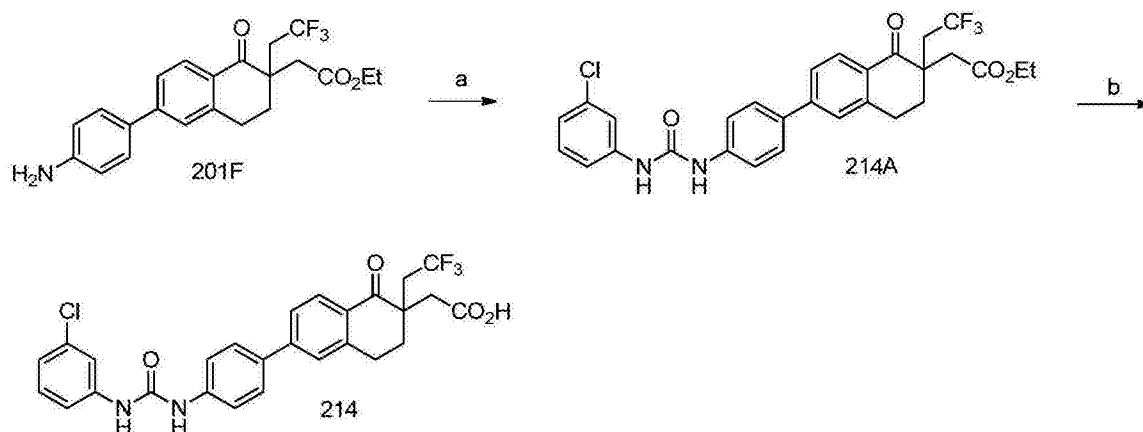


[1120] 手性:对映异构体-1

[1121] 将氢氧化锂(0.136g, 3.24mmol)加入到实施例213B1的产物(0.35g, 0.649mmol)于12mL的THF-水(5:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2NHCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.24g, 71%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.16(bs, 1H), 9.21(bs, 2H), 7.93(d, J=8.1Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.41-7.27(m, 6H), 7.08-7.0(m, 1H), 3.07-3.03(m, 1H), 2.94-2.79(m, 2H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.72-1.49(m, 2H), 0.85(t, J=7.5Hz, 3H); LCMS: 98.6% m/z=511 (M+H)⁺; HPLC纯度: 94%。

[1122] 实施例-214

[1123]

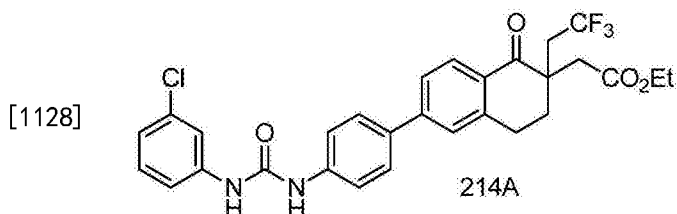


[1124] 试剂和条件: a) 3-ClPhNCO, Et₃N, THF, RT, 12h; b) LiOH, THF-H₂O, RT, 12h。

[1125] 操作:

[1126] 2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[1127] 2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (214A):



[1128] 将3-氯苯基异氰酸酯 (0.604g, 3.95mmol) 加入到实施例201F的产物 (1.6g, 3.95mmol) 和三乙胺 (0.79g, 7.89mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (1.6g, 64.5%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (bs, 2H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73-7.57 (m, 7H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。收率=64.5%。

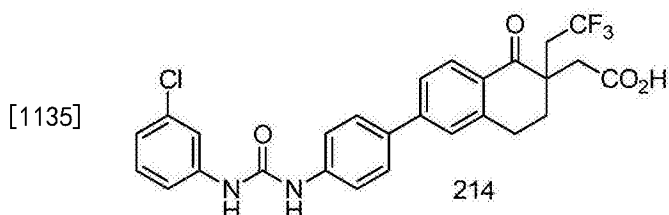
[1130] 化合物214A为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物, 通过手性柱使用以下制备条件分离获得214A1 (Rt5.832min) 和214A2 (Rt6.469min) 的单一对映异构体:

[1131] 柱: CHIRAL PAK IA4.6X250mm, 5μ

[1132] 柱ID: ANL_CHIRAL IA_110

[1133] 流动相: A=正己烷, C=乙醇; 等梯度: 60:40; 流速: 1.0mL/min

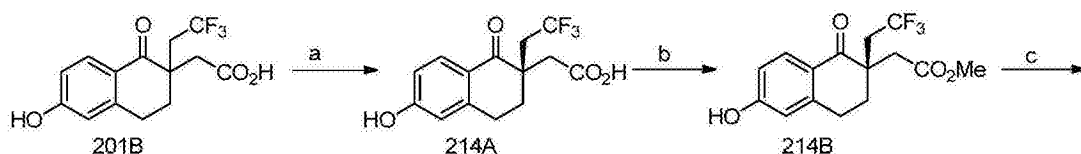
[1134] 2-(6-(4-(3-(3-氯苯基)脲基)苯基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (214):



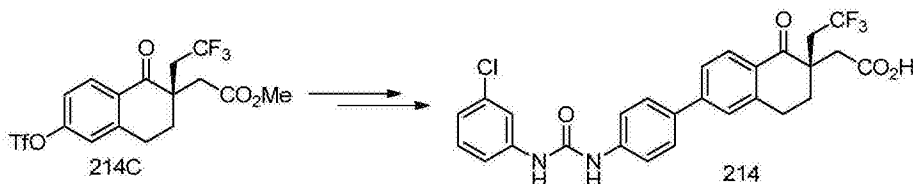
[1136] 手性:对映异构体-1

[1137] 将氢氧化锂(0.131g,3.13mmol)加入到实施例214A1的产物(0.35g,0.626mmol)于10mL的THF-水(4:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2NHCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.22g,65%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.8(bs,1H),9.8(bs,2H),7.95(d,J=8Hz,1H),7.75(m,1H),7.7-7.5(m,6H),7.36-7.26(m,2H),7.0(d,J=7.2Hz,1H),3.16-2.96(m,3H),2.95-2.78(m,2H),2.54(m,1H),2.46(m,1H),2.16-2.12(m,1H);ESI-MS m/z:495(M-H)⁻;HPLC纯度:95%。

[1138] 实施例214的替代合成:



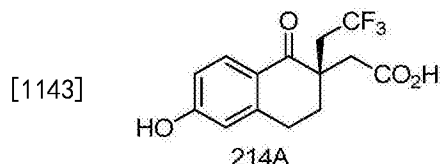
[1139]



[1140] 试剂和条件:a) 辛可尼丁,IPA-H₂O,80℃-RT,24h,然后5N HCl,RT;b) H₂SO₄,MeOH,70℃,12h;c) Tf₂O,CH₂Cl₂,Et₃N,RT,1h。

[1141] 操作:

[1142] (S)-2-(6-羟基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:



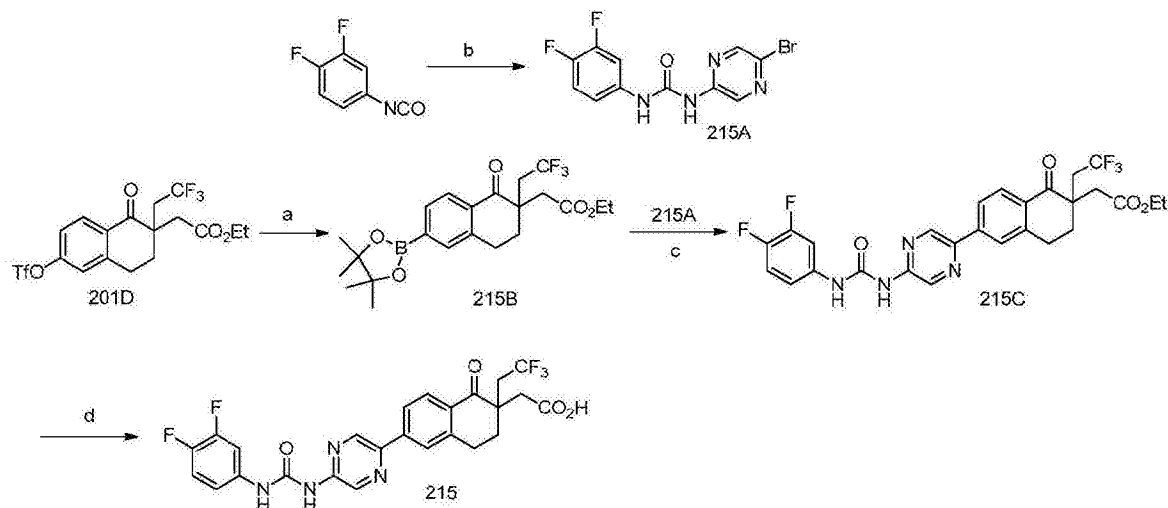
[1143]

[1144] 将辛可尼丁(0.97g,3.31mmol)加入到实施例201B的产物(1g,3.31mmol)于异丙醇(9mL)和水(3mL)中的溶液中,并将反应混合物加热至80℃,保持4h。将得到的溶液在室温搅拌16h,过滤盐并用异丙醇(2mL)和水(2mL)的混合物洗涤。将该盐溶于5N HCl(5mL)中,用乙酸乙酯(25mL)萃取,干燥并浓缩,得到标题化合物的白色固体(0.18g,18%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.2(bs,1H),10.4(s,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),6.74(dd,J₁=2.1Hz,J₂=8.1Hz,1H),6.64(s,1H),3.05-2.80(m,3H),2.75-2.60(m,2H),2.45(m,1H),2.35(m,1H),2.15-2.0(m,1H)。

[1145] 可使用实施例-201和214所述类似的操作,从手性214A化合物合成化合物214B、214C和214。

[1146] 实施例-215

[1147]

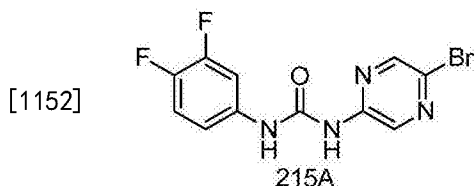


[1148] 试剂和条件: e) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, KOAc , 二噁烷, 100°C , 5h; b) 2-氨基-4-溴吡嗪, Et_3N , 甲苯, 120°C , 12h; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; d) LiOH , $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, RT, 12h。

[1149] 操作:

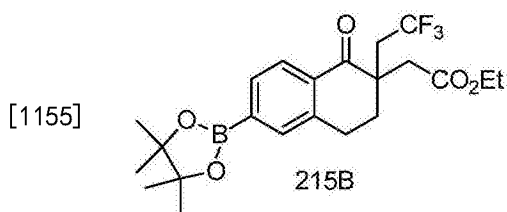
[1150] 2-(6-(5-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[1151] 1-(5-溴吡嗪-2-基)-3-(3,4-二氟苯基)脲 (215A):



[1153] 将3,4-二氟苯基异氰酸酯 (8.8g, 56.9mmol) 加入到2-氨基-4-溴吡嗪 (9g, 51.72mmol) 和三乙胺 (3.98mL, 28.4mmol) 于甲苯 (100mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在 120°C 搅拌 12hr。在减压下除去溶剂, 残留物通过快速色谱经 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱而纯化, 得到标题化合物的固体 (10g, 59%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.93 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H)。

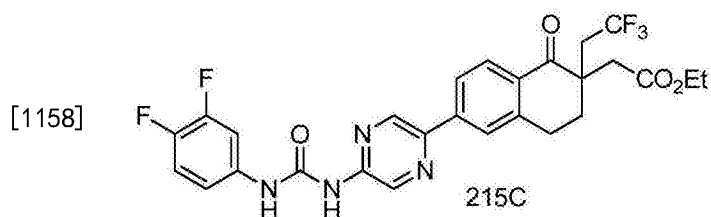
[1154] 2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (215B):



[1156] 在氩气氛下, 将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.58g, 0.71mmol) 加入到实施例 201D (6.6g, 14.27mmol) 于 50mL 的 1,4-二噁烷中的溶液中, 然后加入乙酸钾 (4.19g, 42.85mmol)

和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (3.62g, 14.27mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流5hr,冷却至室温并通过硅藻土床过滤。将滤液在减压下浓缩,残留物通过快速色谱使用10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的粘稠液体 (5.6g,89%):¹H NMR (400MHz,CDCl₃):δ8.02 (d,J=7.6Hz,1H),7.75 (d,J=7.6Hz,1H),7.70 (s,1H),4.14-4.09 (q,J=7.2Hz,2H),3.06-3.03 (m,2H),2.89-2.82 (m,2H),2.63-2.56 (m,2H),2.42-2.29 (m,2H),1.35-1.31 (m,3H),1.24-1.19 (m,12H)。

[1157] 2-(6-(5-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (215C):



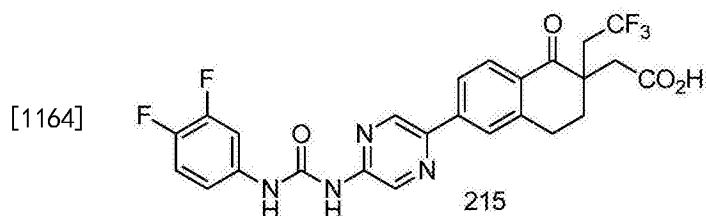
[1159] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (0.3g,0.26mmol) 加入到实施例215B (2.3g,3.22mmol) 于60mL的1,4-二氧六环-H₂O (5:1) 混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯 (5.11g,15.67mmol) 和化合物215A (2.063g,6.27mmol)。将反应混合物除气30min。将反应混合物回流16h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。产物通过快速色谱使用18%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体 (1g,32%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ9.82 (s,1H),9.75 (s,1H),9.16 (d,J=1.5Hz,1H),9.03 (d,J=1.5Hz,1H),8.10-7.95 (m,3H),7.78-7.68 (m,1H),7.48-7.35 (m,1H),7.26-7.18 (m,1H),4.08-3.98 (q,J=7.2Hz,2H),3.26-3.10 (m,2H),3.08-2.85 (m,2H),2.80-2.64 (m,2H),2.48-2.36 (m,1H),2.28-2.15 (m,1H),1.14 (t,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS m/z=563 (M+1)。

[1160] 化合物215C为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物,通过手性柱使用以下制备条件分离获得215C1 (Rt9.394min) 和215C2 (Rt12.342min) 的单一对映异构体:

[1161] 柱:CHIRAL PAK IA4.6X250mm,5μ

[1162] 流动相:A=正己烷,C=异丙醇;等梯度:70:30;流速:1.0mL/min

[1163] 2-(6-(5-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (215):

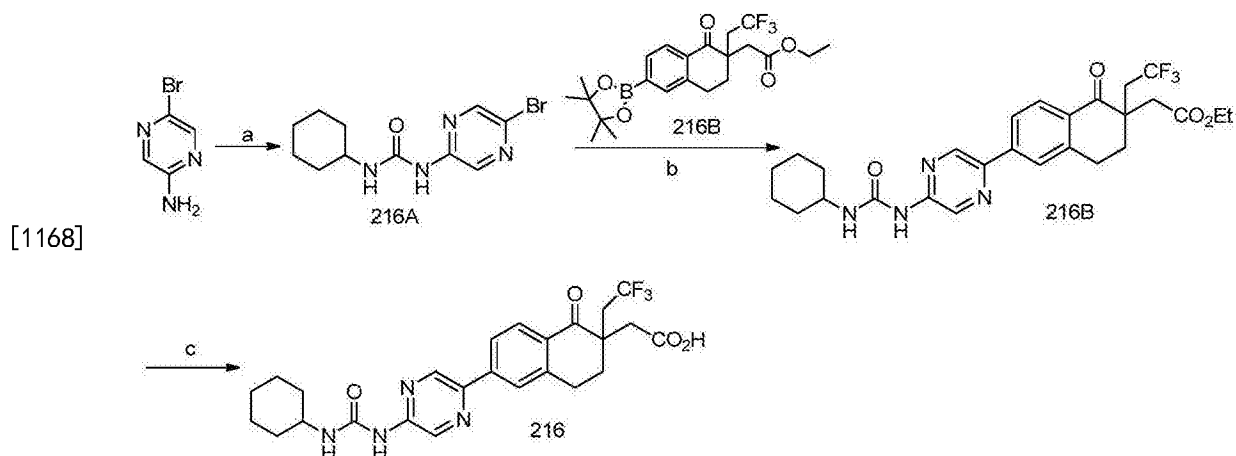


[1165] 手性:对映异构体-1

[1166] 将氢氧化锂 (0.075g,3.11mmol) 加入到实施例215C的产物 (0.35g,0.62mmol) 于30mL乙醇-水 (5:1) 混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入2N HCl水溶液使水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体 (0.255g,76%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ12.42 (bs,1H),9.83 (s,1H),9.77 (s,1H),9.16

(d, J=1.2Hz, 1H), 9.02 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.1-7.94 (m, 3H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H)。ESI-MS $m/z=535 \{ (M+H)^+ \}$ 。HPLC纯度:98.87%。

[1167] 实施例-216

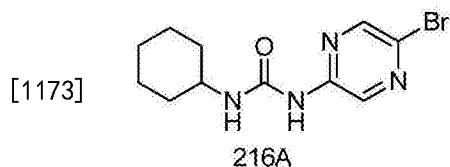


[1169] 试剂和条件: a) 环己基异氰酸酯, Et_3N , 甲苯, 120°C , 12h; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 80°C , 5h; c) LiOH , 二噁烷- H_2O , RT, 12h。

[1170] 操作:

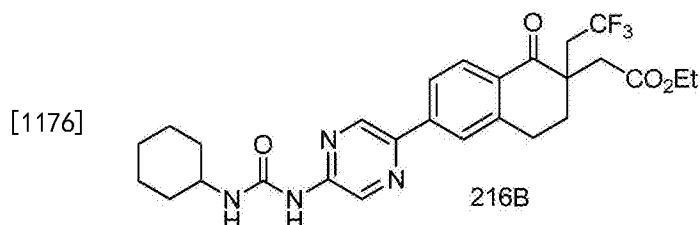
[1171] 2-(6-(5-(3-环己基脒基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[1172] 1-(5-溴吡嗪-2-基)-3-环己基脒 (216A):



[1174] 将异氰酸环己酯 (2.158g, 17.24mmol) 加入到2-氨基-4-溴吡嗪 (3g, 17.24mmol) 和三乙胺 (1mL, 7.17mmol) 于20mL甲苯中的溶液中并在 120°C 搅拌5h。在减压下蒸发溶剂并通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到标题化合物的固体 (1.60g, 31%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.6 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.2 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.49-1.13 (m, 5H)。

[1175] 2-(6-(5-(3-环己基脒基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯 (216B):



[1177] 在氩气氛下, 将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.07g, 0.06mmol) 加入到实施例216A (1.50g, 5.01mmol) 于15mL的1,4-二噁烷- H_2O (3:1) 混合物中的溶液中, 然后加入碳酸铯 (4.90g, 15.04mmol)

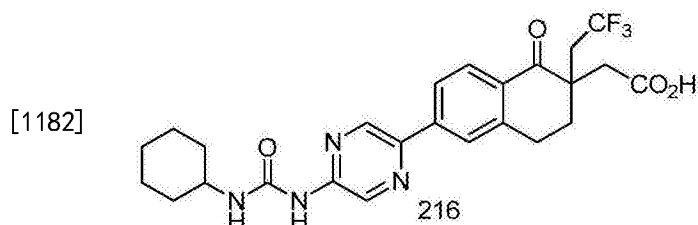
和实施例216B (2.2g, 5.01mmol)。将反应混合物除气5min。将反应混合物回流5hr,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。产物通过快速色谱使用30%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.88g, 33%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.8 (bs, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.9-7.85 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.13 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.9-2.85 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 3H), 1.4-1.2 (m, 8H)。

[1178] 化合物216B (0.88g) 为具有1:1对映异构体比例的外消旋混合物,通过手性柱使用以下条件分离获得216B1 (Rt11.1min) 和216B2 (Rt15.1min) 的单一对映异构体:

[1179] 柱: CHIRALpak IA (4.6X250mm) 5μ

[1180] 流动相D=正己烷 (0.1%TFA) B=IPA; 等梯度:D:B=80:20; 流速:1.0mL/min

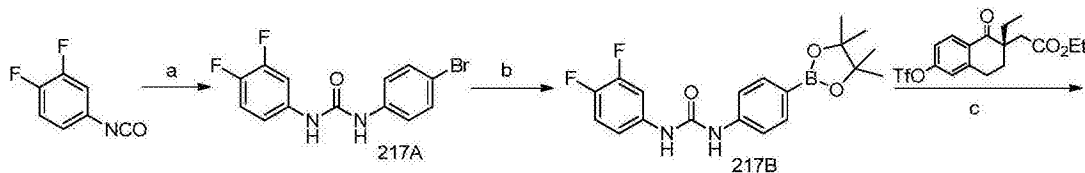
[1181] 2-(6-(5-(3-环己基脲基)吡嗪-2-基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸 (216):



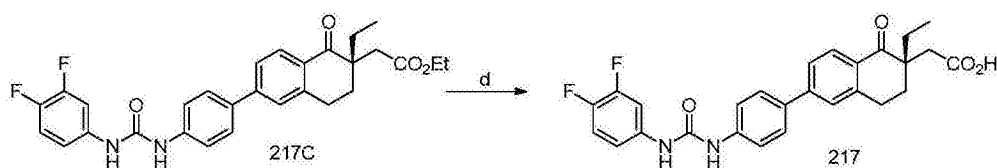
[1183] 手性: 对映异构体-1

[1184] 将LiOH (40.5mg, 1.69mmol) 加入到实施例216B1 (300mg, 0.563mmol) 的7mL的1,4-二噁烷-H₂O (3:1) 混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌12hr。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入饱和柠檬酸溶液将水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的白色固体(0.220g, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.4 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.16-2.69 (m, 5H), 2.5-2.37 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.65-1.5 (m, 3H), 1.39-1.2 (m, 5H); LCMS m/z=505 (M+H)⁺; HPLC纯度=97.8%。

[1185] 实施例-217



[1186]



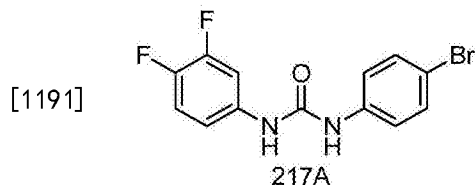
[1187] 试剂和条件: a) 4-溴苯胺, THF, RT, 12h; b) PdCl₂ (dppf), 联硼酸频那醇酯, KOAc,

DMF, 85°C, 6h; c) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 80°C, 12h; d) LiOH, 二噁烷-H₂O, RT, 12h。

[1188] 操作:

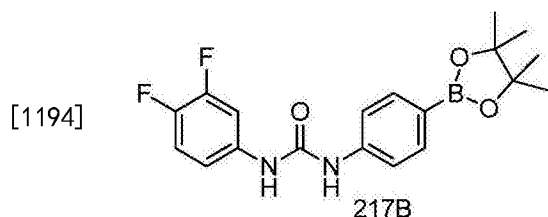
[1189] (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸:

[1190] 1-(4-溴苯基)-3-(3,4-二氟苯基)脲(217A):



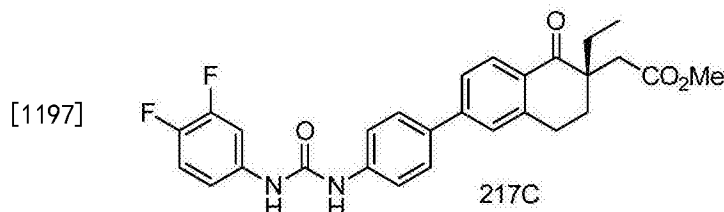
[1192] 将3,4-二氟苯基异氰酸酯(0.74g, 4.8mmol)加入到4-溴苯胺(0.75g, 4.36mmol)于THF(20mL)中的溶液中并在室温搅拌2hr。在减压下除去溶剂并用氯仿(60mL)研磨残留物,得到标题化合物的固体(0.6g, 42%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.9(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.47-7.41(m, 4H), 7.39(m, 1H), 7.2(m, 1H)。

[1193] 1-(3,4-二氟苯基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)脲(217B):



[1195] 将PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(0.125g, 0.153mmol)加入到实施例217A(1.0g, 3.06mmol)于15mL DMF中的溶液中,然后加入乙酸钾(0.6g, 6.11mmol)和4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.932g, 3.67mmol),并使用氩气将溶液除气30min。将反应混合物在85°C搅拌6h,然后在减压下浓缩。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机层,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。产物通过快速色谱使用15%乙酸乙酯的DCM溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.6g, 52%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.9(m, 2H), 7.7(m, 1H), 7.63-7.59(m, 2H), 7.5-7.42(m, 2H), 7.4-7.3(m, 1H), 7.1(m, 1H), 1.3(s, 12H)。ESI-MS m/z=375(M+H)⁺。

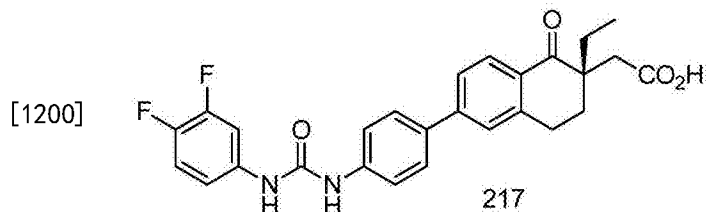
[1196] (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸甲酯(217C):



[1198] 在氩气氛下,将Pd(PPh₃)₄(0.018g, 0.015mmol)加入到(S)-2-(2-乙基-1-氧代-6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸乙酯(129C, 0.3g, 0.761mmol)于10mL的1,4-二噁烷-H₂O(4:1)混合物中的溶液中,然后加入碳酸铯(0.74g, 2.28mmol)和实施例

217B (0.313g, 0.837mmol)。将反应混合物除气30min。将反应混合物回流12h,并在减压下除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机层,经Na₂SO₄干燥。过滤并在减压下浓缩。产物通过快速色谱使用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到标题化合物的固体(0.15g, 40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.08–6.97 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (d, J=16Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.5 (d, J=16Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.79–1.6 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H); ESI-MS m/z=493 (M+H)⁺。

[1199] (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-二氟苯基)脲基)苯基)-2-乙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酸(217):

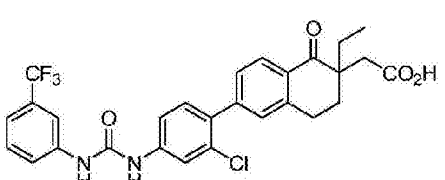
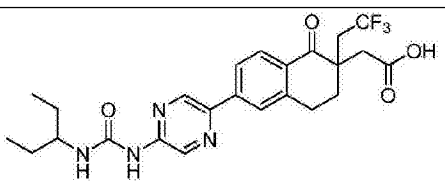


[1201] 手性

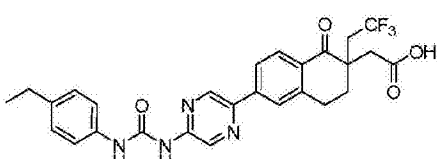
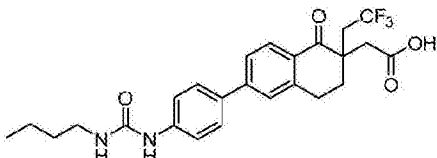
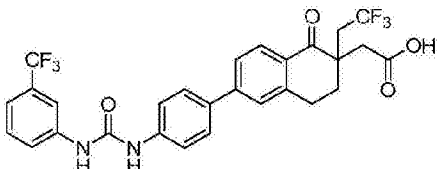
[1202] 将LiOH(17.9mg, 0.426mmol)加入到实施例217C(70mg, 0.142mmol)于5mL的1,4-二噁烷-H₂O(4:1)混合物中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌12hr。在真空下除去溶剂后,将残留物溶于水并用乙酸乙酯洗涤。加入饱和柠檬酸溶液将水层酸化直至达到pH2。将得到的溶液冷却至0℃,通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到标题化合物的淡黄色固体(0.035g, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.05 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.92 (d, J=8Hz, 1H), 7.7–7.65 (m, 3H), 7.63–7.56 (m, 4H), 7.35 (q, J=8Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.8 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.4 (d, J=16Hz, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS m/z=479 (M+H)⁺; 纯度=95%。

[1203] 通过与实施例190和212–217所述类似的操作,使用适当的起始原料制备实施例218–230。本文使用的所需硼酸(及其适当官能团保护的形式)可以购买(如果市售可得)、如文献中所述或通过本领域技术人员已知的其常规修饰合成或通过本领域技术人员已知的替代操作合成。

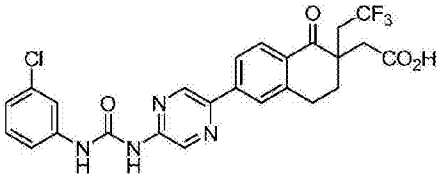
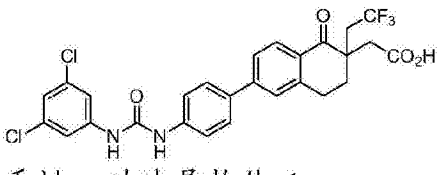
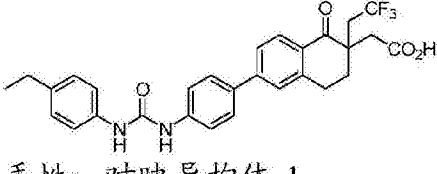
[1204]

实施例	结构	分析数据	(M+H) ⁺
218	 手性：对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.1 (bs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 5H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 545 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。
219		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H),	ESI-MS <i>m/z</i> : 493 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯

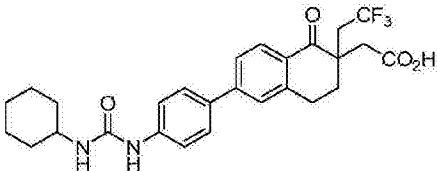
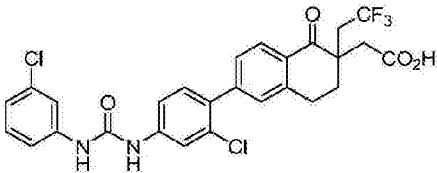
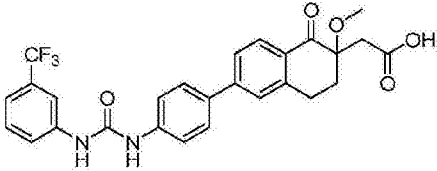
[1205]

	手性: 对映异构体-1	8.04-7.95 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.15-2.96 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.6-1.35 (m, 4H), 0.9 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H)。	度: 99%。
220	 手性: 对映异构体-1	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.4 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.2-2.7 (m, 6H), 2.6-2.50 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。	ESI-MS m/z : 525 (M-H) $^-$; HPLC 纯度: 98%。
221	 手性: 对映异构体-1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.4 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.5 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.44 (bs, 1H), 3.12-2.9 (m, 5H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.5-2.4 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.45 -1.25 (m, 4H), 0.9 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	ESI-MS m/z : 477 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 95%。
222	 手性: 对映异构体-1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.4 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 7H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H),	ESI-MS m/z : 565 (M+H) $^+$; HPLC 纯度: 98%。

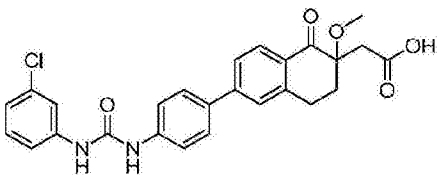
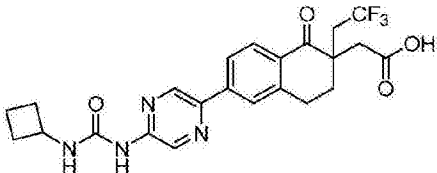
[1206]

		3.2-2.65 (m, 5H), 2.6-2.44 (m, 2H), 2.18 (m, 1H)。	
223	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.12-7.96 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.1 (m, 1H), 3.24-2.92 (m, 3H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.8-2.65 (m, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 531 (M-H) ⁻ ; HPLC 纯度: 99%
224	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.5 (m, 8H), 7.16 (s, 1H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 565 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。
225	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.3 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.71-7.57 (m, 6H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.2-2.92 (m, 3H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 525 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。

[1207]

226	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 8.5 (bs, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 3H), 2.85-2.6 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.12 (m, 5H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 503 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%.
227	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 565 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%.
228	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.48 (m, 8H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 2.42-2.38 (m, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 512 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 98%.

[1208]

229	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.56 (m, 7H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 479 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%。
230	 手性: 对映异构体-1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (bs, 1H), 9.51 (bs, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.18-2.90 (m, 3H), 2.85-2.6 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 477 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 98%。

[1209] 生物测定

[1210] 体外人DGAT1活性的抑制

[1211] 使用杆状病毒 (baculovirus) 表达系统在Sf9昆虫细胞中表达人DGAT1。制备微粒体并用作体外抑制试验的酶,其以分别测量辅酶A或三癸酸甘油酯产物的生成的两种形式中的任一种。在21-23℃进行所有步骤。在产物形成与反应时间呈线性的条件下收集测试化合物的DGAT1抑制的所有数据。

[1212] 对于CoA产物形成的抑制,在100%DMSO中制备测试化合物,稀释100倍至测定缓冲液中并将10μL加入到96孔半区域板 (Greiner675076) 中。加入等体积 (10uL) 的3X酶缓冲液,并将该组分进行30分钟预反应孵育以使得酶和测试化合物达到结合平衡。3X酶混合物含有30μM的{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸用于完全抑制对照孔。在测试化合物和酶的预反应孵育中,在含有二癸酸甘油酯下进行某些测定。在加入10μL的3X底物溶液后启动DGAT反应 (30μL)。最终反应条件由20mM的HEPES pH7.5、2mM的MgCl₂、1mM的CHAPS、50μM二癸酸甘油酯、3μM癸酰基-CoA、1μg/mL微粒体蛋白质和1%DMSO组成。60分钟反应孵育后,停止反应并用30μL含10μM的{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸和50μM的7-二乙基氨基-3-(4'-马来酰亚胺苯基)-4-甲基香豆素 (CPM) 的缓冲液衍生CoA产物。在加入最终溶液

约30分钟后,使用Envision读数器在Ex405nm/Em480nm处读取荧光。用含有DMSO或10 μ M的{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的对照品将抑制标准化。使用GraphPad Prism的S形剂量反应确定IC₅₀。

[1213] 对于甘油三酯产物形成的抑制,在白色Polyplate-384 (PerkinElmer6007300) 中运行11 μ L反应,并从5 μ L的2.2X酶和1 μ L含测试化合物或对照化合物、{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的100%DMSO的30分钟预反应孵育开始。在测试化合物和酶的预反应孵育中,在含有二癸酸甘油酯下进行某些测定。在30分钟预反应孵育后,通过加入5 μ L的2.2X底物启动反应。最终反应条件由50mM的HEPES pH7.5、2mM的MgCl₂、1mM的CHAPS、25 μ M二癸酸甘油酯、0.5 μ M癸酰基-CoA、0.3nCi/ μ L的 [¹⁴C]-癸酰基-CoA或0.5nCi/ μ L的 [³H]-癸酰基-CoA、0.05-4 μ g/mL微粒体蛋白质和1%DMSO组成。60分钟反应孵育后,用40 μ L的45%异丙醇和50mM碳酸钠的水溶液停止反应并混合。通过加入30 μ L的Microscint-E (Perkin Elmer) 并孵育2小时(密封)完成三癸酸甘油酯产物的提取。在Microbeta微板读数器上读取平板。将抑制标准化至含有DMSO或10 μ M的{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的对照品。使用GraphPad Prism的S形剂量反应确定IC₅₀。

[1214] 生物数据

[1215] 在一种或多种上述DGAT测定中检测本发明例示的化合物,并发现DGAT1抑制剂的IC₅₀<10 μ M或在10 μ M时%抑制>50。人DGAT1荧光(CPM)测定所检测的一些具体实施例的数据如下所列。

[1216]

实施例号	hDGAT IC ₅₀ (nM)	实施例号	hDGAT IC ₅₀ (nM)	实施例号	hDGAT IC ₅₀ (nM)
1	1880.0	143	11.2	219	5955.0
20	586.0	144	5.8	220	0.3
40	357.0	154	47.8	223	0.7
42	60.0	164	4.5	224	2.8
47	180.5	173	10.8	225	1.2
68	503.0	182	48.0	226	6.1
69	113.6	185	32.0	228	6.9
76	112.0	190	67.6	229	5.2
79	35.4	192	10.6	230	27.5
81	18.8	197	2.3		
90	12.0	198	55.0		
109	14.2	201	2.6		
115	2.9	202	6.5		
116	18	205	3.5		
129	3.1	212	32.8		
130	138.3	213	5.9		
131	2.5	214	0.6		
139	10.8	215	1.8		
140	31.8	216	2.7		
141	9.4	218	7.4		